INHIBIDORES DE TRANSGLUTAMINASA 2 (TG2)

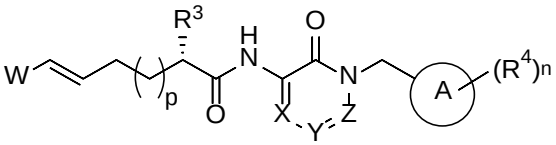
ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0001] La transglutaminasa 2 (TG2) es un miembro de la familia de enzimas transglutaminasas humanas, que se expresa abundantemente en diversos tejidos y se encuentra en localizaciones tanto intra- como extra-celulares. Posee la actividad catalitica de entrecruzamiento de cadenas laterales de glutamina sobre péptidos o proteínas sustrato con aminas de molécula pequeña biogénicas o unidas a proteínas, que está sujeta a una regulación post-traduccional compleja. La TG2 ha sido implicada en la patogénesis de una amplia gama de enfermedades humanas, particularmente trastornos inflamatorios.

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

[0002] Se describen en la presente memoria inhibidores de transglutaminasa 2 (TG2). También se describen métodos para sintetizar tales inhibidores de TG2 y métodos para la utilización de tales inhibidores de TG2 en el tratamiento de enfermedades en donde la inhibición de TG2 proporciona un beneficio terapéutico al paciente que tiene la enfermedad. Adicionalmente se describen formulaciones farmacéuticas que incluyen un inhibidor de TG2.

[0003] En otro aspecto es un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (Q):



Fórmula (Q);

en donde:

A es un heteroarilo bicíclico de 9 miembros;

X, Y, y Z se seleccionan entre $=C(R^{11})-$ y $=N-$, en donde al menos dos de X, Y, y Z son $=C(R^{11})-$;

W es $-C(O)NR^1R^2$ o $-S(O)_2R^{12}$;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, y -alquil(C_1-C_6)-OH; o R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6;

R^3 se selecciona entre $-N(H)C(O)OR^5$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-N(H)C(O)NR^6R^7$, y $-N(H)C(O)R^8$;

cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, -CN, $-OR^9$, $-SR^9$, $-N(R^{10})_2$, $-S(O)R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-NHS(O)_2R^9$, $-S(O)_2N(R^{10})_2$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-OC(O)R^9$,

-C(O)N(R^{10})$_2$, -OC(O)N(R^{10})$_2$, -NR^{10}C(O)N(R^{10})$_2$, -NR^{10}C(O)R^9, -NR^{10}C(O)OR^9, alquilo C_1-C_{10}, alquil(C_1-C_{10})-OH, alquil(C_1-C_{10})-OR^9, alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, haloalquilo C_1-C_{10}, haloalquil(C_1-C_{10})-OH, haloalquenilo C_2-C_{10}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, -alquil(C_1-C_6)-cicloalquenilo C_3-C_{12}, -alquenil(C_2-C_6)-cicloalquenilo C_3-C_{12}, fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, -alquenil(C_2-C_6)-fenilo, heterocicloalquilo C_2-C_9, y heteroarilo C_2-C_9, en donde fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, -alquenil(C_2-C_6)-fenilo, heterocicloalquilo C_2-C_9, y heteroarilo C_2-C_9 están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6;

R^5 se selecciona entre alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-OH, -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-O-C(O)alquilo C_1-C_6, heterocicloalquilo C_2-C_9, -alquil(C_1-C_6)-heterocicloalquilo C_2-C_9, fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, y heteroarilo C_2-C_9, en donde heterocicloalquilo C_2-C_9, -alquil(C_1-C_6)-heterocicloalquilo C_2-C_9, fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, y heteroarilo C_2-C_9 están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6;

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-OH, -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6, y -alquil(C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$; o R^6 y R^7, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6;

R^8 se selecciona entre alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-OH, -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, fenilo, heterocicloalquilo C_2-C_9, y heteroarilo C_2-C_9, en donde cicloalquilo C_3-C_6, fenilo, heterocicloalquilo C_2-C_9, y heteroarilo C_2-C_9 están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6;

cada R^9 se selecciona independientemente entre alquilo C_1-C_{10}, haloalquilo C_1-C_{10}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, -alquil(C_1-C_6)-cicloalquenilo C_3-C_{12}, fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, y heteroarilo C_2-C_9, en donde fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, y heteroarilo C_2-C_9 están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6;

cada R^{10} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_1-C_{10}, haloalquilo C_1-C_{10}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, -alquil(C_1-C_6)-cicloalquenilo C_3-C_{12}, fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, y heteroarilo C_2-C_9, en donde fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, y heteroarilo C_2-C_9 están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6;

cada R^{11} se selecciona independientemente entre H, halógeno, alquilo C_1-C_6, y haloalquilo C_1-C_6;

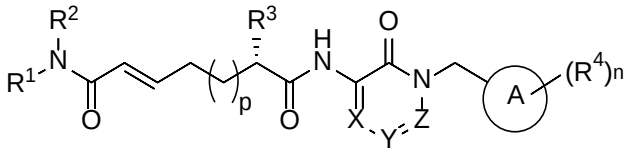
R^{12} es alquilo C_1-C_6;

n es 0, 1, 2, 3, o 4; y

p es 0, 1, o 2;

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

[0004] En un aspecto es un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (I):



Fórmula (I);

en donde:

A es un heteroarilo bicíclico de 9 miembros;

X, Y, y Z se seleccionan entre =C(R^{11})- y =N-, en donde al menos dos de X, Y, y Z son =C(R^{11})-;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre H y alquilo opcionalmente sustituido; o R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;

R^3 es -N(H)C(O)OR^5, -OC(O)NR^6R^7, -N(H)C(O)NR^6R^7, o -N(H)C(O)R^8;

cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, -CN, -OR^9, -SR^9, -N(R^{10})$_2$, -S(O)R^9, -S(O)$_2R^9$, -NHS(O)$_2R^9$, -S(O)$_2$N(R^{10})$_2$, -C(O)R^9, -C(O)OR^9, -OC(O)R^9, -C(O)N(R^{10})$_2$, -OC(O)N(R^{10})$_2$, -NR^{10}C(O)N(R^{10})$_2$, -NR^{10}C(O)R^9, -NR^{10}C(O)OR^9, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^5 se selecciona entre alquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre H y alquilo opcionalmente sustituido; o R^6 y R^7, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;

R^8 se selecciona entre alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R^9 se selecciona independientemente entre alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R^{10} se selecciona independientemente entre H, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

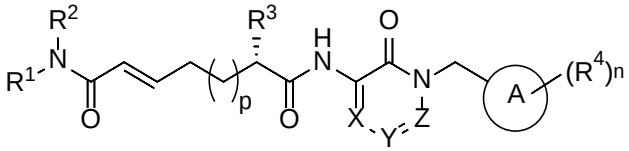
cada R^{11} se selecciona independientemente entre H, halógeno, y alquilo opcionalmente sustituido;

n es 0, 1, 2, 3, o 4; y

p es 0, 1, o 2;

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

[0005] En otro aspecto es un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (II):



Fórmula (II);

en donde:

A es un heteroarilo bicíclico de 9 miembros;

X, Y, y Z se seleccionan entre $=C(R^{11})-$ y $=N-$, en donde al menos dos de X, Y, y Z son $=C(R^{11})-$;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, y -alquil(C_1-C_6)-OH; o R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6;

R^3 se selecciona entre $-N(H)C(O)OR^5$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-N(H)C(O)NR^6R^7$, y $-N(H)C(O)R^8$;

cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, -CN, $-OR^9$, $-SR^9$, $-N(R^{10})_2$, $-S(O)R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-NHS(O)_2R^9$, $-S(O)_2N(R^{10})_2$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-OC(O)R^9$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(O)R^9$, $-NR^{10}C(O)OR^9$, alquilo C_1-C_{10}, alquil(C_1-C_{10})-OH, alquil(C_1-C_{10})-OR^9, alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, haloalquilo C_1-C_{10}, haloalquil(C_1-C_{10})-OH, haloalquenilo C_2-C_{10}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, -alquil(C_1-C_6)-cicloalquenilo C_3-C_{12}, -alquenil(C_2-C_6)-cicloalquenilo C_3-C_{12}, fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, -alquenil(C_2-C_6)-fenilo, heterocicloalquilo C_2-C_9, y heteroarilo C_2-C_9, en donde fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, -alquenil(C_2-C_6)-fenilo, heterocicloalquilo C_2-

C_9, y heteroarilo C_2-C_9 están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6;

R^5 se selecciona entre alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-OH, -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-O-C(O)alquilo C_1-C_6, heterocicloalquilo C_2-C_9, -alquil(C_1-C_6)-heterocicloalquilo C_2-C_9, fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, y heteroarilo C_2-C_9, en donde heterocicloalquilo C_2-C_9, -alquil(C_1-C_6)-heterocicloalquilo C_2-C_9, fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, y heteroarilo C_2-C_9 están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6;

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-OH, -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6, y -alquil(C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$; o R^6 y R^7, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6;

R^8 se selecciona entre alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-OH, -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, fenilo, heterocicloalquilo C_2-C_9, y heteroarilo C_2-C_9, en donde cicloalquilo C_3-C_6, fenilo, heterocicloalquilo C_2-C_9, y heteroarilo C_2-C_9 están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6;

cada R^9 se selecciona independientemente entre alquilo C_1-C_{10}, haloalquilo C_1-C_{10}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, -alquil(C_1-C_6)-cicloalquenilo C_3-C_{12}, fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, y heteroarilo C_2-C_9, en donde fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, y heteroarilo C_2-C_9 están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6;

cada R^{10} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_1-C_{10}, haloalquilo C_1-C_{10}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, -alquil(C_1-C_6)-cicloalquenilo C_3-C_{12}, fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, y heteroarilo C_2-C_9, en donde fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, y heteroarilo C_2-C_9 están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6;

cada R^{11} se selecciona independientemente entre H, halógeno, alquilo C_1-C_6, y haloalquilo C_1-C_6;

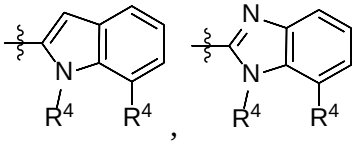
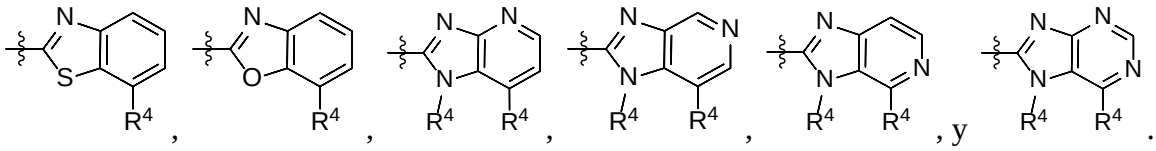
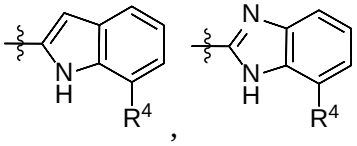
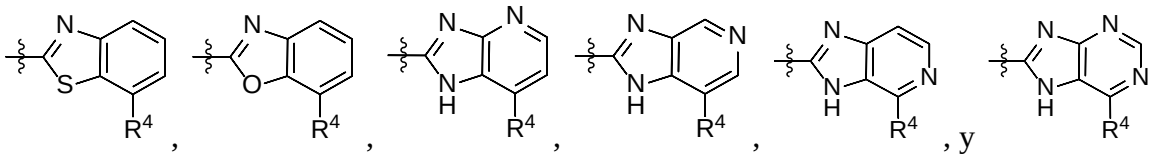
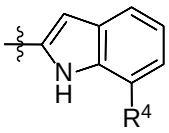
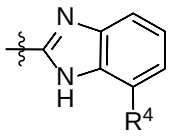
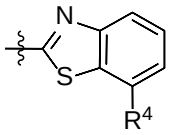
n es 0, 1, 2, 3, o 4; y

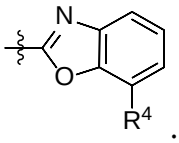
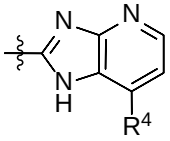
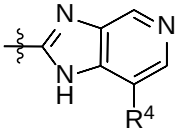
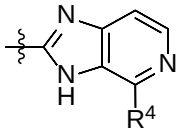
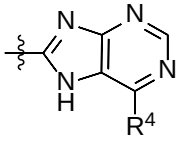
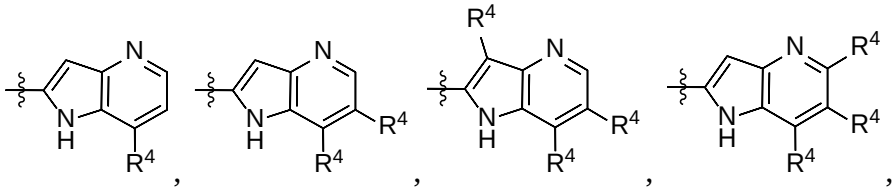
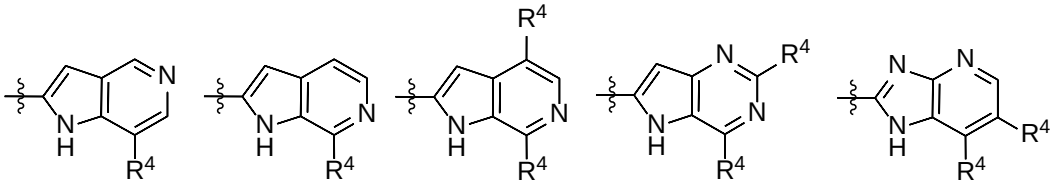
p es 0, 1, o 2;

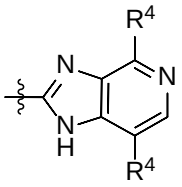
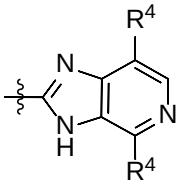
o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

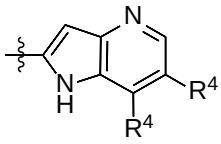
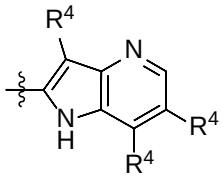
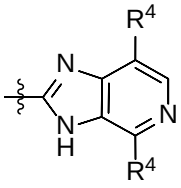
[0006] En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2 son cada uno H. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2 son cada uno alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2 son cada uno -CH_3. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros no sustituido. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)OR^5. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^5 se selecciona entre alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-OH, alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-O-C(O)alquilo C_1-C_6, heterocicloalquilo C_2-C_9, -alquil(C_1-C_6)-heterocicloalquilo C_2-C_9, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, y heteroarilo C_2-C_9. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^5 se selecciona entre alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-OH, -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-heterocicloalquilo C_2-C_9, y -alquil(C_1-C_6)-fenilo. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^5 es alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^5 es -CH_3. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^5 es -alquil(C_1-C_6)-OH. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^5 es -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^5 es -alquil(C_1-C_6)-heterocicloalquilo C_2-C_9. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^5 es -alquil(C_1-C_6)-fenilo. En algunas realizaciones es un compuesto de

Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^5 es -CH_2-fenilo. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -OC(O)NR^6R^7. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)NR^6R^7. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-OH, -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6, y -alquil(C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6, y -alquil(C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^6 y R^7 son cada uno -CH_3. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)R^8. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^8 es -alquil(C_1-C_6)-OH. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^8 es -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^8 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^8 es heteroarilo C_2-C_9 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, -OR^9, -C(O)OR^9, -C(O)-alquilo C_1-C_{10}, alquilo C_1-C_{10}, alquil(C_1-C_{10})-OH, alquenilo C_2-C_{10}, haloalquilo C_1-C_{10}, haloalquil(C_1-C_{10})-OH, haloalquenilo C_2-C_{10}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, -alquil(C_1-C_6)-cicloalquenilo C_3-C_{12}, fenilo, y -alquil(C_1-C_6)-fenilo, en donde fenilo y -alquil(C_1-C_6)-fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde

cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, $-OR^9$, $-C(O)OR^9$, alquilo C_1-C_{10}, alquil(C_1-C_{10})-OH, haloalquilo C_1-C_{10}, -alquil(C_1-C_6)-cicloalquenilo C_3-C_{12}, y -alquil(C_1-C_6)-fenilo, en donde -alquil(C_1-C_6)-fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^9 se selecciona independientemente entre alquilo C_1-C_{10}, haloalquilo C_1-C_{10}, -alquil(C_1-C_6)-cicloalquenilo C_3-C_{12}, fenilo, y -alquil(C_1-C_6)-fenilo, en donde fenilo y -alquil(C_1-C_6)-fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A se selecciona entre  ,  , y . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A se selecciona entre  ,  , y . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o

una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^4 es alquilo C_1-C_{10}. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^4 es haloalquilo C_1-C_{10}. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^4 es $-OR^9$. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^4 es $-OR^9$ y R^9 es -alquil(C_1-C_6)-fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A se selecciona entre  ,  .

. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_{10}. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde p es 0. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde p es 1. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde p es 2. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde X, Y, y Z son cada uno =C(R^{11})-. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde X es =N-, Y es =C(R^{11})-, y Z es =C(R^{11})-. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde X es =C(R^{11})-, Y es =C(R^{11})-, y Z es =N-. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde X es =C(R^{11})-, Y es =N-, y Z es =C(R^{11})-. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^{11} es H. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente

aceptables, en donde X es =C(H)-, Y es =C(H)-, y Z es =C(Cl)-. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde X es =C(H)-, Y es =C(H)-, y Z es $=C(CH_3)-$.

[0007] En otro aspecto, en la presente memoria se describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0008] En otro aspecto es un método para tratar una enfermedad o trastorno mediado por transglutaminasa 2 en un paciente que lo necesite que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0009] Otro aspecto de esta invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o trastorno mediado por transglutaminasa 2 en un paciente que lo necesite, en donde la enfermedad o trastorno es enfermedad celíaca, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad ocular, o fibrosis.

[0010] En otro aspecto es un método para tratar el cáncer en un paciente que lo necesite que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, o la composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables .

[0011] En la presente memoria también se describe un método para tratar la enfermedad celíaca en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, es un método para tratar la fibrosis renal en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

[0012] En la presente memoria también se describe un método para tratar una enfermedad neurodegenerativa en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones es un método para tratar una enfermedad neurodegenerativa en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde la enfermedad

neurodegenerativa se selecciona entre enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, y enfermedad de Alzheimer.

[0013] En algunas realizaciones, es un método para tratar una enfermedad ocular en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones es un método para tratar una enfermedad ocular en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde la enfermedad ocular se selecciona entre degeneración macular, glaucoma, cataratas, y uveitis.

[0014] En algunas realizaciones, es un método para tratar el cáncer en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones es un método para tratar el cáncer en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde el cáncer se selecciona entre melanoma, glioblastoma, meningioma, cáncer de páncreas, carcinoma de células renales, y cáncer de mama.

[0015] En algunas realizaciones, es un método para tratar la fibrosis en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

[0016] En algunas realizaciones, es un método para tratar la fibrosis renal en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

[0017] En algunas realizaciones, es un método para tratar la fibrosis idiopática pulmonar en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

[0018] En algunas realizaciones, es un método para tratar la fibrosis hepática en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

[0019] En la presente memoria también se describe un método para reducir la activación de la transglutaminasa 2 (TG2) en un individuo que comprende administrar al individuo un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en una dosis eficaz para proporcionar una reducción de la actividad TG2.

[0020] En otro aspecto es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en terapia.

[0021] En otro aspecto es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de una enfermedad celíaca, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad ocular, o fibrosis.

[0022] En otro aspecto es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de una enfermedad celíaca.

[0023] En otro aspecto es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa.

[0024] En otro aspecto es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa, en donde la enfermedad neurodegenerativa se selecciona entre enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, y enfermedad de Alzheimer

[0025] En otro aspecto es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de una enfermedad ocular.

[0026] En otro aspecto es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de una enfermedad ocular, en donde la enfermedad ocular se selecciona entre degeneración macular, glaucoma, cataratas, y uveitis.

[0027] En otro aspecto es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento del cáncer.

[0028] En otro aspecto es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento del cáncer, en donde el cáncer se selecciona entre melanoma, glioblastoma, meningioma, cáncer de páncreas, carcinoma de células renales, y cáncer de mama.

[0029] En otro aspecto es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de la fibrosis.

[0030] En otro aspecto es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de la fibrosis renal.

[0031] En otro aspecto es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de la fibrosis idiopática pulmonar.

[0032] En otro aspecto es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de la fibrosis hepática.

[0033] En otro aspecto es un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para su uso en la reducción de la activación de la transglutaminasa 2 (TG2).

[0034] En otro aspecto, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediados por la transglutaminasa 2 (TG2).

[0035] En algunas realizaciones es el uso de un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediados por la transglutaminasa 2 ,en donde la enfermedad o trastorno son enfermedad celíaca, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad ocular, o fibrosis.

[0036] En algunas realizaciones es el uso de un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la enfermedad celíaca. En algunas realizaciones, es el uso de un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa. En algunas realizaciones, es el uso de un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad ocular. En algunas realizaciones es el uso de un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento del cáncer. En algunas realizaciones, es el uso de un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la fibrosis. En algunas realizaciones es el uso de un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la fibrosis renal. En algunas realizaciones es el uso de un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la fibrosis idiopática pulmonar. En algunas realizaciones, es el uso de un compuesto de Fórmula (Q), (I), o (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la fibrosis hepática.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Definiciones

[0037] Como se emplea en la presente memoria y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "uno", "una" "el" y "la" incluyen sus referentes plurales a no ser que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "un agente" incluye una pluralidad de tales agentes, y la referencia a "la célula" incluye la referencia a una o más células (o a una pluralidad de células) y sus equivalentes. Cuando se utilizan intervalos en la presente memoria para las propiedades físicas, tales como el peso molecular, o las propiedades químicas, tales como las fórmulas químicas, se pretende que estén incluidas todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos y se pretende que estén incluidas las realizaciones específicas. El término "aproximadamente" cuando se refiere a un número o a un intervalo numérico significa que el número o intervalo numérico al que se refiere es una aproximación a la variabilidad experimental (o al error experimental estadístico), y por tanto el número o intervalo numérico varía entre 1% y 15% del número o intervalo numérico establecido. No se pretende que el término "que comprende " (y términos relacionados tales como "comprenden" o "comprende " o "que tiene" o "que incluye") excluya aquello que en otras ciertas realizaciones, por ejemplo, una realización de cualquier composición de materia, composición, método, o procedimiento, o similares, descrita en la presente memoria, puede "consiste en" o "consiste esencialmente en" las características descritas.

[0038] Como se emplea en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, a no ser que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado más abajo.

[0039] Como se emplea en la presente memoria, C_1-C_x incluye C_1-C_2, C_1-C_3 . . . C_1-C_x. C_1-C_x se refiere al número de átomos de carbono que constituyen el radical que designa (excluyendo los sustituyentes opcionales).

[0040] "Amino" se refiere al radical -NH_2.

[0041] "Ciano" se refiere al radical -CN.

[0042] "Nitro" se refiere al radical -NO_2.

[0043] "Oxa" se refiere al radical -O-.

[0044] "Oxo" se refiere al radical =O.

[0045] "Tioxo" se refiere al radical =S.

[0046] "Imino" se refiere al radical =N-H.

[0047] "Oximo" se refiere al radical =N-OH.

[0048] "Alquilo" o "alquileno" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene

insaturación, que tiene de uno a quince átomos de carbono (p. ej., alquilo C_1-C_{15}). En ciertas realizaciones, un alquilo comprende de uno a trece átomos de carbono (p. ej., alquilo C_1-C_{13}). En ciertas realizaciones, un alquilo comprende de uno a diez átomos de carbono (*p. ej.*, alquilo C_1-C_{10}). En ciertas realizaciones, un alquilo comprende de uno a ocho átomos de carbono (*p. ej.*, alquilo C_1-C_8). En otras realizaciones, un alquilo comprende de uno a seis átomos de carbono (*p. ej.*, alquilo C_1-C_6). En otras realizaciones, un alquilo comprende de uno a cinco átomos de carbono (*p. ej.*, alquilo C_1-C_5). En otras realizaciones, un alquilo comprende de uno a cuatro átomos de carbono (*p. ej.*, alquilo C_1-C_4). En otras realizaciones, un alquilo comprende de uno a tres átomos de carbono (*p. ej.*, alquilo C_1-C_3). En otras realizaciones, un alquilo comprende de uno a dos átomos de carbono (*p. ej.*, alquilo C_1-C_2). En otras realizaciones, un alquilo comprende un átomo de carbono (*p. ej.*, alquilo C_1). En otras realizaciones, un alquilo comprende de cinco a quince átomos de carbono (*p. ej.*, alquilo C_5-C_{15}). En otras realizaciones, un alquilo comprende de cinco a ocho átomos de carbono (*p. ej.*, alquilo C_5-C_8). En otras realizaciones, un alquilo comprende de dos a cinco átomos de carbono (*p. ej.*, alquilo C_2-C_5). En otras realizaciones, un alquilo comprende de tres a cinco átomos de carbono (*p. ej.*, alquilo C_3-C_5). En otras realizaciones, el grupo alquilo se selecciona entre metilo, etilo, 1-propilo (*n*-propilo), 1-metiletilo (*iso*-propilo), 1-butilo (*n*-butilo), 1-metilpropilo (*sec*-butilo), 2-metilpropilo (*iso*-butilo), 1,1-dimetiletilo (*terc*-butilo), y 1-pentilo (*n*-pentilo). El alquilo se ancla al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. A no ser que se establezca lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquilo está opcionalmente sustituido con un$_o$ más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo,
$-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^f$, $-OC(O)-NR^aR^f$, $-N(R^a)C(O)R^f$, $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tR^f$ (donde t es 1 o 2), y $-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo, y cada R^f es independientemente alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo.

[0049] "Alcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de fórmula -O-alquilo, donde alquilo es una cadena alquílica como se ha definido anteriormente.

[0050] "Alquenilo" se refiere a un grupo radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono, y que tiene de dos a doce átomos de carbono. En otras realizaciones, un alquenilo comprende de dos a diez átomos de carbono. En ciertas realizaciones, un alquenilo comprende de dos a ocho átomos de carbono. En otras realizaciones, un alquenilo comprende de

dos a seis átomos de carbono. En otras realizaciones, un alquenilo comprende de dos a cuatro átomos de carbono. El alquenilo se ancla al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etenilo (*i.e.*, vinilo), prop-1-enilo (*i.e.*, alilo), but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, y similares. A no ser que se establezca lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquenilo está opcionalmente sustituido con un$_o$ más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^f, -N(R^a)$_2$, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)$_2$, -N(R^a)C(O)OR^f, -OC(O)-nR^{a}R^f, -N(R^a)C(O)R^f, -N(R^a)S(O)$_t$R^f (donde t es 1 o 2), -S(O)$_t$OR^a (donde t es 1 o 2), -S(O)$_t$R^f (donde t es 1 o 2), y -S(O)$_t$N(R^a)$_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo, y cada R^f es independientemente alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo.

[0051] "Alquinilo" se refiere a un grupo radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace triple carbono-carbono, que tiene de dos a doce átomos de carbono. En ciertas realizaciones, un alquinilo comprende de dos a diez átomos de carbono. En ciertas realizaciones, un alquinilo comprende de dos a ocho átomos de carbono. En otras realizaciones, un alquinilo tiene de dos a cuatro átomos de carbono. El alquinilo se ancla al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, y similares. A no ser que se establezca lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquinilo está opcionalmente sustituido con un$_o$ más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(O)R^a, -N(R^a)$_2$, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)$_2$, -N(R^a)C(O)OR^f, -OC(O)-NR^{a}R^f, -N(R^a)C(O)R^f, -N(R^a)S(O)$_t$R^f (donde t es 1 o 2), -S(O)$_t$OR^a (donde t es 1 o 2), -S(O)$_t$R^f (donde t es 1 o 2), y -S(O)$_t$N(R^a)$_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo, y cada R^f es independientemente alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo.

[0052] "Arilo" se refiere a un radical derivado de un sistema anular hidrocarbonado monocíclico o multicíclico por eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono anular. El sistema anular hidrocarbonado monocíclico o multicíclico contiene solamente hidrógeno y carbono de seis a dieciocho átomos de carbono, donde al menos uno de los anillos en el sistema anular es completamente insaturado, es decir, contiene un sistema de (4n+2) electrones π deslocalizados cíclico de acuerdo con la teoría de Hückel. El sistema anular del cual derivan los grupos arilo incluye, pero no se limitan a, grupos tales como benceno, fluoreno, indano, indeno,

tetralina, y naftaleno. A no ser que se establezca lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, se pretende que el término "arilo" o el prefijo "ar-" (tal como en "aralquilo") incluya radicales arilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, ciano, nitro, arilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2) y $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo), aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileno o alquenileno lineal o ramificada, y R^c es una cadena de alquileno o alquenileno lineal o ramificada.

[0053] "Ariloxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de fórmula -O-arilo, donde arilo se define como antes.

[0054] "Aralquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R^c$-arilo donde R^c es una cadena de alquileno como se ha definido anteriormente, por ejemplo, metileno, etileno, y similares. La porción de la cadena de alquileno del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente para una cadena de alquileno. La porción arílica del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente para un grupo arilo.

[0055] "Aralquiloxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de fórmula –O-aralquilo, donde aralquilo se define como antes.

[0056] "Aralquenilo" se refiere a un radical de fórmula $-R^d$-arilo donde R^d es una cadena de alquenileno como se ha definido anteriormente. La porción arílica del radical aralquenilo está opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente para un grupo arilo. La porción de la cadena de alquenileno del radical aralquenilo está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo alquenileno.

[0057] "Aralquinilo" se refiere a un radical de fórmula $-R^e$-arilo, donde R^e es una cadena de alquinileno como se ha definido anteriormente. La porción arílica del radical aralquinilo está opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente para un grupo arilo. La porción de cadena de alquinileno del radical aralquinilo está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alquinileno.

[0058] "Cicloalquilo" se refiere a radical hidrocarbonado monocílico o policíclico no aromático estable que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que incluye sistemas

anulares fusionados o unidos mediante puente, que tienen de tres a quince átomos de carbono. En ciertas realizaciones, un cicloalquilo comprende de tres a diez átomos de carbono. En otras realizaciones, un cicloalquilo comprende de cinco a siete átomos de carbono. El cicloalquilo se ancla al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Los cicloalquilos están saturados, (es decir, contienen solamente enlaces C-C sencillos) o parcialmente insaturados (es decir, contienen uno o más dobles enlaces o triples enlaces). Los ejemplos de cicloalquilos monocíclicos incluyen, *p. ej.*, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. En ciertas realizaciones, a cicloalquilo comprende de tres a ocho átomos de carbono (*p. ej.*, cicloalquilo C_3-C_8). En otras realizaciones, un cicloalquilo comprende de tres a siete átomos de carbono (*p. ej.*, cicloalquilo C_3-C_7). En otras realizaciones, un cicloalquilo comprende de tres a seis átomos de carbono (*p. ej.*, cicloalquilo C_3-C_6). En otras realizaciones, un cicloalquilo comprende de tres a cinco átomos de carbono (*p. ej.*, cicloalquilo C_3-C_5). En otras realizaciones, un cicloalquilo comprende de tres a cuatro átomos de carbono (*p. ej.*, cicloalquilo C_3-C_4). Un cicloalquilo parcialmente insaturado también es referido como "cicloalquenilo." Los ejemplos de cicloalquenilos monocíclicos incluyen, *p. ej.*, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, y ciclooctenilo. Los radicales cicloalquilo policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo (es decir, biciclo[2,2,1]heptanilo), norbornenilo, decalinilo, 7,7-dimetil-biciclo[2,2,1]heptanilo, y similares. A no ser que se establezca lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, se pretende que el término "cicloalquilo" incluya radicales cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, ciano, nitro, arilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2) y $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo), aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileno o alquenileno lineal o ramificada, y R^c es una cadena de alquileno o alquenileno lineal o ramificada.

[0059] "Halo" o "halógeno" se refiere a sustituyentes bromo, cloro, fluoro, o yodo.

[0060] "Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se ha definido anteriormente, que está sustituido con un o más radicales halo, como se ha definido anteriormente.

[0061] "Fluoroalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se ha definido anteriormente, que está sustituido con un o más radicales fluoro, como se ha definido anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo, y similares. La porción alquílica del radical fluoroalquilo está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo alquilo.

[0062] "Haloalcoxi" se refiere a un radical alcoxi, como se ha definido anteriormente, que está sustituido con un o más radicales halo, como se ha definido anteriormente.

[0063] "Heterocicloalquilo" se refiere a un radical anular no aromático de 3 a 18 miembros estable que comprende de dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. A no ser que se establezca lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, el radical heterocicloalquilo es un sistema anular monocíclico, bicíclico, tricíclico, o tetracíclico, que incluye sistemas anulares fusionados, espiro, o unidos mediante puente. Los heteroátomos del radical heterocicloalquilo están opcionalmente oxidados. Uno o más átomos de nitrógeno, si estuvieran presentes, están opcionalmente cuaternizados. El radical heterocicloalquilo está parcial o completamente saturado. En algunas realizaciones, el heterocicloalquilo se ancla al resto de la molécula a través de cualquier átomo del anillo o los anillos. Los ejemplos de tales radicales heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, dioxolanilo, tienil[1,3]ditianilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritianilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A no ser que se establezca lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, se pretende que el término "heterocicloalquilo" incluya radicales heterocicloalquilo como se ha definido anteriormente que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2) y $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileno o alquenileno lineal o ramificada, y R^c es una cadena de alquileno o alquenileno lineal o ramificada.

[0064] "Heteroarilo" se refiere a un radical derivado de un radical anular aromático de 5 a 18 que comprende de uno a diecisiete átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. Como se emplea en la presente memoria, el radical heteroarilo es un Sistema anular monocíclico, bicíclico, tricíclico, o tetracíclico, en donde al menos uno de los anillos en el sistema anular es completamente insaturado, es decir, contiene un sistema de (4n+2) electrones π deslocalizados, cíclico de acuerdo con la teoría de Hückel. Heteroarilo incluye sistemas anulares fusionados o unidos mediante puente. El heteroátomo o los heteroátomos en el radical heteroarilo están opcionalmente oxidados. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están opcionalmente cuaternizados. El heteroarilo se ancla al resto de la molécula a través de cualquier átomo del anillo o los anillos. Los ejemplos ilustrativos de heteroarilos útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, benzofuranilo, isobenzofurilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 1,3-benzodioxolilo, dihidrobenzodioxinilo, benzotienilo, indolizinilo, indolilo, isoindolilo, dihidroindolilo, benzimidazolilo, dihidrobenzimidazolilo, benzoxazolilo, dihidrobenzoxazolilo, benztiazolilo, benzoisotiazolilo, dihidrobenzoisotiazolilo, indazolilo, imidazopiridinilo, pirazolopiridinilo, benzotriazolilo, triazolopiridinilo, purinilo, quinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, 1,5-naftiridinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,7-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo, y pteridinilo. Los ejemplos de grupos “heteroarilo" de 5 miembros incluyen furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, e isotiazolilo. Los ejemplos de grupos “heteroarilo" de 6 miembros incluyen oxo-piridilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, y pirimidinilo. Los ejemplos de grupos “heteroarilo" fusionados en la posición 6-6 incluyen quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, 1,5-naftiridinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,7-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo, y pteridinilo. Los ejemplos de grupos “heteroarilo" fusionados en la posición 6,5 incluyen benzofuranilo, benzotienilo, benzimidazolilo, benztiazolilo, indolizinilo, indolilo, isoindolilo, e indazolilo. A no ser que se establezca lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, se pretende que el término "heteroarilo" incluya radicales heteroarilo como se ha definido anteriormente que están opcionalmente sustituidos con un o más sustituyentes seleccionados entre alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$,

$-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2) y $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileno o alquenileno lineal o ramificada, y R^c es una cadena de alquileno o alquenileno lineal o ramificada. Como se emplea en la presente memoria, “anillo heteroarilo bicíclico de 9 miembros” representa un grupo o radical que comprende un radical bicíclico aromático, que contiene 9 átomos anulares, incluyendo al menos un átomo de carbono y heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. Los ejemplos ilustrativos de anillos heteroarilo bicíclicos de 9 miembros incluyen, pero no se limitan a benzimidazolilo, imidazopiridinilo, purinilo, indolilo, pirrolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, imidazopirazinilo, imidazopiridazinilo, pirrolopirazinilo, pirrolopiridazinilo, oxazolopiridinilo, oxazolopirimidinilo, oxazolopirazinilo, oxazolopiridazinilo, benzofuranilo, furopiridinilo, furopirimidinilo, furopirazinilo, furopiridazinilo, tiazolopiridinilo, tiazolopirimidinilo, tiazolopirazinilo, tiazolopiridazinilo, benzotiofenilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, tienopirazinilo, tienopiridazinilo, indolizinilo, pirrolotriazinilo, imidazotriazinilo, triazolopiridinilo, triazolopiridazinilo, triazolopirimidinilo, y triazolopirazinilo.

[0065] "*N*-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se ha definido anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de anclaje del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heteroarilo. Un radical N-heteroarilo está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente para los heteroradicales arilo.

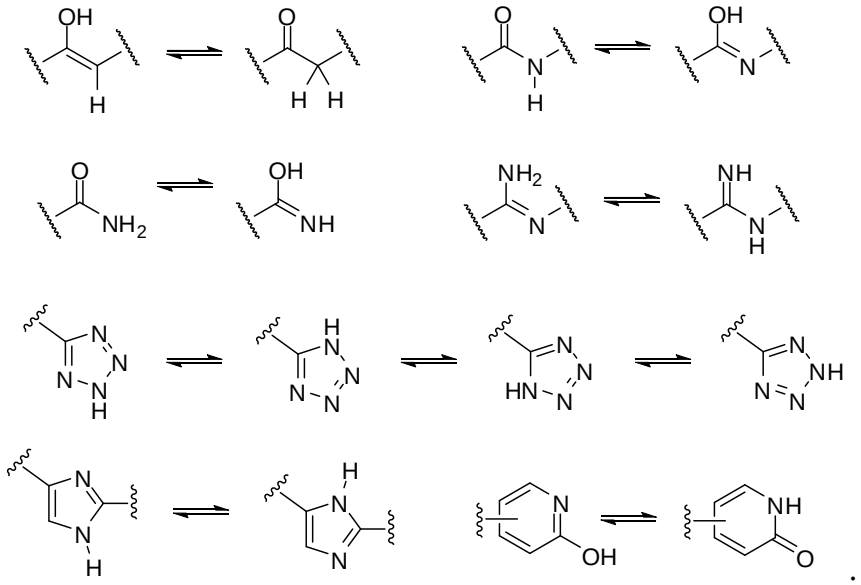
[0066] "C-Heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se ha definido anteriormente y donde el punto de anclaje del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de carbono en el radical heteroarilo. A radical C-heteroarilo está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente para los heteroradicales arilo.

[0067] "Heteroariloxi" se refiere un radical unido a través de un átomo de oxígeno de fórmula -O-heteroarilo, donde heteroarilo se define como antes.

[0068] "Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R^c$-heteroarilo, donde R^c es una cadena de alquileno como se ha definido anteriormente. Si el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el heteroarilo está opcionalmente anclado al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileno del radical heteroarilalquilo está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alquileno. La porción heteroarílica del radical heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente para el grupo heteroarilo.

[0069] "Heteroarilalcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de fórmula -O-R^c-heteroarilo, donde R^c es una cadena de alquileno como se ha definido anteriormente. Si el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el heteroarilo está opcionalmente anclado al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileno del radical heteroarilalcoxi está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alquileno. La porción heteroarílica del radical heteroarilalcoxi está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para el grupo heteroarilo.

[0070] Un "tautómero" se refiere a una molécula en donde es posible un desplazamiento de protón desde un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. En ciertas realizaciones, el compuesto s presentados en la presente memoria existen como tautómeros. En circunstancias donde es posible la tautomerización, existirá un equilibrio químico de los tautómeros. La razón exacta de los tautómeros depende de varios factores, incluyendo el estado físico, la temperatura, el disolvente, y el pH. Algunos ejemplos de equilibrio tautomérico incluyen:



[0071] "Opcional" u "opcionalmente" significa que un evento o circunstancia descrito con posterioridad puede ocurrir o no y que la descripción incluye casos en los que el evento o circunstancia se produce y casos en los que no. El término “opcionalmente sustituido” o “sustituido” significa que el grupo referido puede estar sustituido con uno o más grupos adicionales individualmente e independientemente seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, -OH, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona, arilsulfona, -CN, alquino, alquil(C_1-C_6)alquino, halo, acilo, aciloxi, -CO_2H, -CO_2-alquilo, nitro, haloalquilo, fluoroalquilo, y amino, incluyendo grupos amino mono- y di-sustituidos (p. ej. –NH_2, -NHR, -$N(R)_2$), y los derivados protegidos de los mismos. A

modo de ejemplo, los sustituyentes opcionales pueden ser L^sR^s, en donde cada L^s se selecciona independientemente entre un enlace, -O-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)$_2$-, -NH-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, S(=O)$_2$NH-, -NHS(=O)$_2$, -OC(O)NH-, -NHC(O)O-, -(alquil C_1-C_6)-, o -(alquenil C_2-C_6)-; y cada R^s se selecciona independientemente entre H, (alquilo C_1-C_6), (cicloalquilo C_3-C_8), arilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo.

[0072] El término “independientemente” significa que cuando se selecciona más de un sustituyente entre a número de posibles sustituyentes, esos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Las definiciones alternativas para los diversos grupos y grupos sustituyentes de Fórmula (I) proporcionados en toda la memoria descriptiva están destinadas a describir particularmente cada especie de compuesto descrita en la presente memoria, individualmente, así como grupos de una o más especies de compuestos. El alcance de esta invención incluye cualquier combinación de estas definiciones de grupos y grupos sustituyentes.

[0073] "Sal farmacéuticamente aceptable " incluye sales de adición tanto de ácido como de base. Una sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera compuestos de pirazol descritos en la presente memoria está destinada a incluir todas y cada una de las formas salinas farmacéuticamente adecuadas. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas de los compuestos descritos en la presente memoria son sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y sales de adición de base farmacéuticamente aceptables. Como se emplea en la presente memoria, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que conservan la actividad biológica deseada del compuesto sujeto y que muestran efectos toxicológicos no deseados mínimos. Estas sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar en *situ* durante el aislamiento y purificación finales del compuesto, o hacienda reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre o base libre con una base o un ácido adecuados, respectivamente.

[0074] "Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres, que no son deseables desde el punto de vista biológico o desde otro punto de vista, y que se forman con sales inorgánicas tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido fosforoso, y similares. También se incluyen las sales que se forman con ácidos orgánicos tales como ácidos mono- y di-carboxílicos alifáticos, ácidos alcanoicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanoicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, etc. e incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido

salicílico, y similares. Las sales ilustrativas incluyen por lo tanto sulfatos, pirosulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, nitratos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, trifluoroacetatos, propionatos, caprilatos, isobutiratos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, mandelatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, ftalatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos, fenilacetatos, citratos, lactatos, malatos, tartratos, metanosulfonatos, y similares. También se contemplan las sales de aminoácidos, tales como alginatos, gluconatos, y galacturonatos (véase, por ejemplo, Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19 (1997)). Las sales de adición de ácido de compuestos básicos se preparan poniendo en contacto las formas de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal.

[0075] "Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de los ácidos libres, que no son deseables desde el punto de vista biológico o desde otro punto de vista. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. En algunas realizaciones, las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se forman con metales o aminas, tales como metales alcalinos y alcalinotérreos o aminas orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, *N*,*N*-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, etilendianilina, *N*-metilglucamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, resinas de poliamina, y similares. Véase Berge et al., más arriba.

[0076] Como se emplea en la presente memoria, "tratamiento" o "tratar" o "paliar" o "aliviar" se utilizan indistintamente en la presente memoria. Estos términos se refieren a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen, pero no se limitan a, beneficio terapéutico y/o beneficio profiláctico. Por "beneficio terapéutico" se entiende erradicación o alivio del trastorno subyacente que se está tratando. Asimismo, un beneficio terapéutico se logra con la erradicación o alivio de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente de manera que se observe una mejora en el paciente, a pesar de que el paciente todavía esté aquejado del trastorno subyacente. Para el beneficio profiláctico, las composiciones se administran a un paciente en riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un paciente

que refiere uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, incluso aunque el diagnóstico de esa enfermedad no se haya realizado.

[0077] El término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido tal cantidad, da como resultado una mejora del tratamiento, curación, o alivio de una enfermedad, trastorno, o efecto secundario, o una disminución en la velocidad de avance de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para potenciar la función fisiológica normal. Para su uso en terapia, se pueden administrar cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), así como sales de los mismos, como producto químico bruto. Adicionalmente, el ingrediente activo se puede presentar como una composición farmacéutica.

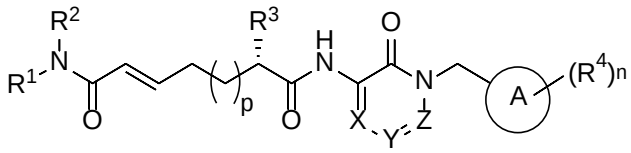
[0078] El término “paciente” significa un ser humano o un animal.

[0079] El término “individual” significa un ser humano o un animal.

Compuestos

[0080] Los compuestos de Fórmula (Q), (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descritos en la presente memoria son inhibidores de TG2. En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (Q), (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descritos en la presente memoria, y las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, son útiles para el tratamiento de la enfermedad celíaca, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad celíaca, cáncer, o enfermedades fibrosíticas.

[0081] En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I):



Fórmula (I);

en donde:

(A) es un heteroarilo bicíclico de 9 miembros;

X, Y, y Z se seleccionan entre =C(R^{11})- y =N-, en donde al menos dos de X, Y, y Z son =C(R^{11})-;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre H y alquilo opcionalmente sustituido; o R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;

R^3 es -N(H)C(O)OR^5, -OC(O)NR^6R^7, -N(H)C(O)NR^6R^7, o -N(H)C(O)R^8;

cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, -CN, -OR^9, -SR^9, -N$(R^{10})_2$, -S(O)R^9, -S$(O)_2R^9$, -NHS$(O)_2R^9$, -S$(O)_2$N$(R^{10})_2$, -C(O)R^9, -C(O)OR^9, -OC(O)R^9, -C(O)N$(R^{10})_2$, -OC(O)N$(R^{10})_2$, -NR^{10}C(O)N$(R^{10})_2$, -NR^{10}C(O)R^9, -NR^{10}C(O)OR^9, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^5 se selecciona entre alquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre H y alquilo opcionalmente sustituido; o R^6 y R^7, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;

R^8 se selecciona entre alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R^9 se selecciona independientemente entre alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R^{10} se selecciona independientemente entre H, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R^{11} se selecciona independientemente entre H, halógeno, y alquilo opcionalmente sustituido;

n es 0, 1, 2, 3, o 4; y

p es 0, 1, o 2;

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

[0082] En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde X, Y, y Z son cada uno =C(R^{11})-. En algunas realizaciones de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde X y Y son cada uno =C(H)-; y Z es =C(CH)-, =C(CH_3)-, o =C(Cl)-. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde X, Y, y Z son cada uno =C(H)-. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde X es =N-, Y es =C(R^{11})-, y Z es =C(R^{11})-. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde X es =N-, Y es =C(H)-, y Z es

=C(H)-. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde X es =C(R^{11})-, Y es =N-, y Z es =C(R^{11})-. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde X es =C(H)-, Y es =N-, y Z es =C(H)-. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde X es =C(R^{11})-, Y es =C(R^{11})-, y Z es =N-. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde X es =C(H)-, Y es =C(H)-, y Z es =N-.

[0083] En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2 son cada uno H. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2 son cada uno alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2 son cada uno -CH_3. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros no sustituido. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 3 miembros no sustituido. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 4 miembros no sustituido. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 miembros no sustituido. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 6 miembros no sustituido.

[0084] En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)OR^5. En algunas realizaciones es un

compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)OR^5 y R^5 se selecciona entre alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-OH, alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-O-C(O)alquilo C_1-C_6, heterocicloalquilo C_2-C_9, -alquil(C_1-C_6)-heterocicloalquilo C_2-C_9, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, y heteroarilo C_2-C_9. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)OR^5 y R^5 se selecciona entre alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-OH, -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-heterocicloalquilo C_2-C_9, y -alquil(C_1-C_6)-fenilo. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)OR^5 y R^5 es alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)OR^5 y R^5 es -CH_3. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)OR^5 y R^5 es -alquil(C_1-C_6)-OH. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)OR^5 y R^5 es -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)OR^5 y R^5 es -alquil(C_1-C_6)-heterocicloalquilo C_2-C_9. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)OR^5 y R^5 es -alquil(C_1-C_6)-fenilo. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)OR^5 y R^5 es -CH_2-fenilo. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -OC(O)NR^6R^7. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -OC(O)NR^6R^7 y R^3 es -N(H)C(O)NR^6R^7. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -OC(O)NR^6R^7 y R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-OH, -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo
C_1-C_6, y -alquil(C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)2. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -OC(O)NR^6R^7 y R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6, y -alquil(C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)2. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -OC(O)NR^6R^7 y R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos

farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -OC(O)NR^6R^7 y R^6 y R^7 son cada uno -CH_3. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)R^8. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)R^8 y R^8 es -alquil(C_1-C_6)-OH. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)R^8 y R^8 es -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)R^8 y R^8 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)R^8 y R^8 es heteroarilo C_2-C_9 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6.

[0085] En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 se selecciona entre -N(H)C(O)OR^5 y -OC(O)NR^6R^7. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 se selecciona entre -N(H)C(O)OR^5 y -OC(O)NR^6R^7; R^5 es alquilo C_1-C_6; y R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)OR^5; y R^5 es metilo. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -OC(O)NR^6R^7; y R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -OC(O)NR^6R^7; y R^6 y R^7 son alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -OC(O)NR^6R^7; y R^6 y R^7 son metilo.

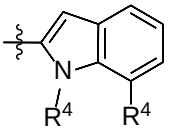
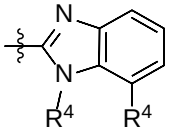
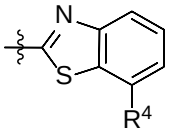
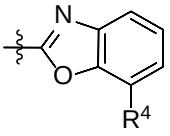
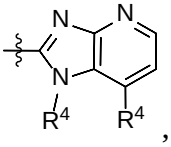
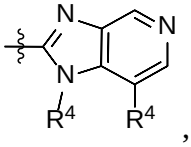
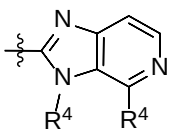
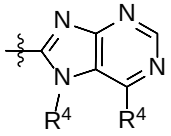
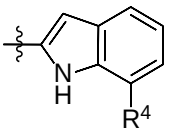
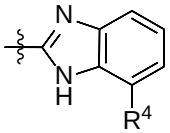
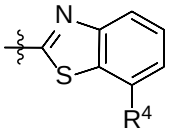
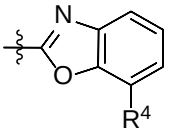
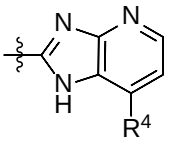
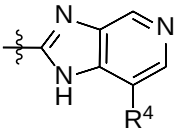
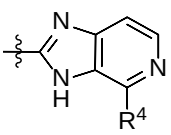
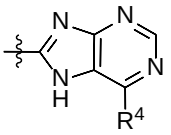
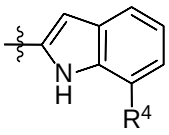
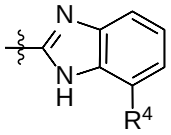
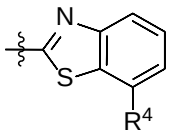
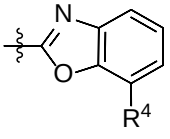
[0086] En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde n es 0, 1, 2, o 3. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde n es 0. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde n es 1, 2, o 3. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde n es 1. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos

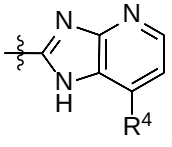
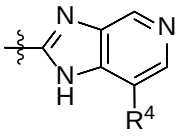
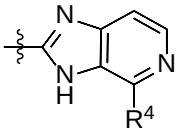
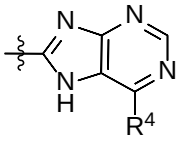
farmacéuticamente aceptables, en donde n es 2. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde n es 3. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde n es 4.

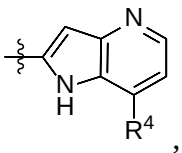
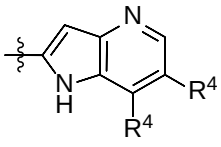
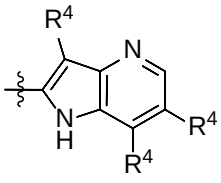
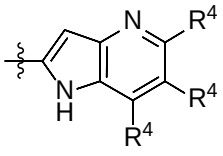
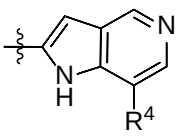
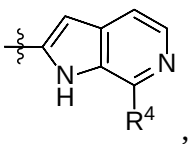
En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, $-OR^9$, $-C(O)OR^9$, -C(O)-alquilo C_1-C_{10}, alquilo C_1-C_{10}, alquil(C_1-C_{10})-OH, alquenilo C_2-C_{10}, haloalquilo C_1-C_{10}, haloalquil(C_1-C_{10})-OH, haloalquenilo C_2-C_{10}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, -alquil(C_1-C_6)-cicloalquenilo C_3-C_{12}, fenilo, y -alquil(C_1-C_6)-fenilo, en donde fenilo y -alquil(C_1-C_6)-fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, $-OR^9$, $-C(O)OR^9$, alquilo C_1-C_{10}, alquil(C_1-C_{10})-OH, haloalquilo C_1-C_{10}, -alquil(C_1-C_6)-cicloalquenilo C_3-C_{12}, y -alquil(C_1-C_6)-fenilo, en donde -alquil(C_1-C_6)-fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^9 se selecciona independientemente entre alquilo C_1-C_{10}, haloalquilo C_1-C_{10}, -alquil(C_1-C_6)-cicloalquenilo C_3-C_{12}, fenilo, y -alquil(C_1-C_6)-fenilo, en donde fenilo y -alquil(C_1-C_6)-fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6.

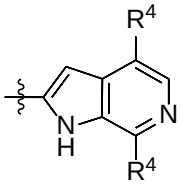
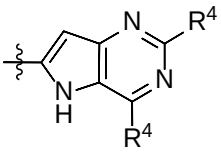
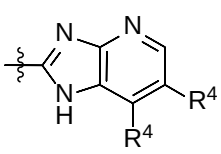
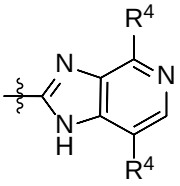
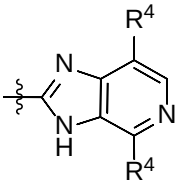
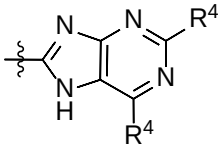
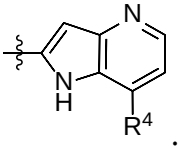
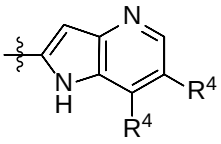
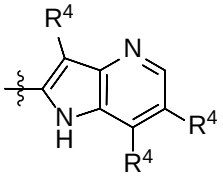
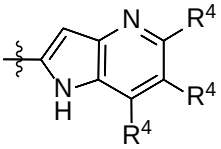
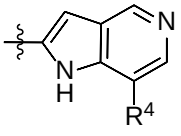
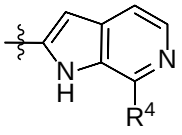
[0087] En algunas realizaciones es compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde  se selecciona entre benzimidazolilo, imidazopiridinilo, purinilo, indolilo, pirrolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, imidazopirazinilo, imidazopiridazinilo, pirrolopirazinilo, pirrolopiridazinilo, oxazolopiridinilo, oxazolopirimidinilo, oxazolopirazinilo, oxazolopiridazinilo, benzofuranilo, furopiridinilo, furopirimidinilo, furopirazinilo, furopiridazinilo, tiazolopiridinilo, tiazolopirimidinilo, tiazolopirazinilo, tiazolopiridazinilo, benzotiofenilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, tienopirazinilo, tienopiridazinilo, indolizinilo, pirrolotriazinilo, imidazotriazinilo, triazolopiridinilo, triazolopiridazinilo, triazolopirimidinilo, y triazolopirazinilo.

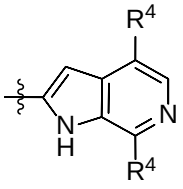
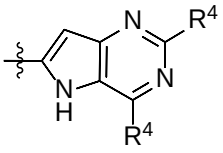
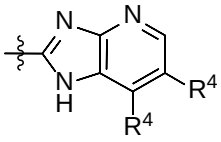
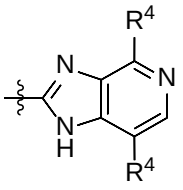
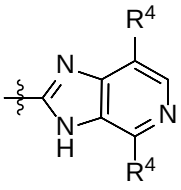
En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde  se selecciona entre benzimidazolilo, imidazopiridinilo, purinilo, indolilo, pirrolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, benzoxazolilo, y benzotiazolilo.

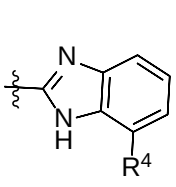
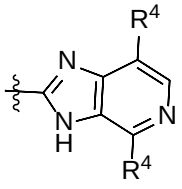
[0088] En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde  se selecciona entre  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde  se selecciona entre  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde  es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde  es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde  es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde es  . En algunas realizaciones es un compuesto de

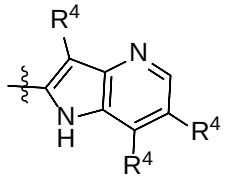
Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde  es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde  es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde  es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde  es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^4 es alquilo C_1-C_{10}. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^4 es haloalquilo C_1-C_{10}. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^4 es $-OR^9$. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^4 es $-OR^9$ y R^9 es -alquil(C_1-C_6)-fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos.

[0089] En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde  se selecciona entre  ,  ,  ,  ,  ,  ,






, y

. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es

. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es

. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o

solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  .

[0090] En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A se selecciona entre  ,  ,

y  ; y cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^4 se selecciona independientemente entre cloro, fluoro, metilo, etilo, butilo, y isobutilo. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^4 se selecciona independientemente entre fluoro, metilo, y isobutilo.

[0091] En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, $-OR^9$, $-N(R^{10})_2$, alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_{10}, haloalquilo C_1-C_{10}, y
[0092] -alquil(C_1-C_6)-cicloalquilo C_3-C_{12}. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, $-OR^9$, $-N(R^{10})_2$, alquilo C_1-C_{10}, y haloalquilo C_1-C_{10}. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, $-OR^9$, $-N(R^{10})_2$, alquilo C_1-C_{10}, y haloalquilo C_1-C_{10} y cada R^9 es alquilo C_1-C_{10}. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C_1-C_{10}, y haloalquilo C_1-C_{10}. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_{10}.
[0093] En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde p es 0. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde p es 1. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde p es 2.
[0094] En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I)
en donde:

(A) es un heteroarilo bicíclico de 9 miembros;

X, Y, y Z son $=C(R^{11})-$;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_1-C_6,

R^3 se selecciona entre -N(H)C(O)OR^5 y -OC(O)NR^6R^7;

cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_{10};

R^5 es alquilo C_1-C_6;

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_1-C_6;

cada R^{11} se selecciona independientemente entre H, halógeno, y alquilo C_1-C_6;

n es 0, 1, 2, 3, o 4; y

p es 0, 1, o 2;

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) en donde:

(A) es benzimidazolilo, imidazopiridinilo, purinilo, indolilo, pirrolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, imidazopirazinilo, imidazopiridazinilo, pirrolopirazinilo, pirrolopiridazinilo, oxazolopiridinilo, oxazolopirimidinilo, oxazolopirazinilo, oxazolopiridazinilo, benzofuranilo, furopiridinilo, furopirimidinilo, furopirazinilo, furopiridazinilo, tiazolopiridinilo, tiazolopirimidinilo, tiazolopirazinilo, tiazolopiridazinilo, benzotiofenilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, tienopirazinilo, tienopiridazinilo, indolizinilo, pirrolotriazinilo, imidazotriazinilo, triazolopiridinilo, triazolopiridazinilo, triazolopirimidinilo, o triazolopirazinilo;

X, Y, y Z son =C(R^{11})-;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_1-C_6,

R^3 se selecciona entre -N(H)C(O)OR^5 y -OC(O)NR^6R^7;

cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_{10};

R^5 es alquilo C_1-C_6;

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_1-C_6;

cada R^{11} se selecciona independientemente entre H, halógeno, y alquilo C_1-C_6;

n es 0, 1, 2, 3, o 4; y

p es 0, 1, o 2;

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

[0095] En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) en donde:

(A) es benzimidazolilo, imidazopiridinilo, purinilo, indolilo, pirrolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, benzoxazolilo, o benzotiazolilo;

X, Y, y Z son =C(R^{11})-;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_1-C_6,

R^3 se selecciona entre -N(H)C(O)OR^5 y -OC(O)NR^6R^7;

cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_{10};

R^5 es alquilo C_1-C_6;

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_1-C_6;

cada R^{11} se selecciona independientemente entre H, halógeno, y alquilo C_1-C_6;

n es 0, 1, 2, 3, o 4; y

p es 0, 1, o 2;

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

[0096] En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) en donde:

(A) es benzimidazolilo, imidazopiridinilo, o pirrolopirimidinilo;

X, Y, y Z son =C(R^{11})-;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_1-C_6,

R^3 se selecciona entre -N(H)C(O)OR^5 y -OC(O)NR^6R^7;

cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_{10};

R^5 es alquilo C_1-C_6;

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_1-C_6;

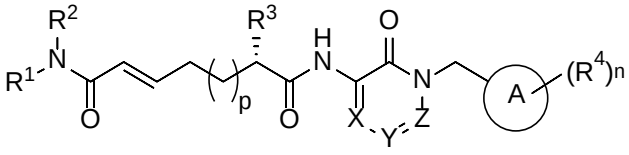
cada R^{11} se selecciona independientemente entre H, halógeno, y alquilo C_1-C_6;

n es 0, 1, 2, 3, o 4; y

p es 0, 1, o 2;

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

[0097] En algunas realizaciones es un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (II):



Fórmula (II);

en donde:

(A) es un heteroarilo bicíclico de 9 miembros;

X, Y, y Z se seleccionan entre =C(R^{11})- y =N-, en donde al menos dos de X, Y, y Z son =C(R^{11})-;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, y -alquil(C_1-C_6)-OH; o R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6;

R^3 se selecciona entre -N(H)C(O)OR^5, -OC(O)NR^6R^7, -N(H)C(O)NR^6R^7, y -N(H)C(O)R^8;

cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, -CN, -OR^9, -SR^9, -N(R^{10})$_2$, -S(O)R^9, -S(O)$_2R^9$, -NHS(O)$_2R^9$, -S(O)$_2$N(R^{10})$_2$, -C(O)R^9, -C(O)OR^9, -OC(O)R^9, -C(O)N(R^{10})$_2$, -OC(O)N(R^{10})$_2$, -NR^{10}C(O)N(R^{10})$_2$, -NR^{10}C(O)R^9, -NR^{10}C(O)OR^9, alquilo C_1-C_{10}, alquil(C_1-C_{10})-OH, alquil(C_1-C_{10})-OR^9, alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, haloalquilo C_1-C_{10}, haloalquil(C_1-C_{10})-OH, haloalquenilo C_2-C_{10}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, -alquil(C_1-C_6)-cicloalquenilo C_3-C_{12}, -alquenil(C_2-C_6)-cicloalquenilo C_3-C_{12}, fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, -alquenil(C_2-C_6)-fenilo, heterocicloalquilo C_2-C_9, y heteroarilo C_2-C_9, en donde fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, -alquenil(C_2-C_6)-fenilo, heterocicloalquilo C_2-C_9, y heteroarilo C_2-C_9 están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6;

R^5 se selecciona entre alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-OH, -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-O-C(O)alquilo C_1-C_6, heterocicloalquilo C_2-C_9, -alquil(C_1-C_6)-heterocicloalquilo C_2-C_9, fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, y heteroarilo C_2-C_9, en donde heterocicloalquilo C_2-C_9, -alquil(C_1-C_6)-heterocicloalquilo C_2-C_9, fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, y heteroarilo C_2-C_9 están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6;

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-OH, -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6, y -alquil(C_1-C_6)-N(alquil $C_{1\text{-}6}$)$_2$; o R^6 y R^7, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6;

R^8 se selecciona entre alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-OH, -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, fenilo, heterocicloalquilo C_2-C_9, y heteroarilo C_2-C_9, en donde cicloalquilo C_3-C_6, fenilo, heterocicloalquilo C_2-C_9, y heteroarilo C_2-C_9 están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6;

cada R^9 se selecciona independientemente entre alquilo C_1-C_{10}, haloalquilo C_1-C_{10}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, -alquil(C_1-C_6)-cicloalquenilo C_3-C_{12}, fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo,

y heteroarilo C_2-C_9, en donde fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, y heteroarilo C_2-C_9 están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6;

cada R^{10} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_1-C_{10}, haloalquilo C_1-C_{10}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, -alquil(C_1-C_6)-cicloalquenilo C_3-C_{12}, fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, y heteroarilo C_2-C_9, en donde fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, y heteroarilo C_2-C_9 están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6;

cada R^{11} se selecciona independientemente entre H, halógeno, alquilo C_1-C_6, y haloalquilo C_1-C_6;

n es 0, 1, 2, 3, o 4; y

p es 0, 1, o 2;

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

[0098] En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde X, Y, y Z son cada uno =C(R^{11})-. En algunas realizaciones de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde X y Y son cada uno =C(H)-; y Z es =C(CH)-, =C(CH_3)-, o =C(Cl)-. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde X, Y, y Z son cada uno =C(H)-. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde X y Y son cada uno =C(H)-, y Z es cada uno =C(Cl)-. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde X y Y son cada uno =C(H)-, y Z es cada uno =C(CH_3)-. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde X es =N-, Y es =C(R^{11})-, y Z es =C(R^{11})-. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde X es =N-, Y es =C(H)-, y Z es =C(H)-. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde X es =C(R^{11})-, Y es =N-, y Z es =C(R^{11})-. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde X es =C(H)-, Y es =N-, y Z es =C(H)-. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde X es =C(R^{11})-, Y es =C(R^{11})-, y Z es =N-. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde X es =C(H)-, Y es =C(H)-, y Z es =N-.

[0099] En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2 son cada uno H. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2 son cada uno alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2 son cada uno -CH_3. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros no sustituido. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo heterocicloalquilo de 3 miembros no sustituido. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 4 miembros no sustituido. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 miembros no sustituido. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 6 miembros no sustituido.

[00100] En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)OR^5. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)OR^5 y R^5 se selecciona entre alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-OH, alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-O-C(O)alquilo C_1-C_6, heterocicloalquilo C_2-C_9, -alquil(C_1-C_6)-heterocicloalquilo C_2-C_9, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, y heteroarilo C_2-C_9. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)OR^5 y R^5 se selecciona entre alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-OH, -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-heterocicloalquilo C_2-C_9, y -alquil(C_1-C_6)-fenilo. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de

sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)OR^5 y R^5 es alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)OR^5 y R^5 es -CH_3. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)OR^5 y R^5 es -alquil(C_1-C_6)-OH. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)OR^5 y R^5 es -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)OR^5 y R^5 es -alquil(C_1-C_6)-heterocicloalquilo C_2-C_9. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)OR^5 y R^5 es
-alquil(C_1-C_6)-fenilo. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)OR^5 y R^5 es -CH_2-fenilo. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -OC(O)NR^6R^7. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -OC(O)NR^6R^7 y R^3 es -N(H)C(O)NR^6R^7. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -OC(O)NR^6R^7 y R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-OH, -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6, y -alquil(C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)2. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -OC(O)NR^6R^7 y R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6, y -alquil(C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)2. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -OC(O)NR^6R^7 y R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es
-OC(O)NR^6R^7 y R^6 y R^7 son cada uno -CH_3. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)R^8. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)R^8 y R^8 es -alquil(C_1-C_6)-OH. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)R^8 y R^8 es
-alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)R^8 y R^8 es

fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)R^8 y R^8 es heteroarilo C_2-C_9 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6.

[00101] En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 se selecciona entre -N(H)C(O)OR^5 y -OC(O)NR^6R^7. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 se selecciona entre -N(H)C(O)OR^5 y -OC(O)NR^6R^7; R^5 es alquilo C_1-C_6; y R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)OR^5; y R^5 es metilo. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -OC(O)NR^6R^7; y R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -OC(O)NR^6R^7; y R^6 y R^7 son alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -OC(O)NR^6R^7; y R^6 y R^7 son metilo.

[00102] En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde n es 0, 1, 2, o 3. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde n es 0. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde n es 1, 2, o 3. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde n es 1. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde n es 2. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde n es 3. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde n es 4.

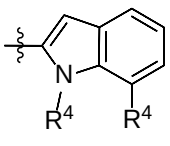
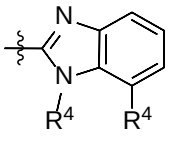
[00103] En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, -OR^9, -C(O)OR^9, -C(O)-alquilo C_1-C_{10}, alquilo C_1-C_{10}, alquil(C_1-C_{10})-OH, alquenilo C_2-C_{10}, haloalquilo C_1-C_{10}, haloalquil(C_1-C_{10})-OH, haloalquenilo C_2-C_{10}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, -alquil(C_1-C_6)-cicloalquenilo C_3-C_{12}, fenilo, y -alquil(C_1-C_6)-fenilo, en

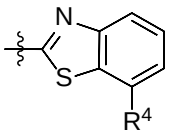
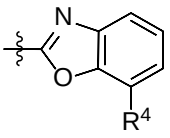
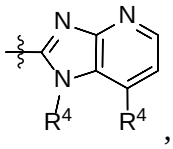
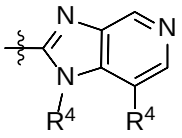
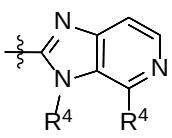
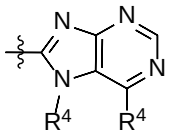
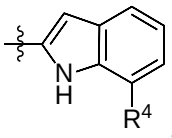
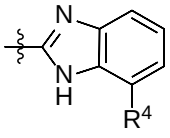
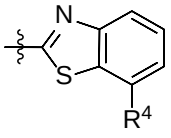
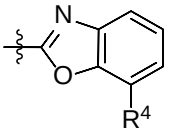
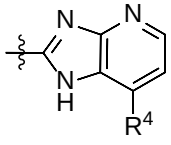
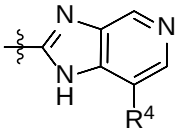
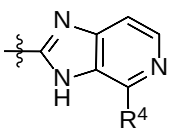
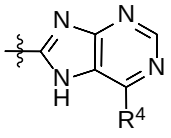
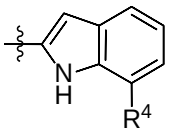
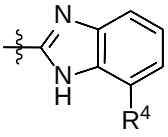
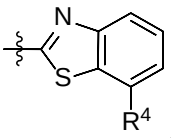
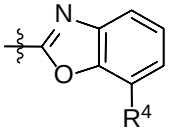
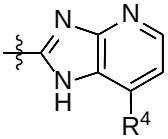
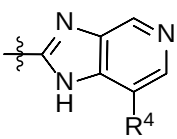
donde fenilo y -alquil(C_1-C_6)-fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, -OR^9,

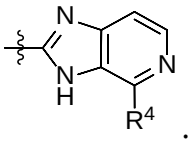
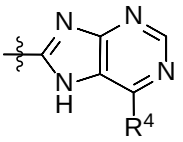
[00104] -C(O)OR^9, alquilo C_1-C_{10}, alquil(C_1-C_{10})-OH, haloalquilo C_1-C_{10}, -alquil(C_1-C_6)-cicloalquenilo C_3-C_{12}, y -alquil(C_1-C_6)-fenilo, en donde -alquil(C_1-C_6)-fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^9 se selecciona independientemente entre alquilo C_1-C_{10}, haloalquilo C_1-C_{10}, -alquil(C_1-C_6)-cicloalquenilo C_3-C_{12}, fenilo, y -alquil(C_1-C_6)-fenilo, en donde fenilo y -alquil(C_1-C_6)-fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6.

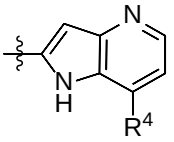
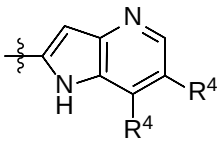
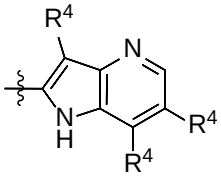
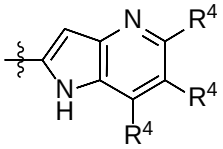
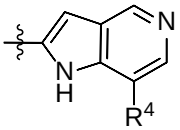
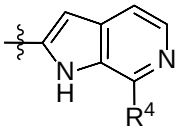
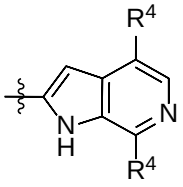
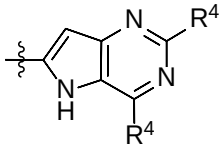
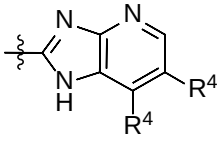
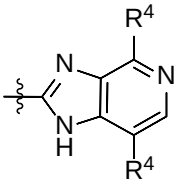
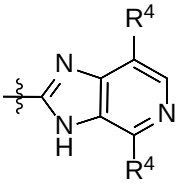
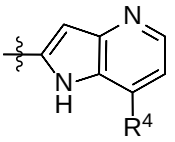
[00105] En algunas realizaciones es compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde  se selecciona entre benzimidazolilo, imidazopiridinilo, purinilo, indolilo, pirrolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, imidazopirazinilo, imidazopiridazinilo, pirrolopirazinilo, pirrolopiridazinilo, oxazolopiridinilo, oxazolopirimidinilo, oxazolopirazinilo, oxazolopiridazinilo, benzofuranilo, furopiridinilo, furopirimidinilo, furopirazinilo, furopiridazinilo, tiazolopiridinilo, tiazolopirimidinilo, tiazolopirazinilo, tiazolopiridazinilo, benzotiofenilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, tienopirazinilo, tienopiridazinilo, indolizinilo, pirrolotriazinilo, imidazotriazinilo, triazolopiridinilo, triazolopiridazinilo, triazolopirimidinilo, y triazolopirazinilo.

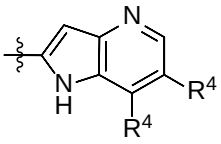
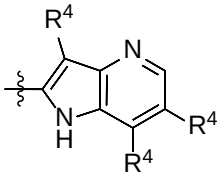
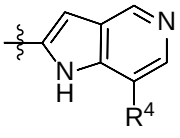
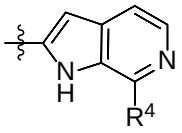
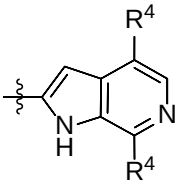
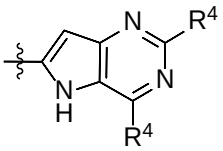
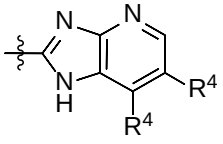
[00106] En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde  se selecciona entre benzimidazolilo, imidazopiridinilo, purinilo, indolilo, pirrolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, benzoxazolilo, y benzotiazolilo.

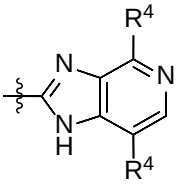
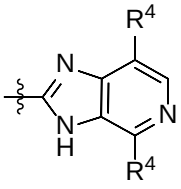
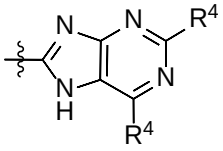
En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde  se selecciona entre  ,  ,

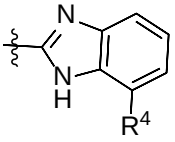
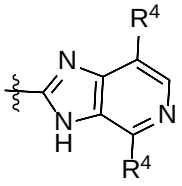
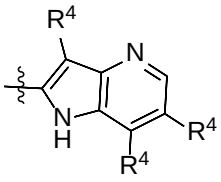






. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde  se selecciona entre 







. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde  es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde  es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde  es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos

farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^4 es alquilo C_1-C_{10}. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^4 es haloalquilo C_1-C_{10}. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^4 es $-OR^9$. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^4 es $-OR^9$ y R^9 es -alquil(C_1-C_6)-fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos.

[00107] En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A se selecciona entre  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente

aceptables, en donde (A) es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde (A) es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde (A) es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde (A) es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde (A) es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde (A) es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde (A) es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde (A) es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales

o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  .

[00108] En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A se selecciona entre  ,  , y  ; y cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^4 se selecciona independientemente entre cloro, fluoro, metilo, etilo, butilo, y isobutilo. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^4 se selecciona independientemente entre fluoro, metilo, y isobutilo.

[00109] En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, $-OR^9$, $-N(R^{10})_2$, alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_{10}, haloalquilo C_1-C_{10}, y -alquil(C_1-C_6)-cicloalquilo C_3-C_{12}. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, $-OR^9$, $-N(R^{10})_2$, alquilo C_1-C_{10}, y haloalquilo C_1-C_{10}. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^4 se selecciona independientemente entre

halógeno, -OR^9, -$N(R^{10})_2$, alquilo C_1-C_{10}, y haloalquilo C_1-C_{10} y cada R^9 es alquilo C_1-C_{10}. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C_1-C_{10}, y haloalquilo C_1-C_{10}. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_{10}.

En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde p es 0. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde p es 1. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde p es 2.

[00110] En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (II) en donde:

(A) es un heteroarilo bicíclico de 9 miembros;

X, Y, y Z son =C(R^{11})-;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_1-C_6,

R^3 se selecciona entre -N(H)C(O)OR^5 y -OC(O)NR^6R^7;

cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_{10};

R^5 es alquilo C_1-C_6;

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_1-C_6;

cada R^{11} se selecciona independientemente entre H, halógeno, y alquilo C_1-C_6;

n es 0, 1, 2, 3, o 4; y

p es 0, 1, o 2;

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

[00111] En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (II) en donde:

(A) es benzimidazolilo, imidazopiridinilo, purinilo, indolilo, pirrolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, imidazopirazinilo, imidazopiridazinilo, pirrolopirazinilo, pirrolopiridazinilo, oxazolopiridinilo, oxazolopirimidinilo, oxazolopirazinilo, oxazolopiridazinilo, benzofuranilo, furopiridinilo, furopirimidinilo, furopirazinilo, furopiridazinilo, tiazolopiridinilo, tiazolopirimidinilo, tiazolopirazinilo, tiazolopiridazinilo, benzotiofenilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, tienopirazinilo, tienopiridazinilo, indolizinilo,

pirrolotriazinilo, imidazotriazinilo, triazolopiridinilo, triazolopiridazinilo, triazolopirimidinilo, o triazolopirazinilo;

X, Y, y Z son $=C(R^{11})-$;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_1-C_6,

R^3 se selecciona entre $-N(H)C(O)OR^5$ y $-OC(O)NR^6R^7$;

cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_{10};

R^5 es alquilo C_1-C_6;

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_1-C_6;

cada R^{11} se selecciona independientemente entre H, halógeno, y alquilo C_1-C_6;

n es 0, 1, 2, 3, o 4; y

p es 0, 1, o 2;

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

[00112] En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (II) en donde:

(A) es benzimidazolilo, imidazopiridinilo, purinilo, indolilo, pirrolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, benzoxazolilo, o benzotiazolilo

X, Y, y Z son $=C(R^{11})-$;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_1-C_6,

R^3 se selecciona entre $-N(H)C(O)OR^5$ y $-OC(O)NR^6R^7$;

cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_{10};

R^5 es alquilo C_1-C_6;

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_1-C_6;

cada R^{11} se selecciona independientemente entre H, halógeno, y alquilo C_1-C_6;

n es 1, 2, o 3; y

p es 1;

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

[00113] En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (II) en donde:

(A) es benzimidazolilo, imidazopiridinilo, o pirrolopiridinilo;

X, Y, y Z son $=C(R^{11})-$;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_1-C_6,

R^3 se selecciona entre -N(H)C(O)OR^5 y -OC(O)NR^6R^7;

cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_{10};

R^5 es alquilo C_1-C_6;

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_1-C_6;

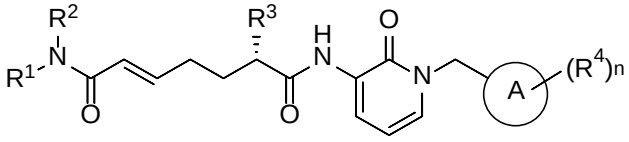
cada R^{11} se selecciona independientemente entre H, halógeno, y alquilo C_1-C_6;

n es 1, 2, o 3; y

p es 1;

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

[00114] En otro aspecto son compuestos que tienen la estructura de Fórmula (IIa):



Fórmula (IIa);

en donde:

A es un heteroarilo bicíclico de 9 miembros;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, y -alquil(C_1-C_6)-OH; o R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6;

R^3 se selecciona entre -N(H)C(O)OR^5, -OC(O)NR^6R^7, -N(H)C(O)NR^6R^7, y -N(H)C(O)R^8;

cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, -CN, -OR^9, -SR^9, -N(R^{10})$_2$, -S(O)R^9, -S(O)$_2R^9$, -NHS(O)$_2R^9$, -S(O)$_2$N(R^{10})$_2$, -C(O)R^9, -C(O)OR^9, -OC(O)R^9, -C(O)N(R^{10})$_2$, -OC(O)N(R^{10})$_2$, -NR^{10}C(O)N(R^{10})$_2$, -NR^{10}C(O)R^9, -NR^{10}C(O)OR^9, alquilo C_1-C_{10}, alquil(C_1-C_{10})-OH, alquil(C_1-C_{10})-OR^9, alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, haloalquilo C_1-C_{10}, haloalquil(C_1-C_{10})-OH, haloalquenilo C_2-C_{10}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, -alquil(C_1-C_6)-cicloalquenilo C_3-C_{12}, -alquenil(C_2-C_6)-cicloalquenilo C_3-C_{12}, fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, -alquenil(C_2-C_6)-fenilo, heterocicloalquilo C_2-C_9, y heteroarilo C_2-C_9, en donde fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, -alquenil(C_2-C_6)-fenilo, heterocicloalquilo C_2-C_9, y heteroarilo C_2-C_9 están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6;

R^5 se selecciona entre alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-OH, -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6,

-alquil(C_1-C_6)-O-C(O)alquilo C_1-C_6, heterocicloalquilo C_2-C_9, -alquil(C_1-C_6)-heterocicloalquilo C_2-C_9, fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, y heteroarilo C_2-C_9, en donde heterocicloalquilo C_2-C_9, -alquil(C_1-C_6)-heterocicloalquilo C_2-C_9, fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, y heteroarilo C_2-C_9 están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6;

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-OH, -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6, y -alquil(C_1-C_6)-N(C_{1-6}alquil)$_2$; o R^6 y R^7, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6;

R^8 se selecciona entre alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-OH, -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, fenilo, heterocicloalquilo C_2-C_9, y heteroarilo C_2-C_9, en donde cicloalquilo C_3-C_6, fenilo, heterocicloalquilo C_2-C_9, y heteroarilo C_2-C_9 están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6;

cada R^9 se selecciona independientemente entre alquilo C_1-C_{10}, haloalquilo C_1-C_{10}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, -alquil(C_1-C_6)-cicloalquenilo C_3-C_{12}, fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, y heteroarilo C_2-C_9, en donde fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, y heteroarilo C_2-C_9 están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6;

cada R^{10} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_1-C_{10}, haloalquilo C_1-C_{10}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, -alquil(C_1-C_6)-cicloalquenilo C_3-C_{12}, fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, y heteroarilo C_2-C_9, en donde fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, y heteroarilo C_2-C_9 están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6; y

n es 0, 1, 2, 3, o 4;

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

[00115] En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2 son cada uno H. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2 son cada uno alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2 son cada uno -CH_3. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o

una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros no sustituido. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 3 miembros no sustituido. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 4 miembros no sustituido. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 miembros no sustituido. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 6 miembros no sustituido.

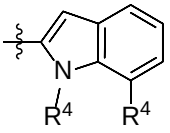
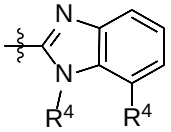
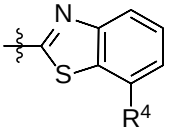
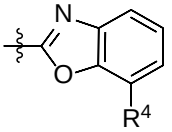
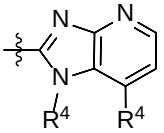
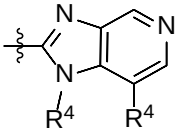
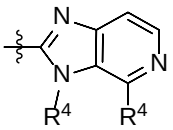
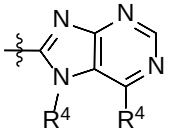
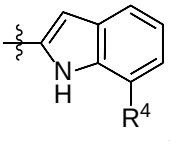
[00116] En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)OR^5. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)OR^5 y R^5 se selecciona entre alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-OH, alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-O-C(O)alquilo C_1-C_6, heterocicloalquilo C_2-C_9, -alquil(C_1-C_6)-heterocicloalquilo C_2-C_9, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, y heteroarilo C_2-C_9. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)OR^5 y R^5 se selecciona entre alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-OH, -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-heterocicloalquilo C_2-C_9, y -alquil(C_1-C_6)-fenilo. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)OR^5 y R^5 es alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)OR^5 y R^5 es -CH_3. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)OR^5 y R^5 es -alquil(C_1-C_6)-OH. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)OR^5 y R^5 es -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)OR^5 y R^5 es -alquil(C_1-C_6)-heterocicloalquilo C_2-C_9. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)OR^5 y R^5 es -alquil(C_1-C_6)-fenilo. En

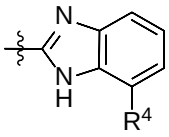
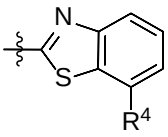
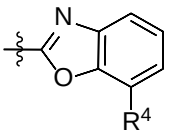
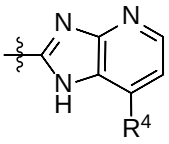
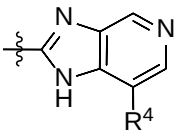
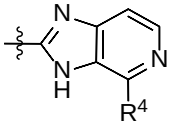
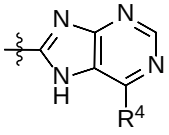
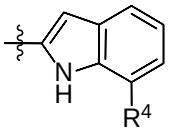
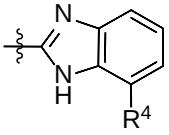
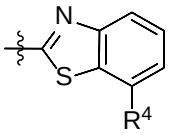
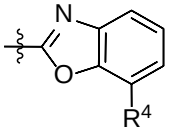
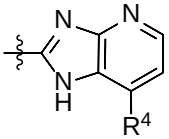
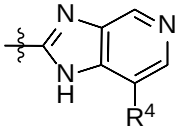
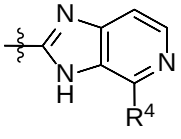
algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)OR^5 y R^5 es -CH_2-fenilo. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -OC(O)NR^6R^7. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -OC(O)NR^6R^7 y R^3 es -N(H)C(O)NR^6R^7. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -OC(O)NR^6R^7 y R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-OH, -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6, y -alquil(C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)2. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -OC(O)NR^6R^7 y R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6, y -alquil(C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)2. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -OC(O)NR^6R^7 y R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -OC(O)NR^6R^7 y R^6 y R^7 son cada uno -CH_3. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)R^8. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)R^8 y R^8 es -alquil(C_1-C_6)-OH. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)R^8 y R^8 es -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)R^8 y R^8 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)R^8 y R^8 es heteroarilo C_2-C_9 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6.

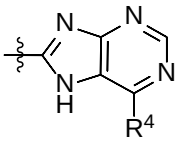
[00117] En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde n es 0, 1, 2, o 3. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde n es 0. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde n es 1, 2, o 3. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde n es 1. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o

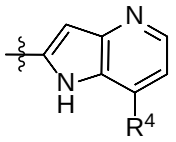
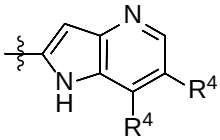
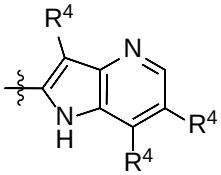
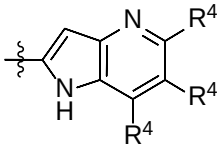
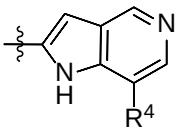
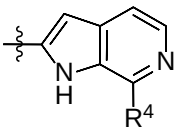
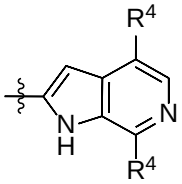
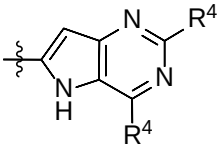
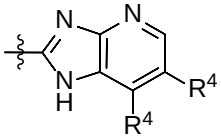
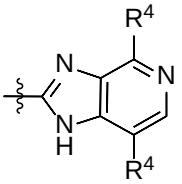
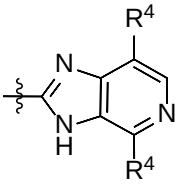
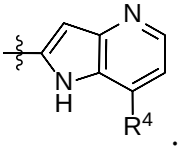
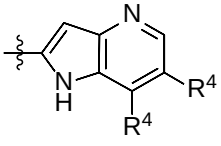
solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde n es 2. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde n es 3. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde n es 4.

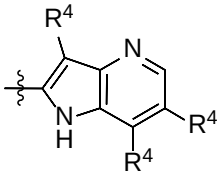
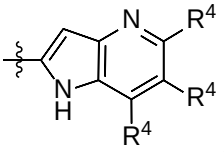
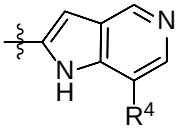
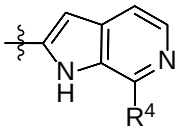
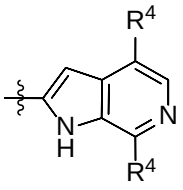
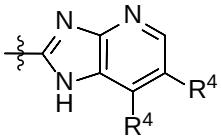
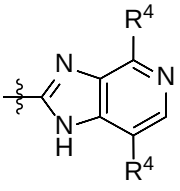
[00118] En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, $-OR^9$, $-C(O)OR^9$, -C(O)-alquilo C_1-C_{10}, alquilo C_1-C_{10}, alquil(C_1-C_{10})-OH, alquenilo C_2-C_{10}, haloalquilo C_1-C_{10}, haloalquil(C_1-C_{10})-OH, haloalquenilo C_2-C_{10}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, -alquil(C_1-C_6)-cicloalquenilo C_3-C_{12}, fenilo, y -alquil(C_1-C_6)-fenilo, en donde fenilo y -alquil(C_1-C_6)-fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, $-OR^9$, $-C(O)OR^9$, alquilo C_1-C_{10}, alquil(C_1-C_{10})-OH, haloalquilo C_1-C_{10}, -alquil(C_1-C_6)-cicloalquenilo C_3-C_{12}, y -alquil(C_1-C_6)-fenilo, en donde -alquil(C_1-C_6)-fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^9 se selecciona independientemente entre alquilo C_1-C_{10}, haloalquilo C_1-C_{10}, -alquil(C_1-C_6)-cicloalquenilo C_3-C_{12}, fenilo, y -alquil(C_1-C_6)-fenilo, en donde fenilo y -alquil(C_1-C_6)-fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6.

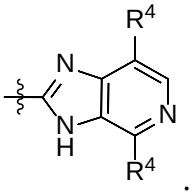
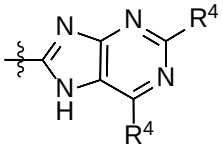
[00119] En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde  se selecciona entre  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde  se selecciona entre  ,







, y

. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde (A) es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde (A) es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde (A) es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde (A) es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde (A) es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde (A) es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde (A) es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente

aceptables, en donde (A) es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^4 es alquilo C_1-C_{10}. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^4 es haloalquilo C_1-C_{10}. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^4 es $-OR^9$. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^4 es $-OR^9$ y R^9 es -alquil(C_1-C_6)-fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos.

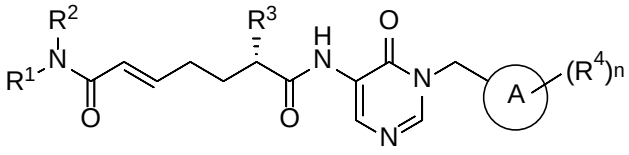
[00120] En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde (A) se selecciona entre  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde (A) es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde (A) es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde (A) es


. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente

aceptables, en donde  es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde  es  .

[00121] En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, $-OR^9$, $-N(R^{10})_2$, alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_{10}, haloalquilo C_1-C_{10}, y -alquil(C_1-C_6)-cicloalquilo C_3-C_{12}. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, $-OR^9$, $-N(R^{10})_2$, alquilo C_1-C_{10}, y haloalquilo C_1-C_{10}. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, $-OR^9$, $-N(R^{10})_2$, alquilo C_1-C_{10}, y haloalquilo C_1-C_{10} y cada R^9 es alquilo C_1-C_{10}. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C_1-C_{10}, y haloalquilo C_1-C_{10}. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_{10}.

[00122] En otro aspecto son compuestos que tienen la estructura de Fórmula (IIb):



Fórmula (IIb);

en donde:

 es un heteroarilo bicíclico de 9 miembros;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, y -alquil(C_1-C_6)-OH; o R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6;

R^3 se selecciona entre -N(H)C(O)OR^5, -OC(O)NR^6R^7, -N(H)C(O)NR^6R^7, y -N(H)C(O)R^8;

cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, -CN, -OR^9, -SR^9, -N(R^{10})$_2$, -S(O)R^9, -S(O)$_2R^9$, -NHS(O)$_2R^9$, -S(O)$_2$N(R^{10})$_2$, -C(O)R^9, -C(O)OR^9, -OC(O)R^9, -C(O)N(R^{10})$_2$, -OC(O)N(R^{10})$_2$, -NR^{10}C(O)N(R^{10})$_2$, -NR^{10}C(O)R^9, -NR^{10}C(O)OR^9, alquilo C_1-C_{10}, alquil(C_1-C_{10})-OH, alquil(C_1-C_{10})-OR^9, alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, haloalquilo C_1-C_{10}, haloalquil(C_1-C_{10})-OH, haloalquenilo C_2-C_{10}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, -alquil(C_1-C_6)-cicloalquenilo C_3-C_{12}, -alquenil(C_2-C_6)-cicloalquenilo C_3-C_{12}, fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, -alquenil(C_2-C_6)-fenilo, heterocicloalquilo C_2-C_9, y heteroarilo C_2-C_9, en donde fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, -alquenil(C_2-C_6)-fenilo, heterocicloalquilo C_2-C_9, y heteroarilo C_2-C_9 están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6;

R^5 se selecciona entre alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-OH, -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-O-C(O)alquilo C_1-C_6, heterocicloalquilo C_2-C_9, -alquil(C_1-C_6)-heterocicloalquilo C_2-C_9, fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, y heteroarilo C_2-C_9, en donde heterocicloalquilo C_2-C_9, -alquil(C_1-C_6)-heterocicloalquilo C_2-C_9, fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, y heteroarilo C_2-C_9 están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6;

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-OH, -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6, y -alquil(C_1-C_6)-N($C_{1\text{-}6}$alquil)$_2$; o R^6 y R^7, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6;

R^8 se selecciona entre alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-OH, -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, fenilo, heterocicloalquilo C_2-C_9, y heteroarilo C_2-C_9, en donde cicloalquilo C_3-C_6, fenilo, heterocicloalquilo C_2-C_9, y heteroarilo C_2-C_9 están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6;

cada R^9 se selecciona independientemente entre alquilo C_1-C_{10}, haloalquilo C_1-C_{10}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, -alquil(C_1-C_6)-cicloalquenilo C_3-C_{12}, fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, y heteroarilo C_2-C_9, en donde fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, y heteroarilo C_2-C_9 están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6;

cada R^{10} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_1-C_{10}, haloalquilo C_1-C_{10}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, -alquil(C_1-C_6)-cicloalquenilo C_3-C_{12}, fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo,

y heteroarilo C_2-C_9, en donde fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, y heteroarilo C_2-C_9 están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6; y

n es 0, 1, 2, 3, o 4;

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

[00123] En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2 son cada uno H. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2 son cada uno alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2 son cada uno $-CH_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros no sustituido. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 3 miembros no sustituido. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 4 miembros no sustituido. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 miembros no sustituido. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 6 miembros no sustituido.

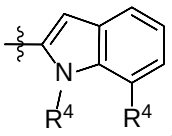
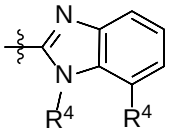
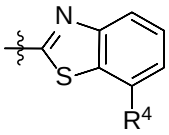
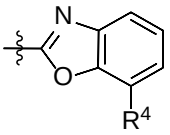
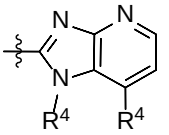
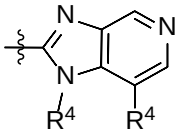
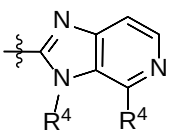
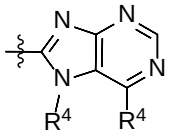
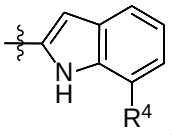
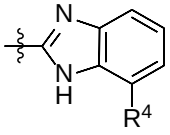
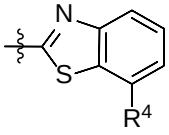
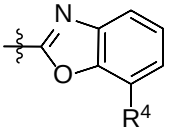
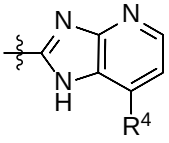
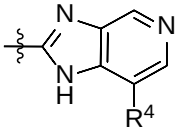
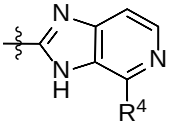
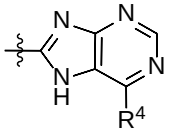
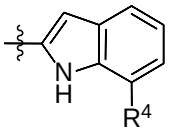
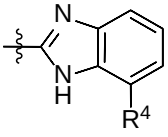
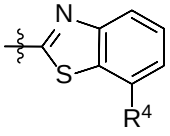
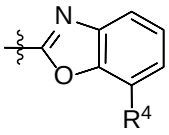
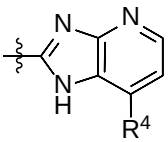
[00124] En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es $-N(H)C(O)OR^5$. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es $-N(H)C(O)OR^5$ y R^5 se selecciona entre alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-OH, alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-O-C(O)alquilo C_1-C_6, heterocicloalquilo

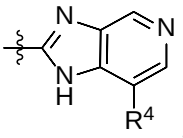
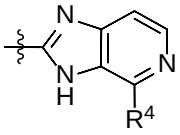
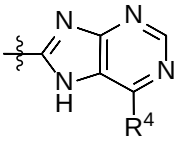
C_2-C_9, -alquil(C_1-C_6)-heterocicloalquilo C_2-C_9, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, y heteroarilo C_2-C_9. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)OR^5 y R^5 se selecciona entre alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-OH, -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-heterocicloalquilo C_2-C_9, y -alquil(C_1-C_6)-fenilo. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)OR^5 y R^5 es alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)OR^5 y R^5 es $-CH_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)OR^5 y R^5 es -alquil(C_1-C_6)-OH. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)OR^5 y R^5 es -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)OR^5 y R^5 es -alquil(C_1-C_6)-heterocicloalquilo C_2-C_9. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)OR^5 y R^5 es -alquil(C_1-C_6)-fenilo. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)OR^5 y R^5 es $-CH_2$-fenilo. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -OC(O)NR^6R^7. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -OC(O)NR^6R^7 y R^3 es -N(H)C(O)NR^6R^7. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -OC(O)NR^6R^7 y R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-OH, -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6, y -alquil(C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)2. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -OC(O)NR^6R^7 y R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6, y -alquil(C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)2. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -OC(O)NR^6R^7 y R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -OC(O)NR^6R^7 y R^6 y R^7 son cada uno $-CH_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)R^8. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de

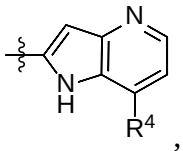
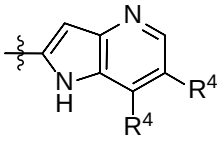
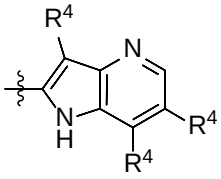
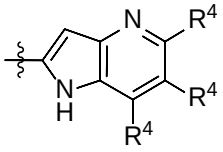
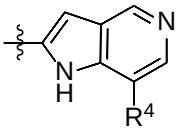
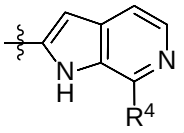
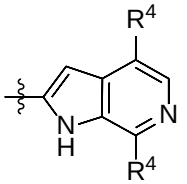
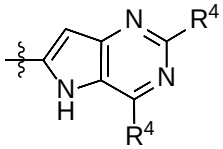
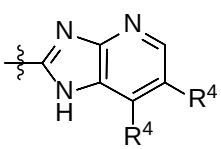
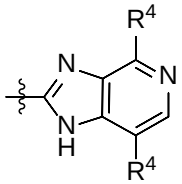
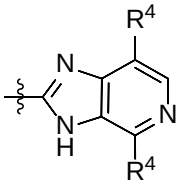
sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)R^8 y R^8 es -alquil(C_1-C_6)-OH. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)R^8 y R^8 es -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)R^8 y R^8 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)R^8 y R^8 es heteroarilo C_2-C_9 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6.

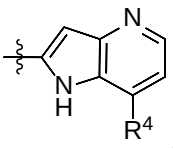
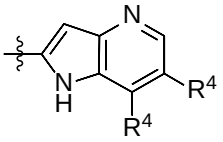
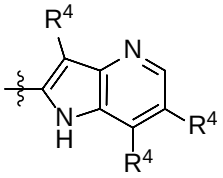
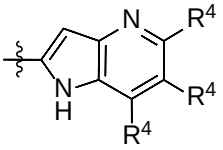
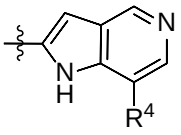
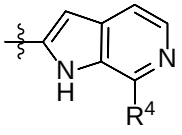
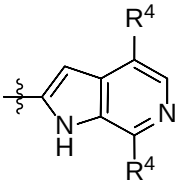
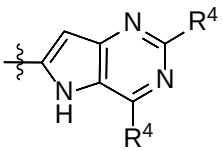
[00125] En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde n es 0, 1, 2, o 3. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde n es 0. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde n es 1, 2, o 3. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde n es 1. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde n es 2. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde n es 3. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde n es 4.

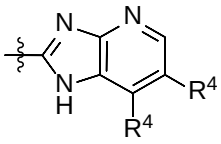
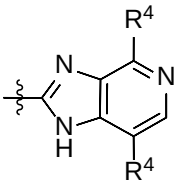
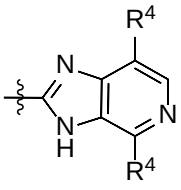
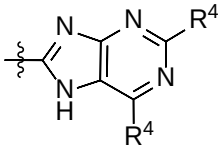
[00126] En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, -OR^9, -C(O)OR^9, -C(O)-alquilo C_1-C_{10}, alquilo C_1-C_{10}, alquil(C_1-C_{10})-OH, alquenilo C_2-C_{10}, haloalquilo C_1-C_{10}, haloalquil(C_1-C_{10})-OH, haloalquenilo C_2-C_{10}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, -alquil(C_1-C_6)-cicloalquenilo C_3-C_{12}, fenilo, y -alquil(C_1-C_6)-fenilo, en donde fenilo y -alquil(C_1-C_6)-fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, -OR^9, -C(O)OR^9, alquilo C_1-C_{10}, alquil(C_1-C_{10})-OH, haloalquilo C_1-C_{10}, -alquil(C_1-C_6)-cicloalquenilo C_3-C_{12}, y -alquil(C_1-C_6)-fenilo, en donde -alquil(C_1-C_6)-fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^9 se selecciona independientemente entre alquilo C_1-C_{10}, haloalquilo C_1-C_{10}, -alquil(C_1-C_6)-cicloalquenilo C_3-C_{12}, fenilo, y -alquil(C_1-C_6)-fenilo, en donde fenilo y -alquil(C_1-C_6)-fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6.

En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A se selecciona entre  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A se selecciona entre  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una

de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde (A) es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde (A) es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde (A) es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^4 es alquilo C_1-C_{10}. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^4 es haloalquilo C_1-C_{10}. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^4 es $-OR^9$. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^4 es $-OR^9$ y R^9 es -alquil(C_1-C_6)-fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos.

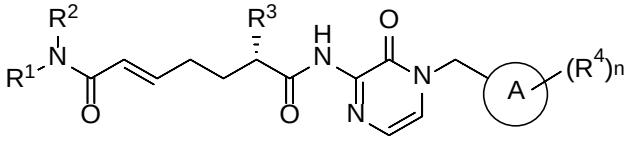
[00127] En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde (A) se selecciona entre  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus

sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde (A) es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde (A) es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde (A) es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde (A) es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde (A) es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde (A) es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde (A) es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde (A) es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde (A) es .


. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde  es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde  es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde  es  .

[00128] En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, $-OR^9$, $-N(R^{10})_2$, alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_{10}, haloalquilo C_1-C_{10}, y -alquil(C_1-C_6)-cicloalquilo C_3-C_{12}. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, $-OR^9$, $-N(R^{10})_2$, alquilo C_1-C_{10}, y haloalquilo C_1-C_{10}. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, $-OR^9$, $-N(R^{10})_2$, alquilo C_1-C_{10}, y haloalquilo C_1-C_{10} y cada R^9 es alquilo C_1-C_{10}. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C_1-C_{10}, y haloalquilo C_1-C_{10}. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_{10}.

[00129] En otro aspecto son compuestos que tienen la estructura de Fórmula (IIc):



Fórmula (IIc);

en donde:



es un heteroarilo bicíclico de 9 miembros;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, y -alquil(C_1-C_6)-OH; o R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6;

R^3 se selecciona entre -N(H)C(O)OR^5, -OC(O)NR^6R^7, -N(H)C(O)NR^6R^7, y -N(H)C(O)R^8;

cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, -CN, -OR^9, -SR^9, -N(R^{10})$_2$, -S(O)R^9, -S(O)$_2R^9$, -NHS(O)$_2R^9$, -S(O)$_2$N(R^{10})$_2$, -C(O)R^9, -C(O)OR^9, -OC(O)R^9, -C(O)N(R^{10})$_2$, -OC(O)N(R^{10})$_2$, -NR^{10}C(O)N(R^{10})$_2$, -NR^{10}C(O)R^9, -NR^{10}C(O)OR^9, alquilo C_1-C_{10}, alquil(C_1-C_{10})-OH, alquil(C_1-C_{10})-OR^9, alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, haloalquilo C_1-C_{10}, haloalquil(C_1-C_{10})-OH, haloalquenilo C_2-C_{10}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, -alquil(C_1-C_6)-cicloalquenilo C_3-C_{12}, -alquenil(C_2-C_6)-cicloalquenilo C_3-C_{12}, fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, -alquenil(C_2-C_6)-fenilo, heterocicloalquilo C_2-C_9, y heteroarilo C_2-C_9, en donde fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, -alquenil(C_2-C_6)-fenilo, heterocicloalquilo C_2-C_9, y heteroarilo C_2-C_9 están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6;

R^5 se selecciona entre alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-OH, -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-O-C(O)alquilo C_1-C_6, heterocicloalquilo C_2-C_9, -alquil(C_1-C_6)-heterocicloalquilo C_2-C_9, fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, y heteroarilo C_2-C_9, en donde heterocicloalquilo C_2-C_9, -alquil(C_1-C_6)-heterocicloalquilo C_2-C_9, fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, y heteroarilo C_2-C_9 están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6;

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-OH, -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6, y -alquil(C_1-C_6)-N($C_{1\text{-}6}$alquil)$_2$; o R^6 y R^7, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6;

R^8 se selecciona entre alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-OH, -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, fenilo, heterocicloalquilo C_2-C_9, y heteroarilo C_2-C_9, en donde cicloalquilo C_3-C_6, fenilo, heterocicloalquilo C_2-C_9, y heteroarilo C_2-C_9 están

opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6;

cada R^9 se selecciona independientemente entre alquilo C_1-C_{10}, haloalquilo C_1-C_{10}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, -alquil(C_1-C_6)-cicloalquenilo C_3-C_{12}, fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, y heteroarilo C_2-C_9, en donde fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, y heteroarilo C_2-C_9 están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6;

cada R^{10} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_1-C_{10}, haloalquilo C_1-C_{10}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, -alquil(C_1-C_6)-cicloalquenilo C_3-C_{12}, fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, y heteroarilo C_2-C_9, en donde fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, y heteroarilo C_2-C_9 están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6; y

n es 0, 1, 2, 3, o 4;

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

[00130] En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2 son cada uno H. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2 son cada uno alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2 son cada uno $-CH_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros no sustituido. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 3 miembros no sustituido. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 4 miembros no sustituido. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2,

junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 miembros no sustituido. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 6 miembros no sustituido.

[00131] En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es $-N(H)C(O)OR^5$. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es $-N(H)C(O)OR^5$ y R^5 se selecciona entre alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-OH, alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-O-C(O)alquilo C_1-C_6, heterocicloalquilo C_2-C_9, -alquil(C_1-C_6)-heterocicloalquilo C_2-C_9, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, y heteroarilo C_2-C_9. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es $-N(H)C(O)OR^5$ y R^5 se selecciona entre alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-OH, -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-heterocicloalquilo C_2-C_9, y -alquil(C_1-C_6)-fenilo. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es $-N(H)C(O)OR^5$ y R^5 es alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es $-N(H)C(O)OR^5$ y R^5 es $-CH_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es $-N(H)C(O)OR^5$ y R^5 es -alquil(C_1-C_6)-OH. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es $-N(H)C(O)OR^5$ y R^5 es -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es $-N(H)C(O)OR^5$ y R^5 es -alquil(C_1-C_6)-heterocicloalquilo C_2-C_9. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es $-N(H)C(O)OR^5$ y R^5 es -alquil(C_1-C_6)-fenilo. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es $-N(H)C(O)OR^5$ y R^5 es $-CH_2$-fenilo. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es $-OC(O)NR^6R^7$. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es $-OC(O)NR^6R^7$ y R^3 es $-N(H)C(O)NR^6R^7$. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es $-OC(O)NR^6R^7$ y R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-OH, -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6, y -alquil(C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)2. En algunas

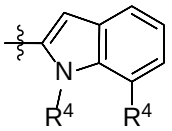
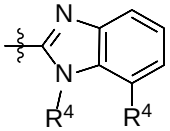
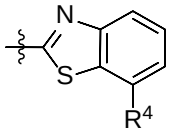
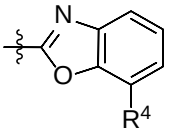
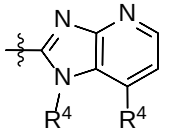
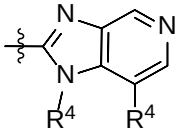
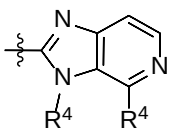
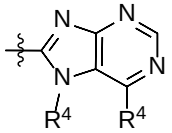
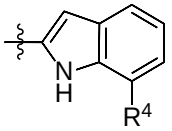
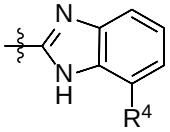
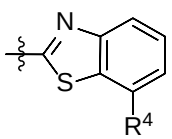
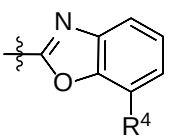
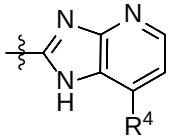
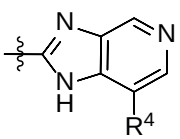
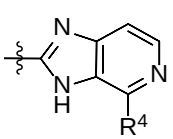
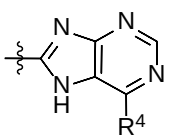
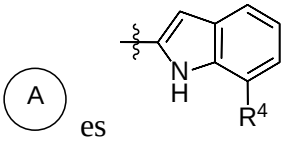
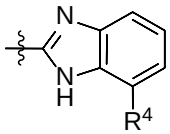
realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -OC(O)NR^6R^7 y R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6, y -alquil(C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)2. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -OC(O)NR^6R^7 y R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -OC(O)NR^6R^7 y R^6 y R^7 son cada uno -CH_3. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)R^8. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)R^8 y R^8 es -alquil(C_1-C_6)-OH. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)R^8 y R^8 es -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6.

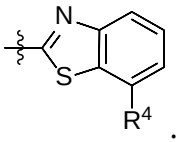
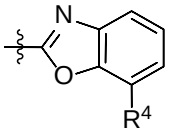
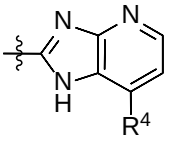
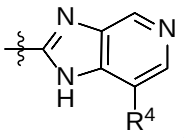
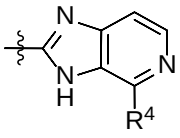
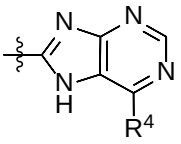
[00132] En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)R^8 y R^8 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)R^8 y R^8 es heteroarilo C_2-C_9 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6.

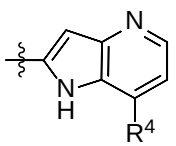
[00133] En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde n es 0, 1, 2, o 3. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde n es 0. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde n es 1, 2, o 3. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde n es 1. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde n es 2. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde n es 3. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde n es 4.

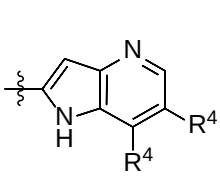
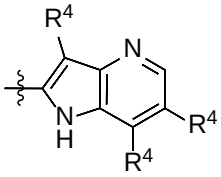
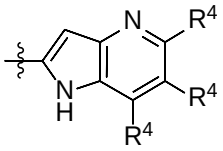
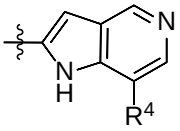
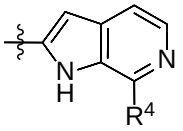
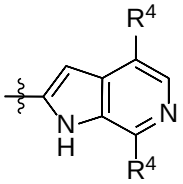
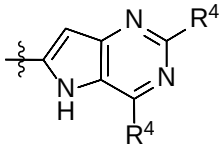
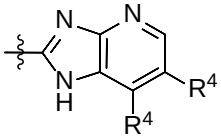
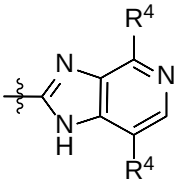
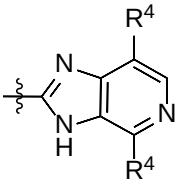
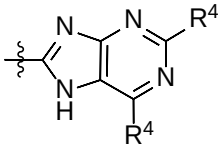
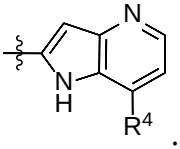
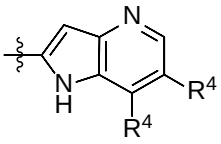
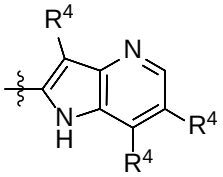
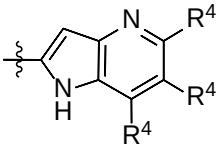
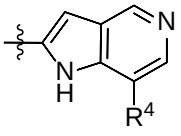
En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, -OR^9, -C(O)OR^9, -C(O)-alquilo C_1-C_{10}, alquilo C_1-C_{10}, alquil(C_1-C_{10})-OH, alquenilo

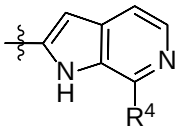
C_2-C_{10}, haloalquilo C_1-C_{10}, haloalquil(C_1-C_{10})-OH, haloalquenilo C_2-C_{10}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, -alquil(C_1-C_6)-cicloalquenilo C_3-C_{12}, fenilo, y -alquil(C_1-C_6)-fenilo, en donde fenilo y -alquil(C_1-C_6)-fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, -OR^9, -C(O)OR^9, alquilo C_1-C_{10}, alquil(C_1-C_{10})-OH, haloalquilo C_1-C_{10}, -alquil(C_1-C_6)-cicloalquenilo C_3-C_{12}, y -alquil(C_1-C_6)-fenilo, en donde -alquil(C_1-C_6)-fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^9 se selecciona independientemente entre alquilo C_1-C_{10}, haloalquilo C_1-C_{10}, -alquil(C_1-C_6)-cicloalquenilo C_3-C_{12}, fenilo, y -alquil(C_1-C_6)-fenilo, en donde fenilo y -alquil(C_1-C_6)-fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6.

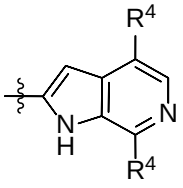
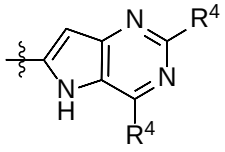
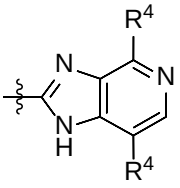
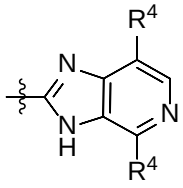
En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde  se selecciona entre ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde  se selecciona entre ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde  es . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde  es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una

de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^4 es alquilo C_1-C_{10}. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^4 es haloalquilo C_1-C_{10}. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^4 es $-OR^9$. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^4 es $-OR^9$ y R^9 es -alquil(C_1-C_6)-fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos.

[00134] En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A se selecciona entre  ,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

, y

. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde  es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde  es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde  es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde  es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde  es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde  es

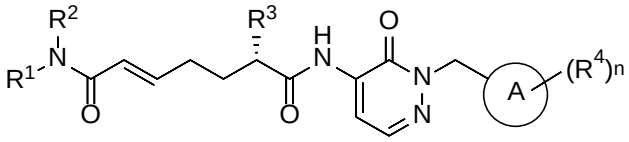


. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  .

[00135] En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, $-OR^9$, $-N(R^{10})_2$, alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_{10}, haloalquilo C_1-C_{10}, y -alquil(C_1-C_6)-cicloalquilo C_3-C_{12}. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^4 se selecciona

independientemente entre halógeno, -OR^9, -$N(R^{10})_2$, alquilo C_1-C_{10}, y haloalquilo C_1-C_{10}. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, -OR^9, -$N(R^{10})_2$, alquilo C_1-C_{10}, y haloalquilo C_1-C_{10} y cada R^9 es alquilo C_1-C_{10}. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C_1-C_{10}, y haloalquilo C_1-C_{10}. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_{10}.

[00136] En otro aspecto son compuestos que tienen la estructura de Fórmula (IId):



Fórmula (IId);

en donde:

A es un heteroarilo bicíclico de 9 miembros;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, y -alquil(C_1-C_6)-OH; o R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6;

R^3 se selecciona entre -$N(H)C(O)OR^5$, -$OC(O)NR^6R^7$, -$N(H)C(O)NR^6R^7$, y -$N(H)C(O)R^8$;

cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, -CN, -OR^9, -SR^9, -$N(R^{10})_2$, -$S(O)R^9$, -$S(O)_2R^9$, -$NHS(O)_2R^9$, -$S(O)_2N(R^{10})_2$, -$C(O)R^9$, -$C(O)OR^9$, -$OC(O)R^9$, -$C(O)N(R^{10})_2$, -$OC(O)N(R^{10})_2$, -$NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$, -$NR^{10}C(O)R^9$, -$NR^{10}C(O)OR^9$, alquilo C_1-C_{10}, alquil(C_1-C_{10})-OH, alquil(C_1-C_{10})-OR^9, alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, haloalquilo C_1-C_{10}, haloalquil(C_1-C_{10})-OH, haloalquenilo C_2-C_{10}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, -alquil(C_1-C_6)-cicloalquenilo C_3-C_{12}, -alquenil(C_2-C_6)-cicloalquenilo C_3-C_{12}, fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, -alquenil(C_2-C_6)-fenilo, heterocicloalquilo C_2-C_9, y heteroarilo C_2-C_9, en donde fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, -alquenil(C_2-C_6)-fenilo, heterocicloalquilo C_2-C_9, y heteroarilo C_2-C_9 están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6;

R^5 se selecciona entre alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-OH, -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6,

-alquil(C_1-C_6)-O-C(O)alquilo C_1-C_6, heterocicloalquilo C_2-C_9, -alquil(C_1-C_6)-heterocicloalquilo C_2-C_9, fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, y heteroarilo C_2-C_9, en donde heterocicloalquilo C_2-C_9, -alquil(C_1-C_6)-heterocicloalquilo C_2-C_9, fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, y heteroarilo C_2-C_9 están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6;

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-OH, -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6, y -alquil(C_1-C_6)-N(C_{1-6}alquil)$_2$; o R^6 y R^7, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6;

R^8 se selecciona entre alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-OH, -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, fenilo, heterocicloalquilo C_2-C_9, y heteroarilo C_2-C_9, en donde cicloalquilo C_3-C_6, fenilo, heterocicloalquilo C_2-C_9, y heteroarilo C_2-C_9 están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6;

cada R^9 se selecciona independientemente entre alquilo C_1-C_{10}, haloalquilo C_1-C_{10}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, -alquil(C_1-C_6)-cicloalquenilo C_3-C_{12}, fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, y heteroarilo C_2-C_9, en donde fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, y heteroarilo C_2-C_9 están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6;

cada R^{10} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_1-C_{10}, haloalquilo C_1-C_{10}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, -alquil(C_1-C_6)-cicloalquenilo C_3-C_{12}, fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, y heteroarilo C_2-C_9, en donde fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, y heteroarilo C_2-C_9 están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6; y

n es 0, 1, 2, 3, o 4;

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

[00137] En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IId), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IId), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2 son cada uno H. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IId), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2 son cada uno alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IId), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2 son cada uno -CH_3. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IId), o

una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IId), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros no sustituido. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IId), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 3 miembros no sustituido. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IId), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 4 miembros no sustituido. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IId), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 miembros no sustituido. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IId), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 6 miembros no sustituido.

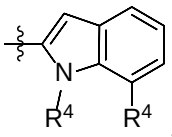
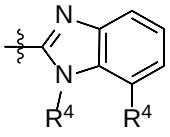
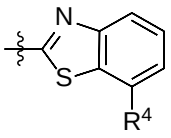
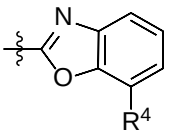
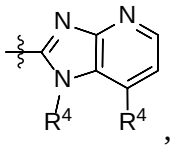
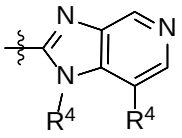
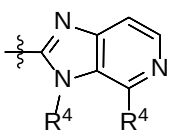
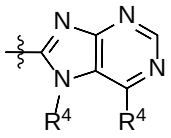
[00138] En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IId), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)OR^5. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IId), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)OR^5 y R^5 se selecciona entre alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-OH, alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-O-C(O)alquilo C_1-C_6, heterocicloalquilo C_2-C_9, -alquil(C_1-C_6)-heterocicloalquilo C_2-C_9, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, y heteroarilo C_2-C_9. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IId), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)OR^5 y R^5 se selecciona entre alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-OH, -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-heterocicloalquilo C_2-C_9, y -alquil(C_1-C_6)-fenilo. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IId), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)OR^5 y R^5 es alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IId), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)OR^5 y R^5 es $-CH_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IId), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)OR^5 y R^5 es -alquil(C_1-C_6)-OH. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IId), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)OR^5 y R^5 es

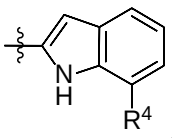
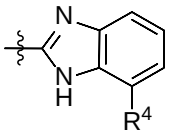
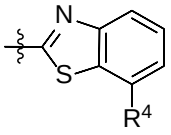
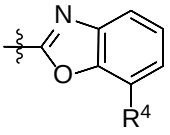
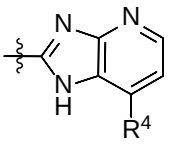
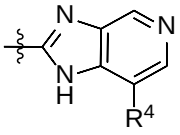
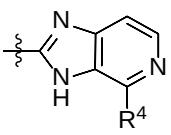
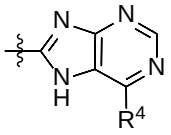
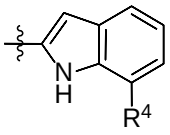
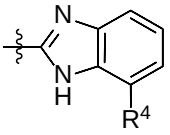
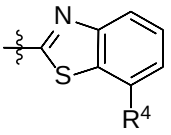
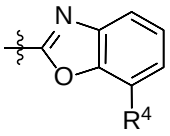
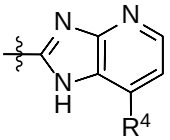
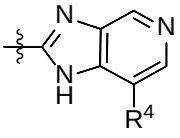
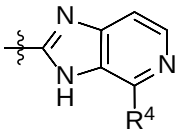
-alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IId), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)OR^5 y R^5 es -alquil(C_1-C_6)-heterocicloalquilo C_2-C_9. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IId), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)OR^5 y R^5 es -alquil(C_1-C_6)-fenilo. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IId), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)OR^5 y R^5 es -CH_2-fenilo. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IId), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -OC(O)NR^6R^7. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IId), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -OC(O)NR^6R^7 y R^3 es -N(H)C(O)NR^6R^7. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IId), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -OC(O)NR^6R^7 y R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-OH, -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6, y -alquil(C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)2. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IId), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -OC(O)NR^6R^7 y R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6, y -alquil(C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)2. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IId), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -OC(O)NR^6R^7 y R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IId), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -OC(O)NR^6R^7 y R^6 y R^7 son cada uno -CH_3. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IId), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)R^8. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IId), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)R^8 y R^8 es -alquil(C_1-C_6)-OH. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IId), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)R^8 y R^8 es -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IId), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)R^8 y R^8 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IId), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)R^8 y R^8 es heteroarilo C_2-C_9 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6.

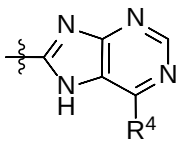
[00139] En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IId), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde n es 0, 1, 2, o 3. En algunas realizaciones es un

compuesto de Fórmula (IId), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde n es 0. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IId), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde n es 1, 2, o 3. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IId), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde n es 1. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IId), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde n es 2. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IId), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde n es 3. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IId), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde n es 4.

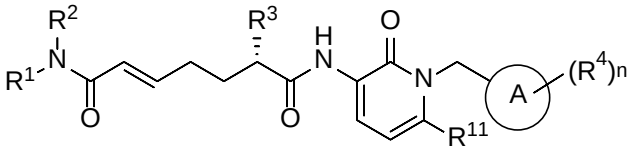
[00140] En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IId), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, $-OR^9$, $-C(O)OR^9$, -C(O)-alquilo C_1-C_{10}, alquilo C_1-C_{10}, alquil(C_1-C_{10})-OH, alquenilo C_2-C_{10}, haloalquilo C_1-C_{10}, haloalquil(C_1-C_{10})-OH, haloalquenilo C_2-C_{10}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, -alquil(C_1-C_6)-cicloalquenilo C_3-C_{12}, fenilo, y -alquil(C_1-C_6)-fenilo, en donde fenilo y -alquil(C_1-C_6)-fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IId), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, $-OR^9$, $-C(O)OR^9$, alquilo C_1-C_{10}, alquil(C_1-C_{10})-OH, haloalquilo C_1-C_{10}, -alquil(C_1-C_6)-cicloalquenilo C_3-C_{12}, y -alquil(C_1-C_6)-fenilo, en donde -alquil(C_1-C_6)-fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IId), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^9 se selecciona independientemente entre alquilo C_1-C_{10}, haloalquilo C_1-C_{10}, -alquil(C_1-C_6)-cicloalquenilo C_3-C_{12}, fenilo, y -alquil(C_1-C_6)-fenilo, en donde fenilo y -alquil(C_1-C_6)-fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6.

En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IId), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde  se selecciona entre  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IId), o una de sus sales o solvatos

farmacéuticamente aceptables, en donde A se selecciona entre  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IId), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IId), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IId), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IId), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IId), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IId), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IId), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IId), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en

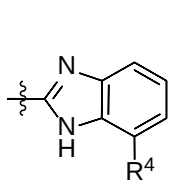
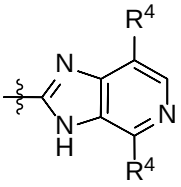
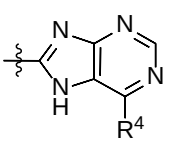
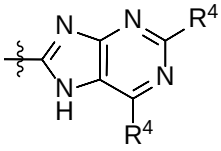
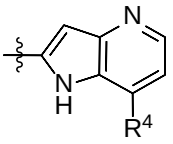
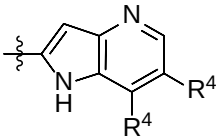
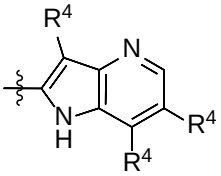
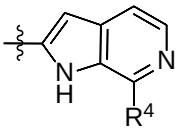
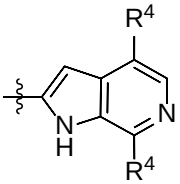
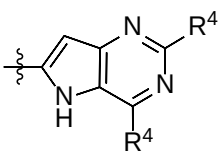
donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IId), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^4 es alquilo C_1-C_{10}. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IId), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^4 es haloalquilo C_1-C_{10}. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IId), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^4 es $-OR^9$. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IId), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^4 es $-OR^9$ y R^9 es -alquil(C_1-C_6)-fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos.

[00141] En otro aspecto son compuestos que tienen la estructura de Fórmula (IIe):



Fórmula (IIe);

en donde:

A es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_6;

R^3 se selecciona entre $-N(H)C(O)OR^5$ y $-OC(O)NR^6R^7$;

cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, $-OR^9$, $-N(R^{10})_2$, alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, haloalquilo C_1-C_{10}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, y -alquil(C_1-C_6)-cicloalquilo C_3-C_{12};

R^5 es alquilo C_1-C_6;

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_6;

cada R^9 se selecciona independientemente entre alquilo C_1-C_{10}, haloalquilo C_1-C_{10}, y -alquil(C_1-C_6)-fenilo;

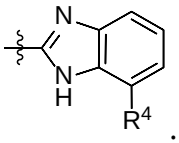
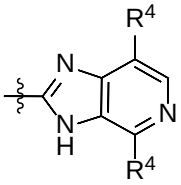
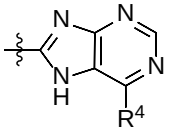
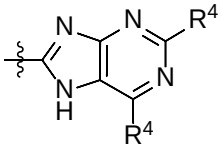
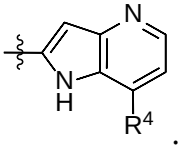
cada R^{10} se selecciona independientemente entre H y alquilo C_1-C_{10}; y

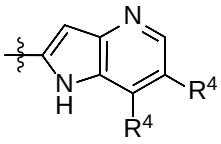
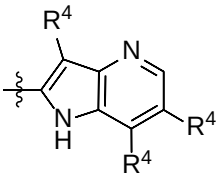
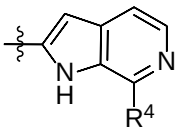
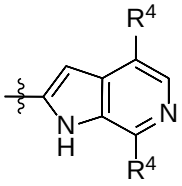
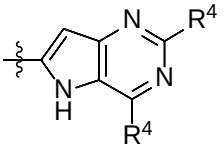
R^{11} se selecciona entre H, halógeno, alquilo C_1-C_6, y haloalquilo C_1-C_6;

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

[00142] En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIe), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2 son cada uno $-CH_3$.

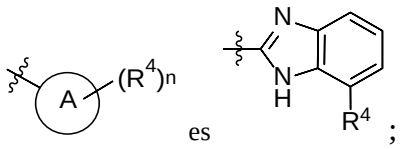
[00143] En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIe), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es $-N(H)C(O)OR^5$. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIe), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es $-N(H)C(O)OR^5$ y R^5 es $-CH_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIe), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es $-OC(O)NR^6R^7$. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIe), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es $-OC(O)NR^6R^7$ y R^6 y R^7 son cada uno $-CH_3$.

[00144] En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIe), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde  es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIe), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde  es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIe), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde  es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIe), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde  es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIe), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde  es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIe), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde  es


. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIe), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIe), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIe), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  . En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIe), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  .

[00145] En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIe), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, $-OR^9$, $-N(R^{10})_2$, alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_{10}, haloalquilo C_1-C_{10}, y -alquil(C_1-C_6)-cicloalquilo C_3-C_{12}. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIe), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, $-OR^9$, $-N(R^{10})_2$, alquilo C_1-C_{10}, y haloalquilo C_1-C_{10}. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIe), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, $-OR^9$, $-N(R^{10})_2$, alquilo C_1-C_{10}, y haloalquilo C_1-C_{10} y cada R^9 es alquilo C_1-C_{10}. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIe), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C_1-C_{10}, y haloalquilo C_1-C_{10}. En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (IIe), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_{10}.

[00146] Se describe en la presente memoria un compuesto de Fórmula (IIe), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:



;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_6;

R^3 se selecciona entre -N(H)C(O)OR^5 y -OC(O)NR^6R^7;

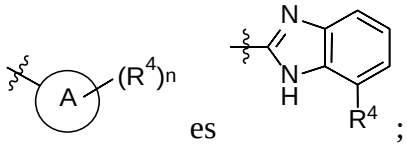
R^4 es alquilo C_1-C_{10};

R^5 es alquilo C_1-C_6;

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_6; y

R^{11} se selecciona entre H, halógeno, y alquilo C_1-C_6.

[00147] Se describe en la presente memoria un compuesto de Fórmula (IIe), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:



;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_6;

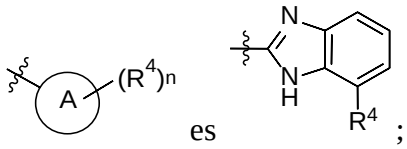
R^3 es -N(H)C(O)OR^5;

R^4 es alquilo C_1-C_{10};

R^5 es alquilo C_1-C_6; y

R^{11} es H.

[00148] Se describe en la presente memoria un compuesto de Fórmula (IIe), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:



;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_6;

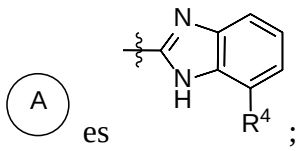
R^3 es -N(H)C(O)OR^5;

R^4 es alquilo C_1-C_{10};

R^5 es alquilo C_1-C_6; y

R^{11} es halógeno.

[00149] Se describe en la presente memoria un compuesto de Fórmula (IIe), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:



es ;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_6;

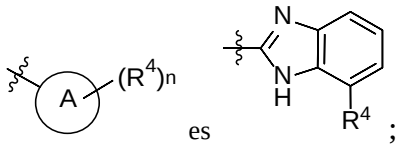
R^3 es -N(H)C(O)OR^5;

R^4 es alquilo C_1-C_{10};

R^5 es alquilo C_1-C_6; y

R^{11} es alquilo C_1-C_6.

[00150] Se describe en la presente memoria un compuesto de Fórmula (IIe), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:



es ;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_6;

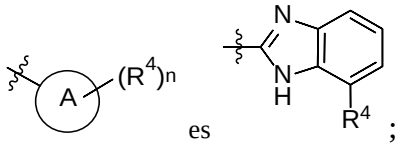
R^3 es -OC(O)NR^6R^7;

R^4 es alquilo C_1-C_{10};

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_6; y

R^{11} se selecciona entre H, halógeno, y alquilo C_1-C_6.

[00151] Se describe en la presente memoria un compuesto de Fórmula (IIe), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:



es ;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_6;

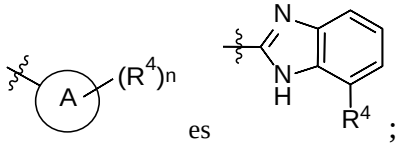
R^3 es -OC(O)NR^6R^7;

R^4 es alquilo C_1-C_{10};

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_6; y

R^{11} es H.

[00152] Se describe en la presente memoria un compuesto de Fórmula (IIe), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:



es ;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_6;

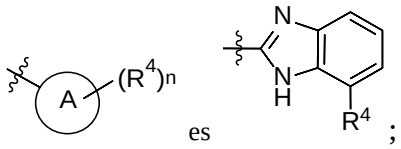
R^3 es -OC(O)NR^6R^7;

R^4 es alquilo C_1-C_{10};

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_6; y

R^{11} es halógeno.

[00153] Se describe en la presente memoria un compuesto de Fórmula (IIe), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:



;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_6;

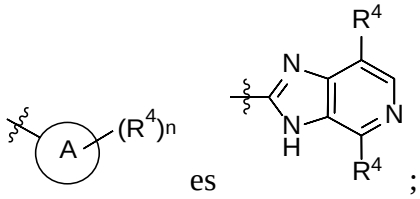
R^3 es -OC(O)NR^{6}R^7;

R^4 es alquilo C_1-C_{10};

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_6; y

R^{11} es alquilo C_1-C_6.

[00154] Se describe en la presente memoria un compuesto de Fórmula (IIe), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:



;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_6;

R^3 se selecciona entre -N(H)C(O)OR^5 y -OC(O)NR^{6}R^7;

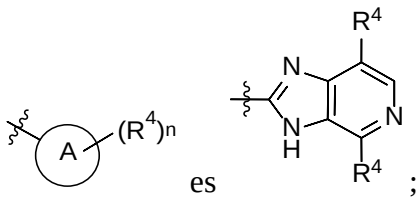
cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_{10};

R^5 es alquilo C_1-C_6;

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_6; y

R^{11} se selecciona entre H, halógeno, y alquilo C_1-C_6.

[00155] Se describe en la presente memoria un compuesto de Fórmula (IIe), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:



;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_6;

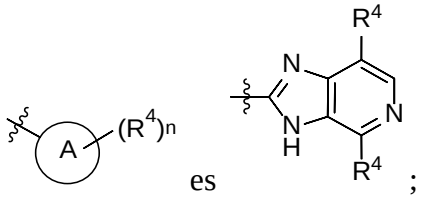
R^3 es -N(H)C(O)OR^5;

cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_{10};

R^5 es alquilo C_1-C_6; y

R^{11} se selecciona entre H, halógeno, y alquilo C_1-C_6.

[00156] Se describe en la presente memoria un compuesto de Fórmula (IIe), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:



;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_6;

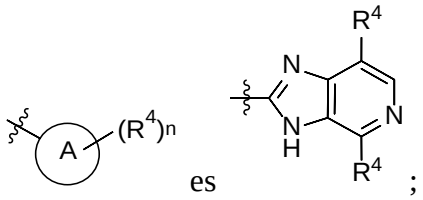
R^3 es -N(H)C(O)OR^5;

cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_{10};

R^5 es alquilo C_1-C_6; y

R^{11} es H.

[00157] Se describe en la presente memoria un compuesto de Fórmula (IIe), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:



;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_6;

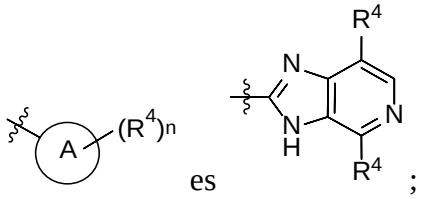
R^3 es -N(H)C(O)OR^5;

cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_{10};

R^5 es alquilo C_1-C_6; y

R^{11} es halógeno.

[00158] Se describe en la presente memoria un compuesto de Fórmula (IIe), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:



;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_6;

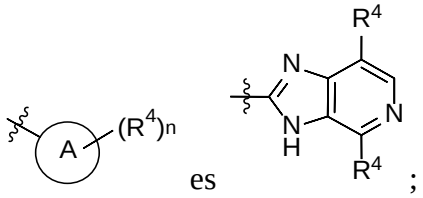
R^3 es -N(H)C(O)OR^5;

cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_{10};

R^5 es alquilo C_1-C_6; y

R^{11} es alquilo C_1-C_6.

[00159] Se describe en la presente memoria un compuesto de Fórmula (IIe), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:



;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_6;

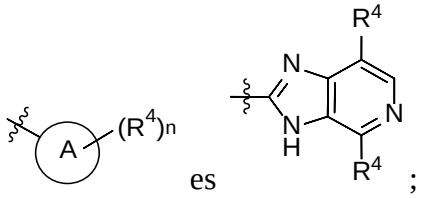
R^3 es -OC(O)NR^6R^7;

cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_{10};

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_6; y

R^{11} se selecciona entre H, halógeno, y alquilo C_1-C_6.

[00160] Se describe en la presente memoria un compuesto de Fórmula (IIe), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:



;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_6;

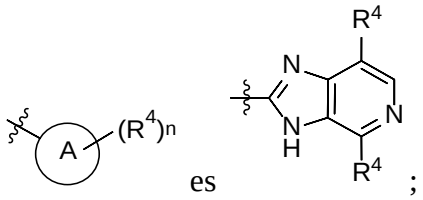
R^3 es -OC(O)NR^6R^7;

cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_{10};

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_6; y

R^{11} es H.

[00161] Se describe en la presente memoria un compuesto de Fórmula (IIe), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:



;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_6;

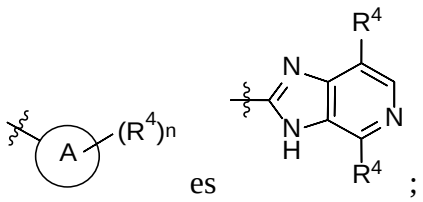
R^3 es -OC(O)NR^6R^7;

cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_{10};

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_6; y

R^{11} es halógeno.

[00162] Se describe en la presente memoria un compuesto de Fórmula (IIe), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:



es ;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_6;

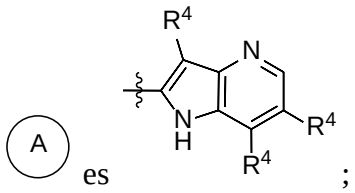
R^3 es -OC(O)NR^6R^7;

cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_{10};

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_6; y

R^{11} es alquilo C_1-C_6.

[00163] Se describe en la presente memoria un compuesto de Fórmula (IIe), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:



es ;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_6;

R^3 se selecciona entre -N(H)C(O)OR^5 y -OC(O)NR^6R^7;

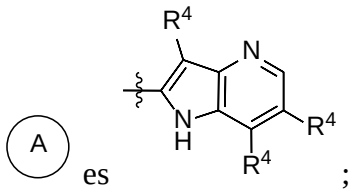
cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_{10};

R^5 es alquilo C_1-C_6;

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_6; y

R^{11} se selecciona entre H, halógeno, y alquilo C_1-C_6.

[00164] Se describe en la presente memoria un compuesto de Fórmula (IIe), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:



es ;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_6;

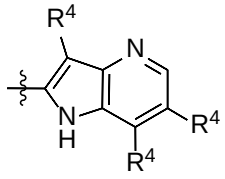
R^3 es -N(H)C(O)OR^5;

cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_{10};

R^5 es alquilo C_1-C_6; y

R^{11} se selecciona entre H, halógeno, y alquilo C_1-C_6.

[00165] Se describe en la presente memoria un compuesto de Fórmula (IIe), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:

A es  ;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_6;

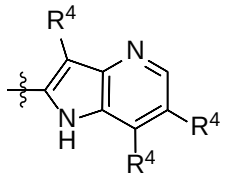
R^3 es -N(H)C(O)OR^5;

cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_{10};

R^5 es alquilo C_1-C_6; y

R^{11} es H.

[00166] Se describe en la presente memoria un compuesto de Fórmula (IIe), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:

A es  ;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_6;

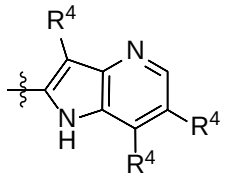
R^3 es -N(H)C(O)OR^5;

cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_{10};

R^5 es alquilo C_1-C_6; y

R^{11} es halógeno.

[00167] Se describe en la presente memoria un compuesto de Fórmula (IIe), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:

A es  ;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_6;

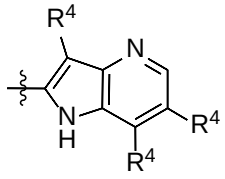
R^3 es -N(H)C(O)OR^5;

cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_{10};

R^5 es alquilo C_1-C_6; y

R^{11} es alquilo C_1-C_6.

[00168] Se describe en la presente memoria un compuesto de Fórmula (IIe), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:

A es  ;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_6;

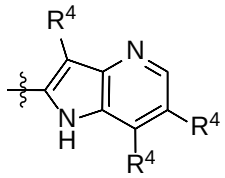
R^3 es -OC(O)NR^6R^7;

cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_{10};

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_6; y

R^{11} se selecciona entre H, halógeno, y alquilo C_1-C_6.

[00169] Se describe en la presente memoria un compuesto de Fórmula (IIe), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:

A es  ;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_6;

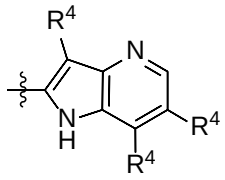
R^3 es -OC(O)NR^6R^7;

cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_{10};

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_6; y

R^{11} es H.

[00170] Se describe en la presente memoria un compuesto de Fórmula (IIe), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:

A es  ;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_6;

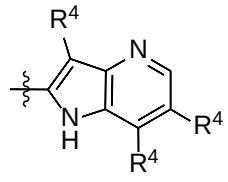
R^3 es -OC(O)NR^6R^7;

cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_{10};

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_6; y

R^{11} es halógeno.

[00171] Se describe en la presente memoria un compuesto de Fórmula (IIe), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:

A es  ;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_6;

R^3 es -OC(O)NR^6R^7;

cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_{10};

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_6; y

R^{11} es alquilo C_1-C_6.

[00172] En algunas realizaciones es un compuesto seleccionado entre: 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metil]-4-isobutil-benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo; N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-benzimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo; (S,E)-2-((3-(7-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-4-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo; (S,E)-(7-amino-1-((1-((4-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de bencilo; (S,E)-2-((3-(7-amino-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-4-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo; (S,E)-(7-amino-1-((1-((4-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-2-((3-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)-7-(dimetilamino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-4-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((4-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de bencilo; 2-((3-((2S,E)-7-amino-7-oxo-2-((((tetrahidrofuran-3-il)oxi)carbonil)amino)hept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-4-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo; ((S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((4-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de (tetrahidrofuran-3-il)metilo; ((S,E)-7-amino-1-((1-((4-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de tetrahidrofuran-3-ilo; 2-((3-((2S,E)-7-amino-7-oxo-2-((((tetrahidrofuran-3-il)metoxi)carbonil)amino)hept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-4-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo; ((S,E)-7-amino-1-((1-((4-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de (tetrahidrofuran-3-il)metilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((4-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-

il)carbamato de 2-hidroxietilo; (S,E)-4-isobutil-2-((3-(2-((metoxicarbonil)amino)-7-(metilamino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo; (S,E)-(1-((1-((4-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(metilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((dimetilcarbamoil)oxi)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-4-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((7-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-1-((1-((5,6-difluoro-7-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((dimetilcarbamoil)oxi)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-5,6-difluoro-4-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo; (S,E)-(1-((1-((5,6-difluoro-7-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-5,6-difluoro-4-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((5-fluoro-7-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((dimetilcarbamoil)oxi)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-6-fluoro-4-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((6-fluoro-4-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-6-(3,3-dimetilureido)-N7-(1-((5-fluoro-7-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1,N1-dimetilhept-2-enodiamida; (S,E)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-(3,3-dimetilureido)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-6-fluoro-4-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo; (R,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((4-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-(3,3-dimetilureido)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-4-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo; (S,E)-6-(3,3-dimetilureido)-N7-(1-((4-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1,N1-dimetilhept-2-enodiamida; (S,E)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-(3-(2-metoxietil)-3-metilureido)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-6-fluoro-4-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo; (S,E)-N7-(1-((5-fluoro-7-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(3-(2-metoxietil)-3-metilureido)-N1,N1-dimetilhept-2-enodiamida; (S,E)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-4-isobutil-1H-

imidazo[4,5-c]piridino-1-carboxilato de terc-butilo; (S,E)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-7-isobutil-3H-imidazo[4,5-b]piridino-3-carboxilato de terc-butilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((7-isobutil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((4-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((6-isobutil-2-metil-9H-purin-8-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-8-((3-(7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-6-isobutil-2-metil-9H-purine-9-carboxilato de terc-butilo; (S,E)-(1-((1-((6-(2-ciclopropiletil)-9H-purin-8-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((6-pentil-9H-purin-8-il)metil)-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)hept-5-en-2-il)carbamato de metilo; N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[[6-(2-metilprop-1-enil)-9H-purin-8-il]metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((6-isobutil-9H-purin-8-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((6-(2-metilprop-1-en-1-il)-9H-purin-8-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; dimetilcarbamato de(S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((6-isobutil-9H-purin-8-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((7-(2-metilprop-1-en-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((4-(2-metilprop-1-en-1-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(1-((1-((6-ciclohexil-9H-purin-8-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-1-((1-((6-ciclohexil-9H-purin-8-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((7-fluoro-4-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((2-metil-6-(2-metilprop-1-en-1-il)-9H-purin-8-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((7-(2-metilprop-1-en-1-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((7-fluoro-4-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((7-fluoro-4-(2-metilprop-1-en-1-il)-1H-imidazo[4,5-

c]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; ((S,E)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((6-((E)-stiril)-9H-purin-8-il)metil)-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)hept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((7-isobutil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((4-isobutil-6-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((6-metil-4-(2-metilprop-1-en-1-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((6-fenetil-7H-purin-8-il)metil)-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)hept-5-en-2-il)carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((6-fenetil-9H-purin-8-il)metil)-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)hept-5-en-2-ilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((7-(2-metilprop-1-en-1-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((7-isobutil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; ((S,E)-1-((1-((6-((E)-2-ciclopropilvinil)-9H-purin-8-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metil]-5,7-difluoro-4-isobutil-benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo; N-[(E,1S)-1-[[1-[(5,7-difluoro-4-isobutil-1H-benzimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-(dimetilamino)-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo; 2-((3-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-7-(dimetilamino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-4-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de (S,E)-terc-butilo; (S,E)-N7-(1-((4-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1,N1-dimetil-6-(oxazole-5-carboxamido)hept-2-enodiamida; (S,E)-N7-(1-((4-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1,N1-dimetil-6-(pirimidine-2-carboxamido)hept-2-enodiamida; (S,E)-6-(2-fluorobenzamido)-N7-(1-((4-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1,N1-dimetilhept-2-enodiamida; (S,E)-N7-(1-((4-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1,N1-dimetil-6-(oxazolo-2-carboxamido)hept-2-enodiamida; (S,E)-N7-(1-((4-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1,N1-dimetil-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)hept-2-enodiamida; (S,E)-N7-(1-((4-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1,N1-dimetil-6-(1-metil-1H-imidazol-2-carboxamido)hept-2-enodiamida; (S,E)-N7-(1-((4-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1,N1-dimetil-6-(picolinamido)hept-2-enodiamida; (S,E)-N7-(1-((4-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-

oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(3-metoxipropanamido)-N1,N1-dimetilhept-2-enodiamida; (S,E)-N7-(1-((7-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(2-metoxiacetamido)-N1,N1-dimetilhept-2-enodiamida; (6S,E)-N7-(1-((7-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1,N1-dimetil-6-(tetrahidrofuran-2-carboxamido)hept-2-enodiamida; 2-((3-(7-amino-2-(((2-metoxietoxi)carbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de (S,E)-terc-butilo; (1-((1-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-amino-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de (S,E)-2-metoxietilo; (S,E)-(1-((1-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-amino-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(1-((1-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(1-((1-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de bencilo; (S,E)-2-((3-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-7-(dimetilamino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo; (S,E)-2-((3-(2-((metoxicarbonil)amino)-7-(metilamino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo; (S,E)-(1-((1-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(metilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; dimetilcarbamato de(S,E)-1-((1-((5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo; (S,E)-(1-((1-((5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (R,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il-3,3-d_2; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il-3,3-d_2; (S,E)-(1-((1-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-amino-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de 2-hidroxietiol; (S)-2-((((S,E)-1-((1-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-amino-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamoil)oxi)etil2-((S)-2-amino-3-metilbutanamido)-3-metilbutanoato; (S,E)-N7-(1-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(2-hidroxiacetamido)-N1,N1-dimetilhept-2-enodiamida; (E,6S)-N'-[1-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-2-oxo-3-piridil]-6-(3- hidroxipropanoilamino)-N,N-dimetil-

hept-2-enodiamida; (S,E)-N7-(1-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-hidroxibutanamido)-N1,N1-dimetilhept-2-enodiamida; (S,E)-(1-((1-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-((2-hidroxietil)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((6-fluoro-4-neopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(1-((1-((6-fluoro-4-neopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxo-7-(pirrolidin-1-il)hept-5-en-2-il)carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((5-fluoro-7-neopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((6-fluoro-4-neopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de 2-metoxietilo; (2-metoxietil)(metil)carbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((5-fluoro-7-neopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; dimetilcarbamato de (S,E)-1-((1-((5-fluoro-7-neopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxo-7-(pirrolidin-1-il)hept-5-en-2-ilo; (S,E)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((dimetilcarbamoil)oxi)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-6-metoxi-4-neopentil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((6-metoxi-4-neopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-2-((3-(7-amino-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-4-neopentil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo; (S,E)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-4-neopentil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo; (S,E)-(7-amino-1-((1-((7-neopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((7-neopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-2-((3-(7-(dimetilamino)-7-oxo-2-((((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)carbonil)amino)hept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-4-neopentil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((7-neopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de (tetrahidro-2H-piran-4-il)metilo; ((S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((4-neopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de tetrahidrofuran-3-ilo; 2-((3-((2S,E)-7-amino-7-oxo-2-((((tetrahidrofuran-3-il)oxi)carbonil)amino)hept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-4-neopentil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo; ((S,E)-7-amino-1-((1-((4-neopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-

il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de tetrahidrofuran-3-ilo; (S,E)-2-((3-(7-amino-7-oxo-2-((((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)carbonil)amino)hept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-4-neopentil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo; (S,E)-(7-amino-1-((1-((4-neopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de(tetrahidro-2H-piran-4-il)metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((7-fluoro-4-neopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-5,7-difluoro-4-neopentil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo; (S,E)-(1-((1-((5,7-difluoro-4-neopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; N,N-dimetilcarbamato de [(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[[4-(2,2-dimetilpropil)-6-fluoro-1-metil-benzimidazol-2-il]metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((6-fluoro-1-metil-4-neopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de 2-metoxietilo; 2-[[5-[[(E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(dimetilcarbamoiloxi)-7-oxo-hept-5-enoil]amino]-6-oxo-piridazin-1-il]metil]-4-(2,2-dimetilpropil)-6-fluoro-benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo; sal TFA de N,N-dimetilcarbamato de [(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[2-[[7-(2,2-dimetilpropil)-5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il]metil]-3-oxo-piridazin-4-il]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enilo]; (S,E)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((dimetilcarbamoil)oxi)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopirazin-1(2H)-il)metil)-6-fluoro-4-neopentil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((5-fluoro-7-neopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metil]-6-fluoro-4-(3,3,3-trifluoropropil)benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo; N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[[5-fluoro-7-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-benzimidazol-2-il]metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo; (S,E)-(7-amino-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((4-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)hept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((4-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)hept-5-en-2-il)carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((5-fluoro-7-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-6-fluoro-2-((3-(2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxo-7-(pirrolidin-1-il)hept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-4-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo; (S,E)-(1-((1-((6-fluoro-4-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-

benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxo-7-(pirrolidin-1-il)hept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-2-((3-(2-((dimetilcarbamoil)oxi)-7-(metilamino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-5-fluoro-7-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo; dimetilcarbamato de (S,E)-1-((1-((5-fluoro-7-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(metilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-(1-((1-((4,6-difluoro-7-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((dimetilcarbamoil)oxi)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-5,7-difluoro-4-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo; dimetilcarbamato de (S,E)-1-((1-((4,6-difluoro-7-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-5,6-difluoro-4-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo; (S,E)-(1-((1-((5,6-difluoro-4-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; N,N-dimetilcarbamato de [(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[[6-fluoro-1-metil-4-(3,3,3-trifluoropropil)benzimidazol-2-il]metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enilo]; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((6-fluoro-1-metil-4-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de 2-metoxietilo; 2-[[5-[[(E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept -5-enoil]amino]-6-oxo-pirimidin-1-il]metil]-6-fluoro-4-(3,3,3-trifluoropropil)benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo; N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[[5-fluoro-7-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-benzimidazol-2-il]metil]-6-oxo-pirimidin-5-il]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo; (S,E)-(1-((1-((5-fluoro-7-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)amino)-7-(metilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-6-fluoro-2-((5-(2-((metoxicarbonil)amino)-7-(metilamino)-7-oxohept-5-enamido)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-4-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo; 4-(ciclopropilmetil)-2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetilamino)-2-metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metil]-6-fluoro-benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo; N-[(E,1S)-1-[[1-[[4-(ciclopropilmetil)-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il]metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-(dimetilamino)-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo; (S,E)-4-(ciclopropilmetil)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo; (S,E)-(1-((1-((4-(ciclopropilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-

(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-2-((3-(7-amino-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-4-(ciclopropilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo; (S,E)-(7-amino-1-((1-((4-(ciclopropilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(1-((1-((4-(2,4-difluorofenoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-4-fenoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((7-fenoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)hept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(7-amino-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((4-fenoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)hept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(1-((1-((6-(2,4-difluorofenoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-metil(1-((1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(7-amino-1-((1-((4-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de bencilo; (S,E)-(1-((1-((7-(benciloxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((7-isobutoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de bencilo; (S,E)-(7-amino-1-((1-((7-isobutoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(7-amino-1-((1-((7-(benciloxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(7-amino-1-((1-((4-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(7-amino-1-((1-((7-(ciclopropilmetoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(1-((1-((6-((2,4-difluorobencil)oxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(1-((1-((4-(2,2-difluoroetoxi)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(7-amino-1-((1-((4-(2,2-difluoroetoxi)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((6-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-

1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(7-amino-1-((1-((6-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(1-((1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(1-((1-((4-((2,4-difluorobencil)oxi)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(metilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(7-amino-1-((1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(1-((1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de 2-metoxietilo; dimetilcarbamato de (S,E)-1-((1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (2-metoxietil)(metil)carbamato de (S,E)-1-((1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-(1-((1-((7-(ciclopropilmetoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (7-(dimetil-amino)-1-((1-((5-fluoro-7-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de (S,E)-metilo; (S,E)-N7-(1-((7-(2,4-difluorofenoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1,N1-dimetil-6-(oxazolo-2-carboxamido)hept-2-enodiamida; (S,E)-N7-(1-((7-(2,4-difluorofenoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(2-metoxiacetamido)-N1,N1-dimetilhept-2-enodiamida; (S,E)-N7-(1-((7-(2,4-difluorofenoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1,N1-dimetil-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)hept-2-enodiamida; (S,E)-N7-(1-((4-((2,4-difluorobencil)oxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1,N1-dimetil-6-(oxazolo-2-carboxamido)hept-2-enodiamida; (S,E)-N7-(1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(2-metoxiacetamido)-N1,N1-dimetilhept-2-enodiamida; (S,E)-N7-(1-((4-((2,4-difluorobencil)oxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1,N1-dimetil-6-(1-metil-1H-imidazol-2-carboxamido)hept-2-enodiamida; (S,E)-N7-(1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4,4-difluorociclohexano-1-carboxamido)-N1,N1-dimetilhept-2-enodiamida; (S,E)-N7-(1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(2-metoxiacetamido)hept-2-enodiamida; (S,E)-N7-(1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluoro-1H-

benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(5-fluoropicolinamido)hept-2-enodiamida; (S,E)-N7-(1-((4-((2,4-difluorobencil)oxi)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(2-metoxiacetamido)-N1,N1-dimetilhept-2-enodiamida; (S,E)-N7-(1-((4-((2,4-difluorobencil)oxi)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(5-fluoropicolinamido)-N1,N1-dimetilhept-2-enodiamida; N-[(E,1S)-1-[[1-[[4-[(2,4-difluorofenoxi) metil]-1H-benzimidazol-2-il]metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-(dimetilamino)-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((4-(isopropoximetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; 2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-4-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de (S,E)-terc-butilo; (7-(dimetilamino)-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((4-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)hept-5-en-2-il)carbamato de (S,E)-metilo; (S,E)-(7-amino-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((4-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)hept-5-en-2-il)carbamato de metilo; ((2S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((4-(1-hidroxi-2-metilpropil)-1H-benzo [d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; ((2S,E)-7-amino-1-((1-((4-(1-hidroxi-2-metilpropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; ((2S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((7-(1-hidroxi-2-metilpropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; ((2S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((7-(1-hidroxi-2-metilpropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; ((2S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((7-(1-fluoro-2-metilpropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; ((2S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((7-(1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; ((2S,E)-7-amino-1-((1-((7-(1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; ((2S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((7-(1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de terc-butilo; (6S,E)-N7-(1-((7-(1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo -1,2-dihidropiridin-3-il)-N1,N1-dimetil-6-(oxazolo-2-carboxamido)hept-2-enodiamida; (7-(dimetilamino)-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((7-pivaloil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)hept-5-en-2-il)carbamato de (S,E)-

metilo; ((2S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((7-(1-fluoro-2,2-dimetilpropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; ((2S,E)-7-amino-1-((1-((4-(1-fluoro-2,2-dimetilpropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(1-((1-((4-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(1-((1-((4-(1,1-difluoro-2-metilpropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(7-amino-1-((1-((4-(1,1-difluoro-2-metilpropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(1-((1-((4-(1,1-difluoro-2-metilallil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(7-amino-1-((1-((4-(1,1-difluoro-2-metilallil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(1-((1-((7-(terc-butoxi)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(7-amino-1-((1-((7-(terc-butoxi)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; N,N-dimetilcarbamato de [(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(5-fluoro-1-metil-benzimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enilo]; N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(5-fluoro-1-metil-benzimidazol-2-il) metil]-6-oxo-pirimidin-5-il]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-1-((1-((5,6-difluoro-1-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; dimetilcarbamato de (S,E)-1-((1-((1-(ciclopropilmetil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; dimetilcarbamato de(S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((5-fluoro-1-neopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((1-etil-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((5-fluoro-1-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; dimetilcarbamato de(S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((5-fluoro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; dimetilcarbamato de (S,E)-1-((1-((1-(2-ciclopropiletil)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-(1-((1-((1-(2-ciclopropiletil)-5,6-

difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-1-((1-((1-(2-((difluoro-l3-metil)-l2-fluoraneil)etil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; dimetilcarbamato de (S,E)-1-((1-((1-benzil-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; dimetilcarbamato de (S,E)-1-((1-((1-(2,4-difluorobencil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-(1-((1-((1-(2,4-difluorobencil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((5-fluoro-1-neopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-(1-((1-((5,6-difluoro-1-(2-isopropoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((5-fluoro-1-(4-fluorobencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(1-((1-((1-(ciclopropilmetil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((5-fluoro-1-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((1-etil-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((5-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(dimetilcarbamoiloxi)-7-oxo-hept-5-enoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metil]-5-fluoro-benzimidazol-1-carboxilato de etilo; 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(dimetilcarbamoiloxi)-7-oxo-hept-5-enoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metil]-5-fluoro-benzimidazol-1-carboxilato de ciclopropilmetilo; (S,E)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((dimetilcarbamoil)oxi)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de metilo; (S,E)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((dimetilcarbamoil)oxi)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de etilo; (S,E)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de ciclopropilmetilo; (S,E)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de etilo; (S,E)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-5-fluoro-1H-

benzo[d]imidazol-1-carboxilato de ciclopropilmetilo; (S,E)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de etilo; 2-[[5-[[(E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoil]amino]-6-oxo-pirimidin-1-il]metil]-5-fluoro-benzimidazol-1-carboxilato de metilo; N,N-dimetilcarbamato de [(E,1S)-1-[[1-[(1-benzil-6-fluoro-benzimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-(dimetilamino)-6-oxo-hex-4-enilo]; N,N-dimetilcarbamato de[(E,1S)-1-[[1-[(1-benzil-5-fluoro-benzimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-(dimetilamino)-6-oxo-hex-4-enilo]; dimetilcarbamato de (S,E)-1-((1-((1-(2,4-difluorobencil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; dimetilcarbamato de (S,E)-1-((1-((1-(2,4-difluorobencil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((5-fluoro-1-(4-fluorobencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((6-fluoro-1-(4-fluorobencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (7-(dimetilamino)-1-((1-((5-fluoro-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de (S,E)-metilo; (S,E)-5-fluoro-2-((3-(2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxo-7-(pirrolidin-1-il)hept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo; (S,E)-5-fluoro-2-((3-(2-(((2-hidroxietoxi)carbonil)amino)-7-oxo-7-(pirrolidin-1-il)hept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo; (S,E)-(1-((1-((5-fluoro-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxo-7-(pirrolidin-1-il)hept-5-en-2-il)carbamato de 2-hidroxietilo; (S,E)-(7-amino-1-((1-((5-fluoro-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(1-((1-((5-fluoro-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxo-7-(pirrolidin-1-il)hept-5-en-2-il)carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((5-fluoro-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (2-metoxietil)(metil)carbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((5-fluoro-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; pirrolidino-1-carboxilato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((5-fluoro-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-2-((3-(7-amino-2-((dimetilcarbamoil)oxi)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-5-fluoro-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-amino-1-((1-((5-fluoro-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-2-((3-(2-((bis(2-metoxietil)carbamoil)oxi)-7-(dimetilamino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-5-fluoro-1H-indolo-1-carboxilato de terc-

butilo; bis(2-metoxietil)carbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((5-fluoro-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((dimetilcarbamoil)oxi)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-5-fluoro-1H-indolo-1-carboxilato de bencilo; dimetilcarbamato de (E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((5-fluoro-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il-3,3-d_2; (E)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((dimetilcarbamoil)oxi)-7-oxohept-5-enamido-3,3-d2)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-5-fluoro-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo; 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(dimetilcarbamoiloxi)-7-oxo-hept-5-enoil]amino]-2-oxo-pirazin-1-il]metil]-5-fluoro-indolo-1-carboxilato de terc-butilo; N,N-dimetilcarbamato de [(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[4-[(5-fluoro-1H-indol-2-il)metil]-3-oxo-pirazin-2-il]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enilo]; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((5-fluoro-1H-indol-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; 2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-4-isobutil-1H-indolo-1-carboxilato de (S,E)-terc-butilo; (7-(dimetilamino)-1-((1-((4-isobutil-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de (S,E)-metilo; (S,E)-2-((3-(7-amino-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-4-isobutil-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo; (S,E)-(7-amino-1-((1-((4-isobutil-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-2-((3-(7-amino-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-7-isobutil-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo; (S,E)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-7-isobutil-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo; (S,E)-(7-amino-1-((1-((7-isobutil-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((7-isobutil-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((7-isobutil-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((metilcarbamoil)oxi)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-7-isobutil-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo; metilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((7-isobutil-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; dimetilcarbamato de (S,E)-1-((1-((7-isobutil-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(metilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-2-((3-(7-(dimetilamino)-7-oxo-2-((pirrolidino-1-carbonil)oxi)hept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-7-isobutil-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo; pirrolidino-1-carboxilato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((7-isobutil-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-7-isobutil-2-((3-(2-

((metoxicarbonil)amino)-7-oxo-7-(pirrolidin-1-il)hept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo; (S,E)-(1-((1-((7-isobutil-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxo-7-(pirrolidin-1-il)hept-5-en-2-il)carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((7-isobutil-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il-3,3-d_2; (E)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((dimetilcarbamoil)oxi)-7-oxohept-5-enamido-3,3-d_2)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-7-isobutil-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo; acetato de (S,E)-2-(((7-(dimetilamino)-1-((1-((7-isobutil-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamoil)oxi)etilo; 2-((3-(7-(dimetilamino)-2-(((2-hidroxietoxi)carbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-7-isobutil-1H-indolo-1-carboxilato de (S,E)-terc-butilo; (7-(dimetilamino)-1-((1-((7-isobutil-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de (S,E)-2-hidroxietilo; (S,E)-2-((3-(2-(((2-hidroxietoxi)carbonil)amino)-7-oxo-7-(pirrolidin-1-il)hept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-7-isobutil-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo; (S,E)-(1-((1-((7-isobutil-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxo-7-(pirrolidin-1-il)hept-5-en-2-il)carbamato de 2-hidroxietilo; (S,E)-N7-(1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4,4-difluorociclohexanocarboxamido)-N1,N1-dimetilhept-2-enodiamida; (S,E)-(1-((1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de terc-butilo; (S,E)-N7-(1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1,N1-dimetil-6-(oxazolo-2-carboxamido)hept-2-enodiamida; (S,E)-N7-(1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(2-metoxiacetamido)-N1,N1-dimetilhept-2-enodiamida; (S,E)-N7-(1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1,N1-dimetil-6-(3,3,3-trifluoropropanamido)hept-2-enodiamida; (S,E)-N7-(1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(2-fluorobenzamido)-N1,N1-dimetilhept-2-enodiamida; (S,E)-(1-((1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-7-((2,4-difluorobencil)oxi)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo; (S,E)-2-((3-(7-amino-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-7-((2,4-difluorobencil)oxi)-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo; (S,E)-2-((3-(7-amino-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-7-((2,4-difluorobencil)oxi)-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo; (S,E)-N7-(1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(2-

fluorobenzamido)hept-2-enodiamida; (S,E)-(7-amino-1-((1-((7-(2,2-difluoroetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(1-((1-((7-(2,2-difluoroetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-7-(2,2-difluoroetoxi)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo; (S,E)-(7-amino-1-((1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-N7-(1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(2-metoxiacetamido)hept-2-enodiamida; 7-((2,4-difluorobencil)oxi)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-5-fluoro-1H-indolo-1-carboxilato de (S,E)-terc-butilo; (1-((1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluoro-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de (S,E)-metilo; (S,E)-2-((3-(7-amino-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-7-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluoro-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo; (S,E)-(7-amino-1-((1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluoro-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-7-(2,2-difluoroetoxi)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-5-fluoro-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo; (S,E)-(1-((1-((7-(2,2-difluoroetoxi)-5-fluoro-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-2-((3-(7-amino-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-7-(2,2-difluoroetoxi)-5-fluoro-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo; (S,E)-(7-amino-1-((1-((7-(2,2-difluoroetoxi)-5-fluoro-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-7-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluoro-2-((3-(2-((metoxicarbonil)amino)-7-(metilamino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo; (S,E)-(1-((1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluoro-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(metilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-7-((2,4-difluorobencil)oxi)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-(((2-metoxietoxi)carbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-5-fluoro-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo; (S,E)-7-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluoro-2-((3-(2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxo-7-(pirrolidin-1-il)hept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo; (S,E)-(1-((1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluoro-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxo-7-(pirrolidin-1-il)hept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-5-fluoro-7-

isobutil-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((5-fluoro-7-isobutil-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(1-((1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluoro-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxo-7-(pirrolidin-1-il)hept-5-en-2-il)carbamato de 2-hidroxietilo; dimetilcarbamato de (S,E)-1-((1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluoro-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-7-((2,4-difluorobencil)oxi)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-(((2-metoxietil)(metil)carbamoil)oxi)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-5-fluoro-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo; (2-metoxietil)(metil)carbamato de (S,E)-1-((1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluoro-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-7-((2,4-difluorobencil)oxi)-2-((3-(7-(dimetilamino)-7-oxo-2-((pirrolidino-1-carbonil)oxi)hept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-5-fluoro-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo; pirrolidino-1-carboxilato de (S,E)-1-((1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluoro-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-(1-((1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluoro-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de 2-metoxietilo; (S,E)-7-((2,4-difluorobencil)oxi)-2-((3-(2-((dimetilcarbamoil)oxi)-7-oxo-7-(pirrolidin-1-il)hept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-5-fluoro-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo; dimetilcarbamato de (S,E)-1-((1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluoro-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxo-7-(pirrolidin-1-il)hept-5-en-2-ilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-amino-1-((1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluoro-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-(1-((1-((5-fluoro-7-isobutil-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxo-7-(pirrolidin-1-il)hept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-5-fluoro-7-isobutil-2-((3-(2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxo-7-(pirrolidin-1-il)hept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo; (S,E)-(7-(bis(metil-d_3)amino)-1-((1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluoro-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-2-((3-(7-(bis(metil-d_3)amino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-7-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluoro-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo; (E)-7-((2,4-difluorobencil)oxi)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((dimetilcarbamoil)oxi)-7-oxohept-5-enamido-3,3-d_2)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-5-fluoro-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo; dimetilcarbamato de (E)-1-((1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluoro-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il-3,3-d_2; (E)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((dimetilcarbamoil)oxi)-7-oxohept-5-enamido-3,3-d_2)-2-oxopiridin-1(2H)-

il)metil)-5-fluoro-7-isobutil-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo; dimetilcarbamato de (E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((5-fluoro-7-isobutil-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il-3,3-d_2; N,N-dimetilcarbamato de [(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[[5-fluoro-7-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indol-2-il]metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]; (S,E)-5-fluoro-2-((3-(2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxo-7-(pirrolidin-1-il)hept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-7-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo; (S,E)-(1-((1-((5-fluoro-7-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxo-7-(pirrolidin-1-il)hept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((5-fluoro-7-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-5-fluoro-7-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((5-fluoro-7-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((dimetilcarbamoil)oxi)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-5-fluoro-7-(trifluorometil)-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo; (S,E)-2-((3-(2-((dimetilcarbamoil)oxi)-7-(metilamino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-5-fluoro-7-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo; dimetilcarbamato de (S,E)-1-((1-((5-fluoro-7-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(metilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetilamino)-7-oxo-2-(pirrolidino-1-carboniloxi)hept-5-enoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metil]-7-(2,2-dimetilpropil)-5-fluoro-indolo-1-carboxilato de terc-butilo; pirrolidino-1-carboxilato de [(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[[7-(2,2-dimetilpropil)-5-fluoro-1H-indol-2-il]metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enilo]; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((5-fluoro-7-neopentil-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de 2-metoxietilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((5-fluoro-7-neopentil-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-(1-((1-((5-fluoro-7-neopentil-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxo-7-(pirrolidin-1-il)hept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (2-metoxietil)(metil)carbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((5-fluoro-7-neopentil-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; pirrolidino-1-carboxilato de (S,E)-1-((1-((5-fluoro-7-neopentil-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxo-7-(pirrolidin-1-il)hept-5-en-2-ilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((5-fluoro-7-neopentil-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(dimetilcarbamoiloxi)-7-oxo-hept-5-enoil]amino]-2-oxo-pirazin-1-il]metil]-

7-(2,2-dimetilpropil)-5-fluoro-indolo-1-carboxilato de terc-butilo; N,N-dimetilcarbamato de [(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[4-[[7-(2,2-dimetilpropil)-5-fluoro-1H-indol-2-il]metil]-3-oxo-pirazin-2-il]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enilo]; (S,E)-2-((5-(7-(dimetilamino)-2-((dimetilcarbamoil)oxi)-7-oxohept-5-enamido)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-5-fluoro-7-neopentil-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((5-fluoro-7-neopentil-1H-indol-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((dimetilcarbamoil)oxi)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopirazin-1(2H)-il)metil)-5-fluoro-7-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo; (S,E)-2-((5-(7-(dimetilamino)-2-((dimetilcarbamoil)oxi)-7-oxohept-5-enamido)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-5-fluoro-7-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((5-fluoro-7-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indol-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-2-((5-(2-((dimetilcarbamoil)oxi)-7-(metilamino)-7-oxohept-5-enamido)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-5-fluoro-7-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo; dimetilcarbamato de (S,E)-1-((1-((5-fluoro-7-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indol-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)amino)-7-(metilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; N,N-dimetilcarbamato de [(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(5-fluoro-1-isobutil-indol-2-il) metil]-6-oxo-pirimidin-5-il]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enilo]; dimetilcarbamato de (S,E)-1-((1-((1-benzil-5-fluoro-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; dimetilcarbamato de (S,E)-1-((1-((1-(ciclopropilmetil)-5-fluoro-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((5-fluoro-1-metil-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((5-fluoro-1-(4-fluorobencil)-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((1-etil-5-fluoro-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; dimetilcarbamato de (S,E)-1-((1-((1-(2,4-difluorobencil)-5-fluoro-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(dimetilcarbamoiloxi)-7-oxo-hept-5-enoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metil]-5-fluoro-indolo-1-carboxilato de metilo; (S,E)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((dimetilcarbamoil)oxi)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-5-fluoro-1H-indolo-1-carboxilato de 2,4-difluorobencilo; N,N-dimetilcarbamato de [(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[4-[(5-fluoro-1-isobutil-indol-2-il)metil]-3-oxo-pirazin-2-il]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enilo]; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((4-((1-etil-5-fluoro-1H-indol-2-il)metil)-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; dimetilcarbamato de

(S,E)-1-((4-((1-benzil-5-fluoro-1H-indol-2-il)metil)-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; dimetilcarbamato de (S,E)-1-((4-((1-(ciclopropilmetil)-5-fluoro-1H-indol-2-il)metil)-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((4-((5-fluoro-1-(4-fluorobencil)-1H-indol-2-il)metil)-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((5-fluoro-1-isobutil-1H-indol-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; dimetilcarbamato de (S,E)-1-((4-((1-(2,4-difluorobencil)-5-fluoro-1H-indol-2-il)metil)-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; N-[2-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]etil]-N-metil-carbamato [(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(5-fluoro-1-metil-indol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enilo]; N-2-(dimetilamino)etil]-N-metil-carbamato de [(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(5-fluoro-1-metil-indol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enilo]; 7-((3-(7-amino-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-1H-indolo-1-carboxilato de (S,E)-terc-butilo; (7-(dimetilamino)-1-((1-((7-isobutilbenzo[d]oxazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de (S,E)-metilo; (S,E)-(7-amino-1-((1-((7-isobutilbenzo[d]oxazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((4-isobutilbenzo[d]oxazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(7-amino-1-((1-((4-isobutilbenzo[d]oxazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((7-isobutilbenzo[d]oxazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de 2-hidroxietilo; (7-(dimetilamino)-1-((1-((7-isobutilbenzo[d]tiazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de (S,E)-metilo; (S,E)-(7-amino-1-((1-((7-isobutilbenzo[d]tiazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((7-isobutilbenzo[d]tiazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de 2-hidroxietilo; (1-((1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)benzo[d]tiazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de (S,E)-terc-butilo; (S,E)-N7-(1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)benzo[d]tiazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1,N1-dimetil-6-(oxazolo-2-carboxamido)hept-2-enodiamida; (S,E)-N7-(1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)benzo[d]tiazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4,4-difluorociclohexano-1-carboxamido)-N1,N1-dimetilhept-2-enodiamida; (S,E)-N7-(1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)benzo[d]tiazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(2-

fluorobenzamido)-N1,N1-dimetilhept-2-enodiamida; (S,E)-(7-amino-1-((1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)benzo[d]tiazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(1-((1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)benzo[d]tiazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-N7-(1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)benzo[d]tiazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(2-metoxiacetamido)-N1,N1-dimetilhept-2-enodiamida; (S,E)-(7-amino-1-((1-((7-(2,2-difluoroetoxi)benzo[d]tiazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(1-((1-((7-(2,2-difluoroetoxi)benzo[d]tiazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(7-amino-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((7-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benzo[d]tiazol-2-il)metil)-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)hept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((7-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benzo[d]tiazol-2-il)metil)-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)hept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((7-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]tiazol-2-il)metil)-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)hept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(7-amino-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((7-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]tiazol-2-il)metil)-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)hept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(7-amino-1-((1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)benzo[d]tiazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de terc-butilo; (S,E)-N7-(1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)benzo[d]tiazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(2-metoxiacetamido)hept-2-enodiamida; (S,E)-N7-(1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)benzo[d]tiazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(2-fluorobenzamido)hept-2-enodiamida; (7-(dimetilamino)-1-((1-((5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de (S,E)-metil; (S,E)-(7-amino-1-((1-((5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(1-((1-((5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxo-7-(pirrolidin-1-il)hept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-metilo (1-((1-((7-((2,4-difluorofenoxi)metil)benzo[d]tiazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (1-((1-(benzo[d]tiazol-2-ilmetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de (S,E)-2-hidroxietilo; (S,E)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-(((2-hidroxietoxi)carbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo; (S,E)-(7-amino-1-((1-(benzo[d]oxazol-2-ilmetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de 2-hidroxietilo; (S,E)-(7-amino-1-((1-(benzo[d]tiazol-2-ilmetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-

il)carbamato de 2-hidroxietilo; (S,E)-(1-((1-((1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-amino-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de 2-hidroxietilo; (S,E)-2-((3-(7-amino-2-(((2-hidroxietoxi)carbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo; (7-amino-1-((1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de (S,E)-metilo; (S,E)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-(((2-hidroxietoxi)carbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo; (S,E)-(1-((1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(metilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; N-[(E)-1-[[[1-[(5,7-difluoro-4-isobutil-1H-benzimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]amino]metil]-6-(dimetilamino)-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo; N-[(E,1S)-1-[[1-[[4-(2,4-difluorofenoxi)-5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il]metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-(dimetilamino)-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo; (S,E)-(1-((1-((5,6-difluoro-7-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(1-((1-((7-(benciloxi)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(1-((1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(1-((1-((5,6-difluoro-7-fenoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-1-((1-((5,6-difluoro-7-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; dimetilcarbamato de (S,E)-1-((1-((4-(2,4-difluorofenoxi)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; dimetilcarbamato de (S,E)-1-((1-((4-((2,4-difluorobencil)oxi)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; 4-(2,4-difluorofenoxi)-2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metil]-5,6-difluoro-benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo; (S,E)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-5,6-difluoro-4-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo; (S,E)-4-(benciloxi)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo; (S,E)-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo;

(S,E)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-5,6-difluoro-4-fenoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo; (S,E)-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((dimetilcarbamoil)oxi)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo; 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metil]-4-(2,2-dimetilpropil)-5,6-difluoro-benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo; N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[[4-(2,2-dimetilpropil)-5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il]metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo; (S,E)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((dimetilcarbamoil)oxi)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-5,6-difluoro-4-neopentil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo; dimetilcarbamato de (S,E)-1-((1-((5,6-difluoro-4-neopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metil]-5,7-difluoro-4-fenoxi-benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo; (S,E)-4-(2,4-difluorofenoxi)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-5,7-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo; N-[(E,1S)-1-[[1-[(5,7-difluoro-4-fenoxi-1H-benzimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-(dimetilamino)-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo; (S,E)-4-(benciloxi)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-5,7-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo; (S,E)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-5,7-difluoro-4-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo; (S,E)-(1-((1-((4-(2,4-difluorofenoxi)-5,7-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(1-((1-((4-(benciloxi)-5,7-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(1-((1-((4-((2,4-difluorobencil)oxi)-5,7-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-1-((1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-6-oxo-1-[[2-oxo-1-[(6-fenoxi-9H-purin-8-il)metil]-3-piridil]carbamoil]hex-4-enil]carbamato de metilo; (S,E)-6-(2,4-difluorofenoxi)-8-((3-(7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-9H-purine-9-carboxilato de terc-butilo; (S,E)-(1-((1-((6-(2,4-difluorofenoxi)-9H-purin-8-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-

(7-(dimetilamino)-1-((1-((6-isopropoxi-9H-purin-8-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((6-isobutoxi-9H-purin-8-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; N-[(E,1S)-1-[[1-[(6-benciloxi-9H-purin-8-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-(dimetilamino)-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo; (S,E)-(1-((1-((6-((2,4-difluorobencil)oxi)-9H-purin-8-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-1-((1-((6-((2,4-difluorobencil)oxi)-9H-purin-8-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; N-[(E,1S)-1-[[1-[(6-benzil-9H-purin-8-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-(dimetilamino)-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((6-(3,3,3-trifluoropropil)-9H-purin-8-il)metil)-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)hept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(1-((1-((6-(ciclopropilmetil)-9H-purin-8-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; ((2S,E)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-6-(3,3,3-trifluoropropil)-9H-purin-8-il)metil)-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)hept-5-en-2-il)carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (2S,E)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-6-(3,3,3-trifluoropropil)-9H-purin-8-il)metil)-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)hept-5-en-2-ilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((6-(3,3,3-trifluoropropil)-9H-purin-8-il)metil)-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)hept-5-en-2-ilo; N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[[6-(2,2-dimetilpropil)-9H-purin-8-il]metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((6-neopentil-9H-purin-8-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((6-isopentil-9H-purin-8-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(1-((1-((6-(2-ciclohexiletil)-7H-purin-8-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((6-(3,3-dimetilbutil)-9H-purin-8-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((6-(3,3-dimetilbutil)-9H-purin-8-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; dimetilcarbamato de (2S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((6-(3,3-dimetilbutil)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-8-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; ((2S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((6-(3,3-dimetilbutil)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-8-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (2S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((6-isopentil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-8-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo;

dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((6-isopentil-9H-purin-8-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((4-isobutil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((4-(3,3,3-trifluoropropil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)hept-5-en-2-il)carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((4-(3,3,3-trifluoropropil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)hept-5-en-2-ilo; ((2S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((2-metil-6-neopentil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-8-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((2-metil-6-neopentil-9H-purin-8-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((2-metil-6-neopentil-9H-purin-8-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-(1-((1-((6-(ciclohexilmetil)-9H-purin-8-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-1-((1-((6-(ciclohexilmetil)-9H-purin-8-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((4-isobutil-2-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((4-isobutil-2-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((6-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil)-9H-purin-8-il)metil)-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)hept-5-en-2-ilo; N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(6-fluoro-7-isobutil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de 2-metoxietilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((6-fluoro-7-isobutil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((6-fluoro-7-isobutil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-6-(3,3-dimetilureido)-N7-(1-((6-fluoro-7-isobutil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1,N1-dimetilhept-2-enodiamida; N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(6-fluoro-7-isobutil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil]-6-metil-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((6-fluoro-7-isobutil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-(1-((6-cloro-1-((6-fluoro-7-

isobutil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-1-((6-cloro-1-((6-fluoro-7-isobutil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-(1-((1-((7-(ciclobutilmetil)-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-1-((1-((7-(ciclobutilmetil)-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((6-fluoro-7-isopropoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((6-fluoro-7-isopropoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((6-fluoro-7-isobutoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((6-fluoro-7-isobutoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-(1-((1-((7-(benciloxi)-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-1-((1-((7-(benciloxi)-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; N-[(E,1S)-1-[[1-[(6-cloro-7-isobutil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-(dimetilamino)-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-1-((1-((6-cloro-7-isobutil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-(1-((1-((7-(ciclopropilmetil)-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((7-isobutil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((7-isobutil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((7-isobutil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((7-isobutil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((7-isobutil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((7-(2-metilprop-1-en-1-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-

en-2-il)carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((7-(2-metilprop-1-en-1-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((7-(2-metilprop-1-en-1-il)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(6-fluoro-7-isobutil-3-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((6-fluoro-7-isobutil-3-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((6-fluoro-7-isobutil-3-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((6-fluoro-7-isobutil-3-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((6-fluoro-7-isobutil-5-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((6-fluoro-7-isobutil-5-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((6-fluoro-7-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((6-fluoro-7-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((4-fluoro-7-isobutil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((4-fluoro-7-isobutil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((4-fluoro-7-isobutil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)metil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((4-fluoro-7-isobutil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)metil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-1-((6-cloro-1-((4-fluoro-7-isobutil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-(1-((6-cloro-1-((4-fluoro-7-isobutil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((4-fluoro-7-(2-metilprop-1-en-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((4-fluoro-7-(2-metilprop-1-en-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-

1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(7-isobutil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((7-isobutil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((6-(dimetilamino)-2-metil-9H-purin-8-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-benzimidazol-2-il)metil]-6-metil-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((7-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-(1-((6-cloro-1-((4-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-1-((6-cloro-1-((7-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; carbamato de metil-N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(7-fluoro-4-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil]-6-metil-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enilo]; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((7-fluoro-4-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-(1-((1-((7-fluoro-4-isobutil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-6-(metilsulfonil)-1-oxohex-5-en-2-il)carbamato de metilo; N-[(E,1S)-1-[[6-cloro-1-[(7-fluoro-4-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-(dimetilamino)-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo; N,N-dimetilcarbamato de [(E,1S)-1-[[6-cloro-1-[(7-fluoro-4-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-(dimetilamino)-6-oxo-hex-4-enilo]; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((7-fluoro-4-(3,3,3-trifluoropropil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((7-fluoro-4-(3,3,3-trifluoropropil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((7-fluoro-4-(3,3,3-trifluoropropil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-(1-((6-cloro-1-((7-fluoro-4-(3,3,3-trifluoropropil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-1-((6-cloro-1-((7-fluoro-4-(3,3,3-trifluoropropil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-(1-((1-((4-(ciclopropilmetil)-7-fluoro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-1-((1-((4-

(ciclopropilmetil)-7-fluoro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-(1-((1-((4-(ciclopropilmetil)-7-fluoro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-1-((1-((4-(ciclopropilmetil)-7-fluoro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-(1-((6-cloro-1-((4-(ciclopropilmetil)-7-fluoro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-1-((6-cloro-1-((4-(ciclopropilmetil)-7-fluoro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(7-fluoro-4-isobutil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil]-5-metil-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((7-fluoro-4-isobutil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-5-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-(1-((5-cloro-1-((7-fluoro-4-isobutil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; dimetilcarbamato de(S,E)-1-((5-cloro-1-((7-fluoro-4-isobutil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((5-fluoro-1-((7-fluoro-4-isobutil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((5-fluoro-1-((7-fluoro-4-isobutil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((7-fluoro-4-isobutil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-6-isobutil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((7-fluoro-4-isobutil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-6-isobutil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((7-fluoro-4-isobutil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-6-isopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((7-fluoro-4-isobutil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-6-isopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((6-etil-1-((7-fluoro-4-isobutil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((6-etil-1-((7-fluoro-4-isobutil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((7-fluoro-4-isobutil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-2-oxo-6-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo;

dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((7-fluoro-4-isobutil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-2-oxo-6-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((7-fluoro-4-isobutil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-5,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((7-fluoro-4-isobutil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-5,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((7-fluoro-4-isobutil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-2-oxo-6-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((7-fluoro-4-isobutil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-2-oxo-6-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((7-fluoro-4-isobutil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-6-(metoximetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((7-fluoro-4-isobutil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-6-(hidroximetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((7-fluoro-4-isobutil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-6-(hidroximetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((6-fluoro-1-((7-fluoro-4-isobutil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((6-fluoro-1-((7-fluoro-4-isobutil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((5-fluoro-1-((7-fluoro-4-isobutil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((5-fluoro-1-((7-fluoro-4-isobutil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((6-fluoro-7-isobutil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; dimetilcarbamato de(S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((6-fluoro-7-isobutil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((6-fluoro-7-isobutil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((6-fluoro-7-isobutil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; dimetilcarbamato de (S,E)-1-((6-cloro-1-((6-fluoro-7-isobutil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-(1-((6-cloro-1-((6-fluoro-7-isobutil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-

(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-carbamato de [(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(6-fluoro-7-isobutil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enilo]; N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(6-fluoro-7-isobutil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de 2-(dimetilamino)etilo; (S,E)-(1-((6-cloro-1-((7-fluoro-4-(3,3,3-trifluoropropil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-1-((6-cloro-1-((7-fluoro-4-(3,3,3-trifluoropropil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((7-fluoro-4-(3,3,3-trifluoropropil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((6-fluoro-7-isobutil-3-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((6-fluoro-1-((7-fluoro-4-isobutil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((7-fluoro-4-(3,3,3-trifluoropropil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((7-fluoro-4-(3,3,3-trifluoropropil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((7-fluoro-4-(3,3,3-trifluoropropil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(1-((6-cloro-1-((7-fluoro-4-isobutil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((7-fluoro-4-isobutil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-2-oxo-6-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-1-((6-cloro-1-((7-fluoro-4-isobutil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((6-fluoro-7-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; (S,E)-(1-((6-cloro-1-((4-(ciclopropilmetil)-7-fluoro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; dimetilcarbamato de (S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((7-fluoro-4-isobutil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilo; y (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((7-fluoro-4-isobutil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo; N,N-

dimetilcarbamato de [(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-benzimidazol-2-il)metil]-6-metil-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enilo]; N,N-dimetilcarbamato de [(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(7-fluoro-4-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil]-6-metil-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enilo]; y N,N-dimetilcarbamato de [(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(6-fluoro-7-isobutil-3-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enilo]; o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

[00173] En algunas realizaciones es un compuesto seleccionado entre:

N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-benzimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo;

N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-benzimidazol-2-il)metil]-6-metil-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo;

N,N-dimetilcarbamato de [(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-benzimidazol-2-il)metil]-6-metil-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enilo];

N-[(E,1S)-1-[[6-cloro-1-[(7-fluoro-4-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-(dimetilamino)-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo;

N,N-dimetilcarbamato de [(E,1S)-1-[[6-cloro-1-[(7-fluoro-4-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-(dimetilamino)-6-oxo-hex-4-enilo];

carbamato de metil-N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(7-fluoro-4-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil]-6-metil-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enilo];

N,N-dimetilcarbamato de [(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(7-fluoro-4-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil]-6-metil-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enilo];

N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(6-fluoro-7-isobutil-3-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo; o

N,N-dimetilcarbamato de [(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(6-fluoro-7-isobutil-3-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enilo];

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[00174] En la presente memoria se contempla cualquier combinación de los grupos descritos anteriormente para las diversas variables.

[00175] A lo largo de toda la memoria descriptiva, los grupos y los sustituyentes de los mismos se pueden seleccionar para proporcionar radicales y compuestos estables.

[00176] En algunas realizaciones, el compuesto descrito en la presente memoria es un compuesto de uno cualquiera de los compuestos descritos en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

Preparación de los Compuestos

[00177] Los compuestos utilizados en las reacciones descritas en la presente memoria se elaboran de acuerdo con técnicas de síntesis orgánica conocidas, partiendo de productos químicos disponibles en el mercado y/o de compuestos descritos en la bibliografía química. Los "productos químicos disponibles en el mercado" se obtienen de fuentes comerciales convencionales que incluyen Acros Organics (Geel, Belgium), Aldrich Chemical (Milwaukee, WI, incluyendo Sigma Chemical y Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, UK), Ark Pharm, Inc. (Libertyville, IL), Avocado Research (Lancashire, U.K.), BDH Inc. (Toronto, Canadá), Bionet (Cornwall, U.K.), Chemservice Inc. (West Chester, PA), Combi-blocks (San Diego, CA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY), eMolecules (San Diego, CA), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA), Fisons Chemicals (Leicestershire, UK), Frontier Scientific (Logan, UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA), Key Organics (Cornwall, U.K.), Lancaster Sinthesis (Windham, NH), Matrix Scientific, (Columbia, SC), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, U.K.), Parish Chemical Co. (Orem, UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN), Polyorganix (Houston, TX), Pierce Chemical Co. (Rockford, IL), Riedel de Haen AG (Hanover, Alemania), Ryan Scientific, Inc. (Mount Pleasant, SC), Spectrum Chemicals (Gardena, CA), Sundia Meditech, (Shanghai, China), TCI America (Portland, OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD), y WuXi (Shanghai, China).

[00178] Los textos y tratados de referencia adecuados que detallan la síntesis de reactivos útiles en la preparación de los compuestos descritos en la presente memoria, o que proporcionan referencias a artículos que describen la preparación, incluyen por ejemplo, "Sinthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York; S. R. Sandler et al., "Organic Functional Group Preparations", 2ª Ed., Academic Press, Nueva York, 1983; H. O. House, "Modern Sinthetic Reacciones", 2ª Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterociclic Chemistry", 2ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4ª Ed., Wiley-Interscience, Nueva York, 1992. Otros textos y tratados de referencia adecuados que detallan la síntesis de reactivos útiles en la preparación de compuestos descritos en la presente memoria, o que proporcionan referencias a artículos que describen la preparación, incluyen por ejemplo, Fuhrhop, J. y Penzlin G. "Organic Sinthesis: Concepts, Metods, Starting Materials", Segundo, Edición Revisada y Ampliada (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2ª Edición (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and

Structure" 4ª Edición (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) "Modern Carbonilo Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7ª Edición (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2ª Edición (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials y Intermediates: An Ullmann's Enciclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, en 8 volúmenes; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, en más de 55 volúmenes; y "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, en 73 volúmenes.

[00179] También se identifican reaccionantes específicos y análogos a través de índices de productos químicos conocidos preparados por el Chemical Abstract Service de la American Chemical Society, que se encuentra disponible en la mayoría de las bibliotecas públicas y universitarias, así como a través de bases de datos en línea (se puede contactar con la American Chemical Society, Washington, D.C., para más detalles). Los productos químicos que son conocidos pero no se encuentran disponibles en el mercado en catálogos se preparan opcionalmente por medio de empresas de síntesis química personalizada, donde muchas de las empresas de suministro de productos químicos convencionales (*p. ej.*, los enumerados anteriormente) proporcionan servicios de síntesis personalizada. Una referencia para la preparación y selección de sales farmacéuticas de los compuestos descritos en la presente memoria es P. H. Stahl & C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002.

Otras Formas de Compuestos Descritos en la Presente Memoria

Isómeros

[00180] Además, en algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria existen en forma de isómeros geométricos. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria poseen uno o más dobles enlaces. Los compuestos presentados en la presente memoria incluyen todos los isómeros cis, trans, sin, anti, entgegen (*E*), y zusammen (*Z*) así como las mezclas correspondientes de los mismos. En algunas situaciones, los compuestos existen en forma de tautómeros. Los compuestos descritos en la presente memoria incluyen todos los posibles tautómeros dentro de las fórmulas descritas en la presente memoria. En algunas situaciones, los compuestos descritos en la presente memoria poseen uno o más centros quirales y cada centro existe en la configuración R o configuración S. Los compuestos descritos en la presente memoria incluyen todas las formas diastereoméricas, enantioméricas, y epiméricas así como las mezclas correspondientes de los mismos. En realizaciones adicionales de los compuestos y métodos proporcionados en la presente memoria, las mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros, resultantes de una única etapa preparativa, combinación, o

interconversion, son útiles para las aplicaciones descritas en la presente memoria. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria se preparan en forma de enantiómeros ópticamente puros mediante resolución cromatográfica quiral de la mezcla racémica. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria se preparan en forma de sus estereoisómeros individuales hacienda reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisoméricos, separando los diastereómeros y recuperando los enantiómeros ópticamente puros. En algunas realizaciones, se prefieren complejos disociables (p. ej., sales diastereoméricas cristalinas). En algunas realizaciones, los diastereómeros tienen distintas propiedades físicas (p. ej., puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y se separan aprovechando estas diferencias. En algunas realizaciones, los diastereómeros se separan mediante cromatografía quiral, o preferiblemente, por medio de técnicas de separación/resolución basadas en las diferencias en la solubilidad. En algunas realizaciones, el enantiómero ópticamente puro se recupera a continuación, junto con el agente de resolución, mediante cualquier método práctico que no dé como resultado la racemización.

Compuestos marcados

[00181] En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria existen en sus formas marcadas isotópicamente. En algunas realizaciones, los métodos descritos en la presente memoria incluyen métodos para el tratamiento de enfermedades mediante la administración de tales compuestos marcados isotópicamente. En algunas realizaciones, los métodos descritos en la presente memoria incluyen métodos para el tratamiento de enfermedades mediante la administración de tales compuestos marcados isotópicamente como composiciones farmacéuticas. Así, en algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria incluyen compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los citados en la presente memoria, excepto por el hecho de que uno o más átomos son remplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número atómico diferentes de la masa atómica o el número atómico normalmente encontrado en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se incorporan a los compuestos descritos en la presente memoria incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{l5}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, y ^{36}Cl, respectivamente. Los compuestos descritos en la presente memoria, y sus sales, ésteres, solvatos, hidratos, o derivados farmacéuticamente aceptables que contienen los isótopos anteriormente mencionados y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos marcados isotópicamente, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^{3}H y ^{14}C, son útiles en ensayos de distribución de fármacos y/o tejidos sustrato. Son particularmente preferidos los isótopos

tritiados, es decir, ^{3}H y con carbono-14, es decir, ^{14}C, por su facilidad de preparación y detectabilidad. Adicionalmente, la sustitución con isótopos pesados tales como deuterio, es decir, ^{2}H, produce ciertas ventajas terapéuticas que son el resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una mayor semivida en *vivo* o un requerimiento de dosis reducidas. En algunas realizaciones, los compuestos marcados isotópicamente, sus sales, ésteres, solvatos, hidratos, o derivados farmacéuticamente aceptables se preparan mediante cualquier método adecuado.

[00182] En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria se marcan por otros medios, incluyendo, pero no limitados a, el uso de cromóforos o radicales fluorescentes, marcas bioluminescentes, o marcas quimioluminiscentes.

Sales farmacéuticamente aceptables

[00183] En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria existen en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, los métodos descritos en la presente memoria incluyen métodos de tratamiento de enfermedades mediante la administración de tales sales farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, los métodos descritos en la presente memoria incluyen métodos de tratamiento de enfermedades mediante la administración de tales sales farmacéuticamente aceptables en forma de composiciones farmacéuticas.

[00184] En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria poseen grupos ácidos o básicos y por lo tanto reaccionan con cualquiera de una serie de bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, estas sales se preparan en *situ* durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos descritos en la presente memoria, o hacienda reaccionar por separado un compuesto purificado en su forma libre con un ácido o base adecuados, y aislando la sal así formada.

[00185] Típicamente, pro no absolutamente, las sales de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables. Las sales incluidas en el término “sales farmacéuticamente aceptables” se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de esta invención. Las sales de los compuestos descritos que contienen un grupo amino básico u otro grupo funcional básico se pueden preparar mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica, incluyendo el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, ácido alfa-hidroxiácido,

tal como ácido cítrico o ácido tartárico, aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico, ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico o similares. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfatos, pirosulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutratos, citratos, lactatos, γ-hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, mandelatos, y sulfonatos, tales como xilenosulfonatos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos y naftaleno-2-sulfonatos.

[00186] Las sales de los compuestos descritos que contienen un ácido carboxílico u otro grupo funcional ácido se pueden preparar haciendo reaccionar con una base adecuada. Tales sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar con una base que proporcione un catión farmacéuticamente aceptable, que incluye sales de metales alcalinos (especialmente sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (especialmente calcio y magnesio), sales de aluminio y sales de amonio, así como sales elaboradas a partir de bases orgánicas fisiológicamente aceptables tales como trimetilamina, trietilamina, morfolina, piridina, piperidina, picolina, diciclohexilamina, N,N′-dibenciletilendiamina, 2-hidroxietilamina, bis-(2-hidroxietil)amina, tri-(2-hidroxietil)amina, procaína, dibencilpiperidina, deshidroabietilamina, N,N′-bisdeshidroabietilamina, glucamina, N-metilglucamina, colidina, colina, quinina, quinolina, y aminoácidos básicos tal como lisina y arginina.

[00187] Otras sales, que no son farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de compuestos de esta invención y se debe considerar que éstas forman un aspecto adicional de la invención. Estas sales, tales como oxálico o trifluoroacetato, si bien no son farmacéuticamente aceptables en sí mismas, pueden ser útiles en la preparación de sales útiles como intermedios en la obtención de los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Solvatos

[00188] En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria existen en forma de solvatos. En algunas realizaciones, son métodos para el tratamiento de enfermedades mediante la administración de tales solvatos. Adicionalmente se describen en la presente memoria métodos de tratamiento de enfermedades mediante la administración de tales solvatos como composiciones farmacéuticas.

[00189] Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente, y, en algunas realizaciones, se forman durante el procedimiento de cristalización con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares. Se forman hidratos cuando el disolvente es agua, o se forman alcoholatos cuando el disolvente es alcohol. Los solvatos de los compuestos descritos en la presente memoria se preparan convenientemente o se forman durante los procedimientos descritos en la presente memoria. A modo de ejemplo solamente, los hidratos de los compuestos descritos en la presente memoria se preparan convenientemente mediante recristalización en una mezcla disolvente acuosa/orgánica, utilizando disolventes orgánicos que incluyen, pero no se limitan a, dioxano, tetrahidrofurano, o metanol. Además, los compuestos proporcionados en la presente memoria existen en formas no solvatadas y solvatadas. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de los compuestos y métodos proporcionados en la presente memoria.

Profármacos

[00190] En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria existen forma de profármacos. Adicionalmente se describen en la presente memoria métodos de tratamiento de enfermedades mediante la administración de tales profármacos. También se describen en la presente memoria métodos para el tratamiento de enfermedades mediante la administración de tales profármacos como composiciones farmacéuticas.

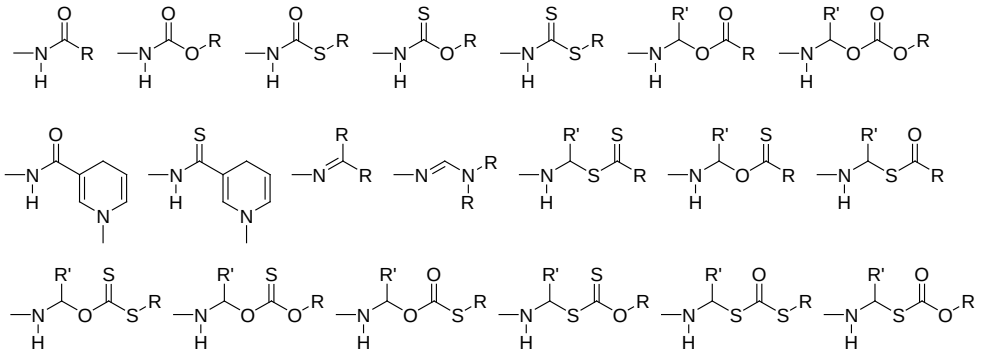
[00191] En algunas realizaciones, los profármacos incluyen compuestos en donde un residuo de aminoácido, o una cadena polipeptídica de dos o más (*p. ej.*, dos, tres, o cuatro) residuos de aminoacidos están unidos covalentemente a través de un enlace amida o éster a un grupo amino, hidroxi o ácido carboxílico libre de los compuestos descritos en la presente memoria. Los residuos de aminoácidos Los residuos de aminoácido incluyen, pero no se limitan a, los 20 aminoácidos de origen natural y también incluyen 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, desmosina, isodesmosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, cirtulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona. En otras realizaciones, los profármacos incluyen compuestos en donde un residuo de ácido nucleico, o un oligonucleótido de dos o más (*p. ej.*, dos, tres o cuatro) residuos de ácido nucleico está unido covalentemente a un compuesto descrito en la presente memoria.

[00192] Los profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente memoria también incluyen, pero no se limitan a, ésteres, carbonatos, tiocarbonatos, derivados de N-acilo, derivados de N-aciloxialquilo, derivados cuaternarios de aminas terciarias, bases de Mannich con N, bases de Schiff, productos conjugados de aminoácidos, ésteres fosfato, sales metálicas, y ésteres sulfonato. En algunas realizaciones, los compuestos que grupos amino,

amido, hidroxi, o carboxílicos libres se convierten en profármacos. Por ejemplo, los grupos carboxilo libres se derivatizan como amidas o ésteres de alquilo. En ciertos casos, todos estos radicales profármaco incorporan grupos que incluyen, pero no se limitan a, funcionalidades éter, amina y ácido carboxílico.

[00193] Los profármacos hidroxilados incluyen ésteres, tales como, pero no limitados a, ésteres de aciloxialquilo (p. ej. aciloximetilo, aciloxietilo), ésteres de alcoxicarboniloxialquilo, ésteres de alquilo, ésteres de arilo, ésteres fosfato, ésteres sulfonato, ésteres sulfato, y ésteres que contienen disulfuro; éteres, amidas, carbamatos, hemisuccinatos, dimetilaminoacetatos y fosforiloximetiloxicarbonilos, como se señala en *Advanced Drug Delivery Reviews* **1996**, *19*, 115.

[00194] Los profármacos derivados de amina incluyen, pero no se limitan a, los siguientes grupos y combinaciones de grupos:



así como sulfonamidas y fosfonamidas.

[00195] En ciertos casos, los sitios en cualquier porción anular aromática son susceptibles de diversas reacciones metabólicas, por lo tanto la incorporación de sustituyentes apropiados en las estructuras anulares aromáticas, reduce, minimiza o elimina esta ruta metabólica.

Composiciones Farmacéuticas y Métodos de Administración

[00196] En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria se administra en forma de un producto químico puro. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria se combina con un portador farmacéuticamente adecuado o aceptable (también referido en la presente memoria como excipiente farmacéuticamente adecuado (o aceptable), excipiente fisiológicamente adecuado (o aceptable), o portador fisiológicamente adecuado (o aceptable)) seleccionado basándose en una ruta de administración seleccionada y en la práctica farmacéutica convencional como se describe, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21ª Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

[00197] Por consiguiente, se proporciona en la presente memoria una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId),

o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Los portadores (o excipientes) son aceptables o adecuados si el portador es compatible con los otros ingredientes de la composición y no son perjudiciales para el receptor (es decir, el sujeto) de la composición.

[00198] Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[00199] Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[00200] Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[00201] Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[00202] Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[00203] Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula (IId), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[00204] Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula (IIe), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[00205] Otra realización proporciona una composición farmacéutica que consiste esencialmente en un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Otra realización proporciona una composición farmacéutica que consiste esencialmente en un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Otra realización proporciona una composición farmacéutica que consiste esencialmente en un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula (IIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Otra realización proporciona una composición farmacéutica que consiste esencialmente en un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula (IIb), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Otra realización proporciona una composición farmacéutica que

consiste esencialmente en un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula (IIc), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Otra realización proporciona una composición farmacéutica que consiste esencialmente en un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula (IId), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Otra realización proporciona una composición farmacéutica que consiste esencialmente en un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula (IIe), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[00206] En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria se formulan en composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas se formulan de una manera convencional utilizando uno o más ingredientes inactivos farmacéuticamente aceptables que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que se utilizan farmacéuticamente. La formulación apropiada depende de la ruta de administración seleccionada. Se encuentra un resumen de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Decimonovena Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsilvania 1975; Liberman, H.A. y Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980; y Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Séptima Ed. (Lippincott Williams & Wilkins1999), incorporadas a la presente memoria como referencia para tal descripción.

[00207] En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria se administran solos o combinados con portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en una composición farmacéutica. La administración de los compuestos y composiciones descritos en la presente memoria se puede efectuar mediante cualquier método que permita el suministro de los compuestos en el lugar de acción. Estos métodos incluyen, aunque no se limitan, al suministro a través de rutas entéricas (incluyendo oral, gástrica o tubo de alimentación duodenal, supositorio rectal y enema rectal), rutas parenterales (inyección o infusión, incluyendo intraarterial, intracardíaca, intradérmica, intraduodenal, intramedular, intramuscular, intraósea, intraperitoneal, intratecal, intravascular, intravenosa, intravítrea, epidural y subcutánea), administración por inhalación, transdérmica, transmucosa, sublingual, bucal y tópica (incluyendo epicutánea, dérmica, enema, gotas oculares, gotas óticas, intranasal, vaginal), aunque la ruta más adecuada puede depender, por ejemplo, de la afección y el trastorno del receptor. A modo de ejemplo solamente, los compuestos descritos en la presente memoria se pueden administrar localmente a la zona que necesita tratamiento, por ejemplo, mediante infusión local durante la cirugía, aplicación tópica tal como cremas o pomadas, inyección,

catéter, o implante. La administración también puede ser mediante inyección directa en el lugar de un tejido u órgano dañados.

[00208] En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral están presentes en forma de unidades discretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos que contienen cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo; en forma de polvo o gránulos; en forma de una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o en forma de una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. En algunas realizaciones, el ingrediente activo se presenta en forma de bolo, electuario o pasta.

[00209] Las composiciones farmacéuticas que se pueden utilizar oralmente se incluyen comprimidos, cápsulas de ajuste por presión elaboradas con gelatina, así como cápsulas blandas, selladas elaboradas con gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Los comprimidos se pueden elaborar por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes secundarios. Los comprimidos se pueden preparar comprimiendo en una maquina adecuada el ingrediente activo en una forma de flujo libre de manera que el polvo o los gránulos, opcionalmente mezclados con aglutinantes, diluyentes inertes, o lubricantes, tensioactivos o agentes dispersantes. Los comprimidos moldeados se pueden elaborar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto pulverizado humedecido con un diluyente líquido inerte. En algunas realizaciones, los comprimidos se recubren o se ranuran y se formulan para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo. Todas las formulaciones para la administración oral deben estar a las dosificaciones adecuadas para tal administración. Las cápsulas de ajuste por presión pueden contener los ingredientes activos mezclados con una carga tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En las cápsulas blandas, los compuestos activos se pueden disolver o suspender en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida, o poli etilenglicoles líquidos. En algunas realizaciones, se añaden estabilizadores. Los núcleos de las grageas se proporciona con recubrimientos adecuados. Para este fin, se pueden utilizar soluciones de azúcares concentradas, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de barniz, y disolventes orgánicos adecuados o mezclas disolventes. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los recubrimientos de comprimidos o grageas para su identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.

[00210] En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se formulan para la administración parenteral mediante inyección, p. ej., mediante inyección de bolo o infusión

continua. Las formulaciones para inyectables se pueden presentar en una forma de dosificación unitaria, p. ej., en ampollas o recipientes de múltiples dosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión. Las composiciones se pueden presentar en recipientes de dosis únicas o de múltiples dosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en forma de polvo o en un estado secado por congelación (liofilizado) que requiera solamente la adición del portador líquido estéril, por ejemplo, solución salina o agua libre de pirógeno estéril, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyecciones extemporáneas se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles de la clase descrita anteriormente.

[00211] Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones para inyectables estériles acuosas y no acuosas (oleosas) de los compuestos activos que pueden contener antioxidantes, tampones, bactericidas y solutos que vuelvan la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones acuosas y no acuosas estériles que puede incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Los disoventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen ácidos grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones para inyectables acuosos pueden contener sustancias que aumenten la viscosidad de la suspensión, tales como sal de sodio de carboximetilcelulosa, sorbitol, o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizadores o agentes adecuados que aumenten la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.

[00212] Las composiciones farmacéuticas también se pueden formular como una preparación de depósito. Tales formulaciones de acción prolongada se pueden administrar mediante implantación (por ejemplo subcutáneamente o intramuscularmente) o mediante inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, en forma de un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o en forma de derivados escasamente solubles, por ejemplo, en forma de una sal escasamente soluble.

[00213] Para la administración bucal o sublingual, las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos, píldoras, pastillas, o geles formulados de una manera convencional. Tales composiciones pueden comprender el ingrediente activo en una base aromatizada tal como sacarosa y acacia o tragacanto.

[00214] Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar tópicamente, esto es, mediante administración no sistémica. Esto incluye la aplicación de un compuesto de la presente invención externamente en la epidermis o la cavidad bucal y la instilación de tal compuesto en el oído, el ojo y la nariz, de manera que el compuesto no entre significativamente en el torrente sanguíneo. Por el contrario, la administración sistémica se refiere a la administración oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.

[00215] Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semi-líquidas adecuadas para la penetración a través de la piel en el sitio de inflamación tales como geles, linimentos, lociones, cremas, pomadas o pastas, y gotas adecuadas para la administración al ojo, el oído o la nariz. El ingrediente active puede comprender, para la administración tópica, de 0,001% a 10% p/p, por ejemplo de 1% a 2% en peso de la formulación.

[00216] Las composiciones farmacéuticas para la administración por inhalación se suministran convenientemente a partir de un insuflador, envases para nebulizador presurizados u otros medios convenientes de suministro de pulverización en aerosol. Los envases presurizados pueden comprender un propelente adecuado tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Alternativamente, para la administración por inhalación o insuflación, las preparaciones farmacéuticas pueden adoptar la forma de una composición en polvo seco por ejemplo una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón. La composición en polvo se puede presentar en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en cápsulas, cartuchos, gelatina o envases blíster desde los cuales se puede administrar con la ayuda de un inhalador o insuflador.

[00217] Se debe observar que además de los ingredientes particularmente mencionados más arriba, los compuestos y composiciones descritos en la presente memoria pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica que tengan en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo aquellos adecuados para la administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

[00218] Generalmente, un agente, tal como un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe), se administra en una cantidad eficaz para el alivio, o la prevención del desarrollo de los síntomas de la enfermedad o trastorno (es decir, una cantidad terapéuticamente eficaz). Así, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad que sea capaz de prevenir o revertir, al menos parcialmente, una enfermedad o trastorno. La dosis requerida para obtener una

cantidad eficaz puede variar dependiendo del agente, la formulación, la enfermedad o trastorno, y el individuo al que se administra el agente.

[00219] La determinación de las cantidades eficaces también puede implicar ensayos en *vitro* en los que se administran dosis variables a células en cultivo y la concentración de agente eficaz para aliviar algunos o todos los síntomas se determina con el fin de calcular la concentración requerida en *vivo*. Las cantidades eficaces también se pueden basar en estudios con animales en *vivo*.

[00220] Un agente se puede administrar antes, concurrentemente y después de la aparición de los síntomas de una enfermedad o trastorno. En algunas realizaciones, se administra un agente a un sujeto con un historial familiar de la enfermedad o trastorno, o que tiene un fenotipo que puede indicar una predisposición to una enfermedad o trastorno, o que tiene un genotipo que predispone al sujeto a la enfermedad o trastorno.

[00221] Las dosis orales oscilan típicamente de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 1000 mg, una a cuatro veces, o más, por día.

Métodos

[00222] Se han observado niveles anormales de TG2 y/o actividad en muchos estados de enfermedad que incluyen, pero no se limitan esprúe celíaco, enfermedades neurodegenerativas (enfermedad de Alzheimer, Parkinson, Huntington), fibrosis, cataratas, y metástasis cancerosa. Se describen en la presente memoria métodos de inhibición de la actividad de TG2. Los métodos contemplados, por ejemplo, comprenden la exposición de dicha enzima a un compuesto descrito en la presente memoria. En algunas realizaciones, el compuesto utilizado con uno o más de los métodos anteriores es uno de los compuestos genéricos, subgenéricos, o específicos descritos en la presente memoria, tales como un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. La capacidad de los compuestos descritos en la presente memoria para inhibir TG2 se evalúa mediante procedimientos conocidos en la técnica y/o descritos en la presente memoria.

[00223] En el esprúe celíaco, la inflamación es desencadenada por células T específicas de la enfermedad que residen en el intestino delgado y reconocen los péptidos tóxicos del gluten de la dieta. Este proceso de reconocimiento se ve facilitado por la modificación de los péptidos de gluten por TG2. Como tal, la inhibición entérica de TG2 es una diana para la terapia no dietética del esprúe celíaco.

[00224] En algunas realizaciones es un método para tratar un trastorno inflamatorio entérico en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. En

algunas realizaciones es un método para el tratamiento de un trastorno inflamatorio entérico en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde el trastorno inflamatorio entérico se selecciona entre enfermedad celíaca, síndrome de intestino irritable, Enfermedad de Crohn, y dermatitis herpetiforme.

[00225] En algunas realizaciones es un método para tratar la enfermedad celíaca en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones es un método para tratar el síndrome del intestino irritable en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones es un método para tratar Enfermedad de Crohn en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones es un método para tratar la dermatitis herpetiforme en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

[00226] En algunas realizaciones es un método para tratar la fibrosis en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones es un método para tratar la fibrosis renal en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones es un método para tratar la fibrosis idiopática pulmonar en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones es un método para tratar la fibrosis quística en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente

memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones es un método para tratar la fibrosis hepática en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

[00227] En algunas realizaciones es un método para tratar la lesión por reperfusión/isquemia en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones es un método para tratar la isquemia miocárdica en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones es un método para tratar la isquemia pulmonar en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones es un método para tratar la isquemia-reperfusión retiniana en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones es un método para tratar la lesión por reperfusión en el cerebro en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

[00228] En algunas realizaciones es un método para tratar la inflamación cutánea en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones es un método para tratar una afección inflamatoria de la piel en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones es un método para tratar la dermatitis en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

[00229] En algunas realizaciones es un método para tratar una enfermedad neurodegenerativa en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones es un método para tratar la enfermedad de Huntington en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones es un método para tratar la enfermedad de Alzheimer en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones es un método para tratar la enfermedad de Parkinson en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

[00230] En algunas realizaciones es un método para tratar el Síndrome de Sjogren en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

[00231] En algunas realizaciones es un método para tratar el lupus eritematoso generalizado en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

[00232] En algunas realizaciones es un método para tratar la nefropatía diabética en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

[00233] En algunas realizaciones es un método para tratar una enfermedad cardiovascular en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones es un método para tratar la aterosclerosis en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones es un método para tratar la hipertensión

en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones es un método para tratar la hipertrofia cardíaca en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

[00234] En algunas realizaciones es un método para tratar el cáncer en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones es un método para tratar el melanoma en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones es un método para tratar el glioblastoma en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones es un método para tratar el meningioma en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones es un método para tratar el cáncer de páncreas en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones es un método para tratar el carcinoma de células renales en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones es un método para tratar el cáncer de mama en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

[00235] En algunas realizaciones es un método para tratar la pancreatitis en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un

compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

[00236] En algunas realizaciones es un método para tratar la esclerosis múltiple en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

[00237] En algunas realizaciones es un método para tratar una enfermedad ocular en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones es un método para tratar la degeneración macular en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones es un método para tratar las cataratas en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones es un método para tratar glaucoma en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones es un método para tratar la uveitis en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

[00238] En algunas realizaciones es un método para tratar la neovascularización coroidal en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones es un método para tratar la neovascularización corneal en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones es un método para tratar la inflamación retiniana en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc),

(IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

[00239] En algunas realizaciones es un método para tratar el síndrome del intestino irritable en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones es un método para tratar la enfermedad de Crohn en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones es un método para tratar la colitis ulcerosa en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

[00240] En algunas realizaciones es un método para tratar la esclerosis lateral amiotrófica (ALS) en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones es un método para tratar la enfermedad de Charcot en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones es un método para tratar una enfermedad de las neuronas motoras en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

[00241] En algunas realizaciones es un método para tratar la esclerodermia en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

[00242] En algunas realizaciones es un método para tratar la distrofia muscular en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

[00243] En algunas realizaciones es un método para tratar la uveítis inflamatoria en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

[00244] En algunas realizaciones es un método para tratar la lesión crónica por aloinjerto en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

[00245] En algunas realizaciones es un método para tratar la preeclampsia en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

[00246] En algunas realizaciones es un método para tratar la sepsis en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

[00247] En algunas realizaciones es un método para reducir la activación de la transglutaminasa 2 (TG2) en un individuo que comprende administrar al individuo un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) descrito en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en una dosis eficaz para proporcionar una reducción de la actividad TG2.

[00248] En ciertas realizaciones, un compuesto descrito utilizado con un$_o$ más de los métodos anteriores es uno de los compuestos genéricos, subgenéricos, o específicos descritos en la presente memoria, tal como un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe).

[00249] Los compuestos descritos se administran a pacientes (animales y seres humanos) que necesitan tal tratamiento a dosificaciones que proporcionarán una eficacia terapéutica óptima. Se apreciará que la dosis requerida para su uso en cualquier aplicación particular variará de paciente a paciente, no solamente con el compuesto o composición particulares seleccionados, sino también con la ruta de administración, la naturaleza de la afección que se esté tratando, la edad y el estado del paciente, la medicación concurrente o dietas especiales que estén siendo seguidas por el paciente, y otros factores, estando por último la dosificación apropiada a la discreción del médico a cargo. Para el tratamiento de las afecciones y enfermedades indicadas anteriormente, el compuesto descrito en la presente memoria contemplado se administra oralmente, subcutáneamente, tópicamente, parenteralmente, mediante pulverización para inhalación, o rectalmente en formulaciones de dosificación unitaria que contienen portadores,

coadyuvante, y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales. La administración parenteral incluye inyecciones subcutáneas, inyecciones o técnicas de infusión intravenosas o intramusculares.

[00250] También se contemplan en la presente memoria terapias combinadas, por ejemplo, la administración simultánea de un compuesto descrito y un agente activo adicional, como una porción de un régimen de tratamiento específico destinado a proporcionar el efecto beneficioso de la acción conjunta de estos agentes terapéuticos. El efecto beneficioso de la combinación incluye, pero no se limita a, una acción simultánea farmacocinética o fármaco dinámica resultante de la combinación de agentes terapéuticos. La administración de estos agentes terapéuticos combinados se lleva a cabo típicamente a lo largo de un período de tiempo definido (normalmente semanas, meses, o años dependiendo de la combinación seleccionada). La terapia combinada está destinada a abarcar la administración de múltiples agentes terapéuticos de una manera secuencial, esto es, en donde cada agente terapéutico se administra en un momento diferente, así como la administración de estos agentes terapéuticos, o al menos dos de los agentes terapéuticos, de una manera sustancialmente simultánea.

[00251] La administración sustancialmente simultánea se logra, por ejemplo, administrando al sujeto una única formulación o composición, (p. ej., un comprimido o cápsula que tiene una razón establecida de cada agente terapéutico o en múltiples formulaciones individuales (p. ej., cápsulas) para cada uno de los agentes terapéuticos. La administración secuencial o sustancialmente simultánea de cada agente terapéutico se efectúa por medio de cualquier ruta apropiada incluyendo, pero no limitada a, rutas orales, rutas intravenosas, rutas intramusculares, y absorción directa a través de tejidos de la membrana mucosa. Los agentes terapéuticos se administran por la misma ruta o por rutas diferentes. Por ejemplo, un primer agente terapéutico de la combinación seleccionada se administra mediante inyección intravenosa mientras los otros agentes terapéuticos de la combinación se administran oralmente. Alternativamente, por ejemplo, todos los agentes terapéuticos se administran oralmente o todos los agentes terapéuticos se administran mediante inyección intravenosa.

[00252] La terapia combinada también abarca de administración de los agentes terapéuticos como se ha descrito anteriormente en una combinación adicional con otros ingredientes biológicamente activos y terapias sin fármacos. Cuando la terapia combinada comprende adicionalmente un tratamiento sin fármacos, el tratamiento sin fármacos se lleva a cabo en cualquier momento adecuado con tal que se logre un efecto beneficioso de la acción simultánea de la combinación de los agentes terapéuticos y el tratamiento sin fármacos. Por ejemplo, en casos apropiados, el efecto beneficioso todavía se logra cuando el tratamiento sin fármacos se

elimina temporalmente de la administración de los agentes terapéuticos, quizás por unos días o incluso semanas.

[00253] Los componentes de la combinación se administran a un paciente simultáneamente o secuencialmente. Se apreciará que los componentes están presentes en el mismo portador farmacéuticamente aceptable y, por lo tanto, se administran simultáneamente. Alternativamente, los ingredientes activos están presentes en portadores farmacéuticos separados, tales como formas de dosificación oral convencionales, que se administran simultáneamente o secuencialmente.

Kits/Artículos de Manufactura

[00254] Para su uso en las aplicaciones terapéuticas descritas en la presente memoria, también se describen kits y artículos de manufactura en la presente memoria. Tales kits pueden incluir un portador, envase, o recipiente que estén compartimentados para recibir uno o más recipientes tales como viales, tubos, y similares, incluyendo cada uno de los recipientes uno de los elementos separados que se va a utilizar en un método descrito en la presente memoria. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas, y tubos de ensayo. Los recipientes se pueden formar a partir de una variedad de materiales tales como vidrio o plástico.

[00255] Los artículos de manufactura proporcionados en la presente memoria contienen materiales de envasado. Los materiales de envasado para su uso en el envasado de productos farmacéuticos incluyen, p. ej., los de la Patente de Estados Unidos Núm. 5.323.907, 5.052.558 y 5.033.252. Los ejemplos de los materiales de envasado farmacéutico incluyen, pero no se limitan a, envases blíster, botellas, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, viales, recipientes, jeringas, botellas, y cualquier material de envasado adecuado para una formulación seleccionada y un modo de administración y tratamiento pretendidos. Se contempla una amplia gama de formulaciones de compuestos y composiciones proporcionados en la presente memoria como una variedad de tratamientos para cualquier enfermedad, trastorno, o afección que se beneficiaría de la inhibición de TG2.

[00256] Por ejemplo, los recipientes pueden incluir uno o más compuestos descritos en la presente memoria, opcionalmente en una composición o en una combinación con otro agente como se describe en la presente memoria. Los recipientes tienen opcionalmente un puerto de acceso estéril (por ejemplo el recipiente puede ser una bolsa de solución intravenosa o un vial que tenga un tapón perforable por una aguja de inyección hipodérmica). Tales kits comprenden opcionalmente un compuesto con una descripción identificativa o una etiqueta o instrucciones referentes a su uso en los métodos descritos en la presente memoria.

[00257] Un kit incluirá típicamente uno o más recipientes adicionales, cada uno con uno o más de diversos materiales (tales como reactivos, opcionalmente en forma concentrada, y/o

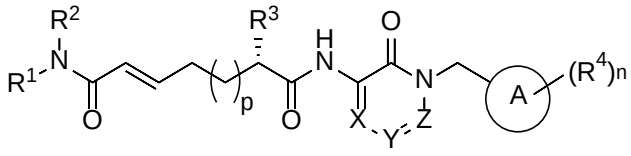
dispositivos) deseables desde un punto de vista comercial y del usuario para el uso de un compuesto descrito en la presente memoria. Los ejemplos no limitantes de tales materiales incluyen, pero no se limitan a, tampones, diluyentes, filtros, agujas, jeringas; etiquetas del portador, envase, recipiente, vial y/o tubo que enumeran los contenidos y/o instrucciones para su uso, y prospectos con instrucciones de uso. También se incluirá típicamente un conjunto de instrucciones.

[00258] Una etiqueta puede estar sobre o asociada con un recipiente. Una etiqueta puede estar sobre un recipiente cuando las letras, números u otros caracteres que forman la etiqueta están anclados, moldeados o grabados en el propio recipiente; se puede asociar una etiqueta con un recipiente cuando ésta está presente dentro de un receptáculo o portador que también contiene el recipiente, p. ej., en forma de prospecto. Se puede utilizar una etiqueta para indicar que los contenidos que se van a utilizar para una aplicación terapéutica específica. La etiqueta también puede indicar directrices de uso de los contenidos, tal como en los métodos descritos en la presente memoria.

[00259] En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitarias que contienen un compuesto proporcionado en la presente memoria. El envase puede contener, por ejemplo, una lámina de metal o plástico, tal como en envase blíster. El envase o dispositivo dispensador puede ir acompañado de instrucciones para la administración. El envase o dispensador también puede ir acompañado de una nota asociada con el recipiente en la forma prescrita por la agencia gubernamental que regula la fabricación, el uso, o la venta de medicamentos, cuya nota refleja la aprobación por la agencia de la forma del fármaco para la administración a seres humanos o veterinaria. Tal nota, por ejemplo, puede ser el etiquetado aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos de EE.UU para la prescripción de fármacos, o el prospecto del producto aprobado. Las composiciones que contienen un compuesto proporcionado en la presente memoria formulado en un portador farmacéutico compatible también se pueden preparar, colocar en un recipiente apropiado, y etiquetar para el tratamiento de una afección indicada.

[00260] La invención incluye los siguientes apartados:

Apartado 1. Un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (I):



Fórmula (I);

en donde:



es un heteroarilo bicíclico de 9 miembros;

X, Y, y Z se seleccionan entre $=C(R^{11})-$ y $=N-$, en donde al menos dos de X, Y, y Z son $=C(R^{11})-$;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre H y alquilo opcionalmente sustituido; o R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;

R^3 es $-N(H)C(O)OR^5$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-N(H)C(O)NR^6R^7$, o $-N(H)C(O)R^8$;

cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, $-CN$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-N(R^{10})_2$, $-S(O)R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-NHS(O)_2R^9$, $-S(O)_2N(R^{10})_2$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-OC(O)R^9$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(O)R^9$, $-NR^{10}C(O)OR^9$, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^5 se selecciona entre alquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre H y alquilo opcionalmente sustituido; o R^6 y R^7, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;

R^8 se selecciona entre alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R^9 se selecciona independientemente entre alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R^{10} se selecciona independientemente entre H, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

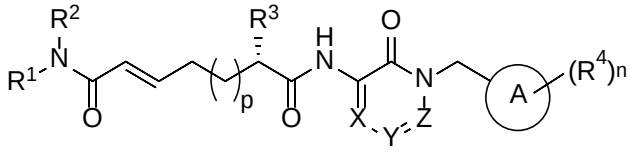
cada R^{11} se selecciona independientemente entre H, halógeno, y alquilo opcionalmente sustituido;

n es 0, 1, 2, 3, o 4; y

p es 0, 1, o 2;

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

Apartado 2. Un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (II):



Fórmula (II);

en donde:

 es un heteroarilo bicíclico de 9 miembros;

X, Y, y Z se seleccionan entre $=C(R^{11})-$ y $=N-$, en donde al menos dos de X, Y, y Z son $=C(R^{11})-$;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, y -alquil(C_1-C_6)-OH; o R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6;

R^3 se selecciona entre $-N(H)C(O)OR^5$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-N(H)C(O)NR^6R^7$, y $-N(H)C(O)R^8$;

cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, -CN, $-OR^9$, $-SR^9$, $-N(R^{10})_2$, $-S(O)R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-NHS(O)_2R^9$, $-S(O)_2N(R^{10})_2$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-OC(O)R^9$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(O)R^9$, $-NR^{10}C(O)OR^9$, alquilo C_1-C_{10}, alquil(C_1-C_{10})-OH, alquil(C_1-C_{10})-OR^9, alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, haloalquilo C_1-C_{10}, haloalquil(C_1-C_{10})-OH, haloalquenilo C_2-C_{10}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, -alquil(C_1-C_6)-cicloalquenilo C_3-C_{12}, -alquenil(C_2-C_6)-cicloalquenilo C_3-C_{12}, fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, -alquenil(C_2-C_6)-fenilo, heterocicloalquilo C_2-C_9, y heteroarilo C_2-C_9, en donde fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, -alquenil(C_2-C_6)-fenilo, heterocicloalquilo C_2-C_9, y heteroarilo C_2-C_9 están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6;

R^5 se selecciona entre alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-OH, -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-O-C(O)alquilo C_1-C_6, heterocicloalquilo C_2-C_9, -alquil(C_1-C_6)-heterocicloalquilo C_2-C_9, fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, y heteroarilo C_2-C_9, en donde heterocicloalquilo C_2-C_9, -alquil(C_1-C_6)-heterocicloalquilo C_2-C_9, fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, y heteroarilo C_2-C_9 están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6;

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-OH, -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6, y -alquil(C_1-C_6)-N($C_{1\text{-}6}$alquil)$_2$; o R^6 y R^7, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 o 6

miembros opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6;

R^8 se selecciona entre alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-OH, -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, fenilo, heterocicloalquilo C_2-C_9, y heteroarilo C_2-C_9, en donde cicloalquilo C_3-C_6, fenilo, heterocicloalquilo C_2-C_9, y heteroarilo C_2-C_9 están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6;

cada R^9 se selecciona independientemente entre alquilo C_1-C_{10}, haloalquilo C_1-C_{10}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, -alquil(C_1-C_6)-cicloalquenilo C_3-C_{12}, fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, y heteroarilo C_2-C_9, en donde fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, y heteroarilo C_2-C_9 están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6;

cada R^{10} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_1-C_{10}, haloalquilo C_1-C_{10}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, -alquil(C_1-C_6)-cicloalquenilo C_3-C_{12}, fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, y heteroarilo C_2-C_9, en donde fenilo, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, y heteroarilo C_2-C_9 están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6;

cada R^{11} se selecciona independientemente entre H, halógeno, alquilo C_1-C_6, y haloalquilo C_1-C_6;

n es 0, 1, 2, 3, o 4; y

p es 0, 1, o 2;

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

Apartado 3. El compuesto del apartado 1 o el apartado 2, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_1-C_6.

Apartado 4. El compuesto del apartado 3, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2 son cada uno H.

Apartado 5. El compuesto del apartado 3, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2 son cada uno alquilo C_1-C_6.

Apartado 6. El compuesto del apartado 5, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2 son cada uno -CH_3.

Apartado 7. El compuesto del apartado 1 o el apartado 2, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6.

Apartado 8. El compuesto del apartado 1 o el apartado 2, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están anclados, forman un anillo de heterocicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros no sustituido.

Apartado 9. El compuesto de uno cualquiera de los apartados 1 a 8, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)OR^5.

Apartado 10. El compuesto de uno cualquiera de los apartados 1 a 9, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^5 se selecciona entre alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-OH, alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-O-C(O)alquilo C_1-C_6, heterocicloalquilo C_2-C_9, -alquil(C_1-C_6)-heterocicloalquilo C_2-C_9, -alquil(C_1-C_6)-fenilo, y heteroarilo C_2-C_9.

Apartado 11. El compuesto de uno cualquiera de los apartados 1 a 10, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^5 se selecciona entre alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-OH, -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-heterocicloalquilo C_2-C_9, y -alquil(C_1-C_6)-fenilo.

Apartado 12. El compuesto del apartado 11, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^5 es alquilo C_1-C_6.

Apartado 13. El compuesto del apartado 12, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^5 es -CH_3.

Apartado 14. El compuesto del apartado 11, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^5 es -alquil(C_1-C_6)-OH.

Apartado 15. El compuesto del apartado 11, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^5 es -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6.

Apartado 16. El compuesto del apartado 11, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^5 es -alquil(C_1-C_6)-heterocicloalquilo C_2-C_9.

Apartado 17. El compuesto del apartado 11, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^5 es -alquil(C_1-C_6)-fenilo.

Apartado 18. El compuesto del apartado 17, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^5 es -CH_2-fenilo.

Apartado 19. El compuesto de uno cualquiera de los apartados 1 a 8, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -OC(O)NR^6R^7.

Apartado 20. El compuesto de uno cualquiera de los apartados 1 a 8, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)NR^6R^7.

Apartado 21. El compuesto del apartado 19 o el apartado 20, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-OH, -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6, y -alquil(C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)2.

Apartado 22. El compuesto del apartado 21, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6, y -alquil(C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)2.

Apartado 23. El compuesto del apartado 22, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_6.

Apartado 24. El compuesto del apartado 23, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^6 y R^7 son cada uno -CH_3.

Apartado 25. El compuesto de uno cualquiera de los apartados 1 a 8, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es -N(H)C(O)R^8.

Apartado 26. El compuesto del apartado 25, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^8 es -alquil(C_1-C_6)-OH.

Apartado 27. El compuesto del apartado 25, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^8 es -alquil(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6.

Apartado 28. El compuesto del apartado 25, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^8 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6.

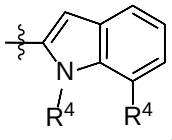
Apartado 29. El compuesto del apartado 25, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^8 es heteroarilo C_2-C_9 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6.

Apartado 30. El compuesto de uno cualquiera de los apartados 1 a 29, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, -OR^9, -C(O)OR^9, -C(O)-alquilo C_1-C_{10}, alquilo C_1-C_{10}, alquil(C_1-C_{10})-OH, alquenilo C_2-C_{10}, haloalquilo C_1-C_{10}, haloalquil(C_1-C_{10})-OH, haloalquenilo C_2-C_{10}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, -alquil(C_1-C_6)-cicloalquenilo C_3-C_{12}, fenilo, y -alquil(C_1-C_6)-fenilo, en donde fenilo y -alquil(C_1-C_6)-fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6.

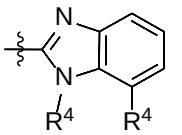
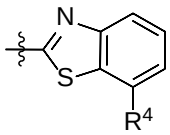
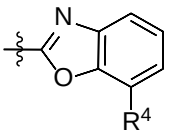
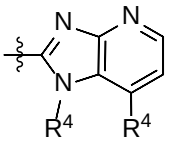
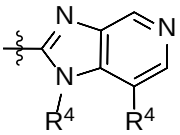
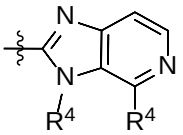
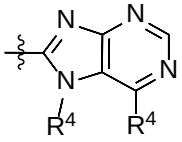
Apartado 31. El compuesto de uno cualquiera de los apartados 1 a 29, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, -OR^9, -C(O)OR^9, alquilo C_1-C_{10}, alquil(C_1-C_{10})-OH, haloalquilo C_1-C_{10}, -alquil(C_1-C_6)-cicloalquenilo C_3-C_{12}, y -alquil(C_1-C_6)-fenilo, en donde -alquil(C_1-C_6)-fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos.

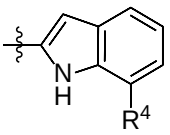
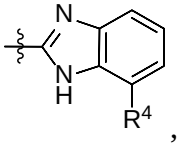
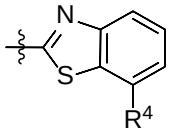
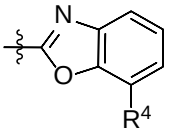
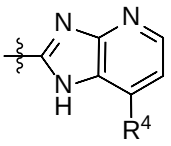
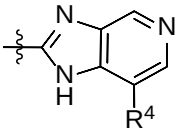
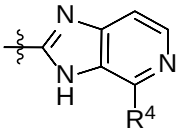
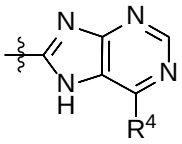
Apartado 32. El compuesto de uno cualquiera de los apartados 1 a 31, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, -OR^9, -C(O)OR^9, alquilo C_1-C_{10}, haloalquilo C_1-C_{10}, y -alquil(C_1-C_6)-fenilo, en donde -alquil(C_1-C_6)-fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos.

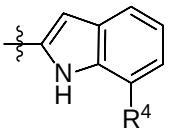
Apartado 33. El compuesto de uno cualquiera de los apartados 1 a 32, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^9 se selecciona independientemente entre alquilo C_1-C_{10}, haloalquilo C_1-C_{10}, -alquil(C_1-C_6)-cicloalquenilo C_3-C_{12}, fenilo, y -alquil(C_1-C_6)-fenilo, en donde fenilo y -alquil(C_1-C_6)-fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6.

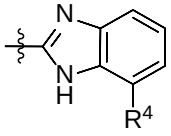
Apartado 34. El compuesto de uno cualquiera de los apartados 1 a 33, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde  se selecciona entre 

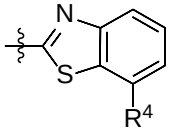
,

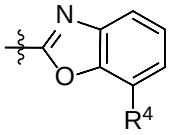






, y

.

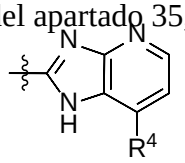
Apartado 35. El compuesto de uno cualquiera de los apartados 1 a 34, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde  se selecciona entre  ,






, y

.

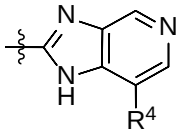
Apartado 36. El compuesto del apartado 35, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde  es  .

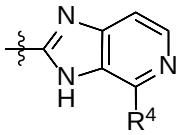
Apartado 37. El compuesto del apartado 35, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde  es  .

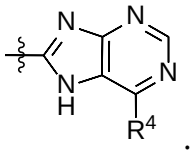
Apartado 38. El compuesto del apartado 35, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde  es  .

Apartado 39. El compuesto del apartado 35, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde  es  .

Apartado 40. El compuesto del apartado 35, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  .

Apartado 41. El compuesto del apartado 36, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  .

Apartado 42. El compuesto del apartado 35, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  .

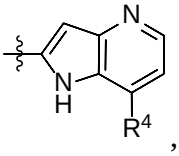
Apartado 43. El compuesto del apartado 35, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es  .

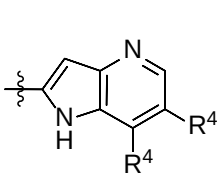
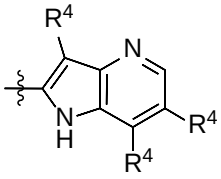
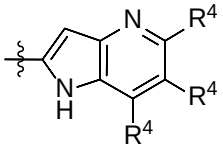
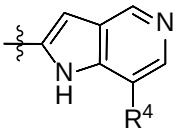
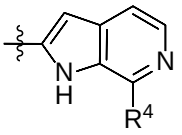
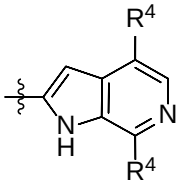
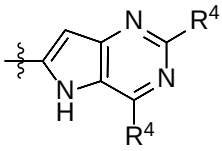
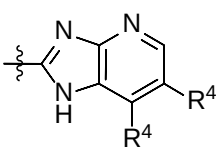
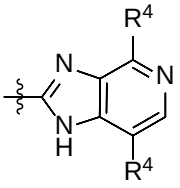
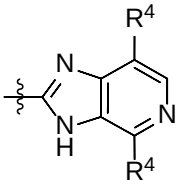
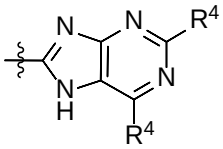
Apartado 44. El compuesto de uno cualquiera de los apartados 35 a 43, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^4 es alquilo C_1-C_{10}.

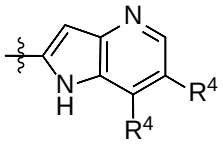
Apartado 45. El compuesto de uno cualquiera de los apartados 35 a 43, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^4 es haloalquilo C_1-C_{10}.

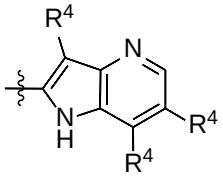
Apartado 46. El compuesto de uno cualquiera de los apartados 35 a 43, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^4 es -OR^9.

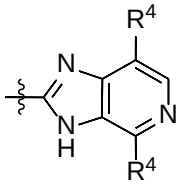
Apartado 47. El compuesto del apartado 46, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^9 es -alquil(C_1-C_6)-fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos.

Apartado 48. El compuesto de uno cualquiera de los apartados 1 a 33, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A se selecciona entre  ,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

, y

.

Apartado 49. El compuesto del apartado 48, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde  es  .

Apartado 50. El compuesto del apartado 48, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde  es  .

Apartado 51. El compuesto del apartado 48, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde  es  .

Apartado 52. El compuesto de uno cualquiera de los apartados 48 a 51, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_{10}.

Apartado 53. El compuesto de uno cualquiera de los apartados 1 a 52, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde p es 0.

Apartado 54. El compuesto de uno cualquiera de los apartados 1 a 52, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde p es 1.

Apartado 55. El compuesto de uno cualquiera de los apartados 1 a 52, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde p es 2.

Apartado 56. El compuesto de uno cualquiera de los apartados 1 a 55, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde X, Y, y Z son cada uno =C(R^{11})-.

Apartado 57. El compuesto de uno cualquiera de los apartados 1 a 55, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde X es =N-, Y es =C(R^{11})-, y Z es =C(R^{11})-.

Apartado 58. El compuesto de uno cualquiera de los apartados 1 a 55, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde X es =C(R^{11})-, Y es =C(R^{11})-, y Z es =N-.

Apartado 59. El compuesto de uno cualquiera de los apartados 1 a 55, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde X es =C(R^{11})-, Y es =N-, y Z es =C(R^{11})-.

Apartado 60. El compuesto de uno cualquiera de los apartados 1 a 59, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^{11} es H.

Apartado 61. El compuesto de uno cualquiera de los apartados 1 a 55, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde X es =C(H)-, Y es =C(H)-, y Z es =C(Cl)-.

Apartado 62. El compuesto de uno cualquiera de los apartados 1 a 55, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde X es =C(H)-, Y es =C(H)-, y Z es =C(CH_3)-.

Apartado 63. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de uno cualquiera de los apartados 1 a 62, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Apartado 64. Un método para tratar la enfermedad celíaca en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de uno cualquiera de los apartados 1 a 62, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

Apartado 65. Un método para tratar una enfermedad neurodegenerativa en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un

compuesto de uno cualquiera de los apartados 1 a 62, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

Apartado 66. El método del apartado 65, en donde la enfermedad neurodegenerativa se selecciona entre enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, y enfermedad de Alzheimer.

Apartado 67. Un método para tratar una enfermedad ocular en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de uno cualquiera de los apartados 1 a 62, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

Apartado 68. El método del apartado 67, en donde la enfermedad ocular se selecciona entre degeneración macular, glaucoma, cataratas, y uveitis.

Apartado 69. Un método para tratar el cáncer en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de uno cualquiera de los apartados 1 a 62, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

Apartado 70. El método del apartado 69, en donde el cáncer se selecciona entre melanoma, glioblastoma, meningioma, cáncer de páncreas, carcinoma de células renales, y cáncer de mama.

Apartado 71. Un método para tratar la fibrosis en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de uno cualquiera de los apartados 1 a 62, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

Apartado 72. Un método para tratar la fibrosis renal en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de uno cualquiera de los apartados 1 a 62, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

Apartado 73. Un método para tratar la fibrosis idiopática pulmonar en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de uno cualquiera de los apartados 1 a 62, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

Apartado 74. Un método para tratar la fibrosis hepática en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de

uno cualquiera de los apartados 1 a 62, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

Apartado 75. Un método para reducir la activación de la transglutaminasa 2 (TG2) en un individuo que comprende administrar al individuo un compuesto de uno cualquiera de los apartados 1 a 62, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en una dosis eficaz para proporcionar una reducción de la actividad TG2.

Apartado 76. Un compuesto de uno cualquiera de los apartados 1 a 62, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de una enfermedad celíaca.

Apartado 77. Un compuesto de uno cualquiera de los apartados 1 a 62, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa.

Apartado 78. El compuesto para el uso del apartado 77, en donde la enfermedad neurodegenerativa se selecciona entre enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, y enfermedad de Alzheimer.

Apartado 79. Un compuesto de uno cualquiera de los apartados 1 a 62, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de una enfermedad ocular.

Apartado 80. El compuesto para el uso del apartado 79, en donde la enfermedad ocular se selecciona entre degeneración macular, glaucoma, cataratas, y uveitis.

Apartado 81. Un compuesto de uno cualquiera de los apartados 1 a 62, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento del cáncer.

Apartado 82. El compuesto para el uso del apartado 81, en donde el cáncer se selecciona entre melanoma, glioblastoma, meningioma, cáncer de páncreas, carcinoma de células renales, y cáncer de mama.

Apartado 83. Un compuesto de uno cualquiera de los apartados 1 a 62, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de la fibrosis.

Apartado 84. Un compuesto de uno cualquiera de los apartados 1 a 62, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de la fibrosis renal.

Apartado 85. Un compuesto de uno cualquiera de los apartados 1 a 62, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de la fibrosis idiopática pulmonar.

Apartado 86. Un compuesto de uno cualquiera de los apartados 1 a 62, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de la fibrosis hepática.

Apartado 87. Un compuesto de uno cualquiera de los apartados 1 a 62, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para su uso en la reducción de la activación de la transglutaminasa 2 (TG2).

[00261]

EJEMPLOS

Abreviaturas

DMF: N,N-dimetilformamida
EtOAc: acetato de etilo
DCM: diclorometano
MeOH: metanol
Py: piridina
DMSO: dimetilsulfóxido
THF: tetrahidrofurano
IPA: isopropilo
IPAm: isopropamida
TFA: ácido trifluoroacético
CAN: acetonitrilo
TEA: N,N-dimetilformamida trietilamina
Me: metilo
Boc: t-butoxicarbonilo
DMP: peryodinado de Dess-Martin
PMB: p-metoxibencilo
Ph: fenilo
Bn: bencilo
TBDPS: t-butildifenilsililo
TBS: t-butildimetilsililo
SEM: 2-(trimetilsilil)etoximetilo
DIBALH: hidruro de diisobutilalumino

PTSA: ácido p-toluenosulfónico

TBAF: fluoruro de tetrabutilamonio

HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'- tetrametiluronio

EDCl: hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

CDI: N,N-Carbonildiimidazol

$Pd_2(dba)_3$: tris(dibenzilidenacetona)dipaladio(0) CAS: 51364-51-3

$Pd(dppf)Cl_2$: [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)

t-BuXphos: 2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo

MsCl: cloruro de mesilo (metanosulfonilo)

$POCl_3$: oxicloruro de fósforo

t-BuOK: terc-butóxido de potasio

DMAP: N,N-4-dimetilaminopiridina

DIPEA/DIEA: diisopropiletilamina

T_3P: anhídrido propilfosfónico

HPLC: cromatografía líquida a alta presión

LCMS: cromatografía líquida y espectrometría de masas

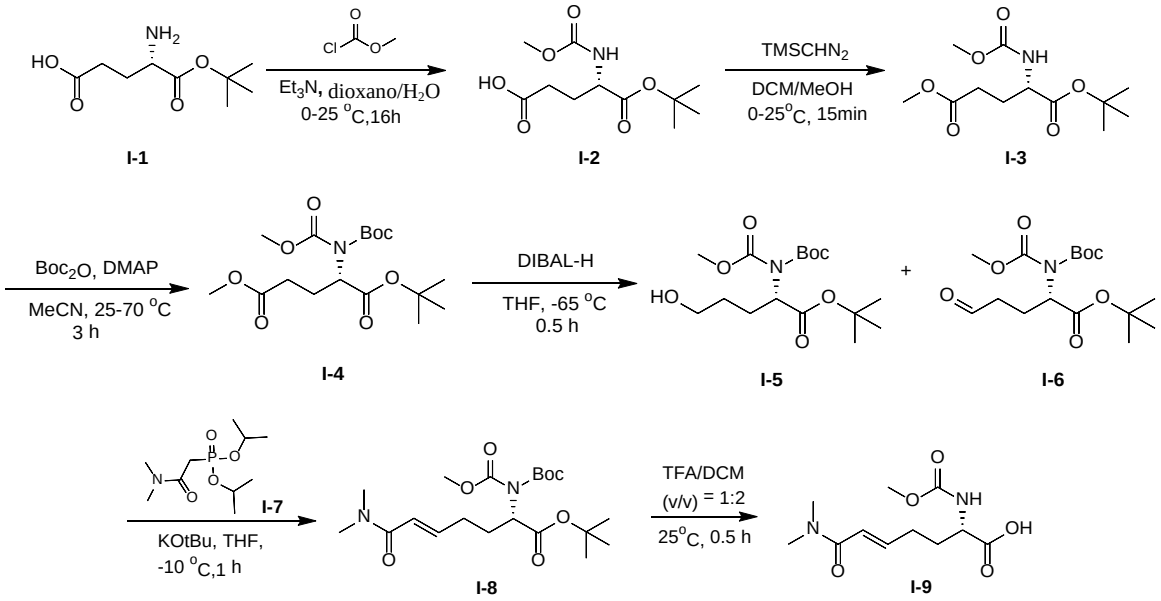
SFC: cromatografía de fluidos supercríticos

MS: espectrometría de masas

m/z: razón masa a carga

eq: equivalente

Síntesis del intermedio carbamato ácido (I-9):



[00262] A una solución de ácido (4S)-4-amino-5-terc-butoxi-5-oxo-pentanoico (100 g, 492 mmoles) y TEA (99,6 g, 984 mmoles,137 mL) en dioxano (500 mL) y H_2O (500 mL) se le

añadió carbonohidrocloruro de metilo (55,8 g, 590 mmoles, 45,7 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. Se añadió Na_2CO_3 (ac.) sat. para ajustar a pH~9, A continuación se lavó con acetato de etilo (500 mL x 2). A continuación se añadió HCl (6 N) para ajustar a pH~3, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (500 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 mL x 1), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para proporcionar un aceite de color amarillo. El producto bruto ácido (4S)-5-terc-butoxi-4-(metoxicarbonilamino)-5-oxo-pentanoico (**I-2**) (320 g) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional en forma de un aceite de color amarillo claro.

[00263] A una solución de ácido (4S)-5-terc-butoxi-4-(metoxicarbonilamino)-5-oxo-pentanoico (150 g, 574 mmoles) en DCM (750 mL) y MeOH (750 mL) se le añadió diazometil(trimetil)silano (2 M, 344 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 15 min. La mezcla se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar O5-metilo (2S)-2-(metoxicarbonilamino)pentanodioato de O1-terc-butilo (**I-3**) (250 g) en forma de un aceite de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,30-5,28 (m, 1H), 4,27-4,24 (m, 1H), 3,68 (s, 6H), 2,46-2,29 (m, 2H), 2,25-2,12 (m, 1H), 2,02-1,85 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

[00264] A una solución de O5-metilo (2S)-2-(metoxicarbonilamino) pentanodioato de O1-terc-butilo (125 g, 454 mmoles) en MeCN (1300 mL) se le añadieron DMAP (55,5 g, 454 mmoles) y Boc_2O (248 g, 1,14 moles, 261 mL) a 25 °C. La mezcla se agitó a 70 °C durante 3 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar O5-metilo (2S)-2-[terc-butoxicarbonil(metoxicarbonil)amino] pentanodioato de O1-terc-butilo (**I-4**) (264 g, 77% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,87 (dd, *J* = 9,2, 4,4 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,50-2,31 (m, 3H), 2,23-2,12 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,44 (s, 9H).

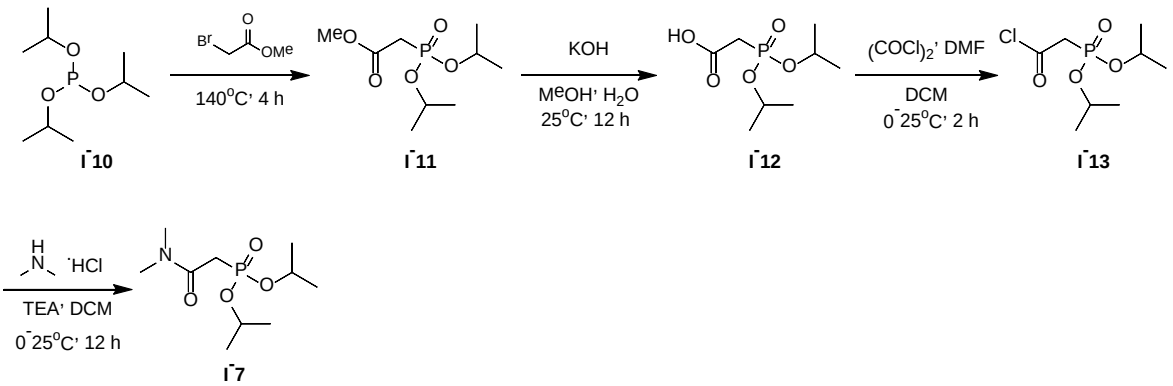
[00265] A una solución de O5-metilo (2S)-2-[terc-butoxicarbonil(metoxicarbonil)amino]pentanodioato de O1-terc-butilo (100 g, 266 mmoles) en THF (1 L) se le añadió DIBAL-H (1 M, 532,7 mL) a -65 °C. La mezcla se agitó a -65 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se sofocó con una solución saturada de NH_4Cl (500 mL) a 0°C. La suspensión resultante se extrajo con EtOAc (1000 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 mL) se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite. El aceite se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar (2S)-2-[terc-butoxicarbonil(metoxicarbonil)amino]-5-hidroxi-pentanoato de terc-butilo (**I-5**) (37 g, 20% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo y (2S)-2-[terc-butoxicarbonil(metoxicarbonil)amino]-5-oxo-pentanoato de terc-butilo (**I-6**) (107 g, 58% de

rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,77 - 9,73 (m, 1H), 4,81 (dd, J=5,2, 9,4 Hz, 1H), 4,13 - 4,06 (m, 1H), 4,10 (q, J=7,1 Hz, 1H), 3,81 - 3,79 (m, 3H), 3,70 - 3,62 (m, 2H), 2,50 - 2,41 (m, 2H), 2,29 (br dd, J=5,6, 13,6 Hz, 1H), 2,21 - 2,06 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 1,24 (t, J=7,2 Hz, 2H), 0,23 - 0,15 (m, 1H).

[00266] A una solución de 2-diisopropoxifosforil-N,N-dimetil-acetamida (**I-7**) (20,7 g, 82,5 mmoles) en THF (200 mL) se le añadió t-BuOK (7,41 g, 66,0 mmoles) a -10 °C. La mezcla se agitó durante 0,5 h. A continuación se añadió (2S)-2-[terc-butoxicarbonil(metoxicarbonil)amino]-5-oxo-pentanoato de terc-butilo (**I-6**) (19 g, 55,0 mmoles) a -10 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 0,5 h adicionales. La mezcla de reacción se sofocó con una solución saturada de NH_4Cl (500 mL) a 0 ºC. La suspensión resultante se extrajo con EtOAc (500 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (250 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite. El aceite se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar (E,2S)-2-[terc-butoxicarbonil(metoxicarbonil)amino]-7-(dimetilamino)-7-oxo-hept-5-enoato de terc-butilo (**I-8**) (44 g, 55% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,87 - 6,76 (m, 1H), 6,25 (d, J=14,9 Hz, 1H), 4,84 - 4,77 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,29 - 2,18 (m, 3H), 2,07 - 1,97 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,42 (s, 9H).

[00267] A una solución de (E,2S)-2-[terc-butoxicarbonil(metoxicarbonil)amino]-7-(dimetilamino)-7-oxo-hept-5-enoato de terc-butilo (20,5 g, 49,5 mmoles) en TFA (40 mL) y DCM (100 mL) a 25 °C. La mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto. El producto bruto ácido (E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoico (**I-9**) (48 g) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional en forma de un aceite de color amarillo.

Síntesis de fosfato de i-Pr (I-7):



[00268] Se cargaron en un reactor fosfito de triisopropilo (44,5 g, 213,70 mmoles, 49,17 mL) y 2-bromoacetato de metilo (35,96 g, 235,07 mmoles, 22,20 mL) y la reacción se agitó a 140°C

durante 4h. La mezcla se concentró para proporcionar 2-diisopropoxifosforilacetato de metilo (**I-11**) (220 g) en forma de un aceite incoloro que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

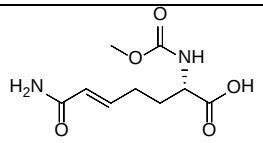
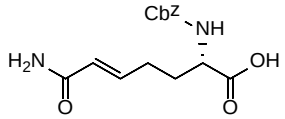
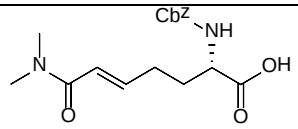
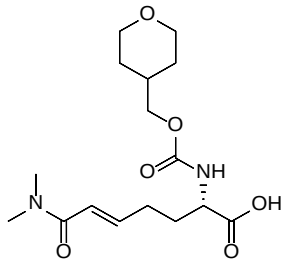
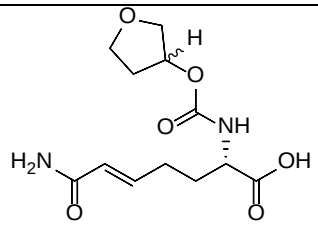
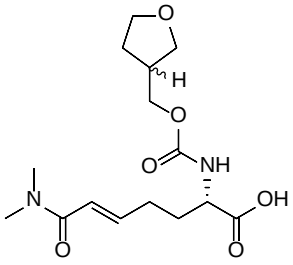
[00269] A una solución de 2-diisopropoxifosforilacetato de metilo (55 g, 230,88 mmoles) en MeOH (280 mL) y H_2O (280 mL) se le añadió KOH (25,91 g, 461,76 mmoles) a 25°C. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el MeOH, a continuación el residuo se lavó con EtOAc (100 mL *2), se separó la fase acuosa que se había ajustado a pH~1 con HCl (12 N) y se extrajo con EtOAc (150 mL x 3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL x 2), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y a continuación se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 2-diisopropoxifosforilacético (**I-12**) (150 g) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,50 (br s, 2H), 4,78 (quint, J=6,2, 7,7 Hz, 2H), 3,02 - 2,84 (m, 2H), 1,33 (d, J=6,2 Hz, 12H).

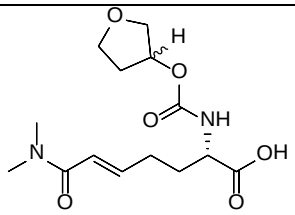
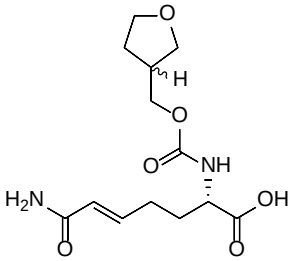
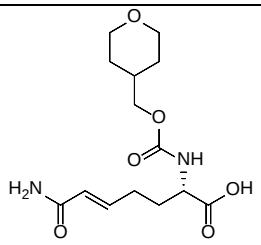
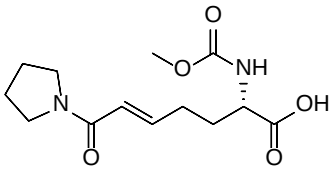
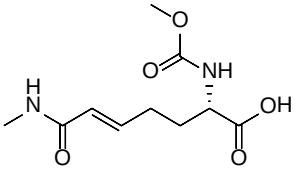
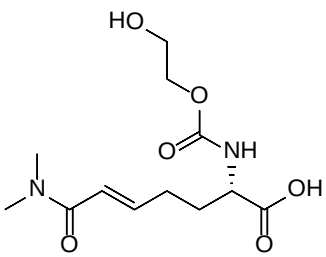
[00270] Una solución de ácido 2-diisopropoxifosforilacético (25 g, 111,51 mmoles, 1 *eq*) en DCM (250 mL), a continuación se añadieron dicloruro de oxalilo (28,31 g, 223,02 mmoles, 19,52 mL) y DMF (815,09 mg, 11,15 mmoles, 857,98 uL) bajo N_2 a 0°C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el producto bruto cloruro de 2-diisopropoxifosforilacetilo (**I-13**) (104 g) en forma de un líquido de color rojo que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

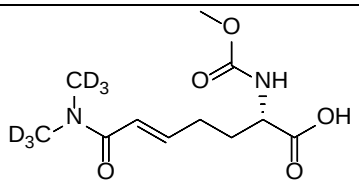
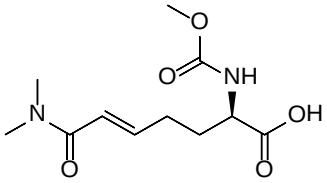
[00271] Una mezcla de N-metilmetanamina HCl (13,11 g, 160,73 mmoles, 14,73 mL) y TEA (32,53 g, 321,47 mmoles, 44,74 mL) en DCM (120 mL) se agitó a 0°C durante 0,5 horas, y a continuación se añadió cloruro de 2-diisopropoxifosforilacetilo (26 g, 107,16 mmoles, 1 *eq*) bajo N_2. La mezcla se agitó a 25°C durante 10 horas bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se sofocó mediante la adición de 200 mL de una solución sat. de NH_4Cl, y la fase orgánica se lavó con una solución sat. de NH4Cl (100 mL*5), salmuera (100 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-diisopropoxifosforil-N,N-dimetil-acetamida (**I-7**) (100 g) en forma de un aceite de color rojo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,25 (s, 1H), 4,80 - 4,67 (m, 2H), 3,11 (s, 1H), 3,13 - 3,07 (m, 1H), 3,15 - 3,07 (m, 1H), 3,02 (s, 1H), 3,04 - 3,00 (m, 1H), 2,98 - 2,96 (m, 1H), 2,95 (d, J=1,3 Hz, 1H), 2,99 - 2,93 (m, 1H), 1,39 - 1,21 (m, 12H).

[00272] Los siguientes ácidos intermedios se prepararon de acuerdo con los procedimientos previos descritos para la síntesis de **I-9** utilizando los reactivos apropiados.

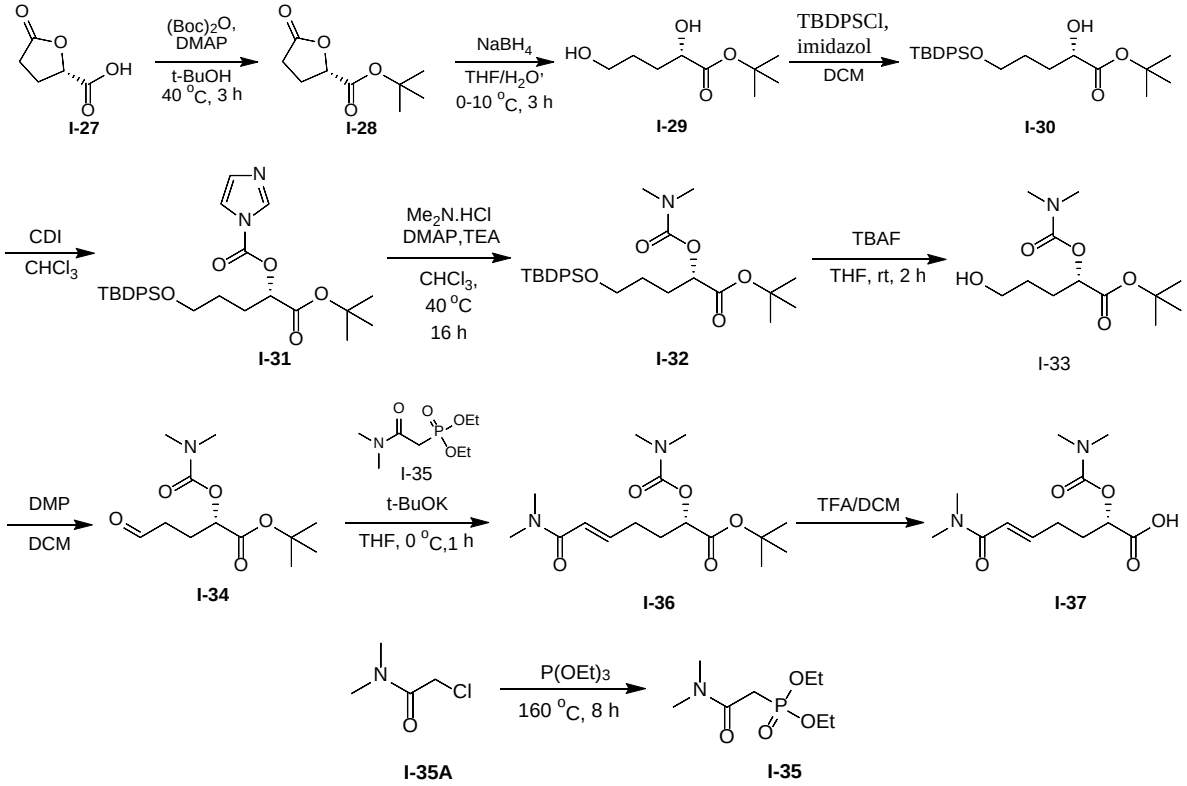
Compuesto	**Estructura**	**Datos de Caracterización**

I-14		MS m/z 231,2 $(M+1)^+$
I-15		MS m/z 307,1 $(M+1)^+$
I-16		MS m/z 335,1 $(M+1)^+$
I-17		RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,78-6,66 (m, 1H), 6,28 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,21-4,13 (m, 1H), 3,97 (dd, J = 11,2, 3,2 Hz, 2H), 3,90 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,43-3,31 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,35-2,22 (m, 2H), 2,10-1,96 (m, 1H), 1,93-1,78 (m, 2H), 1,64-1,53 (m, 2H), 1,42-1,27 (m, 2H).
I-18		MS m/z 287,2 $(M+1)^+$
I-19		RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,58-7,48 (m, 1H), 6,66-6,55 (m, 1H), 6,40 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,92-3,86 (m, 3H), 3,74-3,68 (m, 2H), 3,65-3,58 (m, 1H), 3,47-3,39 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,88-2,82 (m, 3H), 2,48-2,43 (m, 1H), 2,29-2,18 (m, 2H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,86-1,78 (m, 1H), 1,77-1,68 (m, 1H), 1,58-1,54 (m, 1H).

I-20		MS m/z 314,2 $(M+1)^+$
I-21		RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,58-7,48 (m, 1H), 6,66-6,55 (m, 1H), 6,40 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,92-3,86 (m, 3H), 3,74-3,68 (m, 2H), 3,65-3,58 (m, 1H), 3,47-3,39 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,88-2,82 (m, 3H), 2,48-2,43 (m, 1H), 2,29-2,18 (m, 2H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,86-1,78 (m, 1H), 1,77-1,68 (m, 1H), 1,58-1,54 (m, 1H).
I-22		LCMS m/z 315,2 $(M+H)^+$
I-23		LCMS m/z 285,0 $(M+H)^+$
I-24		LCMS m/z 245,1 $(M+1)^+$
I-25		RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,65-6,53 (m, 1H), 6,40 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,02-3,85 (m, 3H), 3,54 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,29-2,15 (m, 2H), 1,87-1,64 (m, 2H).

I-26		LCMS m/z 265,2 $(M+H)^+$
I-532		LCMS m/z 259,2 $(M+H)^+$

Síntesis de carbamatos ácidos inversos intermedios (I-37):



[00273] A una mezcla de ácido (S)-5-oxotetrahidrofuran-2-carboxilic (5 g, 38,4 mmoles) y DMAP (2,35 g, 19,2 mmoles) en t-BuOH (50 mL) se le añadió Boc_2O (10,1 g, 46,1 mmoles, 10,6 mL). La mezcla se agitó a 40 °C durante 3 h. La mezcla se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar 5-oxotetrahidrofuran-2-carboxilato de (S)-terc-butilo (**I-28**) (3,9 g) en forma de un sólido de color blanco. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,87-4,78 (m, 1H), 2,70-2,43 (m, 3H), 2,35-2,19 (m, 1H), 1,50 (s, 9H).

[00274] A una mezcla de 5-oxotetrahidrofuran-2-carboxilato de (S)-terc-butilo (10,1 g, 54,2 mmoles) en THF (60 mL) se le añadió una solución de $NaBH_4$ (8,21 g, 217 mmoles) en H_2O

helada (30 mL). Se añadió a la anterior solución $NaBH_4$ (4,1 g, 108 mmoles) en pequeñas porciones a 0 ºC. La mezcla se agitó a 10 ºC durante 3 h. La mezcla se sofocó con NH4Cl saturado (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar 2,5-dihidroxipentanoato de (S)-terc-butilo (**I-29**) (4,8 g) en forma de un aceite incoloro. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,17-4,03 (m, 1H), 3,75-3,60 (m, 2H), 2,02-1,85 (m, 1H), 1,78-1,61 (m, 3H), 1,57-1,44 (m, 9H).

[00275] A una mezcla de 2,5-dihidroxipentanoato de (S)-terc-butilo (4,8 g, 25,2 mmoles) en DCM (40 mL) se le añadieron TBDPS-Cl (8,32 g, 30,3 mmoles, 7,78 mL) e imidazol (5,15 g, 75,7 mmoles). La mezcla se agitó a 10 ºC durante 1 h bajo atmósfera de N_2. La mezcla se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con DCM (100 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (250 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar 5-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-hidroxipentanoato de (S)-terc-butilo (**I-30**) (8,8 g) en forma de un aceite incoloro. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,71-7,63 (m, 4H), 7,47-7,35 (m, 6H), 4,15-4,04 (m, 1H), 3,75-3,64 (m, 2H), 2,91 (s, 1H), 1,80-1,61 (m, 1H), 1,80-1,55 (m, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,06 (s, 9H).

[00276] A una mezcla de 5-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-hidroxipentanoato de (S)-terc-butilo (0,8 g, 1,87 mmoles) en $CHCl_3$ (10 mL) se le añadió CDI (333 mg, 2,05 mmoles). La mezcla se agitó a 15 ºC durante 2 h. La mezcla se concentró a vacío para proporcionar 1H- imidazol-1-carboxilato de (S)-1-(terc-butoxi)-5-((terc-butildifenilsilil)oxi)-1-oxopentan-2-ilo (**I-31**) (976 mg) en forma de un aceite incoloro.

[00277] A una mezcla de (S)-1-(terc-butoxi)-5-((terc-butildifenilsilil)oxi)-1-oxopentan-2-ilo 1H-imidazol-1-carboxilato de (976 mg, 1,87 mmoles) e hidrocloruro de N-metilmetanamina (167 mg, 2,05 mmoles) en $CHCl_3$ (20 mL) se le añadieron DMAP (228 mg, 1,87 mmoles) y TEA (378 mg, 3,73 mmoles, 0,520 mL). La mezcla se agitó a 40 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con DCM (15 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar 5-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-((dimetilcarbamoil)oxi)pentanoato de (S)-terc-butilo (**I-32**) (800 mg) en forma de un aceite incoloro. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,70-7,61 (m, 4H), 7,48-7,33 (m, 6H), 4,95-4,75 (m, 1H), 3,78-3,62 (m, 2H), 2,93 (s, 6H), 2,04-1,82 (m, 2H), 1,75-1,61 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,06 (s, 9H).

[00278] A una mezcla de 5-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-((dimetilcarbamoil) oxi)pentanoato de (S)-terc-butilo (0,8 g, 1,6 mmoles) en THF (10 mL) se le añadió TBAF (1 M, 1,6 mL). La mezcla se agitó a 15 ºC durante 2 h. La mezcla se concentró a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar 2-((dimetilcarbamoil)oxi)-5-hidroxipentanoato de (S)-terc-butilo (**I-33**) (0,36 g) en forma de un aceite incoloro. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,94-4,84 (m, 1H), 3,70 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,03-2,87 (m, 6H), 2,00-1,82 (m, 2H), 1,76-1,66 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

[00279] A una mezcla de 2-((dimetilcarbamoil)oxi)-5-hidroxipentanoato de (S)-terc-butilo (0,31 g, 1,19 mmoles) en DCM (20 mL) se le añadió DMP (755 mg, 1,78 mmoles, 0,551 mL) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 15 ºC durante 0,5 h. La mezcla se concentró a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar 2-((dimetilcarbamoil)oxi)-5-oxopentanoato de (S)-terc-butilo (**I-34**) (0,3 g) en forma de un sólido de color blanco. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,83-9,76 (m, 1H), 4,96-4,82 (m, 1H), 3,00-2,83 (m, 6H), 2,67-2,49 (m, 2H), 2,28-2,11 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

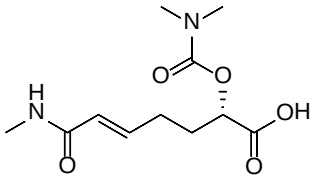
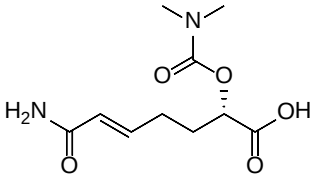
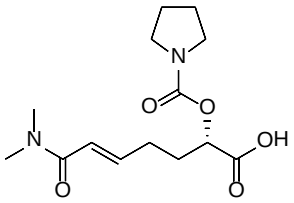
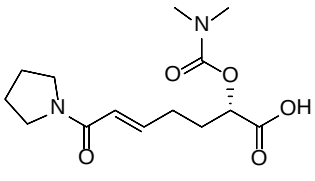
[00280] A una mezcla de (2-(dimetilamino)-2-oxoetil)fosfonato de dietilo (**I-35**) (310 mg, 1,39 mmoles) en THF (10 mL) se le añadió t-BuOK (156 mg, 1,39 mmoles) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 0,5 h. A la anterior solución se le añadió 2-((dimetilcarbamoil)oxi)-5-oxopentanoato de (S)-terc-butilo (**I-34**) (0,3 g, 1,16 mmoles) en THF (5 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h. La solución resultante se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar 7-(dimetilamino)-2-((dimetilcarbamoil)oxi)-7-oxohept-5-enoato de (S,E)-terc-butilo (**I-36**) (0,3 g, 78% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

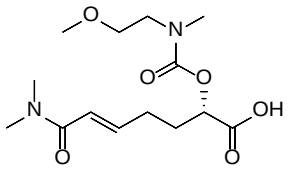
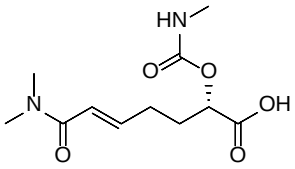
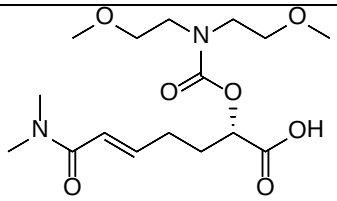
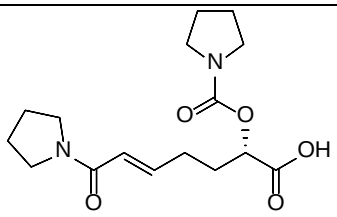
[00281] A una mezcla de 7-(dimetilamino)-2-((dimetilcarbamoil)oxi)-7-oxohept-5-enoato de (S,E)-terc-butilo (0,3 g, 0,904 mmoles) en DCM (1 mL) se le añadió TFA (3,08 g, 27 mmoles, 2 mL) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 15 ºC durante 3,5 h. La mezcla se concentró a vacío y se liofilizó para proporcionar ácido (S,E)-7-(dimetilamino)-2-((dimetilcarbamoil)oxi)-7-oxohept-5-enoico (**I-37**) (250 mg) en forma de un aceite de color rosa.

[00282] Una mezcla de 2-cloro-N,N-dimetilacetamida (5,0 g, 41,1 mmoles) y fosfito de trietilo (6,83 g, 41,1 mmoles) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces. La mezcla se agitó a 160 ºC durante 8 h bajo atmósfera de N_2. La mezcla se concentró y purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar (2-(dimetilamino)-2-oxoetil)fosfonato de dietilo (**I-35**) (4,5 g) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 224,3 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ

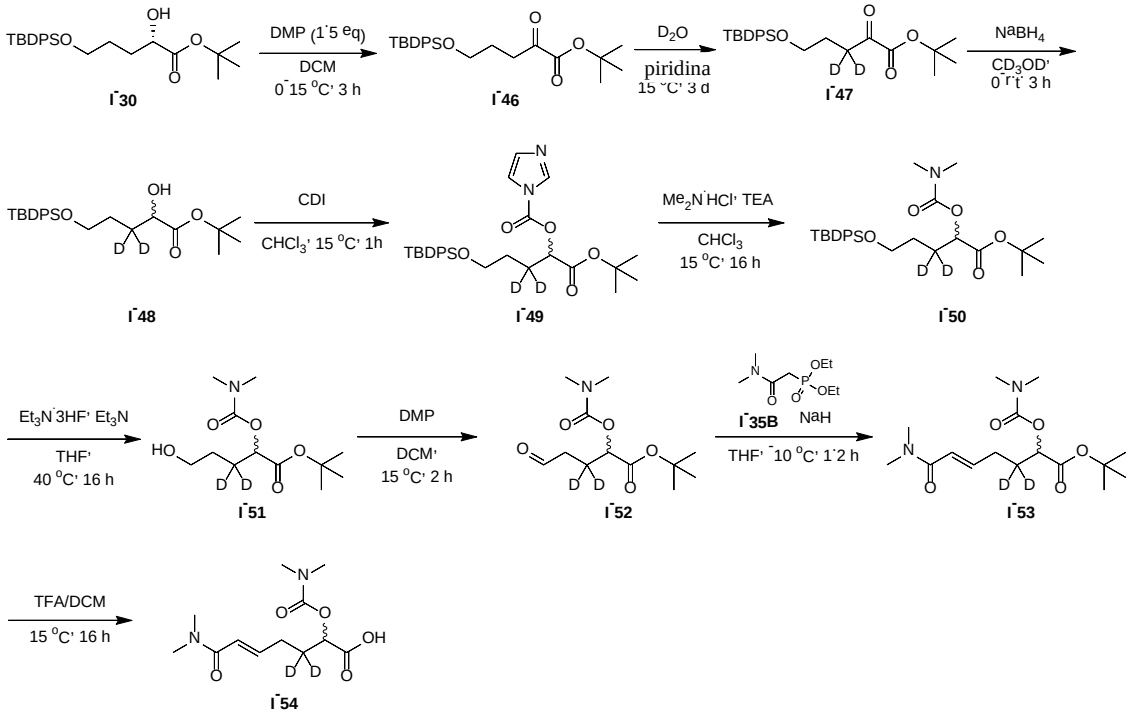
4,20-4,12 (m, 4H), 3,11 (s, 3H), 3,07-3,01 (d, *J* = 22 Hz, 2H), 2,97 (s, 3H), 1,35-1,31 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H).

[00283] Los siguientes carbamatos ácidos inversos intermedios se prepararon de acuerdo con los procedimientos previos descritos para la síntesis de **I-37** utilizando los reactivos apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
I-38		RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,83 (m, 1H), 5,79 (m, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,87 (dd, J = 7,1, 5,3 Hz, 1H), 2,95 (d, J = 16,9 Hz, 6H), 2,88 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,36-2,27 (m, 2H), 2,01-1,93 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).
I-39		RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,96-6,75 (m, 1H), 6,28 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,28-5,27 (m, 1H), 5,01 (m, 1H), 3,97-3,47 (m, 3H), 3,46-3,35 (m, 3H), 3,21-3,17 (m, 1H), 3,12-2,96 (m, 9H), 2,46-2,30 (m, 2H), 2,17-1,99 (m, 2H).
I-40		RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,90-6,83 (m, 1H), 6,28 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 5,04-5,01 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 4H), 3,12-3,06 (m, 6H), 2,43-2,38 (m, 2H), 2,08-1,91 (m, 6H).
I-41		RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,00-6,87 (m, 1H), 6,20-6,11 (m, 1H), 5,06-4,94 (m, 1H), 3,58-3,55 (m, 4H), 2,99-2,94 (m, 6H), 2,42-2,40 (m, 2H), 2,09-1,90 (m, 6H).

I-42		RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,96-6,75 (m, 1H), 6,28 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,28-5,27 (m, 1H), 5,01 (m, 1H), 3,97-3,47 (m, 3H), 3,46-3,35 (m, 3H), 3,21-3,17 (m, 1H), 3,12-2,96 (m, 9H), 2,46-2,30 (m, 2H), 2,17-1,99 (m, 2H).
I-43		RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,28 (s, 1H), 6,89-6,70 (m, 1H), 6,24 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,27-5,15 (m, 1H), 5,05-5,02 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,78 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 2,40-2,27 (m, 2H), 2,10-1,88 (m, 2H).
I-44		LCMS m/z 361,2 $(M+H)^+$
I-45		LCMS m/z 325,2 $(M+H)^+$

Síntesis de carbamato ácido inverso deuterado (I-54):



[00284] A una solución de 5-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-hidroxipentanoato de (S)-terc-butilo (20 g, 46,7 mmoles) en DCM (200 mL) se le añadió DMP (27,8 g, 65,3 mmoles) en porciones a 0 °C. Después de agitar a 15 °C durante 18 h, la mezcla se vertió en H_2O (300 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (200 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas (DCM y EtOAc) se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 5-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-oxopentanoato de terc-butilo (**I-46**) (14 g) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS m/z 449,2 $(M+23)^+$.

[00285] A una solución de 5-[terc-butil(difenil)silil]oxi-2-oxo-pentanoato de terc-butilo (15,5 g, 26,9 mmoles) en piridina (32,0 mL) se le añadió D_2O (10,8 g, 538 mmoles). La mezcla se agitó a 15 °C durante 24 h. La reacción se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se disolvió en piridina (32,0 mL) y se añadió D_2O (10,8 g, 538 mmoles). La mezcla se agitó a 15 °C durante 72 h. La reacción se concentró para proporcionar un segundo residuo y el residuo se disolvió en piridina (32,0 mL) y se añadió D_2O (10,8 g, 538 mmoles). La reacción se agitó a 15 °C durante otras 24 h. La reacción se concentró para proporcionar 5-[terc-butil(difenil)silil]oxi-3,3-dideuterio-2-oxo-pentanoato de terc-butilo (**I-47**) (16 g) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS m/z 451,2 $(M+23)^+$.

[00286] A una solución de 5-[terc-butil(difenil)silil]oxi-3,3-dideuterio-2-oxo-pentanoato de terc-butilo (10 g, 23,3 mmoles) en CD_3OD (30 mL) se le añadió $NaBH_4$ (265 mg, 7,00 mmoles) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 0,25 h, la mezcla se sofocó con H_2O (100 mL) y se ajustó a pH = 7 by HCl (1 M). El resultante se extrajo con EtOAc (100 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar

un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 5-[terc-butil(difenil)silil]oxi-3,3-dideuterio-2-hidroxi-pentanoato de terc-butilo (**I-48**) (7,5 g) en forma de un sólido de color blanco. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,71-7,64 (m, 4H), 7,46-7,35 (m, 6H), 4,09 (s, 1H), 3,70 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,90 (br s, 1H), 1,77-1,61 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,06 (s, 9H).

[00287] A una solución de 5-[terc-butil(difenil)silil]oxi-3,3-dideuterio-2-hidroxi-pentanoato de terc-butilo (7 g, 16,3 mmoles) en triclorometano (120 mL) se le añadió di(imidazol-1-il)metanona (3,16 g, 19,5 mmoles). La mezcla se agitó a 15 °C durante 1 h. El compuesto deseado (**I-49**) [1-terc-butoxicarbonil-4-[terc-butil(difenil)silil]oxi-2,2-dideuterio-butil]imidazol-1-carboxilato se obtuvo en forma de una solución incolora en $CHCl_3$ (120 mL) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS m/z 524,3 $(M+23)^+$.

[00288] A una solución de imidazol-1-carboxilato de [1-terc-butoxicarbonil-4-[terc-butil(difenil)silil]oxi-2,2-dideuterio-butilo] (8,5 g, 16,2 mmoles) en $CHCl_3$ (120 mL) se le añadieron N-metilmetanamina HCl (2,10 g, 25,9 mmoles) y TEA (3,28 g, 22,4 mmoles) a 0°C. Después de agitar a 15 °C durante 88 h, la mezcla se vertió en H_2O (100 mL). El resultante se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas (EtOAc y DCM) se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar 5-[terc-butil(difenil)silil]oxi-3,3-dideuterio-2-(dimetilcarbamoiloxi)pentanoato de terc-butilo (**I-50**) (8,3 g, 11,6 mmoles) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS m/z 524,3 $(M+23)^+$.

[00289] A una solución de 5-[terc-butil(difenil)silil]oxi-3,3-dideuterio-2-(dimetilcarbamoiloxi)pentanoato de terc-butilo (8,3 g, 11,6 mmoles) en THF (100 mL) se le añadió trihidrofluoruro de N,N-dietiletanamina (3,73 g, 23,2 mmoles) y TEA (2,93 g, 29,0 mmoles). Después de agitar a 15 °C durante 16 h, la mezcla se vertió en H_2O (200 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (100 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 3,3-dideuterio-2-(dimetilcarbamoiloxi)-5-hidroxi-pentanoato de terc-butilo (**I-51**) (3,5 g) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,88 (s, 1H), 3,69 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 1,69 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H).

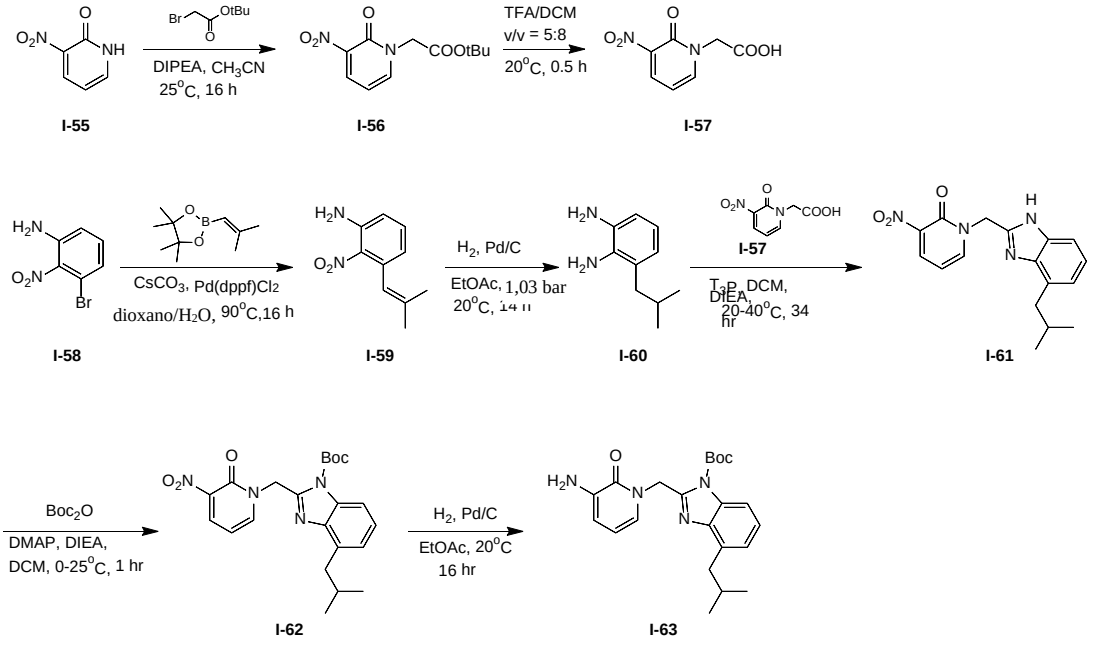
[00290] A una solución de 3,3-dideuterio-2-(dimetilcarbamoiloxi)-5-hidroxi-pentanoato de terc-butilo (3,5 g, 13,3 mmoles) en DCM (50 mL) se le añadió DMP (8,46 g, 19,9 mmoles) a 0 °C. Después de agitar a 15 °C durante 2 h, la mezcla se diluyó con EtOAc (100 mL) y a continuación se vertió en H_2O (100 mL). Se formó un sólido de color blanco y la mezcla se filtró. El producto filtrado se separó y la capa orgánica se concentró para proporcionar un

residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 3,3-dideuterio-2-(dimetilcarbamoiloxi)-5-oxo-pentanoato de terc-butilo (**I-52**) (2,7 g) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,80 (t, *J* = 1,2 Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,51-2,64 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

[00291] A una solución de (2-(dimetilamino)-2-oxoetil)fosfonato de dietilo (**I-35**) (2,77 g, 12,4 mmoles) en THF (20 mL) se le añadió NaH (496 mg, 12,4 mmoles, 60% de pureza) a -10 °C, La mezcla se agitó durante 10 min. A continuación la solución de 3,3-dideuterio-2-(dimetilcarbamoiloxi)-5-oxo-pentanoato de terc-butilo (**I-52**) (2,7 g, 10,3 mmoles) en THF (10 mL) se añadió gota a gota a la reacción a -10 °C. Después de agitar a -10 °C durante 1 h, la mezcla se vertió en H_2O (100 mL). El resultante se extrajo con EtOAc (50 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar (E)-3,3-dideuterio-7-(dimetilamino)-2-(dimetilcarbamoiloxi)-7-oxo-hept-5-enoato de terc-butilo (**I-53**) (3,0 g, 8,72 mmoles) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS m/z 331,1 $(M+1)^+$.

[00292] A una solución de (E)-3,3-dideuterio-7-(dimetilamino)-2-(dimetilcarbamoiloxi)-7-oxo-hept-5-enoato de terc-butilo (3 g, 8,72 mmoles) en DCM (10 mL) se le añadió TFA (20 mL). Después de agitar a 15 °C durante 16 h, la mezcla se concentró para proporcionar un residuo a 30 °C para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar ácido (E)-3,3-dideuterio-7-(dimetilamino)-2-(dimetilo carbamoiloxi)-7-oxo-hept-5-enoico (**I-54**) (1,7 g, 5,39 mmoles) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 275,1 $(M+1)^+$.

Síntesis de intermedio (I-63):



[00293] A una solución de 3-nitro-1H-piridin-2-ona (50,00 g, 356,90 mmoles, 1 *eq*) en CH_3CN (600 mL) se le añadió 2-bromoacetato de terc-butilo (83,54 g, 428,28 mmoles, 63,29 mL, 1,2 *eq*) y DIEA (92,25 g, 713,79 mmoles, 124,33 mL, 2 *eq*) a 25°C. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 16 h. La mezcla se concentró a vacío para retirar la mayoría del CH_3CN, se diluyó con agua (1500 mL), se extrajo con EtOAc (1500 mL*2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1500 mL* 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar 2-(3-nitro-2-oxo-1-piridil)acetato de terc-butilo (**I-56**) (230 g) en forma de un sólido de color rojo.

[00294] Una mezcla de 2-(3-nitro-2-oxo-1-piridil)acetato de terc-butilo (110 g, 432,66 mmoles, 1 *eq*) en CF_3COOH (250 mL) y DCM (400 mL) se agitó a 20 °C durante 0,5 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo (200 mL*3) y ácido 2-(3-nitro-2-oxo-1-piridil)acético (**I-57**) (160 g) se obtuvo en forma de un sólido de color verde. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (dd, J=8,0 Hz, 1,6 Hz, 1H), 8,20 (dd, J=7,2 Hz, 2,0 Hz, 2H), 6,50 (t, J=6,8 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H).

[00295] A una solución de 3-bromo-2-nitro-anilina (44 g, 202,75 mmoles, 1 *eq*) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metilprop-1-enil)-1,3,2-dioxaborolano (40,60 g, 223,02 mmoles, 1,1 *eq*) en dioxano (450 mL) /H_2O (45 mL) se le añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (2,97 g, 4,05 mmoles, 0,02 *eq*) y Cs_2CO_3 (132,12 g, 405,49 mmoles, 2 *eq*) a 25°C. La mezcla se agitó a 90°C durante 16 h. La mezcla se concentró a vacío para retirar la mayoría del dioxano y agua, a continuación se diluyó con agua (450 mL) /EtOAc (350 mL) y se filtró. El producto filtrado se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (300 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (500 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío para proporcionar el producto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 3-(2-metilprop-1-enil)-2-nitro-anilina (**I-59**) (45 g) en forma de un líquido de color pardo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,60 (s, 3 H) 1,80 (s, 3 H) 5,03 (br. s, 2 H) 6,25 (s, 1 H) 6,47 (d, J=7,21 Hz, 1 H) 6,61 (d, J=8,43 Hz, 1 H) 7,12 (t, J=8,02 Hz, 1 H).

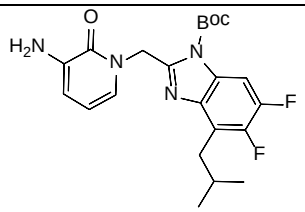
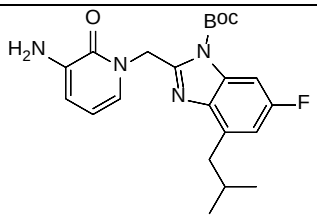
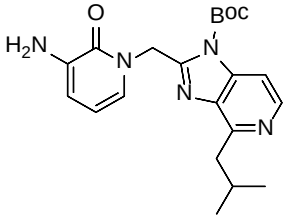
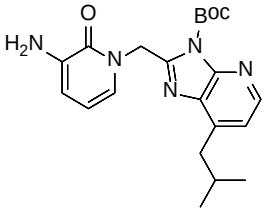
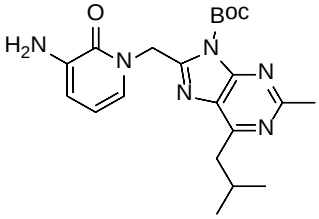
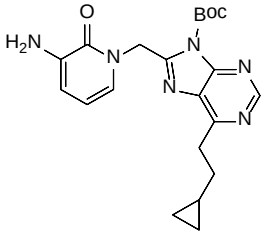
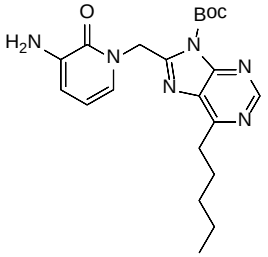
[00296] A una solución de 3-(2-metilprop-1-enil)-2-nitro-anilina (38 g, 197,70 mmoles) y Et_3N (6,14 g, 60,67 mmoles, 8,44 mL) en MeOH (300 mL) se le añadió Pd/C (10 g). La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (1,03 bar) a 20°C durante 14 horas. La mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró para proporcionar 3-isobutilbenceno-1,2-diamina (**I-60**) (30 g) en forma de un aceite de color rojo. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,87 (d, J=6,60 Hz, 6 H) 1,85 (dquin, J=13,46, 6,75, 6,75, 6,75, 6,75 Hz, 1 H) 2,29 (d, J=7,09 Hz, 2 H) 4,09 (s, 2 H) 4,37 (s, 2 H) 6,22 - 6,27 (m, 1 H) 6,32 (t, J=7,52 Hz, 1 H) 6,40 (dd, J=7,58, 1,47 Hz, 1 H).

[00297] A una mezcla de 3-isobutilbenceno-1,2-diamina (30 g, 182,65 mmoles, 1 *eq*), ácido 2-(3-nitro-2-oxo-1-piridil)acético (38,00 g, 191,78 mmoles, 1,05 *eq*), y DIPEA (47,21 g, 365,30 mmoles, 63,63 mL, 2 *eq*) en DCM (300 mL) se le añadió T_3P (127,86 g, 200,92 mmoles, 119,49 mL, 50% de pureza, 1,1 *eq*) a 20°C durante 16 h. La mezcla se agitó a 40 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió a 20 °C y se concentró a vacío. El residuo se vertió en agua (300 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (300 mL*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (250 mL*2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 1-[(4-isobutil-1H-benzimidazol-2-il)metil]-3-nitro-piridin-2-ona (**I-61**) (23,9 g, 40% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (dd, J=8,0 Hz, 2,0 Hz, 1H), 8,36 (dd, J=6,4 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,06 (t, J=8,0 Hz, 1H), 6,93 (d, J=6,8 Hz, 1H), 6,54 (t, J=6,8 Hz, 1H), 2,69 (d, J=7,2 Hz, 2H), 2,02-1,96 (m, 1H), 0,85 (d, J=6,8 Hz, 6H).

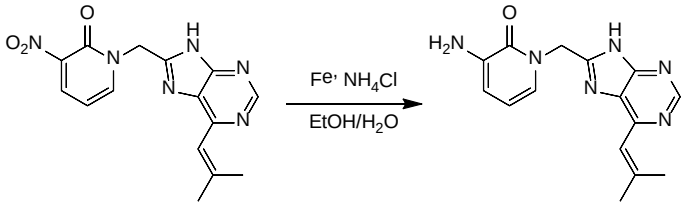
[00298] A una solución de 1-[(4-isobutil-1H-benzimidazol-2-il)metil]-3-nitro-piridin-2-ona (5 g, 15,32 mmoles, 1 *eq*) y Boc_2O (4,01 g, 18,39 mmoles, 4,22 mL, 1,2 *eq*) en DCM (50 mL) se le añadieron DIEA (2,97 g, 22,98 mmoles, 4,00 mL, 1,5 *eq*) y DMAP (93,59 mg, 766,05 umoles, 0,05 *eq*) a 0 °C, a continuación la reacción se agitó a 25 °C durante 1h. La fase orgánica se concentró a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 4-isobutil-2-[(3-nitro-2-oxo-1-piridil)metil]benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (**I-62**) (23,4 g, 90% de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (dd, *J*=7,67, 1,97 Hz, 1 H) 8,29 (dd, *J*=6,80, 1,97 Hz, 1 H) 7,76 (d, *J*=7,89 Hz, 1 H) 7,29 (t, *J*=7,89 Hz, 1 H) 7,09 (d, *J*=7,45 Hz, 1 H) 6,55 (dd, *J*=7,45, 6,58 Hz, 1 H) 5,72 (s, 2 H) 2,62 (d, *J*=6,58 Hz, 2 H) 1,87 (dquin, *J*=13,43, 6,62, 6,62, 6,62, 6,62 Hz, 1 H) 1,70 (s, 9 H) 0,72 (d, *J*=6,58 Hz, 6 H).

[00299] A una solución de 4-isobutil-2-[(3-nitro-2-oxo-1-piridil)metil]benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (25,1 g, 58,86 mmoles, 1 *eq*) en EtOAc (300 mL) se le añadió Pd/C (8 g, 58,86 mmoles, 10% de pureza) bajo N_2. La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (1,03 bar) a 25 °C durante 1 hora y a continuación se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-[(3-amino-2-oxo-1-piridil)metil]-4-isobutil-benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (23,9 g) en forma de un aceite de color pardo. RMN H^1 (**I-63**) (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,71 - 7,79 (m, 1 H) 7,21 - 7,32 (m, 1 H) 7,09 (d, *J*=7,02 Hz, 1 H) 6,94 (dd, *J*=6,80, 1,53 Hz, 1 H) 6,50 (dd, *J*=7,24, 1,53 Hz, 1 H) 6,08 (t, *J*=6,80 Hz, 1 H) 5,55 (s, 2 H) 5,05 (s, 2 H) 2,65 (d, *J*=7,02 Hz, 2 H) 1,87 - 2,00 (m, 1 H) 1,63 - 1,72 (m, 9 H) 0,76 (d, *J*=6,58 Hz, 6 H).

[00300] Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis de **I-63** utilizando los reactivos apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
I-64		LCMS m/z 433,2 $(M+H)^+$
I-67		LCMS m/z 415,2 $(M+H)^+$
I-583		LCMS m/z 398,2 $(M+H)^+$
I-584		LCMS m/z 398,2 $(M+H)^+$
I-591		LCMS m/z 413,2 $(M+H)^+$
I-605		LCMS m/z 411,2 $(M+H)^+$
I-606		LCMS m/z 413,2 $(M+H)^+$

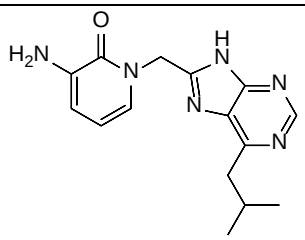
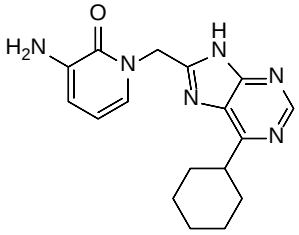
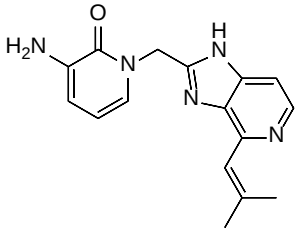
Síntesis de 3-amino-1-[[6-(2-metilprop-1-enil)-9H-purin-8-il]metil]piridin-2-ona (I-65)

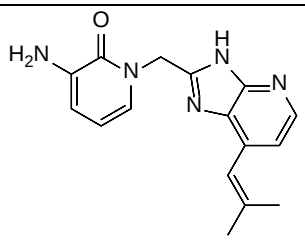
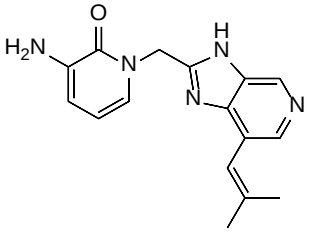
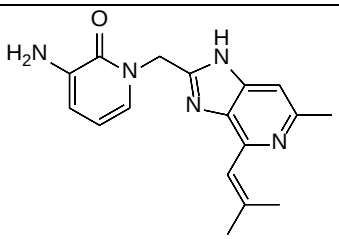
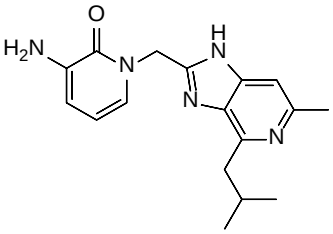
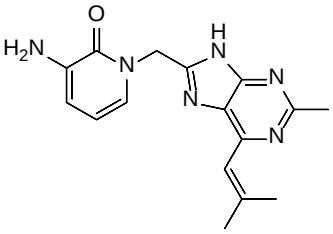
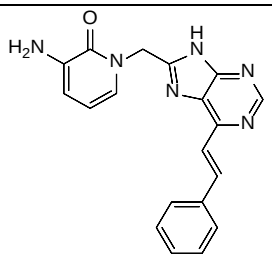
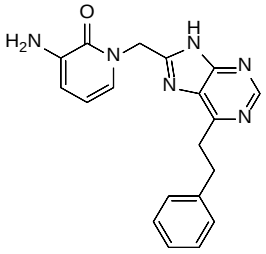


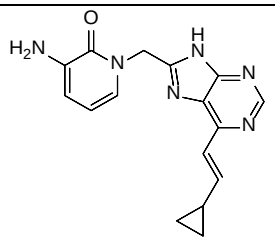
I-65A I-65

[00301] Una mezcla de 1-[[6-(2-metilprop-1-enil)-9H-purin-8-il]metil]-3-nitro-piridin-2-ona (100 mg, 306,46 umoles) en H_2O (0,5 mL) y EtOH (2,5 mL) a continuación se añadieron Fe (85,57 mg, 1,53 mmoles), NH_4Cl (163,93 mg, 3,06 mmoles, 107,14 uL) a 15 °C, y a continuación la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido. El residuo se diluyó con agua 10 mL y se extrajo con EtOAc 16 mL (8 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera 8 mL, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 3-amino-1-[[6-(2-metilprop-1-enil)-9H-purin-8-il]metil]piridin-2-ona (**I-65**) (100 mg) en forma de un sólido de color pardo. LCMS m/z 297,2 $(M+H)^+$.

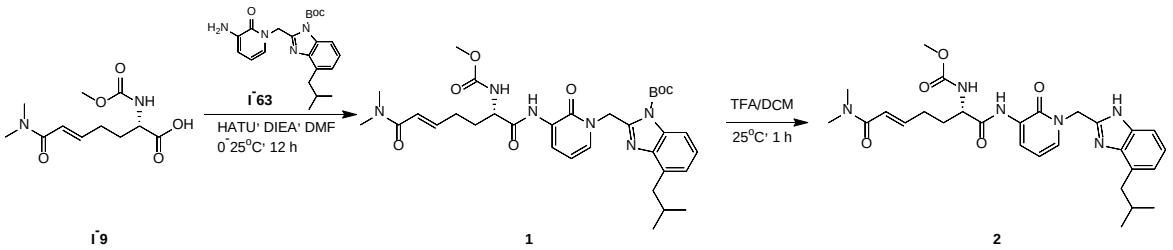
[00302] Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis de **I-65** utilizando los reactivos apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
I-66		LCMS m/z 299,2 $(M+H)^+$
I-585		LCMS m/z 325,2 $(M+H)^+$
I-586		LCMS m/z 296,2 $(M+H)^+$

I-587		LCMS m/z 296,2 $(M+H)^+$
I-588		LCMS m/z 296,2 $(M+H)^+$
I-589		LCMS m/z 311,2 $(M+H)^+$
I-590		LCMS m/z 313,2 $(M+H)^+$
I-592		LCMS m/z 311,2 $(M+H)^+$
I-593		LCMS m/z 345,2 $(M+H)^+$
I-594		LCMS m/z 347,2 $(M+H)^+$

I-607		LCMS m/z 309,2 $(M+H)^+$

Ejemplo 1:

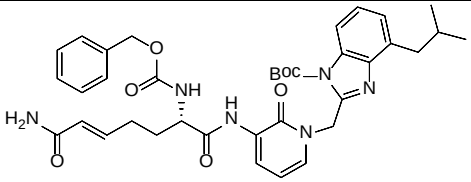
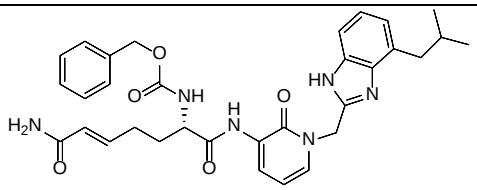
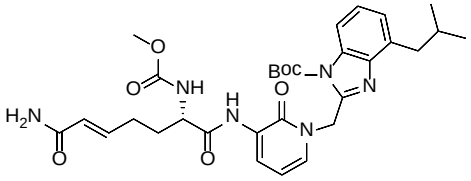
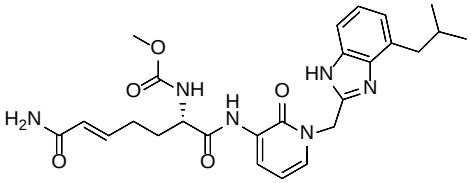
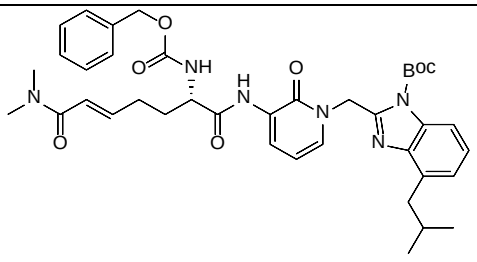


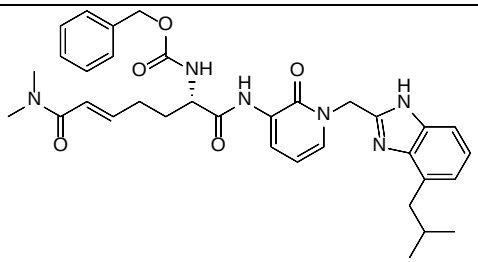
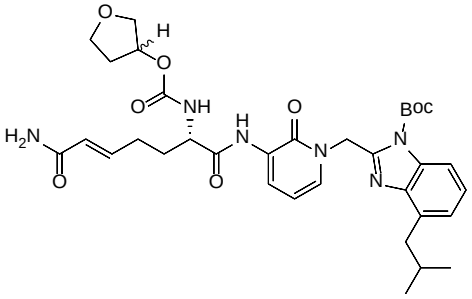
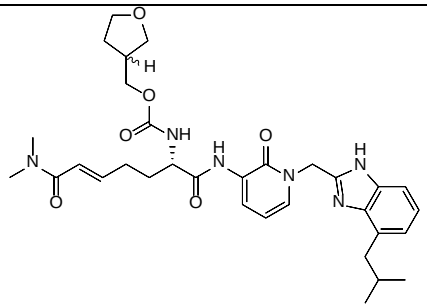
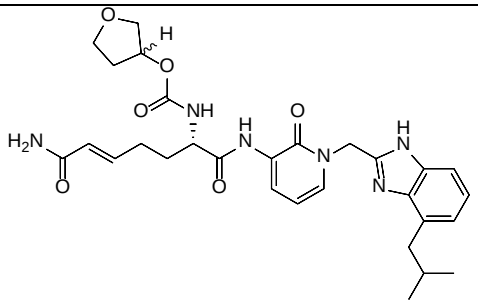
[00303] La mezcla de 2-[(3-amino-2-oxo-1-piridil)metil]-4-isobutil-benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (**I-63**) (11,6 g, 29,26 mmoles), ácido (E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoico (**I-9**) (23 g, 89,05 mmoles) y DIEA (30,25 g, 234,06 mmoles, 40,77 mL) en DMF (80 mL) se enfrió a 0°C, a continuación se añadió gota a gota HATU (18,91 g, 49,74 mmoles, 1,7 *eq*) en DMF (40 mL) a la mezcla a 0°C. A continuación la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en NH4Cl ac. sat. helado (1000 mL), y se extrajo con acetato de etilo (200 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (500 mL*2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metil]-4-isobutil-benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (**Compuesto 1**) (25 g, 39,26 mmoles, 67% de rendimiento) en forma de una espuma de color verde claro. LCMS m/z 637,3 $(M+1)^+$.

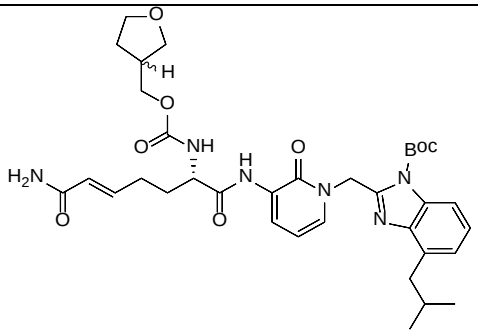
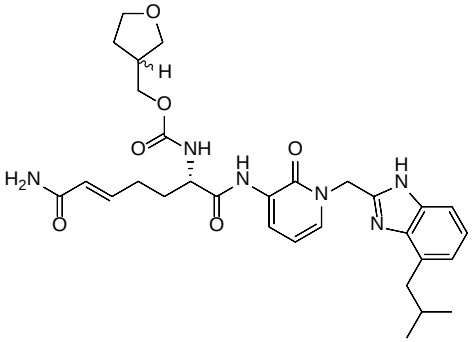
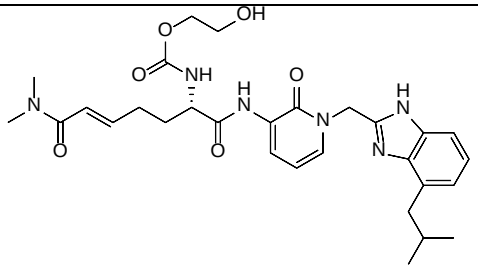
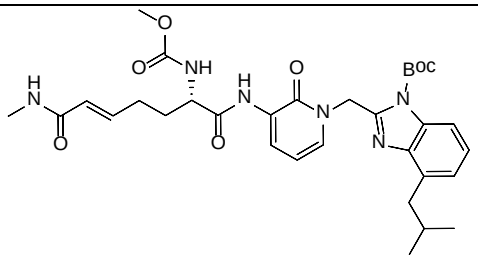
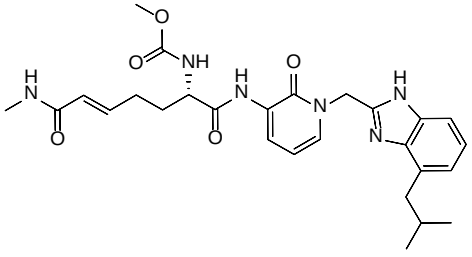
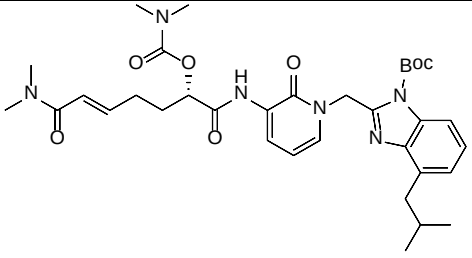
[00304] A la mezcla de 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metil]-4-isobutil-benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (**Compuesto 1**) (12,5 g, 19,63 mmoles) en DCM (100 mL) se le añadió TFA (30,80 g, 270,12 mmoles, 20,00 mL, 13,76 *eq*) en una porción a 25°C. A continuación la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 1 hora. Se establecieron dos lotes en paralelo de la reacción. Las dos mezclas de reacción paralelas se combinaron y la mezcla de reacción se secó con una corriente de N_2. a continuación se añadió $NaHCO_3$ ac. sat. helado para ajustar el pH a ~8, A continuación se extrajo con acetato de etilo (100 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (200 mL*1), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar un sólido de color verde claro. Al residuo se le añadió acetato de etilo (100 mL), una cierta cantidad

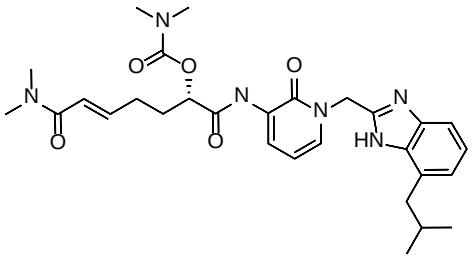
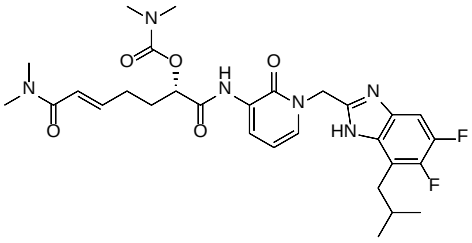
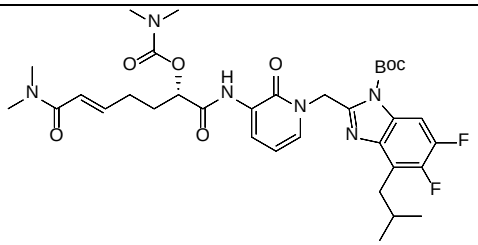
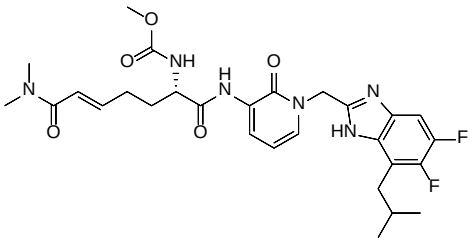
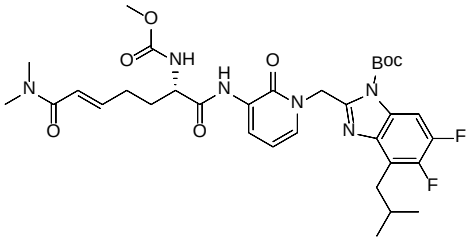
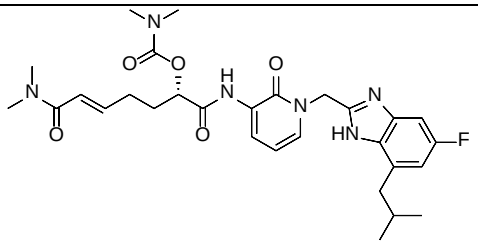
de sólido no se disolvió, y la mezcla se agitó a 60°C durante 0,5 horas. La mezcla se filtró para proporcionar N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-benzimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo (**Compuesto 2**) (12,1 g, 57% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS m/z 537,3 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,17 - 12,60 (m, 1 H) 9,27 (br d, *J*=11,62 Hz, 1 H) 8,26 (br d, *J*=7,09 Hz, 1 H) 7,68 - 7,81 (m, 1 H) 7,74 (br s, 1 H) 7,56 (br t, *J*=5,93 Hz, 1 H) 7,21 - 7,39 (m, 1 H) 7,05 (dt, *J*=11,92, 7,61 Hz, 1 H) 6,87 - 6,97 (m, 1 H) 6,53 - 6,68 (m, 1 H) 6,29 - 6,43 (m, 2 H) 5,41 (s, 2 H) 4,18 (br s, 1 H) 3,55 (br s, 3 H) 2,98 (s, 3 H) 2,83 (s, 3 H) 2,65 - 2,78 (m, 2 H) 2,19 - 2,31 (m, 2 H) 1,94 - 2,17 (m, 1 H) 1,65 - 1,94 (m, 2 H) 0,88 (br dd, *J*=18,95, 6,48 Hz, 6 H).

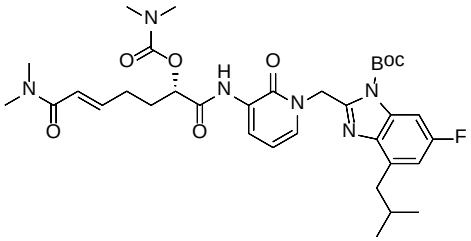
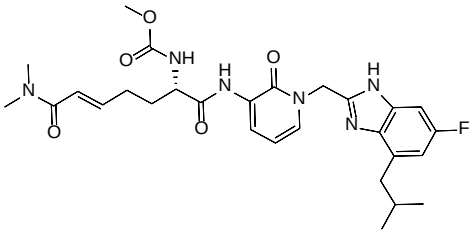
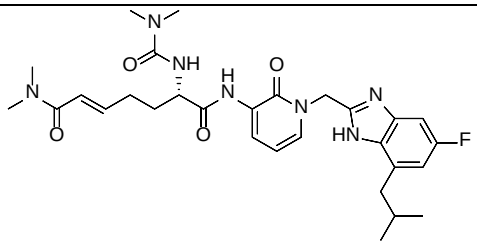
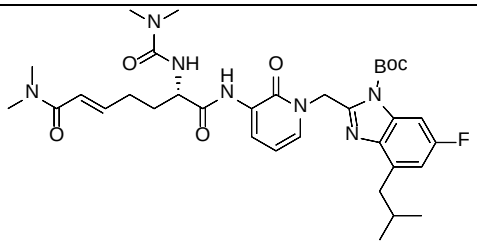
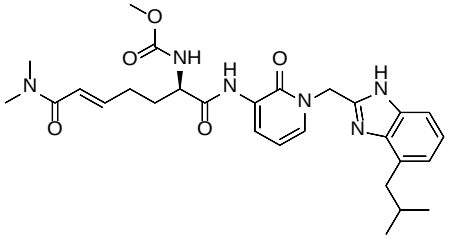
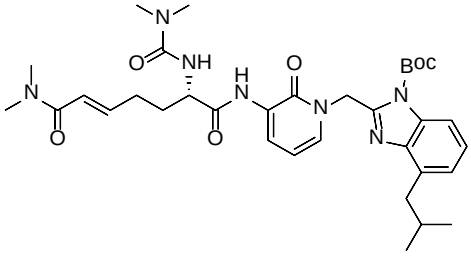
[00305] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 1** utilizando los intermedios apropiados.

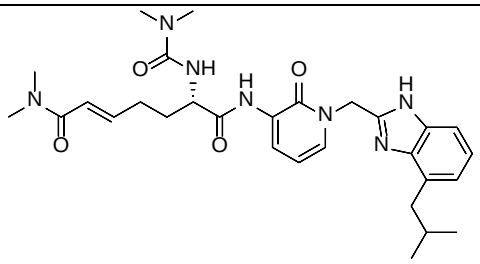
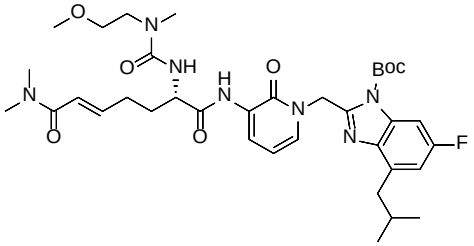
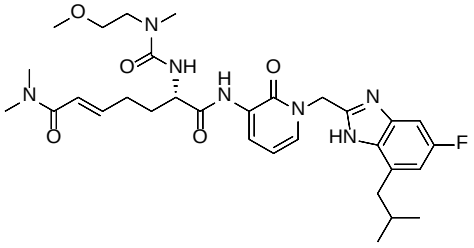
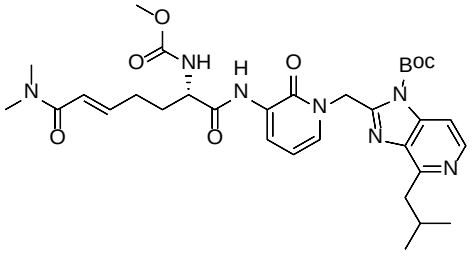
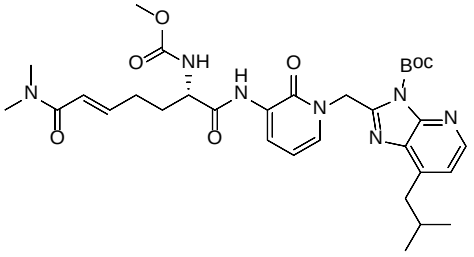
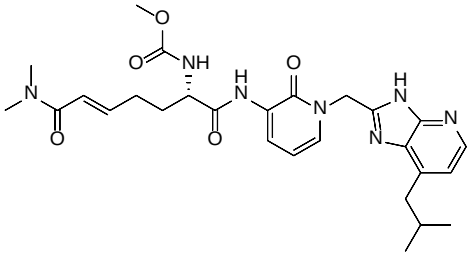
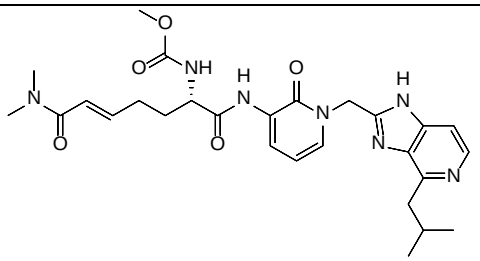
Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
3		LCMS m/z 685,3 $(M+1)^+$
4		LCMS m/z 585,3 $(M+1)^+$.
5		LCMS m/z 609,3 $(M+1)^+$
6		LCMS m/z 509,3 $(M+1)^+$
7		LCMS m/z 713,3 $(M+1)^+$

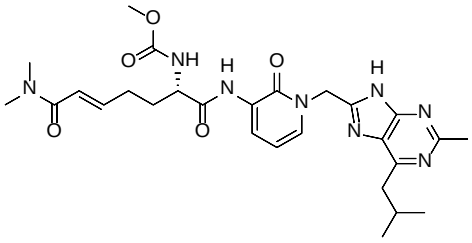
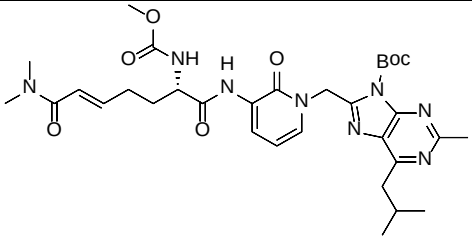
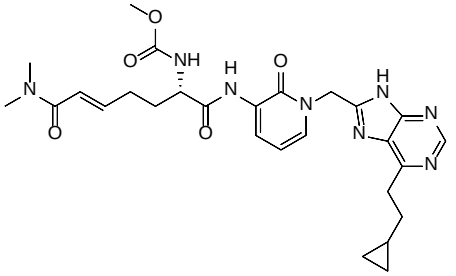
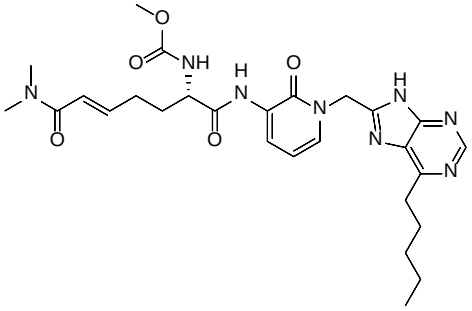
8		LCMS m/z 613,3 $(M+1)^+$
9		RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,25(s, 1H), 8,28 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,35-7,25 (m, 2H), 7,09 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,62-6,52 (m, 1H), 6,34 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 5,15-5,02 (m, 1H), 4,22-4,13 (m, 1H), 3,80-3,60 (m, 4H), 2,64-2,59 (m, 2H), 2,25-2,10 (m, 2H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,93-1,78 (m, 3H), 1,69 (s, 10H), 0,72 (d, J = 6,7 Hz, 6H)
10		LCMS m/z 607,5 $(M+1)^+$
11		LCMS m/z 565,3 $(M+1)^+$

12		LCMS m/z 679,4 $(M+1)^+$
13		LCMS m/z 579,4 $(M+1)^+$
14		LCMS m/z 567,1 $(M+1)^+$
15		LCMS m/z 623,2 $(M+1)^+$
16		LCMS m/z 523,3 $(M+1)^+$
17		LCMS m/z 651,4 $(M+1)^+$

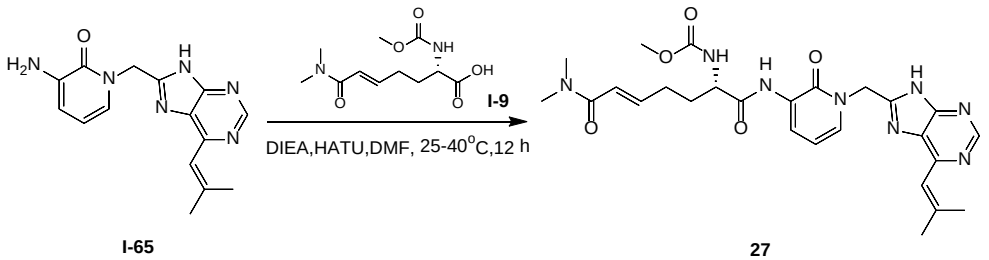
18		LCMS m/z 551,2 $(M+1)^+$
19		LCMS m/z 587,3 $(M+1)^+$
20		LCMS m/z 687,4 $(M+1)^+$
21		LCMS m/z 573,3 $(M+1)^+$
22		LCMS m/z 673,5 $(M+1)^+$
23		LCMS m/z 569,4 $(M+1)^+$

24		LCMS m/z 669,4 $(M+1)^+$
25		LCMS m/z 555,2 $(M+1)^+$
26		LCMS m/z 568,3 $(M+1)^+$
414		LCMS m/z 668,3 (M+1)+
396		LCMS m/z 537,1 $(M+1)^+$
398		LCMS m/z 650,4 $(M+1)^+$

399		LCMS m/z 550,3 $(M+1)^+$
401		LCMS m/z 694,4 $(M+1)^+$
402		LCMS m/z 594,3 $(M+1)^+$
419		LCMS m/z 638,3 $(M+1)^+$
421		LCMS m/z 638,3 $(M+1)^+$
424		LCMS m/z 538,3 $(M+1)^+$
431		LCMS m/z 538,3 $(M+1)^+$

442		LCMS m/z 553,2 $(M+1)^+$
443		LCMS m/z 653,3 $(M+1)^+$
446		LCMS m/z 551,2 $(M+1)^+$
447		LCMS m/z 553,2 $(M+1)^+$

Ejemplo 2:

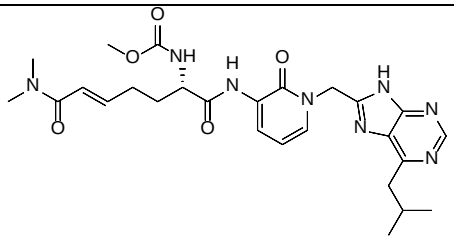
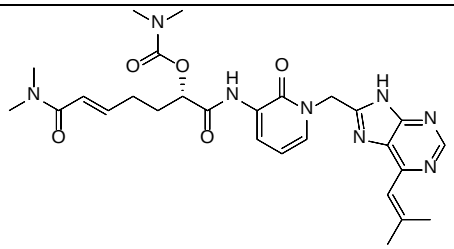
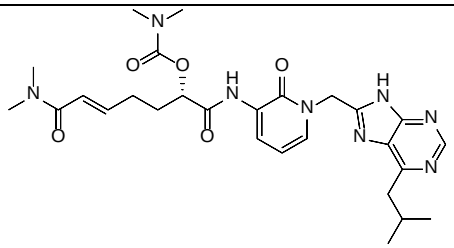
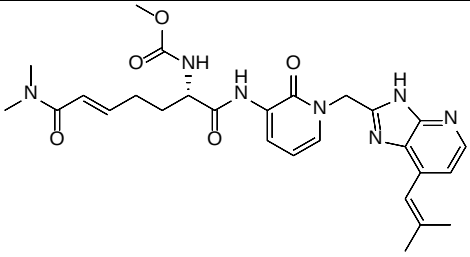
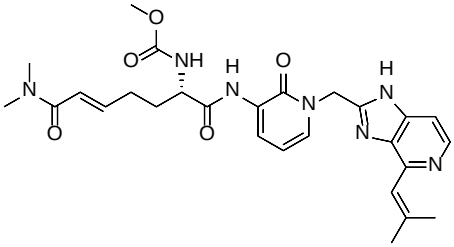


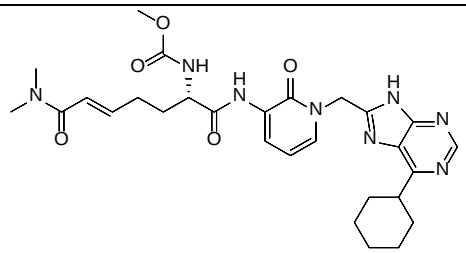
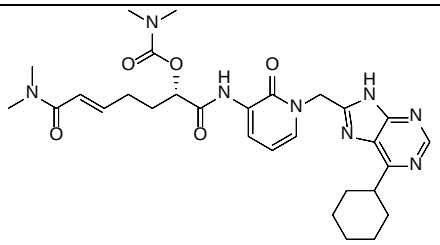
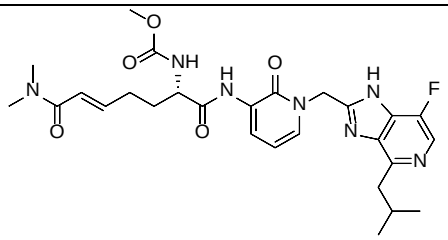
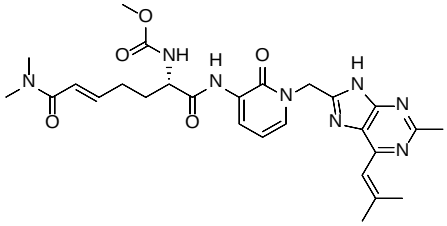
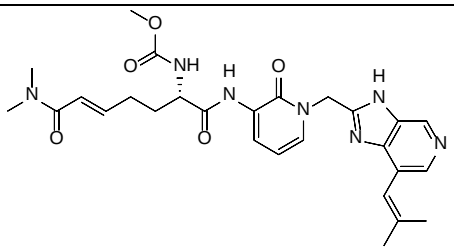
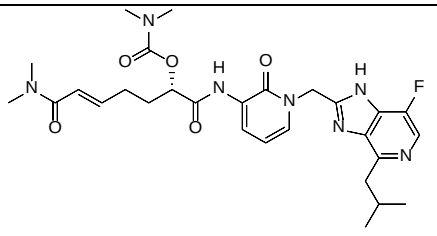
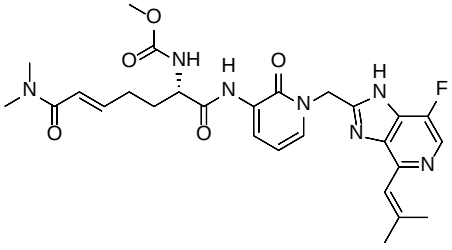
I-65 **27**

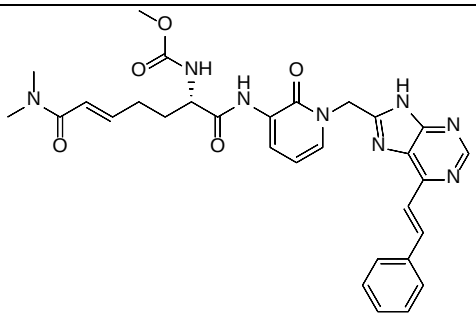
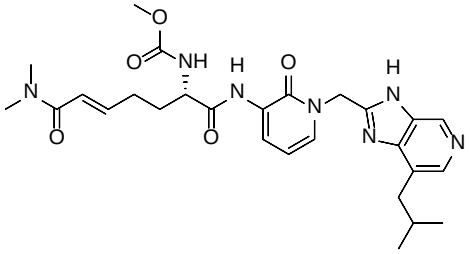
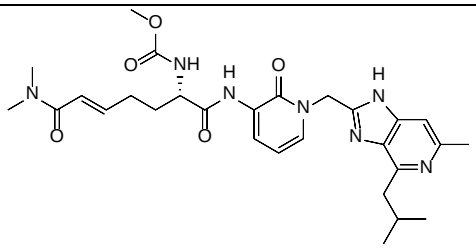
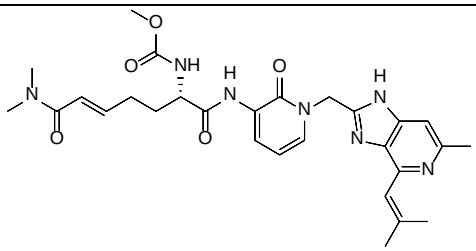
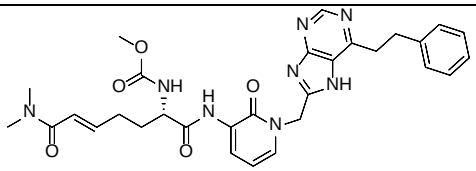
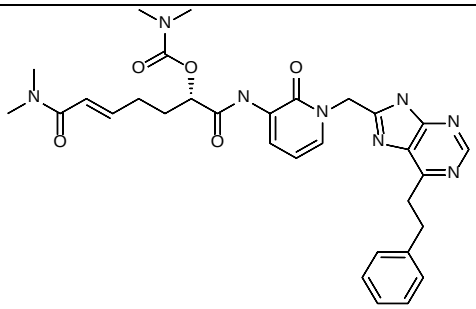
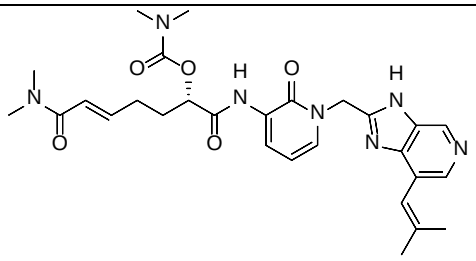
[00306] A una mezcla de 3-amino-1-[[6-(2-metilprop-1-enil)-9H-purin-8-il]metil]piridin-2-ona (220 mg, 742,42 umoles) y ácido (E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoico (153,40 mg, 593,94 umoles) en DMF (2,5 mL) se le añadieron HATU (508,13 mg, 1,34 mmoles), DIEA (143,93 mg, 1,11 mmoles) a 25 °C. La mezcla se agitó a 40 °C durante 12 h. La mezcla se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[[6-(2-metilprop-1-enil)-9H-purin-8-il]metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo (**Compuesto 27**) (91,8 mg, 21%

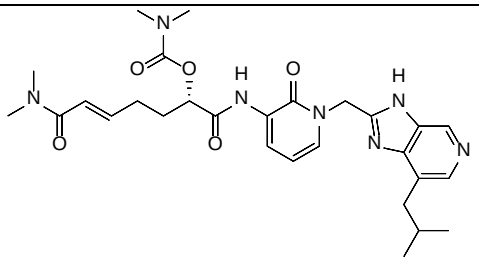
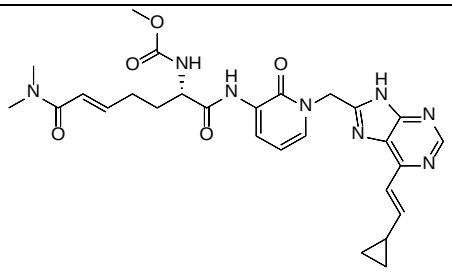
de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LCMS m/z 537,2 (M+1)+. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,43 (br s, 1 H) 9,27 (s, 1 H) 8,76 (s, 1 H) 8,27 (dd, J=7,46, 1,59 Hz, 1 H) 7,72 (br d, J=7,95 Hz, 1 H) 7,56-7,64 (m, 1 H) 6,73 (br s, 1 H) 6,54-6,65 (m, 1 H) 6,32-6,43 (m, 2 H) 5,44 (s, 2 H) 4,14-4,21 (m, 1 H) 3,54 (s, 3 H) 2,99 (s, 3 H) 2,78-2,87 (m, 3 H) 2,34 (d, J=0,73 Hz, 3 H) 2,17-2,27 (m, 2 H) 2,02 (s, 3 H) 1,68-1,92 (m, 1 H) 1,66-1,94 (m, 1 H).

[00307] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 2** utilizando los intermedios apropiados.

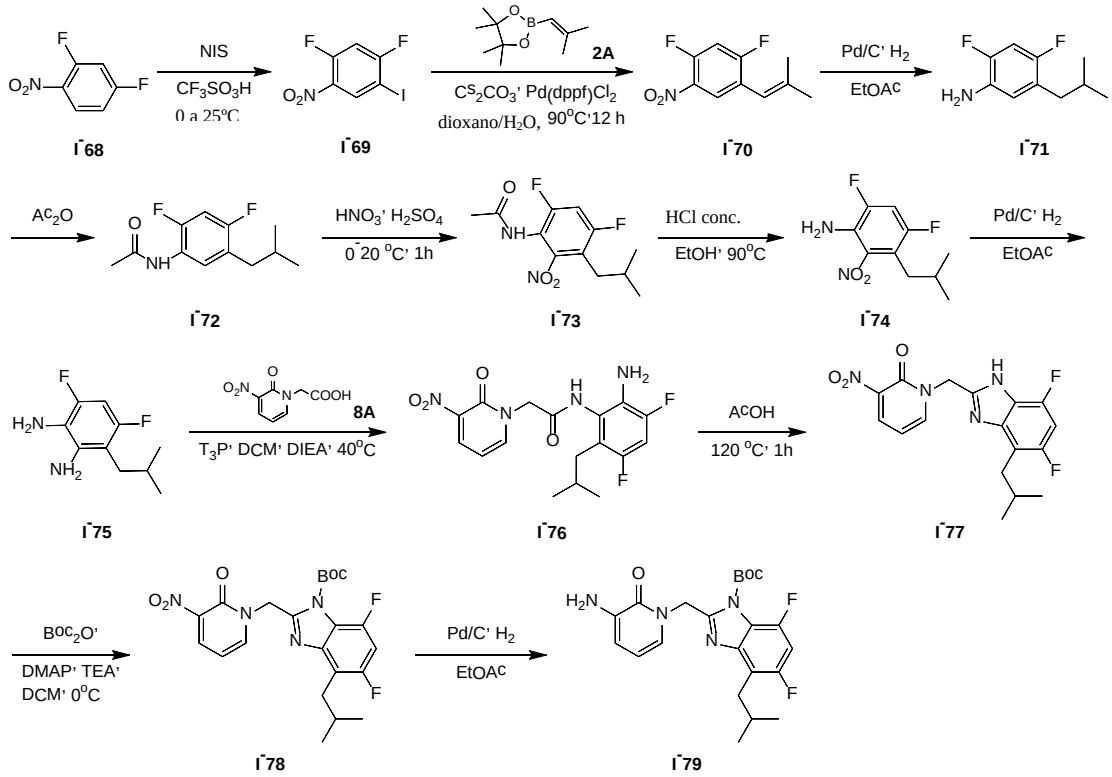
Compuesto	**Estructura**	**Datos de LCMS**
28		LCMS m/z 539,3 $(M+1)^+$
422		LCMS m/z 551,3 $(M+1)^+$
423		LCMS m/z 553,3 $(M+1)^+$
425		LCMS m/z 536,3 $(M+1)^+$
426		LCMS m/z 536,3 $(M+1)^+$

427		LCMS m/z 565,3 $(M+1)^+$
428		LCMS m/z 579,3 $(M+1)^+$
441		LCMS m/z 556,3 $(M+1)^+$
448		LCMS m/z 551,2 $(M+1)^+$
450		LCMS m/z 536,3 $(M+1)^+$
451		LCMS m/z 570,3 $(M+1)^+$
455		LCMS m/z 554,2 $(M+1)^+$

457		LCMS m/z 585,2 $(M+1)^+$
460		LCMS m/z 536,3 $(M+1)^+$
463		LCMS m/z 552,3 $(M+1)^+$
464		LCMS m/z 550,2 $(M+1)^+$
479		LCMS m/z 587,3 $(M+1)^+$
480		LCMS m/z 601,3 $(M+1)^+$
487		LCMS m/z 550,3 $(M+1)^+$

489		LCMS m/z 552,3 $(M+1)^+$
444		LCMS m/z 549,3 $(M+1)^+$

La síntesis del intermedio I-79:



[00308] Se añadió NIS (56,89 g, 252,86 mmoles) en pequeñas porciones a una solución bien agitada de 2,4-difluoro-1-nitro-benceno (35,6 g, 223,77 mmoles, 24,55 mL) en CF_3SO_3H (177,99 g, 1,19 moles, 104,70 mL) a 0°C, a continuación la mezcla de reacción se templó a 25°C y se agitó durante 12 horas. La mezcla se sofocó con agua enfriada con hielo (400 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na_2SO_3 ac. sat. (200 mL x 2) y salmuera (100 mL), a continuación se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite. El residuo se purificó mediante

cromatografía en columna para proporcionar 1,5-difluoro-2-yodo-4-nitro-benceno (**I-69**) (70 g) en forma de un aceite de color amarillo.

[00309] Una mezcla de 1,5-difluoro-2-yodo-4-nitro-benceno (8 g, 28,07 mmoles), 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metilprop-1-enil)-1,3,2-dioxaborolano (5,62 g, 30,88 mmoles), Pd(dppf)Cl_2 (2,05 g, 2,81 mmoles), Cs_2CO_3 (18,29 g, 56,14 mmoles) en dioxano (100 mL) y H_2O (10 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y a continuación la mezcla se agitó a 90 °C durante 12 horas bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y el producto filtrado se concentró para proporcionar el residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 1,5-difluoro-2-(2-metilprop-1-enil)-4-nitro-benceno (**I-70**) (3,3 g, 55% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

[00310] Una mezcla de 1,5-difluoro-2-(2-metilprop-1-enil)-4-nitro-benceno (3,3 g, 15,48 mmoles), Pd/C (0,5 g, 10% de pureza) en EtOAc (100 mL) se desgasificó y se purgó con H_2 3 veces, y a continuación la mezcla se agitó a 40 °C durante 12 horas bajo atmósfera de H_2 (1,03 bar). La mezcla de reacción se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 2,4-difluoro-5-isobutil-anilina (**I-71**) (2,7 g) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 186,1 $(M+1)^+$.

[00311] Una mezcla de 2,4-difluoro-5-isobutil-anilina (2,7 g, 14,58 mmoles) en Ac_2O (30 mL) se agitó a 20 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se vertió en 40 mL de agua helada a Ac_2O sofocado, a continuación se separó algo de sólido, la mezcla se filtró y la torta del filtro se concentró a presión reducida para proporcionar N-(2,4-difluoro-5-isobutil-fenil)acetamida (**I-72**) (2,4 g, 72% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 228,2 $(M+1)^+$.

[00312] A una mezcla de N-(2,4-difluoro-5-isobutil-fenil)acetamida (1,2 g, 5,28 mmoles) en H_2SO_4 (12 mL) se le añadió una mezcla de HNO_3 (998,18 mg, 15,84 mmoles, 712,99 Ul) en H_2SO_4 (1 mL) gota a gota a 0°C, y a continuación la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada 50 mL y a continuación se extrajo con 40 mL (20 mL x 2) de EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera 30 mL, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar N-(4,6-difluoro-3-isobutil-2-nitro-fenil)acetamida (**I-73**) (3 g) en forma de un aceite de color naranja.

[00313] Una mezcla de N-(4,6-difluoro-3-isobutil-2-nitro-fenil)acetamida (3 g, 11,02 mmoles) en HCl (20 mL, 12M) y EtOH (10 mL) se agitó a 90 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada 50 mL y a continuación se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con sat. $NaHCO_3$ (30 mL x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el producto filtrado se concentró para proporcionar el residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna) para proporcionar 4,6-difluoro-3-isobutil-2-nitro-anilina (**I-**

74) (0,83 g, 33% de rendimiento) en forma de un aceite de color naranja. LCMS m/z 231,2 $(M+1)^+$

[00314] Una mezcla de 4,6-difluoro-3-isobutil-2-nitro-anilina (1,36 g, 5,91 mmoles), Pd/C (0,5 g) en EtOAc (30 mL) se desgasificó y se purgó con H_2 3 veces, y a continuación la mezcla se agitó a 30 °C durante 5 horas bajo atmósfera de H_2 (1,03 bar). La mezcla de reacción se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 4,6-difluoro-3-isobutil-benceno-1,2-diamina (**I-75**) (1,2 g) en forma de un aceite de color pardo.

[00315] Una mezcla de 4,6-difluoro-3-isobutil-benceno-1,2-diamina (1,2 g, 5,99 mmoles), ácido 2-(3-nitro-2-oxo-1-piridil)acético (1,19 g, 5,99 mmoles), DIEA (1,55 g, 11,99 mmoles, 2,09 mL), T_3P (5,72 g, 8,99 mmoles, 5,35 mL) en DCM (15 mL) se agitó a 40 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con sat. NH_4Cl (40 mL) y se extrajo con DCM (30 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para proporcionar N-(2-amino-3,5-difluoro-6-isobutil-fenil)-2-(3-nitro-2-oxo-1-piridil)acetamida (**I-76**) (2,8 g) en forma de un sólido de color pardo.

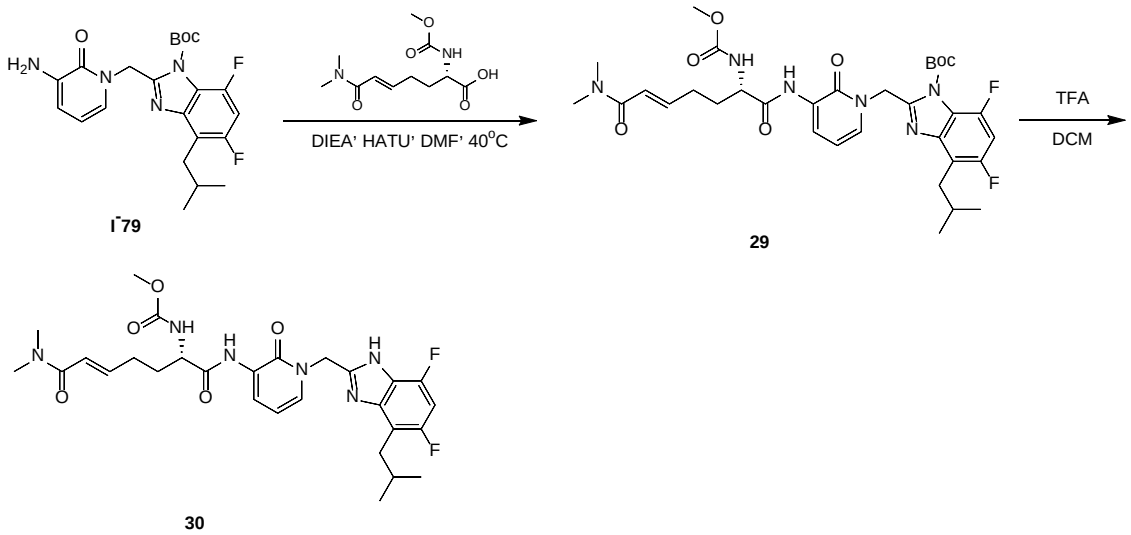
[00316] Una mezcla de N-(2-amino-3,5-difluoro-6-isobutil-fenil)-2-(3-nitro-2-oxo-1-piridil)acetamida (2,8 g, 7,36 mmoles,) en AcOH (30 mL) se agitó a 120 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el residuo y el residuo se diluyó con $NaHCO_3$ sat. (50 mL) y a continuación se extrajo con EtOAc (20 mL × 10). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el residuo. El residuo se diluyó con la mezcla de EtOAc (4 mL) y PE (40 mL) y se agitó a 20°C durante 15 min. La mezcla se filtró para proporcionar 1-[(5,7-difluoro-4-isobutil-1H-benzimidazol-2-il)metil]-3-nitro-piridin-2-ona (**I-77**) (1,8 g) en forma de un sólido de color pardo.

[00317] A una mezcla de 1-[(5,7-difluoro-4-isobutil-1H-benzimidazol-2-il)metil]-3-nitro-piridin-2-ona (1,75 g, 4,83 mmoles), Boc_2O (1,37 g, 6,28 mmoles, 1,44 mL) en DCM (20 mL) se le añadieron DMAP (59,01 mg, 482,98 umoles) y TEA (733,10 mg, 7,24 mmoles, 1,01 mL) a 0 °C y a continuación la mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla de reacción se sofocó mediante la adición de una solución sat. de NH4Cl (40 mL) a 0°C, a continuación se extrajo con DCM (20 mL x 10). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 5,7-difluoro-4-isobutil-2-[(3-nitro-2-oxo-1-piridil)metil]benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (**I-78**) (0,88 g, 39% de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo.

[00318] Una mezcla de 5,7-difluoro-4-isobutil-2-[(3-nitro-2-oxo-1-piridil)metil] benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (0,15 g, 324,36 umoles), Pd/C (0,2 g) en EtOAc (25 mL) se desgasificó y se purgó con H_2 3 veces, y a continuación la mezcla se agitó a 20 °C durante 0,5 h

bajo atmósfera de H_2 (1,03 bar). La mezcla de reacción se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 2-[(3-amino-2-oxo-1-piridil)metil]-5,7-difluoro-4-isobutil-benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (**I-79**) (0,15 g) en forma de un aceite de color pardo. LCMS m/z 433,2 $(M+1)^+$.

Ejemplo 3:



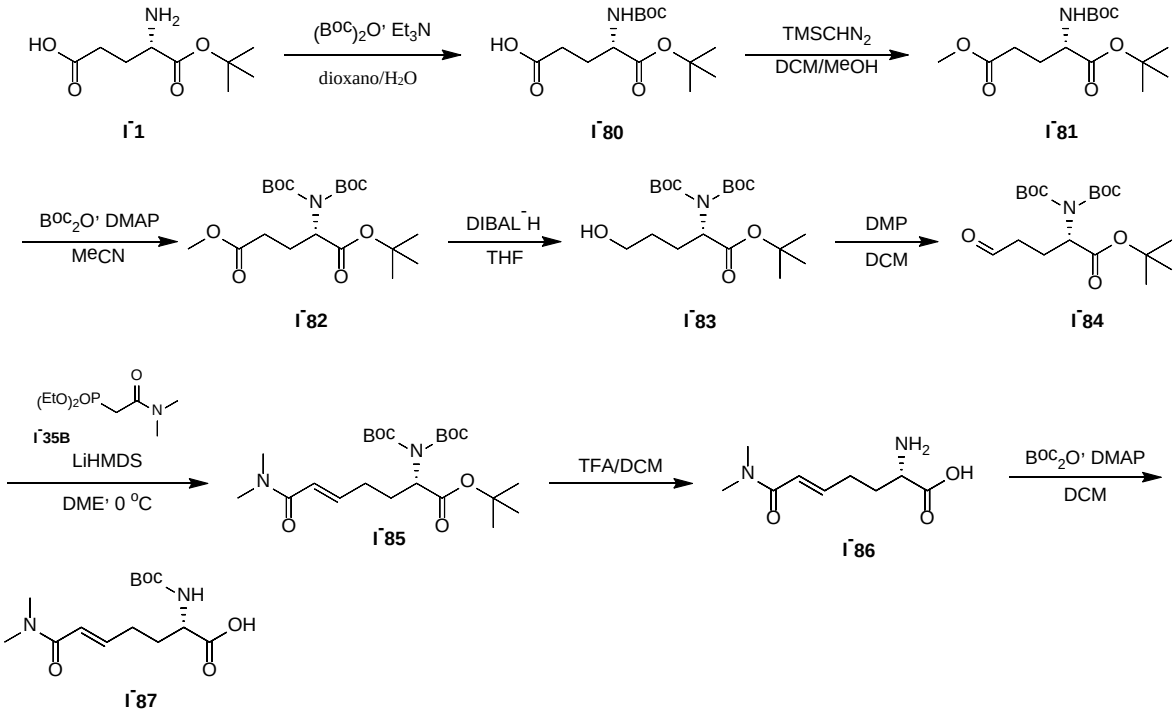
I-79 29 30

[00319] A una mezcla de ácido (E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoico (125,41 mg, 485,59 umoles), 2-[(3-amino-2-oxo-1-piridil)metil]-5,7-difluoro-4-isobutil-benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (0,14 g, 323,73 umoles), DIEA (83,68 mg, 647,45 umoles) en DMF (2 mL) se le añadió HATU (184,64 mg, 485,59 umoles) a 40°C, y a continuación la mezcla se agitó a 40 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (8 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. para proporcionar 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metil]-5,7-difluoro-4-isobutil-benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (**Compuesto 29**) 0,1 g, 45% de rendimiento) en forma de una goma de color pardo. LCMS m/z 673,3 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,28 (s, 1 H) 8,34 (dd, J=7,40, 1,65 Hz, 1 H) 7,79 (br d, J=7,70 Hz, 1 H) 7,56 (dd, J=6,85, 1,71 Hz, 1 H) 7,29 (t, J=11,13 Hz, 1 H) 6,60 – 6,73 (m, 1 H) 6,37 – 6,48 (m, 2 H) 5,65 (s, 2 H) 4,17 – 4,28 (m, 1 H) 3,59 (s, 3 H) 3,05 (s, 3 H) 2,90 (s, 3 H) 2,63 (br d, J=6,85 Hz, 2 H) 2,22 – 2,35 (m, 2 H) 1,83 – 1,98 (m, 2 H) 1,66 – 1,81 (m, 10 H) 0,77 (d, J=6,60 Hz, 6 H).

[00320] Una mezcla de 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metil]-5,7-difluoro-4-isobutil-benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (**Compuesto 29**) (0,1 g, 144,19 umoles) en TFA (0,5 mL) y DCM (2 mL) se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en $NaHCO_3$ ac. sat.10 mL, a continuación se extrajo con DCM (8 mL x 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera 10 mL, a

continuación se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar N-[(E,1S)-1-[[1-[(5,7-difluoro-4-isobutil-1H-benzimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-(dimetilamino)-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo (**Compuesto 30**) (77,9 mg, 92% de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LCMS m/z 573,3 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,00 (br s, 1 H) 9,26 (s, 1 H) 8,21 – 8,31 (m, 1 H) 7,72 (br d, J=7,34 Hz, 1 H) 7,51 – 7,62 (m, 1 H) 6,95 (t, J=10,76 Hz, 1 H) 6,55 – 6,65 (m, 1 H) 6,32 – 6,42 (m, 2 H) 5,40 (s, 2 H) 4,11 – 4,23 (m, 1 H) 3,54 (s, 3 H) 2,98 (s, 3 H) 2,83 (s, 3 H) 2,69 (br d, J=7,34 Hz, 2 H) 2,17 – 2,30 (m, 2 H) 1,82 – 1,98 (m, 2 H) 1,64 – 1,78 (m, 1 H) 0,82 – 0,92 (m, 6 H).

La síntesis del intermedio s I-86 y I-87:



[00321] A una mezcla de ácido (4S)-4-amino-5-terc-butoxi-5-oxo-pentanoico (50 g, 246 mmoles) en dioxano (150 mL) y H_2O (150 mL) se le añadieron Et_3N (49,7 g, 492 mmoles) y Boc_2O (59,1 g, 270 mmoles). La mezcla se agitó a 25°C durante 16 h. La mezcla se diluyó con una solución de NaOH (2 M, 800 mL) y EtOAc (200 mL). La solución resultante se extrajo con una solución de NaOH (2 M, 200 mL). HCl (ac., 6M) se le añadió a la capa acuosa resultante anterior para ajustar el pH a ~5, El resultante solución se extrajo con EtOAc (500 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a vacío para proporcionar ácido (S)-5-(terc-butoxi)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxopentanoico (**I-80**) (55 g, 73% de rendimiento) en forma de un aceite de color naranja. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,16 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,29-4,15 (m, *J* = 5,0 Hz, 1H), 2,53-2,33 (m, 2H), 2,21-2,11 (m, 1H), 1,99-1,84 (m, 1H), 1,50-1,39 (m, 18H).

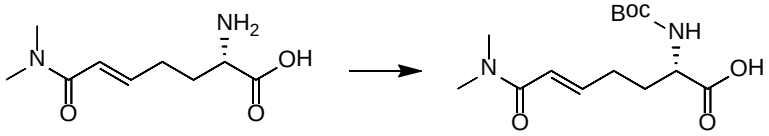
[00322] A una solución de ácido (S)-5-(terc-butoxi)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxopentanoico (27,5 g, 90,6 mmoles) en DCM (200 mL) y MeOH (200 mL) se le añadió $TMSCHN_2$ (2 M, 90,6 mL) en un baño de hielo hasta que no se liberó gas y la solución viró a color amarillo. La mezcla se agitó a 25°C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a vacío para proporcionar 2-((terc-butoxicarbonil)amino)pentanodioato de (S)-1-terc-butilo y 5-metilo (**I-81**) (46 g, 80% de rendimiento, 2 lotes) en forma de un aceite de color amarillo.
[00323] A una mezcla de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)pentanodioato de (S)-1-terc-butilo y 5-metilo (28 g, 88,2 mmoles) y DMAP (5,39 g, 44,1 mmoles) en MeCN (400 mL) se le añadió Boc_2O (20 g, 88,1 mmoles) a 25°C. A la mezcla de reacción se le añadió Boc_2O (40 g, 176 mmoles) a 80 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h hasta que el color viró a negro. La solución resultante se concentró a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 2-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)pentanodioato de (S)-1-terc-butilo y 5-metilo (**I-82**) (53 g, 72% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,81-4,72 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,43-2,34 (m, 3H), 2,19-2,10 (m, 1H), 1,49 (s, 18H), 1,43 (s, 9H).
[00324] A una solución de 2-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)pentanodioato de (S)-1-terc-butilo y 5-metilo (26,5 g, 63,4 mmoles) en THF seco (300 mL) en un matraz en reposo se le añadió DIBAL-H (95,2 mL, 1M) a -65°C. La mezcla se agitó a -65 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se sofocó con una solución saturada de NH4Cl (100 mL) a 0 °C, se diluyó con una solución de tartrato de sodio y potasio (100 mL), y se agitó durante 1 h. La mezcla se extrajo con EtOAc (200 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 2-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxopentanoato de (S)-terc-butilo (**I-84**) (7,5 g, 15% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo y 2-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)-5-hidroxipentanoato de (S)-terc-butilo (**I-83**) (33 g, 66% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,70 (dd, *J* = 5,4, 9,2 Hz, 1H), 3,62 (br. S., 2H), 2,20-2,06 (m, 1H), 1,93-1,80 (m, 2H), 1,63-1,54 (m, 2H), 1,47 (s, 18H), 1,41 (s, 9H).
[00325] A una solución de 2-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)-5-hidroxipentanoato de (S)-terc-butilo (**I-83**) (18,7 g, 48,1 mmoles) en DCM (200 mL) se le añadió reactivo de Dess-Martin (26,4 g, 62,4 mmoles) en un baño de hielo. La mezcla se agitó a 25°C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 2-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxopentanoato de (S)-terc-butilo **(I-84)** (13,5 g, 72% de rendimiento) en forma de un aceite de

color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,75 (s, 1H), 4,72 (dd, *J* = 5,1, 9,4 Hz, 1H), 2,64-2,36 (m, 3H), 2,19-2,07 (m, 1H), 1,49 (s, 18H), 1,44 (s, 9H).

[00326] A una solución de 2-dietoxifosforil-N,N-dimetil-acetamida (633 mg, 2,84 mmoles) en DME (10 mL) se le añadió LiHMDS (1 M, 2,84 mL) a 0 ºC. La mezcla se agitó a ºC durante 0,5 h. A continuación se añadió (2S)-2-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-5-oxo-pentanoato de terc-butilo (1 g, 2,58 mmoles) en DME (5 mL), la mezcla se agitó a 0 ºC durante 1 h. A la mezcla se le añadió H_2O (50 mL), y se extrajo con EtOAc (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL × 3), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar (E,2S)-2-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-7-(dimetilamino)-7-oxo-hept-5-enoato (**I-85**) (1,1 g) en forma de un aceite de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,93-6,78 (m, 1H), 6,27 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 4,80-4,64 (m, 1H), 3,09-2,94 (m, 6H), 2,30-2,16 (m, 3H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,49 (s, 18H), 1,43 (s, 9H).

[00327] A una solución de (E,2S)-2-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-7-(dimetilamino)-7-oxo-hept-5-enoato de terc-butilo (1,1 g, 2,41 mmoles) en DCM (2,5 mL) se le añadió TFA (5,39 g, 47,28 mmoles, 3,50 mL) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 4 h. La reacción se concentró a vacío para proporcionar ácido (S,E)-2-amino-7-(dimetilamino)-7-oxohept-5-enoico (**I-86**) (482 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

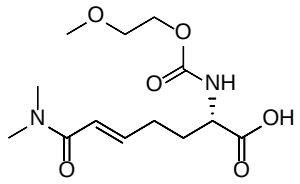
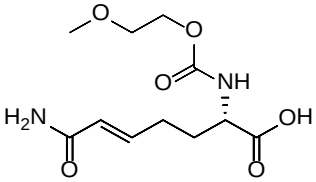
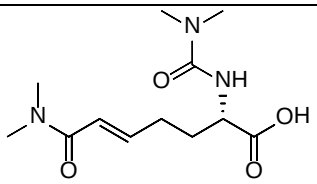
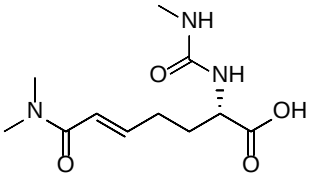
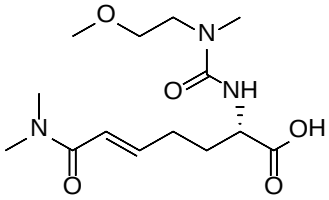
<u>Etapa 8</u>: Síntesis de ácido (S,E)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-7-(dimetilamino)-7-oxohept-5-enoico (I-87)



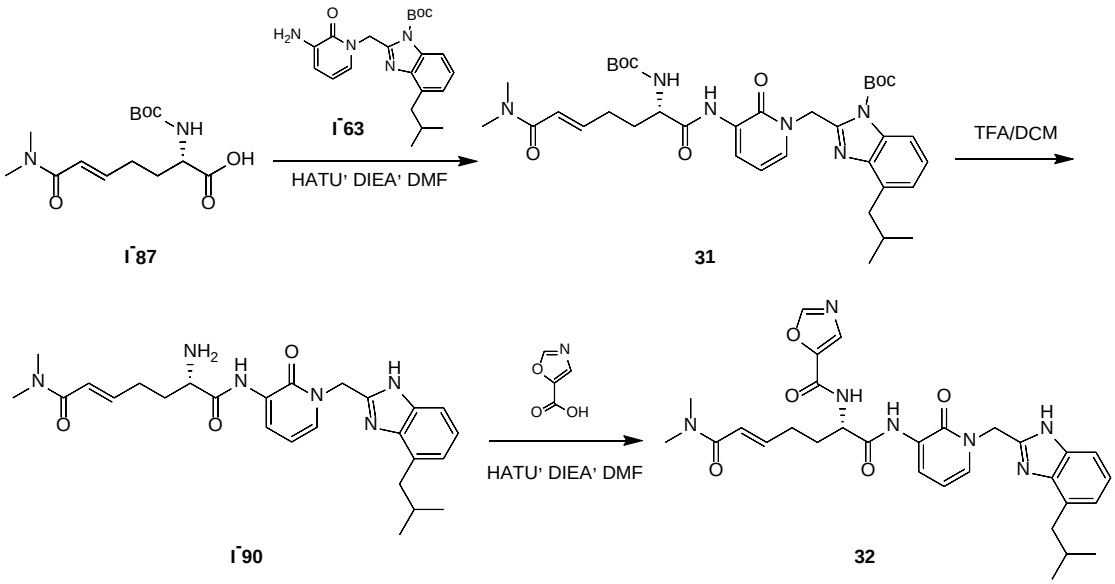
I-86 I-87

[00328] A una solución de ácido (S,E)-2-amino-7-(dimetilamino)-7-oxohept-5-enoico (920 mg, 4,59 mmoles) en DCM (10 mL) se le añadieron $(Boc)_2O$ (2 g, 9,18 mmoles) y DIPEA (2,97 g, 23 mmoles) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 16 h. La mezcla se diluyó con $NaHCO_3$ saturado (60 mL), se lavó con DCM (30 mL). La fase acuosa se ajustó a pH~2 con HCl (1M) y se extrajo con DCM (30 mL × 3). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a vacío para proporcionar ácido (S,E)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-7-(dimetilamino)-7-oxohept-5-enoico (**I-87**) (1,5 g) en forma de un aceite de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,85-6,71 (m, 1H), 6,27 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 5,22 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H),4,40-4,21 (m, 1H), 3,09-2,99 (m, 6H), 2,37-2,17 (m, 2H), 2,06-1,91 (m, 1H), 1,81-1,67 (m, 1H), 1,43 (s, 9H).

[00329] Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en **I-87** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
I-88		RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,96-6,75 (m, 1H), 6,28 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,28-5,27 (m, 1H), 5,01 (m, 1H), 3,97-3,47 (m, 3H), 3,46-3,35 (m, 3H), 3,21-3,17 (m, 1H), 3,12-2,96 (m, 9H), 2,46-2,30 (m, 2H), 2,17-1,99 (m, 2H)
I-89		LCMS m/z 275,3 $(M+1)^+$
I-527		LCMS m/z 272,2 $(M+1)^+$
`I-528		LCMS m/z 258,2 $(M+1)^+$
I-530		RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,74 - 6,88 (m, 1 H) 6,29 (d, J=15,16 Hz, 1 H) 5,90 - 6,13 (m, 1 H) 4,36 (q, J=6,32 Hz, 1 H) 3,08 (s, 3 H) 2,99 - 3,04 (m, 3 H) 2,96 (s, 3 H) 2,89 (s, 7 H) 2,25 - 2,42 (m, 2 H) 2,00 - 2,17 (m, 1 H) 1,77 - 1,91 (m, 1 H)

Ejemplo 4:



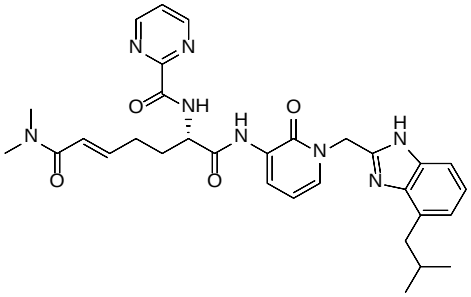
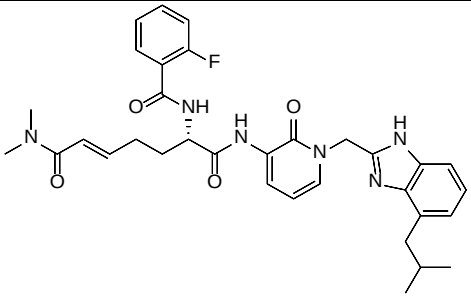
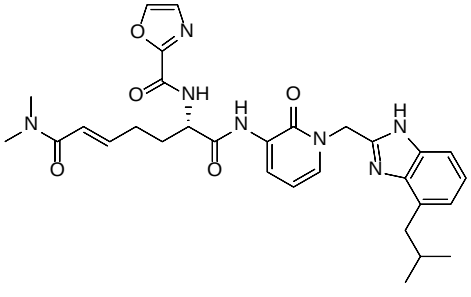
[00330] A una solución de ácido (S,E)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-7-(dimetilamino)-7-oxohept-5-enoico (485 mg, 1,61 mmoles) y 2-((3-amino-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-4-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (320 mg, 0,807 mmoles) en DMF (3 mL) se le añadieron HATU (614 mg, 1,61 mmoles) y DIPEA (313 mg, 2,42 mmoles) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL × 3), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y prep-HPLC para proporcionar 2-((3-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-7-(dimetilamino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-4-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de (S,E)-terc-butilo (**Compuesto 31**) (475 mg, 83% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 679,5 $(M+1)^+$.

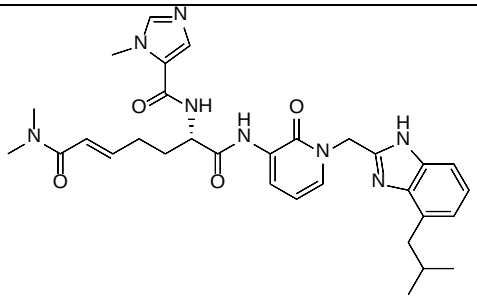
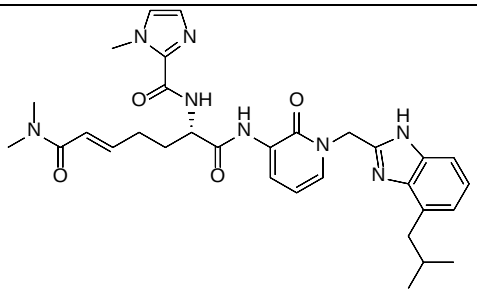
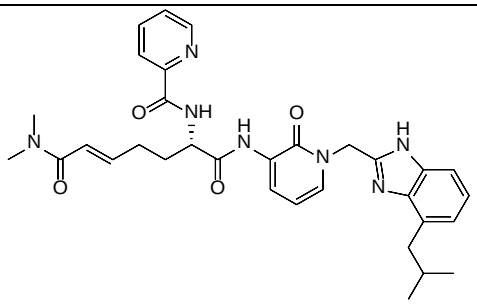
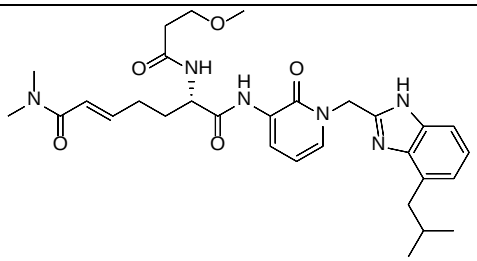
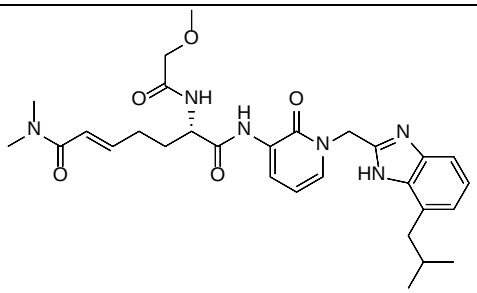
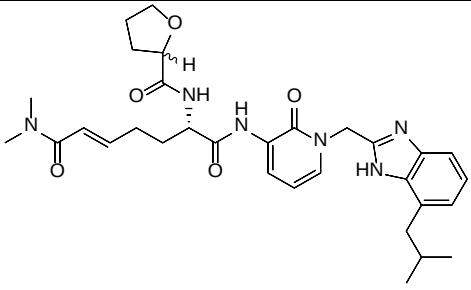
[00331] A una solución de 2-((3-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-7-(dimetilamino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-4-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de (S,E)-terc-butilo (1,7 g, 2,50 mmoles) en DCM (6 mL) se le añadió TFA (4,62 g, 40,5 mmoles, 3,00 mL) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío para proporcionar (S,E)-6-amino-N7-(1-((4-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil) 2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1,N1-dimetilhept-2-enodiamida (**I-90**) (1,48 g, bruta, TFA) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 479,2 $(M+1)^+$.

[00332] A una solución de (S,E)-6-amino-N7-(1-((4-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1,N1-dimetilhept-2-enodiamida (200 mg, 0,337 mmoles, TFA) y ácido oxazol-5-carboxílico (57,2 mg, 0,506 mmoles) en DMF (2 mL) se le añadieron HATU (257 mg, 0,675 mmoles) y DIPEA (131 mg, 1,01 mmoles) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar (S,E)-

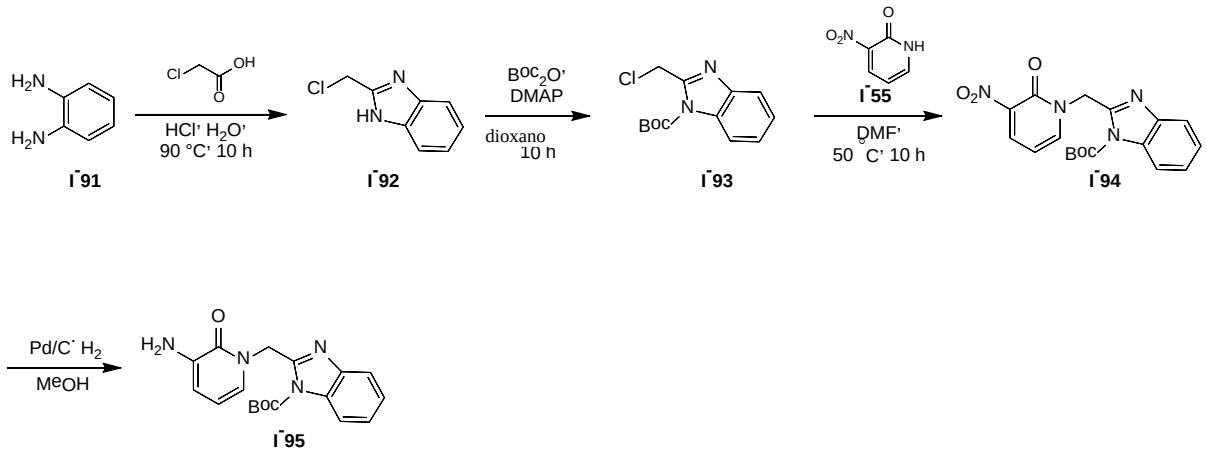
N7-(1-((4-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1,N1-dimetil-6-(oxazol-5-carboxamido)hept-2-enodiamida (**Compuesto 32**) (78,5 mg, 39% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 574,3 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,71 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,00 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,25 (dd, *J* = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,57 (dd, *J* = 6,8, 1,6 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,08 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,69-6,56 (m, 1H), 6,41-6,31 (m, 2H), 5,50-5,34 (m, 2H), 4,71-4,58 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,76-2,69 (m, 2H), 2,36-2,19 (m, 2H), 2,08-1,77 (m, 3H), 0,88 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H).

[00333] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 4** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
33		LCMS m/z 585,4 $(M+1)^+$
34		LCMS m/z 601,4 $(M+1)^+$
35		LCMS m/z 574,3 $(M+1)^+$

36		LCMS m/z 587,4 $(M+1)^+$
37		LCMS m/z 587,3 $(M+1)^+$
38		LCMS m/z 584,4 $(M+1)^+$
39		LCMS m/z 565,4 $(M+1)^+$
40		LCMS m/z 551,3 $(M+1)^+$
41		LCMS m/z 577,3 $(M+1)^+$

La síntesis del intermedio I-95:



I-91 I-92 I-93 I-55 I-94 I-95

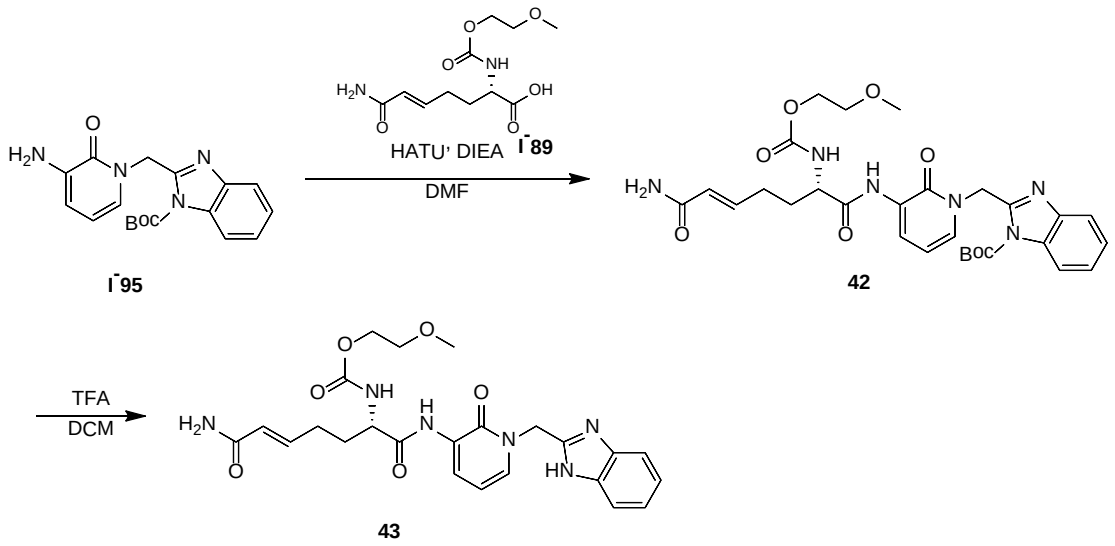
[00334] El ácido 2-cloroacético (1,3 g, 13,8 mmoles) y benceno-1,2-diamina (1,0 g, 9,3 mmoles) se disolvieron en HCl (5 mL)/H_2O (15 mL). La mezcla se agitó a 100 ºC durante 10 h. Se añadió hidróxido de amonio (25%-28%) para ajustar a pH~8, La suspensión resultante se filtró. El residuo sólido se lavó con agua (50 mL) y a continuación se secó a presión reducida para proporcionar 2-(clorometil)-1H-benzimidazol (**I-92**) (800 mg, 4,8 mmoles) en forma de un sólido de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,58-7,51 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 2H), 4,92 (s, 2H).

[00335] El 2-(clorometil)-1H-benzimidazol (500 mg, 3,0 mmoles) se disolvió en dioxano (10 mL). Se añadieron a la mezcla de reacción Boc_2O (720 mg, 3,3 mmoles) y DMAP (366 mg, 3,0 mmoles). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 10 h. La solución resultante se concentró y purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 2-(clorometil)benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (**I-93**) (690 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro.

[00336] Se añadieron 3-nitro-1H-piridin-2-ona (341 mg, 2,4 mmoles) y TEA (493 mg, 4,9 mmoles) a una solución de 2-(clorometil)benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (650 mg, 2,4 mmoles) en DMF (3 mL). La mezcla se agitó a 50 ºC durante 10 h. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-((3-nitro-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (**I-94**) (850 mg) en forma de un sólido de color pardo. LCMS m/z 271,0 $(M+1)^+$.

[00337] A una solución de 2-((3-nitro-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg) en MeOH (30 mL) se le añadió Pd/C (50 mg) (10% de humedad). La mezcla se agitó a 20 ºC bajo atmósfera de H_2 (1,03 bar) durante 1 h. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró para proporcionar 2-((3-amino-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (**I-95**) (350 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo 5:

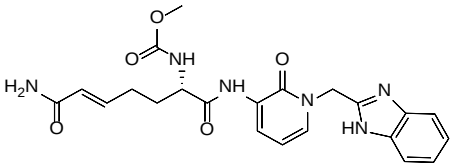
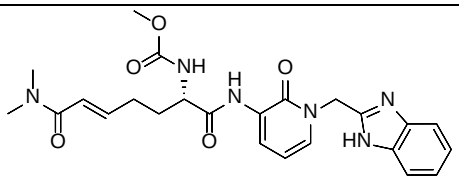
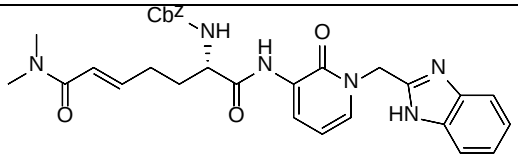
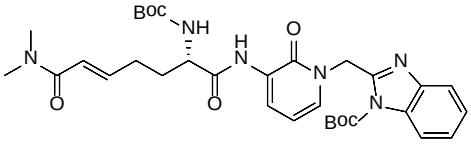
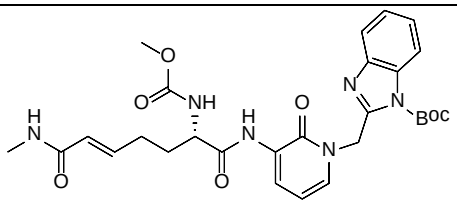
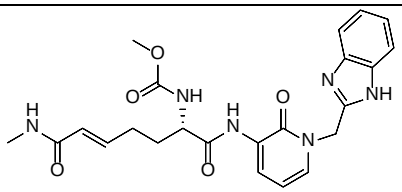
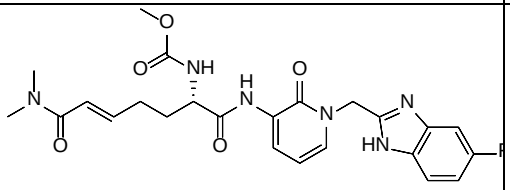
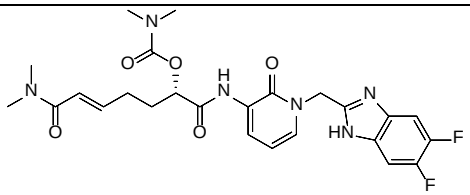
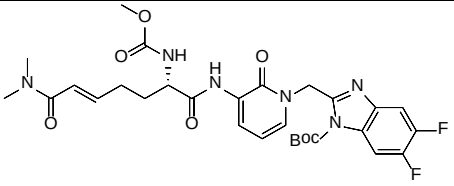


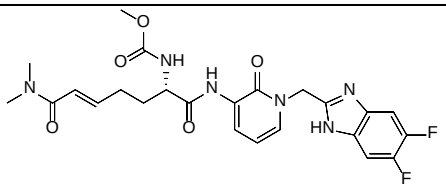
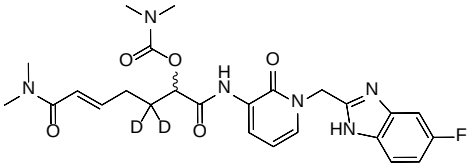
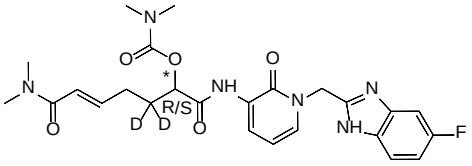
I-95 I-89 42 43

[00338] A una solución de ácido (S,E)-7-amino-2-(((2-metoxietoxi)carbonil)amino)-7-oxohept-5-enoico (0,17 g, 620 µmoles) y 2-((3-amino-2-oxopiridin-1(2H)-il) metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (211 mg, 620 µmoles) en DCM (2 mL) se le añadieron HATU (354 mg, 930 µmoles) y DIPEA (240 mg, 1,86 mmoles). La mezcla se agitó a 30 ºC durante 12 horas. Se diluyó con EtOAc (30 mL), se lavó con salmuera (30 mL×2). La fase orgánica se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante TLC prep. y SFC prep. para proporcionar el producto deseado 2-((3-(7-amino-2-(((2-metoxietoxi)carbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de (S,E)-terc-butilo (**Compuesto 42**) (0,1 g, 26% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 597,1 $(M+1)^+$.

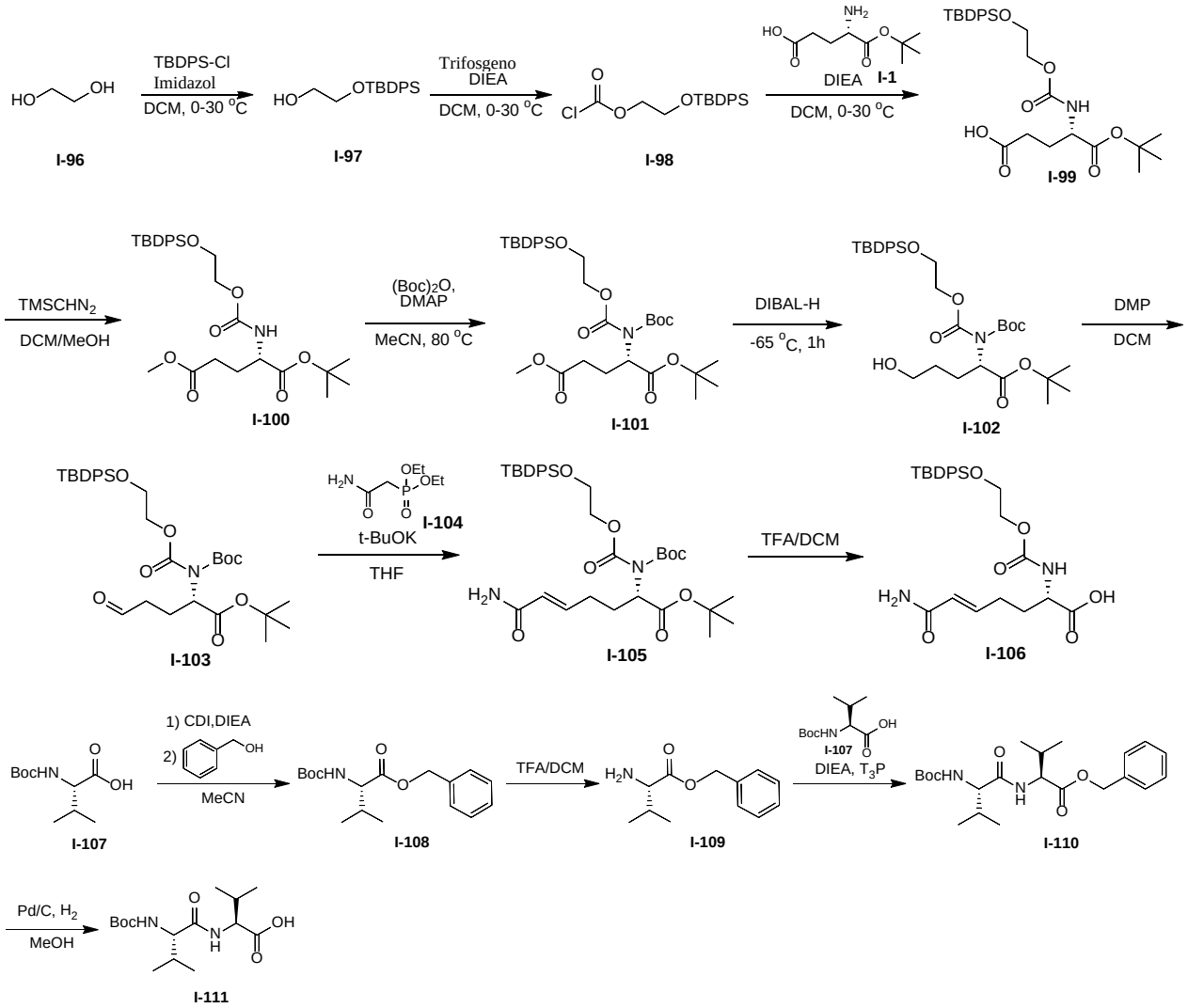
[00339] A una solución de 2-((3-(7-amino-2-(((2-metoxietoxi)carbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de (S,E)-terc-butilo (0,08 g, 134 µmoles) en DCM (2 mL) se le añadió TFA (924 mg, 8,10 mmoles) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 10 ºC durante 3 horas y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar el producto deseado (1-((1-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-amino-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de (S,E)-2-metoxietilo (**Compuesto 43**) (0,05 g, 67% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 497,1 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,10-11,80 (m, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,28-8,23 (m, 1H), 7,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,55-7,45 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,18-7,11 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,62-6,50 (m, 1H), 6,36 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,21-4,14 (m, 1H), 4,11-4,01 (m, 2H), 3,54-3,44 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,26-2,09 (m, 2H), 1,89-1,78 (m, 1H), 1,74-1,62 (m, 1H).

[00340] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 6** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
44		LCMS m/z 453,2 $(M+1)^+$
45		LCMS m/z 481,3 $(M+1)^+$
46		LCMS m/z 557,4 $(M+1)^+$
47		LCMS m/z 623,2 $(M+1)^+$
48		LCMS m/z 567,2 $(M+1)^+$
49		LCMS m/z 467,1 $(M+1)^+$
50		LCMS m/z 499,1 $(M+1)^+$
51		LCMS m/z 531,0 $(M+1)^+$
52		LCMS m/z 617,3 $(M+1)^+$

53		LCMS m/z 517,0 $(M+1)^+$
54		LCMS m/z 515,2 $(M+1)^+$
55		LCMS m/z 515,2 $(M+1)^+$

La síntesis de los intermedios I-106 y I-111:



[00341] A una solución de etilenglicol (100 g, 1,61 moles) e imidazol (219 g, 3,22 moles) en DCM (2 L) se le añadió gota a gota TBDPSCl (354 g, 1,29 moles) a 0 ºC. La mezcla se agitó a

30 ºC durante 2 h bajo atmósfera de N_2. La mezcla se vertió en H_2O (1 L) y se extrajo con DCM (1 L × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 2-((terc-butildifenilsilil)oxi)etanol (**I-97**) (117 g, 389 mmoles) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,73-7,68 (m, 4H), 7,49-7,39 (m, 6H), 3,82-3,77 (m, 2H), 3,74-3,68 (m, 2H), 1,10 (s, 9H).

[00342] A una solución de 2-((terc-butildifenilsilil)oxi)etanol (117 g, 389 mmoles) y DIEA (69,8 mL) en DCM seco (1000 mL) se le añadió trifosgeno (57,8 g, 195 mmoles) en porciones a 0 ºC. La mezcla se agitó a 30 ºC durante 1 h. Se utilizó carbonohidrocloruro de 2-((terc-butildifenilsilil)oxi)etilo (**I-98**) en forma de una solución incolora en DCM (1000 mL) en la siguiente etapa sin tratamiento adicional.

[00343] A una mezcla de ácido (S)-4-amino-5-(terc-butoxi)-5-oxopentanoico (87,1 g, 428 mmoles) y DIEA (23,3 mL) en DCM seco (500 mL) se le añadió gota a gota una solución de carbonohidrocloruro de 2-((terc-butildifenilsilil)oxi)etilo (~389 mmoles) en DCM (1000 mL) a 0 ºC a lo largo de 1 h. La mezcla de reacción se agitó a 30 ºC durante 2 h bajo atmósfera de N_2. La mezcla se vertió en agua helada (1 L). El resultante se ajustó a pH~3 by HCl (1M), y se extrajo con EtOAc (1 L × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar ácido (S)-10-(terc-butoxicarbonil)-2,2-dimetil-8-oxo-3,3-difenil-4,7-dioxa-9-aza-3-silatridecan-13-oico (**I-99**) (110 g, 162 mmoles) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 552,1 $(M+23)^+$.

[00344] A una solución de ácido (S)-10-(terc-butoxicarbonil)-2,2-dimetil-8-oxo-3,3-difenil-4,7-dioxa-9-aza-3-silatridecan-13-oico (110 g, 162 mmoles) en DCM (500 mL)/MeOH (500 mL) se le añadió $TMSCHN_2$ (2 M, 243 mL) a 0 ºC a lo largo de 0,5 h. La mezcla se agitó a 30 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar 2-(((2-((terc-butildifenilsilil)oxi)etoxi)carbonil)amino) pentanodioato de (S)-1-terc-butilo y 5-metilo (**I-100**) (100 g) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS m/z 566,4 $(M+23)^+$.

[00345] A una solución de 2-(((2-((terc-butildifenilsilil)oxi)etoxi) carbonil)amino)pentanodioato de (S)-1-terc-butilo y 5-metilo (100 g, 184 mmoles) y DMAP (112 g, 920 mmoles) en MeCN (1 L) se le añadió gota a gota $(Boc)_2O$ (169 mL, 736 mmoles) a 80 ºC a lo largo de 0,5 h. La mezcla se agitó a 80 ºC durante 16 h. La solución resultante se concentró, se diluyó con EtOAc (1 L) y a continuación se vertió en H_2O (1 L). El resultante se extrajo con EtOAc (1 L × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar (2S)-O1-terc-butil-O5-metil-2-[terc-

butoxicarbonil-[2-[terc-butil(difenil)silil]oxietoxicarbonil]amino]pentanodioato (**I-101**) (51 g, 53,9 mmoles) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS m/z 666,3 $(M+23)^+$.

[00346] A una solución de (2S)-O1-terc-butil-O5-metil-2-[terc-butoxicarbonil-[2-[terc-butilo (difenil)silil]oxietoxicarbonil]amino]pentanodioato (41 g, 63,7 mmoles) en THF (500 mL) se le añadió gota a gota DIBAL-H (1 M, 382 mL) a -65 ºC a lo largo de 0,5 h. La mezcla se agitó a -65 ºC durante 1 h bajo atmósfera de N_2. La reacción se sofocó con EtOAc (500 mL) a -65 ºC. La mezcla se vertió en tartrato de sodio y potasio saturado (1 L) a 0 ºC y se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La solución resultante se extrajo con EtOAc (1 L × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar (2S)-terc-butil-2-[terc-butoxicarbonil-[2-[terc-butil(difenil)silil]oxietoxicarbonil]amino]-5-hidroxi-pentanoato (**I-102**) (15 g, 14,6 mmoles) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS m/z 638,1 $(M+23)^+$.

[00347] A una solución de (2S)-terc-butil-2-[terc-butoxicarbonil-[2-[terc-butil(difenil)silil] oxietoxicarbonil]amino]-5-hidroxi-pentanoato (15 g, 14,6 mmoles) en DCM seco (200 mL) se le añadió DMP (12,4 g, 29,2 mmoles) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 30 ºC durante 2 h. La suspensión resultante se filtró a través de un lecho de celite. El producto filtrado se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar (2S)-terc-butil-2-[terc-butoxicarbonil-[2-[terc-butil(difenil)silil]oxietoxicarbonil]amino]-5-oxo-pentanoato (**I-103**) (9,7 g, 10,8 mmoles) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS m/z 636,3 $(M+23)^+$.

[00348] A una solución de (2-amino-2-oxoetil)fosfonato de dietilo (**I-104**) (4,77 g, 24,4 mmoles) en THF (250 mL) se le añadió t-BuOK (2,74 g, 24,4 mmoles) a -10 ºC. La mezcla de reacción se agitó a -10 ºC durante 0,5 h. A continuación se añadió gota a gota una solución de (2S)-terc-butil-2-[terc-butoxicarbonil-[2-[terc-butil(difenil)silil]oxietoxicarbonil]amino]-5-oxo-pentanoato (**I-103**) (15 g, 12,2 mmoles) en THF (50 mL) a la mezcla de reacción a -10 ºC a lo largo de 1 h. El resultante se agitó a -10 ºC durante otra hora. La mezcla se vertió en H_2O (500 mL) y se extrajo con EtOAc (500 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar (E,2S)-terc-butil-7-amino-2-[terc-butoxicarbonil-[2-[terc-butil(difenil)silil] oxietoxicarbonil]amino]-7-oxo-hept-5-enoato (**I-105**) (5,60 g, 8,55 mmoles) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS m/z 677,4 $(M+23)^+$.

[00349] A una solución de (E,2S)-terc-butil-7-amino-2-[terc-butoxicarbonil-[2-[terc-butilo (difenil)silil]oxietoxicarbonil]amino]-7-oxo-hept-5-enoato (9,6 g, 14,7 mmoles) en DCM (120

mL) se le añadió TFA (405 mmoles, 30 mL). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 mL) y se ajustó a pH~3 con $NaHCO_3$ saturado. El resultante se extrajo con EtOAc (300 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar ácido (S,E)-10-(5-amino-5-oxopent-3-en-1-il)-2,2-dimetil-8-oxo-3,3-difenil-4,7-dioxa-9-aza-3-silaundecan-11-oico (**I-106**) (1,6 g, 2,95 mmoles) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS m/z 499,2 $(M+1)^+$.

[00350] A una solución de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoico (**I-107**) (3 g, 13,8 mmoles) en MeCN (5 mL) se le añadieron CDI (4,48 g, 27,6 mmoles) y DIEA (5,35 g, 41,4 mmoles, 7,23 mL) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 1 h. A continuación se añadió fenilmetanol (2,24 g, 20,7 mmoles, 2,15 mL) a la reacción anterior. La mezcla se agitó a 25 ºC durante otras 2 h. La solución resultante se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se diluyó con EtOAc (300 mL) y se lavó con H_2O (200 mL). La fase orgánica se concentró y purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato de (S)-bencilo (**I-108**) (3,8 g, 12,2 mmoles) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS m/z 330,1 $(M+23)^+$.

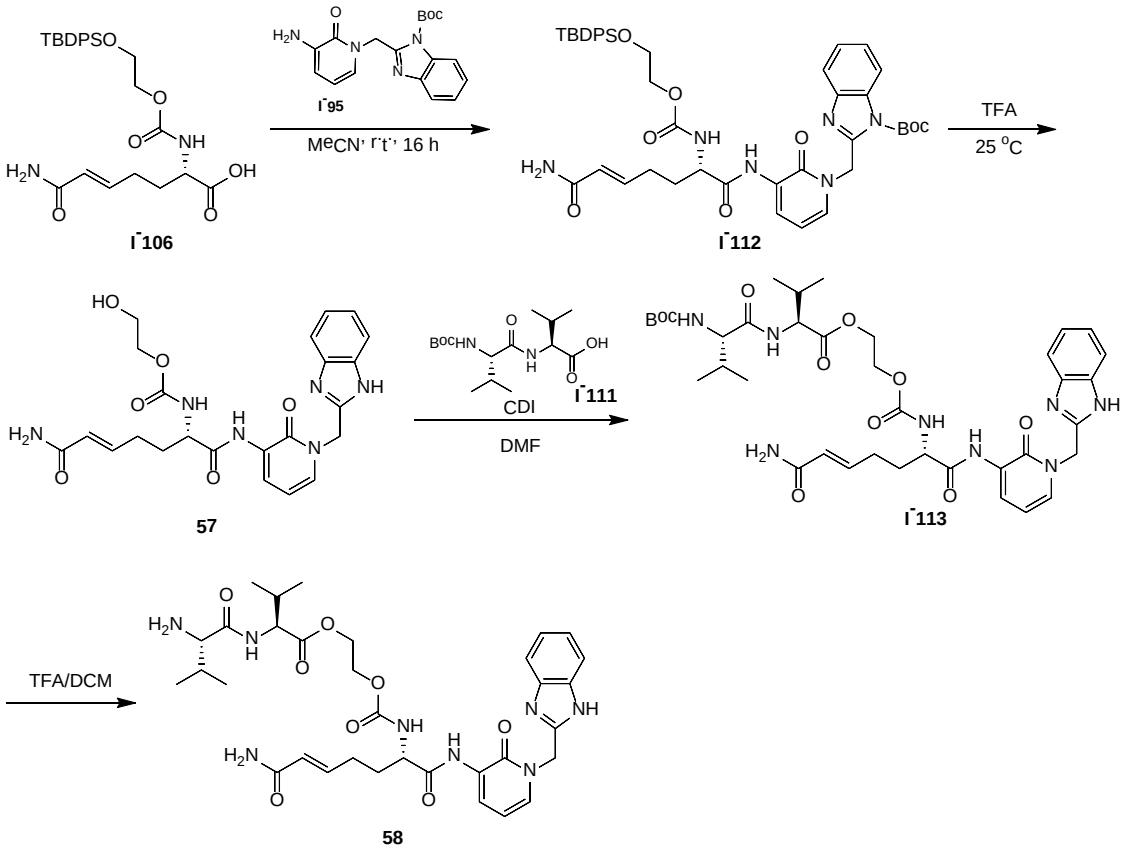
[00351] A una solución de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato de (S)-bencilo (3,8 g, 12,4 mmoles) en DCM (30 mL) se le añadió TFA (15 mL). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se diluyó con H_2O (100 mL) y se ajustó a pH~8 mediante $NaHCO_3$ saturado. El resultante se extrajo con EtOAc (100 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-bencilo (**I-109**) (3,00 g) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS m/z 208,1 $(M+1)^+$.

[00352] A una solución de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoico (3,77 g, 17,4 mmoles) en MeCN (50 mL) se le añadieron T_3P (18,4 g, 29,0 mmoles, 17,2 mL) y DIEA (5,61 g, 43,4 mmoles, 7,58 mL) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 0,5 h. A continuación se añadió 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-bencilo (3 g, 14,5 mmoles) a la mezcla de reacción y se agitó a 25 ºC durante otras 18 h. La reacción se concentró, se extrajo con EtOAc (100 mL) y se lavó con agua (100 mL). La fase orgánica se concentró y purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanamido)-3-metilbutanoato de (S)-bencilo (**I-110**) (1,5 g, 3,65 mmoles) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS m/z 407,2 $(M+1)^+$.

[00353] A una solución de (S)-bencilo 2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanamido)-3-metilbutanoato de bencilo (1,50 g, 3,69 mmoles) en MeOH (30 mL) se le añadió $Pd(OH)_2$ (518 mg). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 16 h bajo H_2 (1,03 bar). La

suspensión resultante se filtró a través de un lecho de celite. El producto filtrado se concentró para proporcionar ácido (S)-2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanamido)-3-metilbutanoico (**I-111**) (1,00 g, 3,16 mmoles) en forma de un sólido de color blanco. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,14 (dd, J = 8,0, 5,6 Hz, 1H), 3,85 (dd, J = 8,8, 7,2 Hz, 1H), 2,11-2,00 (m, 1H), 1,99-1,88 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 0,95-0,78 (m, 12H).

Ejemplo 6:



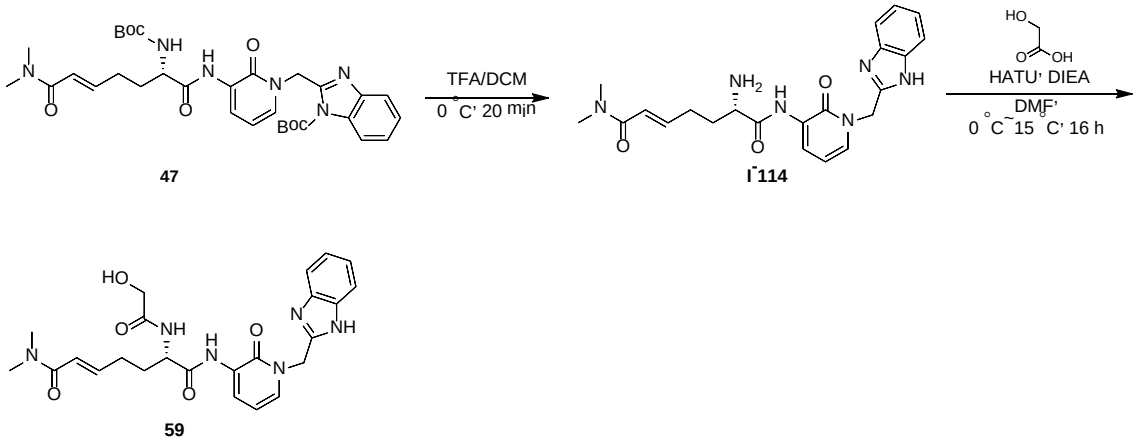
[00354] A una solución de ácido (S,E)-10-(5-amino-5-oxopent-3-en-1-il)-2,2-dimetil-8-oxo-3,3-difenil-4,7-dioxa-9-aza-3-silaundecan-11-oico (600 mg, 1,03 mmoles) y 2-((3-amino-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (423 mg, 1,24 mmoles) en MeCN (1 mL) se le añadieron HATU (787 mg, 2,07 mmoles) y DIEA (401 mg, 3,10 mmoles) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 18 h. La solución resultante se vertió en H_2O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 2-((3-(10-(5-amino-5-oxopent-3-en-1-il)-2,2-dimetil-8-oxo-3,3-difenil-4,7-dioxa-9-aza-3-silaundecanamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de (S,E)-terc-butilo (**I-112**) (1 g) en forma de un sólido de color pardo. LCMS m/z 821,1 $(M+1)^+$.

[00355] El 2-((3-(10-(5-amino-5-oxopent-3-en-1-il)-2,2-dimetil-8-oxo-3,3-difenil-4,7-dioxa-9-aza-3-silaundecanamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de (S,E)-terc-butilo (900 mg, 1,10 mmoles) se añadió a TFA (18 mL). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 2 h. La mezcla se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se diluyó con H_2O (10 mL) y se ajustó a pH~8 mediante $NaHCO_3$ saturado. El resultante se liofilizó para proporcionar un residuo que se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar (1-((1-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-amino-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de (S,E)-2-hidroxietilo (**Compuesto 57**) (250 mg) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 483,2 $(M+1)^+$.

[00356] A una solución de ácido (S)-2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanamido)-3-metilbutanoico (**I-111**) (197 mg, 622 μmoles) en DMF (2 mL) se le añadieron CDI (101 mg, 622 μmoles) y DMAP (75,9 mg, 622 μmoles). La mezcla se agitó a 10 °C durante 1 h. A continuación se añadió (1-((1-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-amino-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de (S,E)-2-hidroxietilo (**Compuesto 57**) (150 mg, 311 μmoles) a la mezcla de reacción anterior y el resultante se agitó a 60 ºC durante 72 h. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. para proporcionar 2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanamido)-3-metilbutanoato de (S)-2-((((S,E)-1-((1-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-amino-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamoil)oxi)etilo (**I-113**) (50 mg) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 781,4 $(M+1)^+$.

[00357] A una solución de 2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanamido)-3-metilbutanoato de (S)-2-((((S,E)-1-((1-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-amino-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamoil)oxi)etilo (80 mg, 102 μmoles) en DCM (3 mL) se le añadió TFA (4,62 g, 40,5 mmoles, 3 mL). La mezcla de reacción se agitó a 15 ºC durante 1 h. La solución resultante se concentró para proporcionar un residuo y se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar 2-((S)-2-amino-3-metilbutanamido)-3-metilbutanoato de (S)-2-((((S,E)-1-((1-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-amino-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamoil)oxi)etilo (**Compuesto 58**) (33,8 mg) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 681,3 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,29 (s, 1H), 8,31-8,22 (m, 2H), 8,16 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 5,6, 3,2 Hz, 2H), 7,32 (br s, 1H), 7,17-7,09 (m, 2H), 6,87 (br s, 1H), 6,63-6,52 (m, 1H), 6,35 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,83 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,33-4,09 (m, 6H), 3,19-3,13 (m, 1H), 2,23-2,10 (m, 2H), 2,10-1,99 (m, 1H), 1,94-1,76 (m, 2H), 1,75-1,61 (m, 1H), 0,73-0,93 (m, 12H).

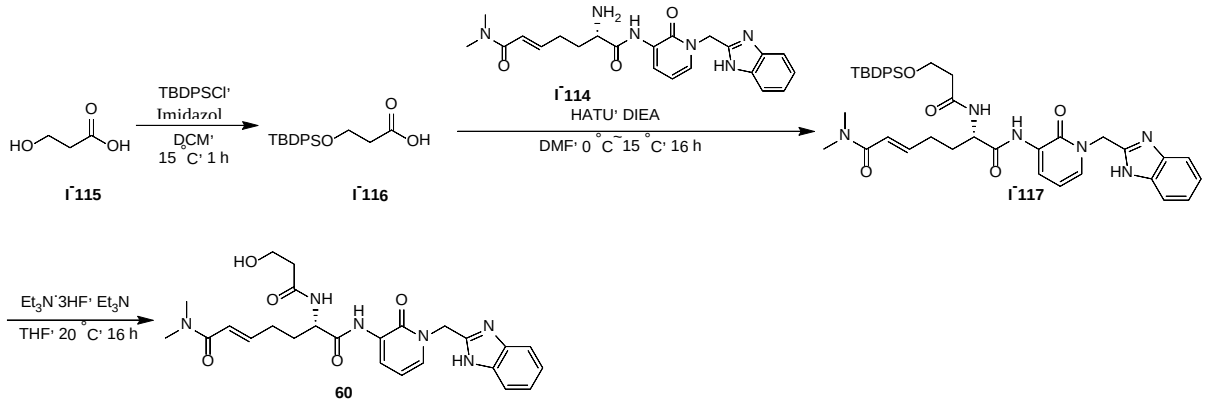
Ejemplo 7:



[00358] A una mezcla de 2-[[3-[[(E,2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-7-(dimetilamino)-7-oxo-hept-5-enoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metil]benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (0,3 g, 482 μmoles) en DCM (3 mL) se le añadió TFA (1,54 g, 13,5 mmoles, 1 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min. La mezcla se concentró a temperatura ambiente para proporcionar (E,6S)-6-amino-N'-[1-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-2-oxo-3-piridil]-N,N-dimetil-hept-2-enodiamida (**I-114**) (0,25 g, sal de TFA) en forma de un aceite de color pardo claro. LCMS m/z 423,3 $(M+1)^+$.

[00359] A una mezcla de ácido 2-hidroxiacético (32,4 mg, 426 μmoles, 25,9 μL) y (E,6S)-6-amino-N'-[1-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-2-oxo-3-piridil]-N,N-dimetil-hept-2-enodiamida (0,12 g, 284 μmoles) en DMF (2 mL) se le añadieron HATU (162 mg, 426 μmoles) y DIEA (73,4 mg, 568 μmoles, 99,0 μL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 16 h. La mezcla de reacción (combinada a menor escala) se diluyó con EtOAc (20 mL), se lavó con agua (10 mL), y salmuera (10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar (S,E)-N7-(1-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(2-hidroxiacetamido)-N1,N1-dimetilhept-2-enodiamida (**Compuesto 59**) (28 mg, 20% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 481,1 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,40 (s, 1H), 8,29 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,73-7,68 (m, 2H), 7,62 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 2H), 6,63-6,54 (m, 1H), 6,44 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,37-6,34 (m, 1H), 6,39-6,31 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,53 (m, 1H), 3,96-3,80 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,19 (m, 2H), 1,92-1,79 (m, 2H), 1,25 (t, J = 5,9 Hz, 1H).

Ejemplo 8:



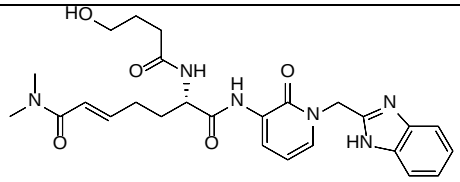
[00360] A una mezcla de ácido 3-hidroxipropanoico (1 g, 11,1 mmoles) y TBDPSCl (3,66 g, 13,32 mmoles, 3 mL) en DCM (30 mL) se le añadió imidazol (1,51 g, 22,2 mmoles). La mezcla se agitó a 15 °C durante 1 h. La mezcla se lavó con salmuera (15 mL × 2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar ácido 3-[terc-butil(difenil)silil]oxipropanoico (**I-116**) (1,5 g) en forma de un sólido de color blanco. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,72-7,65 (m, 4H), 7,46-7,37 (m, 6H), 4,00-3,92 (m, 2H), 2,62 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,13-1,04 (m, 9H).

[00361] A una solución de (E,6S)-6-amino-N'-[1-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-2-oxo-3-piridil]-N,N-dimetil-hept-2-enodiamida (0,15 g, 279,59 μmoles, sal de TFA) y ácido 3-[terc-butil(difenil)silil]oxipropanoico (184 mg, 559 μmoles) en DMF (3 mL) se le añadieron HATU (127,57 mg, 336 μmoles) y DIEA (72,3 mg, 559 μmoles, 97,4 μL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL × 3), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. para proporcionar (E,6S)-N'-[1-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-2-oxo-3-piridil]-6-[3-[terc-butil(difenil)silil]oxipropanoilamino]-N,N-dimetil-hept-2-enodiamida (**I-117**) (0,07 g) en forma de un sólido de color blanco.

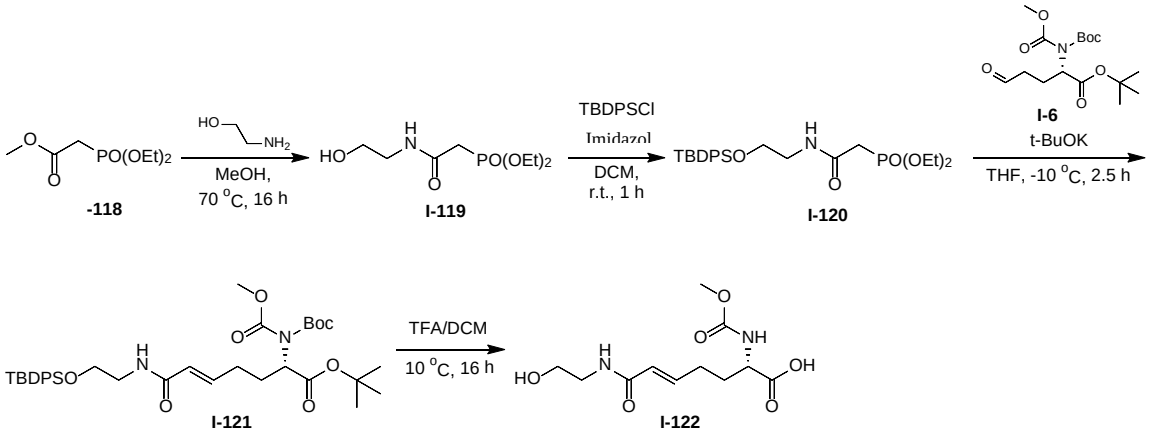
[00362] A una mezcla de (E,6S)-N'-[1-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-2-oxo-3-piridil]-6-[3-[terc-butil(difenil)silil]oxipropanoilamino]-N,N-dimetil-hept-2-enodiamida (0,07 g, 95,5 μmoles) en THF (5 mL) se le añadieron $Et_3N.3HF$ (92,3 mg, 573 μmoles) y Et_3N (29,0 mg, 287 μmoles, 39 μL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 16 h. La mezcla de reacción (combinada a menor escala) se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar (E,6S)-N'-[1-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-2-oxo-3-piridil]-6-(3-hidroxipropanoilamino)-N,N-dimetil-hept-2-enodiamida (**Compuesto 60**) (13,5 mg, 28% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 495,2 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,47 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,34 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,15 (s, 2H), 6,65-6,55 (m, 1H), 6,41-6,32 (m, 2H),

5,39 (s, 2H), 4,60 (s, 1H), 4,45-4,34 (m, 1H), 3,62 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,40-2,15 (m, 4H), 1,97-1,84 (m, 1H), 1,79-1,64 (m, 1H).

[00363] El siguiente intermedio se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para el **Ejemplo 8** utilizando los reactivos apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
61		LCMS m/z 509,2 $(M+1)^+$

La síntesis del intermedio I-122:



[00364] A una solución de 2-(dietoxifosforil)acetato de metilo (5,00 g, 23,8 mmoles) en MeOH (10 mL) se le añadió 2-aminoetanol (2,91 g, 47,6 mmoles). La mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h. La solución resultante se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar (2-((2-hidroxietil)amino)-2-oxoetil)fosfonato de dietilo (**I-119**) (4,2 g) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 240,1 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,22 (br.s, 1H), 4,19-4,12 (m, 4H), 3,71-3,70 (m, 3H), 3,44-3,41 (m, 2H), 2,89 (d, *J* = 20,8Hz, 2H), 1,36-1,33 (m, 6H).

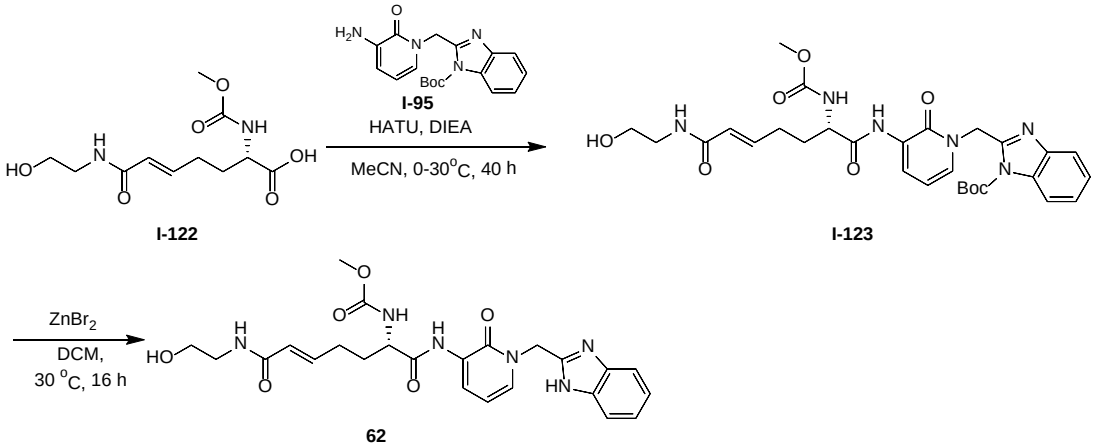
[00365] A una mezcla de (2-((2-hidroxietil)amino)-2-oxoetil)fosfonato de dietilo (2,7 g, 11,3 mmoles) e imidazol (1,54 g, 22,6 mmoles) en DCM (30 mL) se le añadió TBDPSCl (3,72 g, 13,5 mmoles). Después de agitar a 15 °C durante 1 h, la mezcla se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con DCM (30 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar (2-((2-((terc-butildifenilsilil) oxi)etil)amino)-2-oxoetil) fosfonato de dietilo (**I-120**) (4,2 g) en forma de un aceite de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,79-7,58 (m, 4H), 7,57-7,34 (m,

6H), 6,89 (s, 1H), 4,28-4,04 (m, 4H), 3,85-3,64 (m, 2H), 3,56-3,34 (m 2H), 2,92-2,72 (m, 2H), 1,33 (t, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,08 (s, 9H).

[00366] A una solución de (2-((2-((terc-butildifenilsilil)oxi)etil)amino)-2-oxoetil) fosfonato de dietilo (3,1 g, 6,49 mmoles) en THF (45 mL) se le añadió t-BuOK (874 mg, 7,79 mmoles) a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 0,5 h. Se añadió gota a gota una solución de (S)-terc-butil-2-[terc-butoxicarbonil(metoxicarbonil)amino]-5-oxo-pentanoato (2,24 g, 6,49 mmoles) en THF (15 mL) a la mezcla de reacción anterior. Después de agitar a -10 °C durante 2 h bajo atmósfera de N_2. la mezcla se vertió en H_2O (100 mL). El resultante se extrajo con EtOAc (100 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar (S,E)-2-[terc-butoxicarbonil(metoxicarbonil)amino]-7-[2-[terc-butil(difenil)silil]oxietilamino]-7-oxo-hept-5-enoato (**I-121**) (1,7 g) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 569,3 $(M-99)^+$. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,69-7,61 (m, 4H), 7,47-7,35 (m, 6H), 6,82-6,72 (m, 1H), 5,79-5,69 (m, 2H), 5,11-5,01 (m, 1H), 4,87-4,79 (m, 1H), 4,28-4,17 (m, 1H), 3,75-3,85 (m, 3H), 3,47 (q, *J* = 5,44 Hz, 2H), 2,31-2,16 (m, 2H), 2,02-1,86 (m, 1H), 1,80-1,67 (m, 1H), 1,41-1,55 (m, 18H), 1,08 (s, 9H).

[00367] A una solución de (S,E)-2-[terc-butoxicarbonil(metoxicarbonil)amino]-7-[2-[terc-butil(difenil)silil]oxietilamino]-7-oxo-hept-5-enoato de terc-butilo (1,7 g, 2,39 mmoles) en DCM (10 mL) se le añadió TFA (18,8 mL, 254 mmoles). Después de agitar a 10 °C durante 16 h, la mezcla se concentró para proporcionar un residuo a 10 °C. El residuo se purificó mediante HPLC ultrarrápida de fase inversa y HPLC prep. secuencialmente para proporcionar ácido (S,E)-7-((2-hidroxietil)amino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enoico (**I-122**) (130 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS m/z 275,0 $(M+1)^+$.

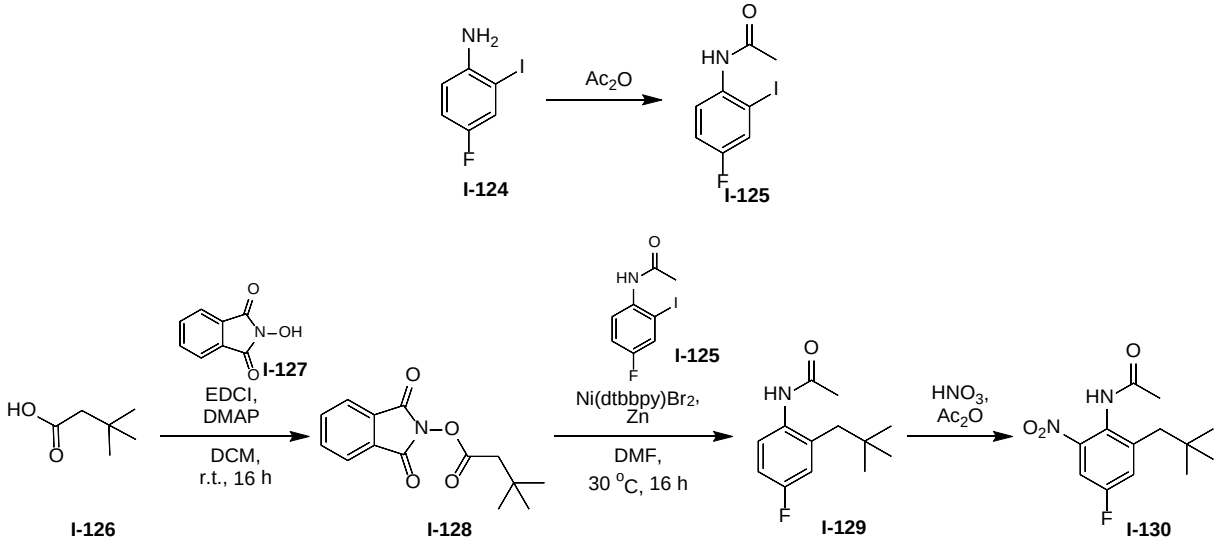
Ejemplo 9:

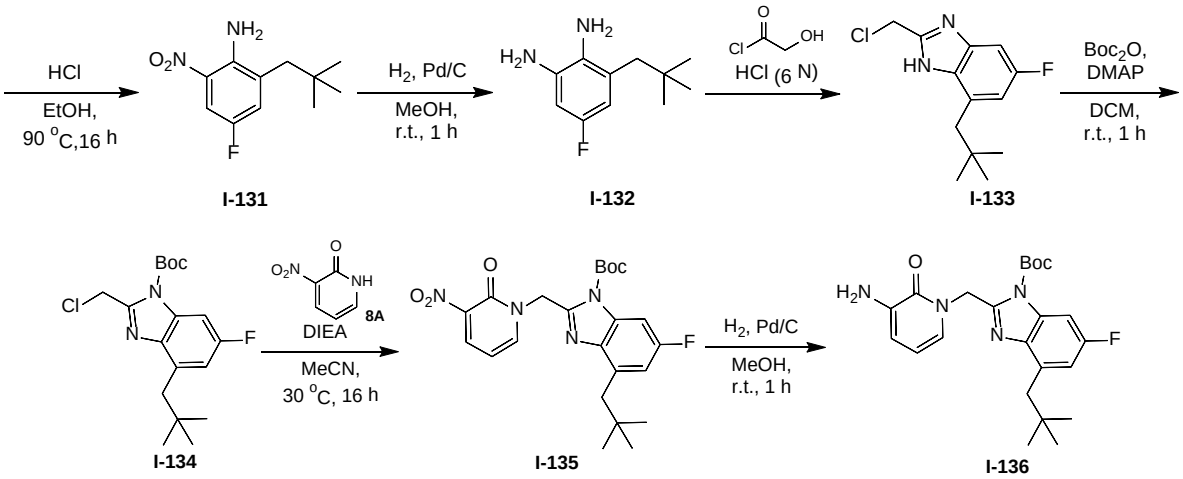


[00368] A una solución de ácido (S,E)-7-((2-hidroxietil)amino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enoico (130 mg, 469 μmoles) y 2-((3-amino-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (176 mg, 516 μmoles) en MeCN (3 mL)/DMF (1 mL) se le añadieron HATU (357 mg, 938 μmoles) y DIEA (182 mg, 1,41 mmoles) a 0 °C. Después de agitar a 30 °C durante 40 h, la mezcla se vertió en H_2O (50 mL) y el resultante se extrajo con EtOAc (50 mL × 4). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y TLC prep para proporcionar 2-((3-(7-((2-hidroxietil)amino)-2-((metoxi-carbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de (S,E)-terc-butilo (**I-123**) (50 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS m/z 597,3 $(M+1)^+$.

[00369] A una solución de 2-((3-(7-((2-hidroxietil)amino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de (S,E)-terc-butilo (38 mg, 45,9 μmoles) en DCM (3 mL) se le añadió $ZnBr_2$ (51,6 mg, 229 μmoles). Después de agitar a 30 °C durante 16 h, la mezcla se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar (1-((1-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-((2-hidroxietil)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de (S,E)-metilo (**Compuesto 62**) (10,3 mg) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 497,2 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,51 (br s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,94 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,18-7,10 (m, 2H), 6,62-6,51 (m, 1H), 6,36 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,88 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,69 (br. s, 1H), 4,22-4,12 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,15 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 2,24-2,10 (m, 2H), 1,90-1,78 (m, 1H), 1,73-1,62 (m, 1H).

Síntesis de 2-((3-amino-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-6-fluoro-4-neopentil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo:





[00370] Una mezcla de 4-fluoro-2-yodo-anilina (10 g, 42,2 mmoles) en Ac_2O (50 mL) se agitó a 15 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar N-(4-fluoro-2-yodofenil)acetamida (**I-125**) (12 g) en forma de un aceite de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12-8,08 (m, 1H), 7,50 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,13-7,02 (m, 1H), 2,23 (s, 3H).

[00371] A una solución de ácido 3,3-dimetilbutanoico (3 g, 25,8 mmoles) en DCM (20 mL) se le añadieron 2-hidroxiisoindolino-1,3-diona (4,21 g, 25,8 mmoles), DMAP (631 mg, 5,17 mmoles) y EDCI (5,45 g, 28,4 mmoles). La mezcla se agitó a 15 °C durante 16 h. La solución de reacción se concentró, se diluyó con agua (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (40 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 3,3-dimetilbutanoato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (**I-128**) (5,3 g) en forma de un sólido de color blanco. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,94-7,87 (m, 2H), 7,84-7,77 (m, 2H), 2,55 (s, 2H), 1,24-1,13 (m, 9H).

[00372] A una suspensión de 3,3-dimetilbutanoato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (7,02 g, 26,9 mmoles), N-(4-fluoro-2-yodofenil)acetamida (5 g, 17,9 mmoles) y Zn (2,34 g, 35,8 mmoles) en DMA (17 mL) se le añadió una solución de (dtbbpy)$NiBr_2$ (610 mg, 1,25 mmoles) en DMA (3 mL). La mezcla se agitó a 30 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (50 mL) y EtOAc (50 mL). La suspensión resultante se filtró y el producto filtrado se recogió. El producto filtrado se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL × 2), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante

cromatografía en columna para proporcionar N-(4-fluoro-2-neopentilfenil)acetamida (**I-129**) (4,25 g) en forma de un sólido de color blanco.

[00373] A una mezcla de N-(4-fluoro-2-neopentilfenil)acetamida (1 g, 4,48 mmoles) en Ac_2O (2 mL) se le añadió una mezcla disolvente de HNO_3 (941 mg) y Ac_2O (914 mg, 8,96 mmoles) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 15 ºC durante 7 h. La solución resultante se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ saturado (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar N-(4-fluoro-2-neopentil-6-nitrofenil)acetamida (**I-130**) (440 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

[00374] A una solución de N-(4-fluoro-2-neopentil-6-nitrofenil)acetamida (440 mg, 1,64 mmoles) en EtOH (3 mL) se le añadió HCl (12M, 6 mL). La mezcla se agitó a 90 ºC durante 16 h. El pH de la mezcla se ajustó a 7 añadiendo una solución de NaOH (1M) a 0 ºC. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 4-fluoro-2-neopentil-6-nitroanilina (**I-131**) (400 mg) en forma de un sólido de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,77 (dd, J = 8,8, 3,2 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 8,4, 3,2 Hz, 1H), 6,19 (s, 2H), 2,50 (s, 2H), 1,00 (m, 9H).

[00375] A una solución de 4-fluoro-2-neopentil-6-nitroanilina (400 mg, 1,77 mmoles) en MeOH (50 mL) se le añadió Pd/C húmedo (300 mg). La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con H_2 3 veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (1,03 bar) a 15 ºC durante 1 h. La suspensión resultante se filtró y el producto filtrado se concentró a vacío para proporcionar 5-fluoro-3-neopentilbenceno-1,2-diamina (**I-132**) (200 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 197,1 $(M+1)^+$.

[00376] Una mezcla de 5-fluoro-3-neopentilbenceno-1,2-diamina (200 mg, 1,02 mmoles) y ácido 2-cloroacético (193 mg, 2,04 mmoles) en HCl (6 M, 5 mL) se agitó a 100 ºC durante 16 h. La mezcla se ajustó a pH~9 con NH_3,H_2O y se extrajo con EtOAc (50 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL × 2), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el producto filtrado se concentró a vacío para proporcionar 2-(clorometil)-5-fluoro-7-neopentil-1H-benzo[d]imidazol (**I-133**) (260 mg) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 355,1 $(M+1)^+$.

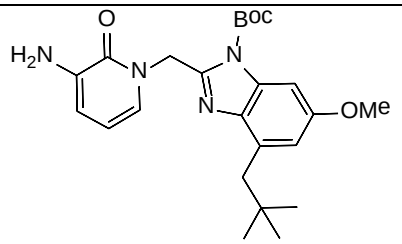
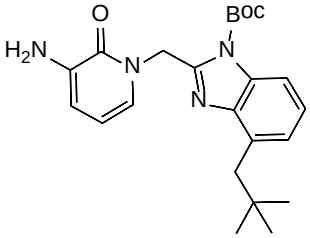
[00377] A una solución de 2-(clorometil)-5-fluoro-7-neopentil-1H-benzo[d]imidazol (260 mg, 1,02 mmoles) en DCM (10 mL) se le añadieron $(Boc)_2O$ (245 mg, 1,12 mmoles) y DMAP (137 mg, 1,12 mmoles). La mezcla se agitó a 15 ºC durante 1 hora. La solución resultante se

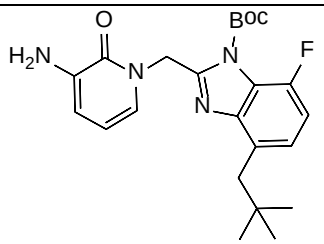
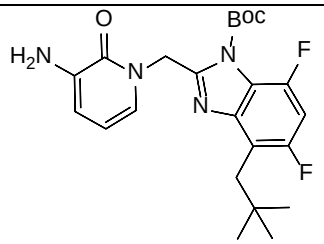
concentró a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 2-(clorometil)-6-fluoro-4-neopentil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (**I-134**) (140 mg) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 355,1 $(M+1)^+$.

[00378] A una solución de 2-(clorometil)-6-fluoro-4-neopentil-1H-benzo[d] imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (140 mg, 0,395 mmoles) y 3-nitro-1H-piridin-2-ona (82,9 mg, 0,592 mmoles) en CH_3CN (5 mL) se le añadió DIPEA (102 mg, 0,790 mmoles). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se diluyó con H_2O (50 mL), y se extrajo con EtOAc (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. para proporcionar 6-fluoro-4-neopentil-2-((3-nitro-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (**I-135**) (100 mg). LCMS m/z 459,3 $(M+1)^+$.

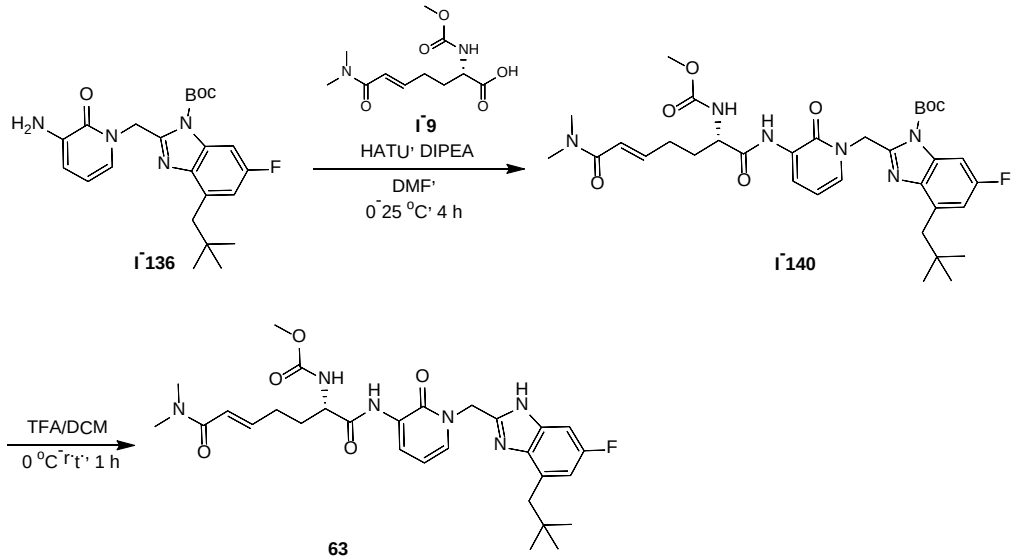
[00379] A una solución de 6-fluoro-4-neopentil-2-((3-nitro-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,218 mmoles) en MeOH (5 mL) se le añadió Pd/C húmedo (50 mg). La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con H_2 3 veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (1,03 bar) a 15 ºC durante 0,5 h. La suspensión resultante se filtró y concentró a vacío para proporcionar 2-((3-amino-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-6-fluoro-4-neopentil-1H-benzo[d]imidazol-1- carboxilato de terc-butilo (**I-136**) (90 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 429,1 $(M+1)^+$.

[00380] Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en **I-136** utilizando los reactivos apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
I-137		LCMS m/z 441,2 $(M+1)^+$
I-138		LCMS m/z 411,2 $(M+1)^+$

I-139		LCMS m/z 429,2 $(M+1)^+$
I-531		LCMS m/z 447,2 $(M+1)^+$

Ejemplo 10:

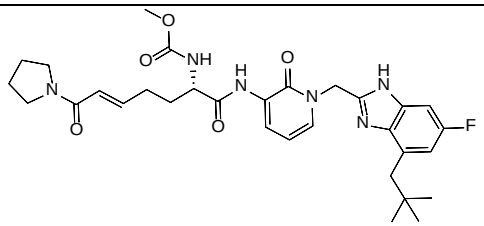
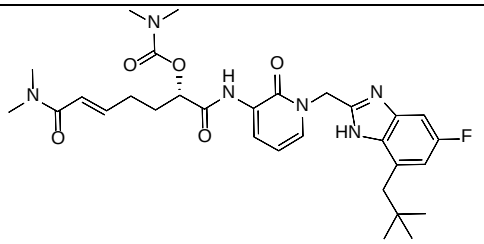
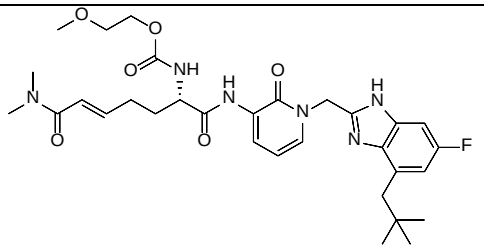
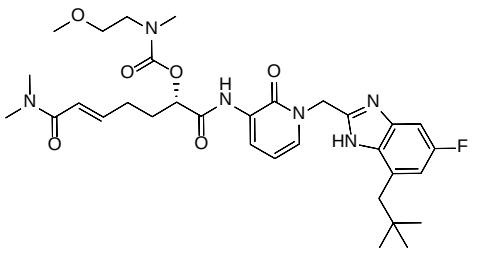


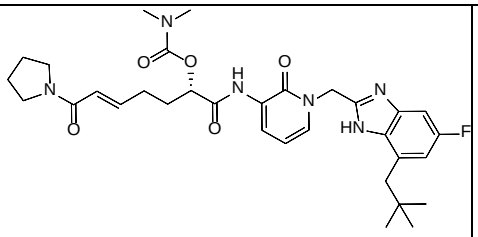
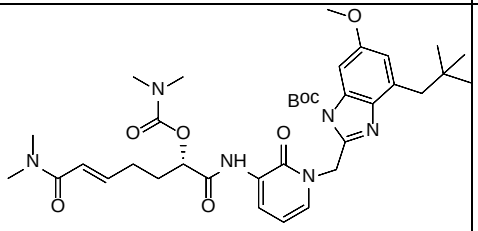
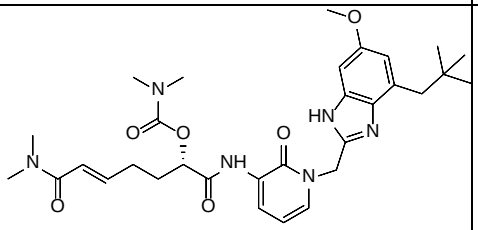
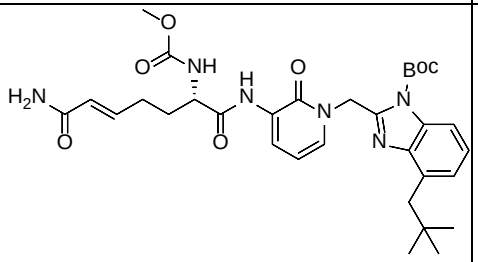
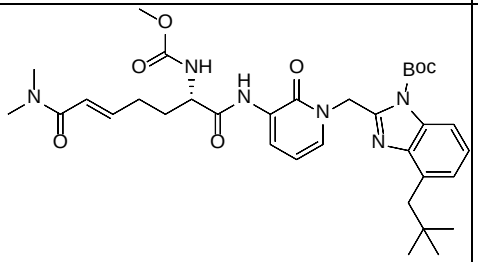
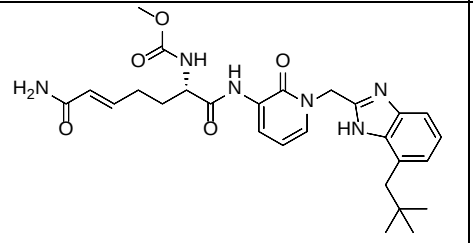
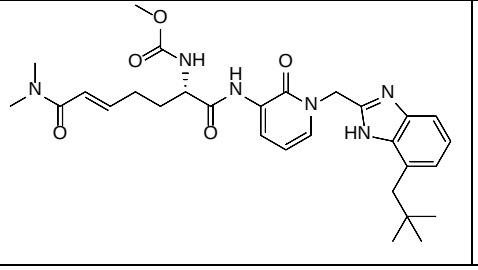
[00381] A una solución de ácido (S,E)-7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enoico (81,4 mg, 0,315 mmoles) y 2-((3-amino-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-6-fluoro-4-neopentil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (90 mg, 0,210 mmoles) en DMF (2 mL) se le añadieron HATU (160 mg, 0,420 mmoles) y DIEA (81,4 mg, 0,630 mmoles) a 0 °C. La mezcla se agitó a 30 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (50 mL), y se extrajo con EtOAc (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL × 3), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. para proporcionar 2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-6-fluoro-4-neopentil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de (S,E)-terc-butilo (**I-140**) (130 mg) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 569,2 $(M+1)^+$.

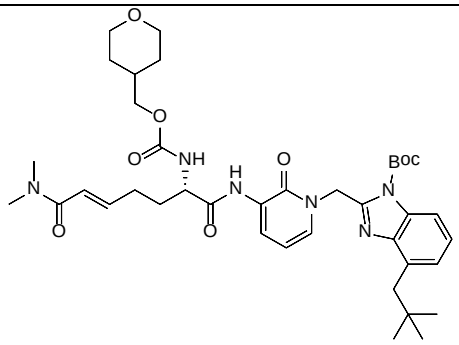
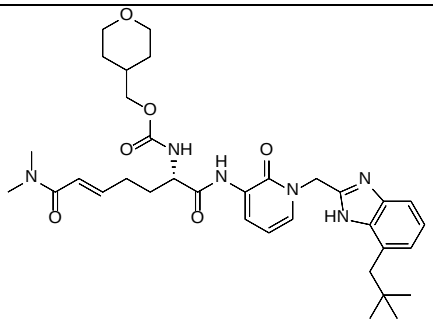
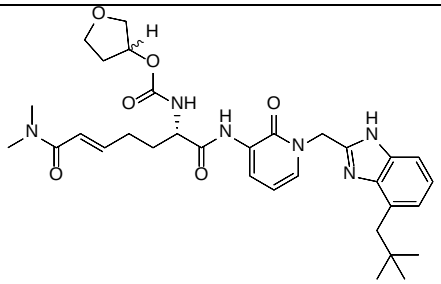
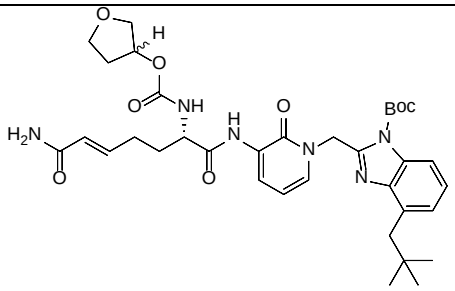
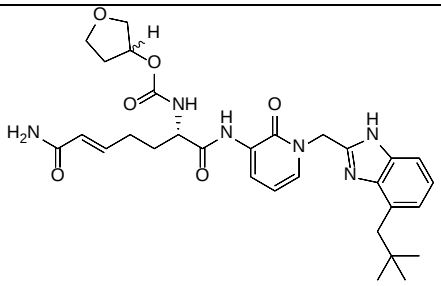
[00382] A una solución de 2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-6-fluoro-4-neopentil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato

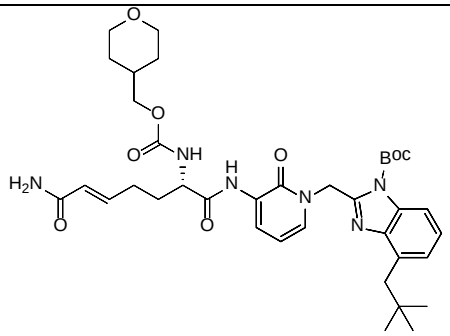
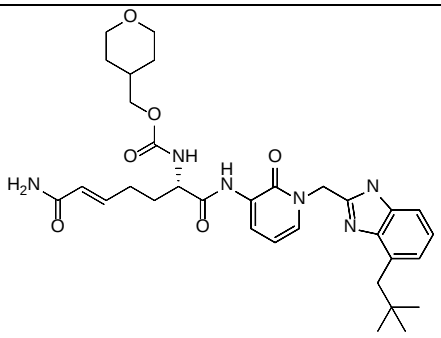
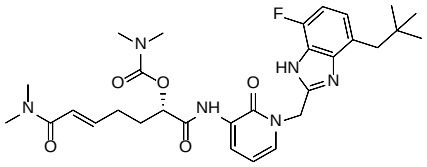
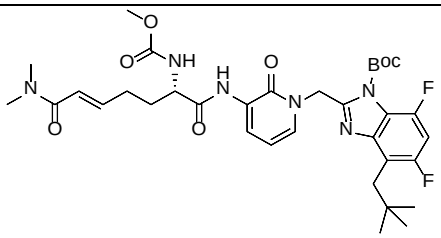
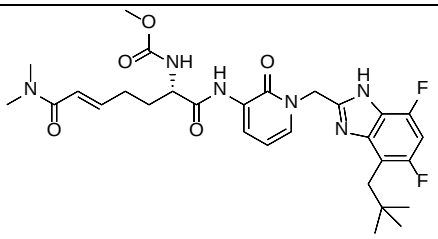
de (S,E)-terc-butilo (130 mg, 0,194 mmoles) en DCM (4 mL) se le añadió TFA (3,08 g, 27 mmoles, 2 mL) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 15 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar (7-(dimetilamino)-1-((1-((6-fluoro-4-neopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de (S,E)-metilo (**Compuesto 63**) (47,2 mg, 36% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 569,2 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,26 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,6, 1H), 7,55 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 9,2, 2,0 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 10,6, 2,0 Hz, 1H), 6,66-6,53 (m, 1H), 6,42-6,30 (m, 2H), 5,40 (s, 1H), 4,24 - 4,09 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,78 (s, 2H), 2,29-2,14 (m, 2H), 1,93-1,64 (m, 2H), 0,91 (s, 9H).

[00383] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 10** utilizando los intermedios apropiados.

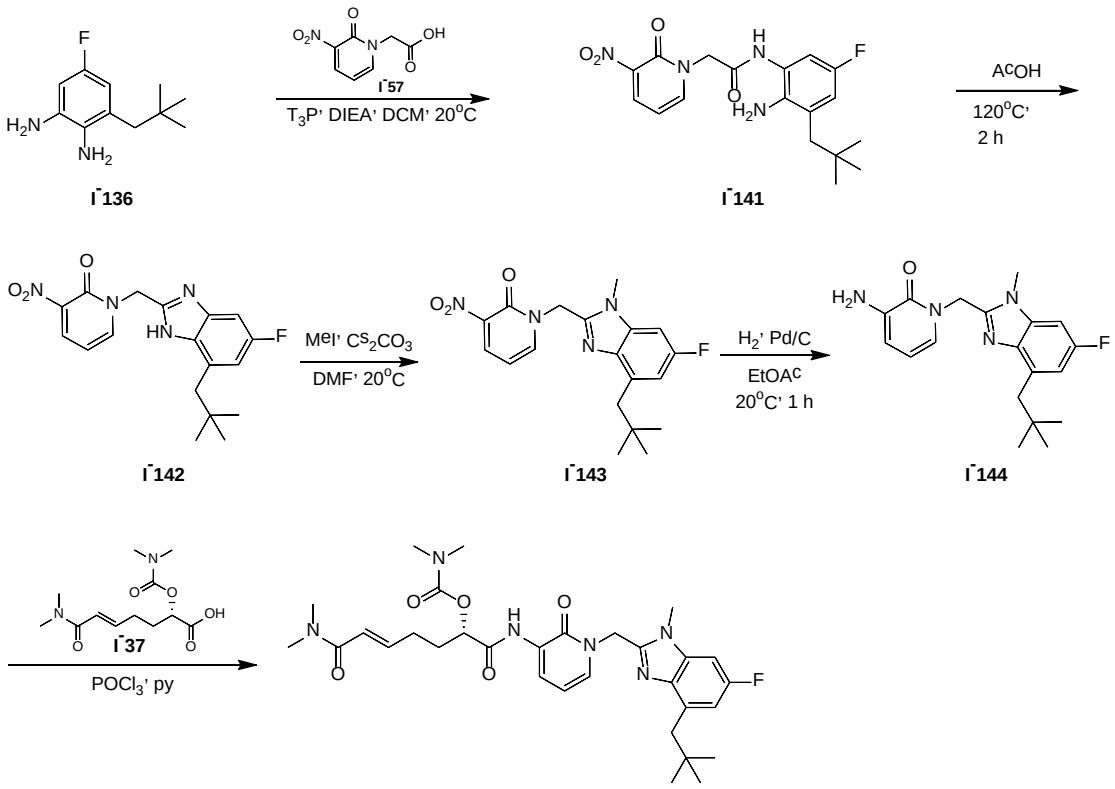
Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
64		LCMS m/z 595,2 $(M+1)^+$
65		LCMS m/z 583,3 $(M+1)^+$
66		LCMS m/z 613,2 $(M+1)^+$
67		LCMS m/z 627,3 $(M+1)^+$

68		LCMS m/z 609,3 $(M+1)^+$
69		LCMS m/z 695,3 $(M+1)^+$
70		LCMS m/z 595,4 $(M+1)^+$
71		LCMS m/z 623,4 $(M+1)^+$
72		LCMS m/z 651,5 $(M+1)^+$.
73		LCMS m/z 523,3 $(M+1)^+$
74		LCMS m/z 551,3 $(M+1)^+$.

75		LCMS m/z 735,4 $(M+1)^+$
76		LCMS m/z 635,5 $(M+1)^+$
77		LCMS m/z 607,4 $(M+1)^+$
78		LCMS m/z 679,4 $(M+1)^+$
79		LCMS m/z 579,3 $(M+1)^+$

80		LCMS m/z 707,5 $(M+1)^+$
81		LCMS m/z 607,4 $(M+1)^+$
161		LCMS m/z 507,2 $(M+1)^+$
403		LCMS m/z 687,4 $(M+1)^+$
404		LCMS m/z 587,3 $(M+1)^+$

Ejemplo 11:



[00384] A una solución de ácido 2-(3-nitro-2-*oxo*-1-piridil)acético (77,23 mg, 389,78 μmoles), 3-(2,2-dimetilpropil)-5-fluoro-benceno-1,2-diamina (85 mg, 433,09 μmoles) y DIEA (111,95 mg, 866,18 μmoles) en DCM (2 mL) se le añadió T_3P (413,40 mg) a 20°C y la reacción se agitó durante 12 h a esta temperatura. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se diluyó con NH_4Cl sat. (10 mL) y se extrajo con EtOAc (5 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL × 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el producto filtrado se concentró para proporcionar *N*-[2-amino-3-(2,2-dimetilpropil)-5-fluoro-fenil]-2-(3-nitro-2-*oxo*-1-piridil)acetamida (**I-141**) (140 mg) en forma de una goma de color pardo.

[00385] Una solución de *N*-[2-amino-3-(2,2-dimetilpropil)-5-fluoro-fenil]-2-(3-nitro-2-*oxo*-1-piridil)acetamida (140 mg, 371,96 μmoles) en AcOH (2 mL) se agitó durante 2 h a 120°C. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con sat. $NaHCO_3$ (5 mL) y a continuación se extrajo con EtOAc (5 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el residuo se concentró. El residuo se diluyó en EtOAc (2 mL) y se filtró. La torta fue 1-[[4-(2,2-dimetilpropil)-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il]metil]-3-nitro-piridin-2-ona (**I-142**) (94 mg, 262,30 μmoles, 70,52% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

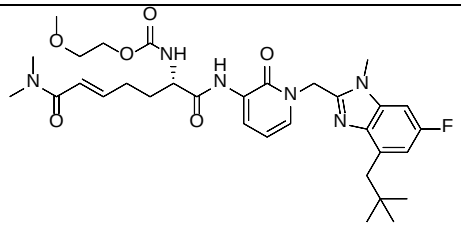
[00386] A una solución de 1-[[4-(2,2-dimetilpropil)-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il]metil]-3-nitro-piridin-2-ona (84 mg, 234,40 μmoles) y Cs_2CO_3 (152,74 mg, 468,79 μmoles) en DMF (2 mL) se le añadió MeI (66,54 mg, 468,79 μmoles) a 0°C y la reacción se agitó durante 1 h a 20°C. La mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl sat. (10 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL

× 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL × 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el producto filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante TLC prep. para proporcionar 1-[[4-(2,2-dimetilpropil)-6-fluoro-1-metil-benzimidazol-2-il]metil]-3-nitro-piridin-2-ona (**I-143**) (40 mg, 46% de rendimiento) en forma de un sólido de color naranja. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,26 (dd, J=2,1, 7,6 Hz, 1H), 8,13 (dd, J=2,1, 6,7 Hz, 1H), 6,85 - 6,71 (m, 2H), 6,28 (dd, J=6,8, 7,6 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,84 (s, 2H), 0,87 (s, 9H).

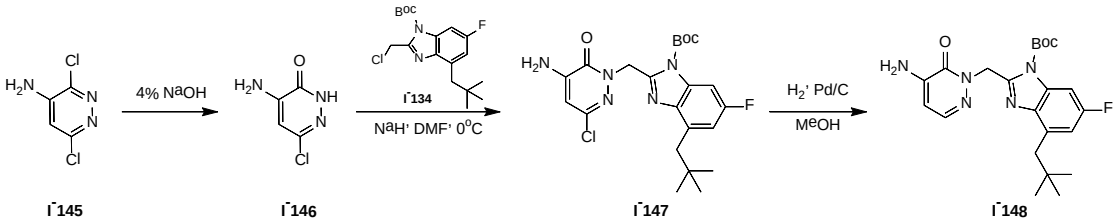
[00387] Una solución de 1-[[4-(2,2-dimetilpropil)-6-fluoro-1-metil-benzimidazol-2-il]metil]-3-nitro-piridin-2-ona (65 mg, 174,55 umoles, 1 *eq.*) en EtOAc (10 mL) se hidrogenó sobre Pd/C (10 mg) (50% de humedad) bajo atmósfera de H_2 (aproximadamente 1,03 bar) a 25 °C durante 15 min. La mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró hasta sequedad para proporcionar 3-amino-1-[[4-(2,2-dimetilpropil)-6-fluoro-1-metil-benzimidazol-2-il] metil]piridin-2-ona (**I-144**) (60 mg) en forma de una goma de color pardo, que se utilizó directamente.

[00388] A una mezcla de ácido (E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(dimetilcarbamoiloxi)-7-oxo-hept-5-enoico (65 mg, 238,71 umoles, 1,49 *eq*) y 3-amino-1-[[4-(2,2-dimetilpropil)-6-fluoro-1-metil-benzimidazol-2-il]metil]piridin-2-ona (55 mg, 160,63 umoles, 1 *eq*) en piridina (2 mL) se le añadió $POCl_3$ (30 mg, 195,66 umoles, 18,18 uL, 1,22 *eq*) a -30°C. La mezcla se agitó a esa temperatura durante 30 min. Se observó el MS deseado en LCMS. La mezcla se sofocó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc / MeOH (10 : 1, 5 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar N,N-dimetilcarbamato de [(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[[4-(2,2-dimetilpropil)-6-fluoro-1-metil-benzimidazol-2-il]metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enilo] (**Compuesto 82**) (15,2 mg, 15% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS m/z 597,3 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,32 (s, 1H), 8,21 (dd, J=1,5, 7,3 Hz, 1H), 7,51 (dd, J=1,5, 6,8 Hz, 1H), 7,28 (dd, J=2,3, 9,2 Hz, 1H), 6,78 (dd, J=2,2, 10,8 Hz, 1H), 6,69 - 6,57 (m, 1H), 6,41 - 6,30 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 5,08 (dd, J=4,6, 7,5 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,99 - 2,92 (m, 6H), 2,85 - 2,78 (m, 6H), 2,31 - 2,20 (m, 2H), 1,98 - 1,86 (m, 2H), 0,83 (s, 10H).

[00389] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 11** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
83		LCMS m/z 627,4 $(M+1)^+$

La síntesis del intermedio I-148:

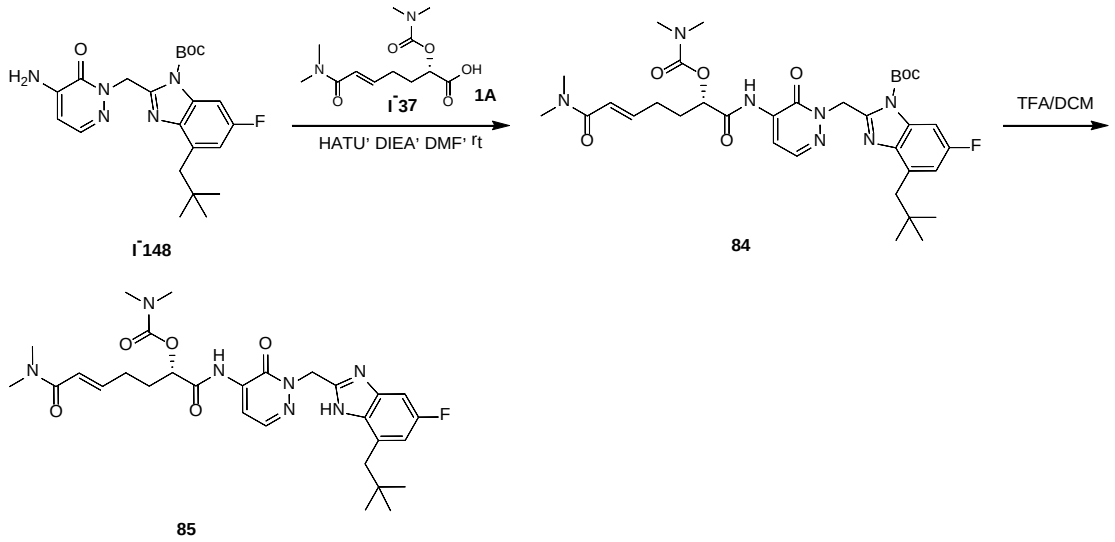


[00390] Una mezcla de 3,6-dicloropiridazin-4-amina (6 g, 36,59 mmoles, 1 *eq*) en NaOH ac. (100 mL, 4% ac.) se agitó a 100 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se sofocó mediante la adición de HCl 1N hasta pH ~ 5~6**, y** a continuación se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 mL x 1), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 5-amino-3-cloro-1H-piridazin-6-ona (**I-145**) (4,1 g) en forma de un sólido de color pardo que se utilizó para realizar la siguiente etapa sin purificación.

[00391] A una solución de 5-amino-3-cloro-1H-piridazin-6-ona (98,44 mg, 676,35 umoles, 1,2 *eq*) en DMF (3 mL) se le añadió NaH (33,81 mg, 845,44 umoles, 60% de pureza, 1,5 *eq*) a -10°C, a continuación se añadió 2-(clorometil)-4-(2,2-dimetilpropil)-6-fluoro-benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (200,00 mg, 563,63 umoles, 1 *eq*) a -10°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla de reacción se sofocó mediante la adición de NH4Cl sat. (3 mL) y se extrajo con EtOAc (2 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera sat. (5 mL x 1), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. para proporcionar 2-[(5-amino-3-cloro-6-oxo-piridazin-1-il)metil]-4-(2,2-dimetilpropil)-6-fluoro-benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (**I-147**) (0,11 g) en forma de un aceite de color amarillo.

[00392] A una solución de 2-[(5-amino-3-cloro-6-oxo-piridazin-1-il)metil]-4-(2,2-dimetilpropil)-6-fluoro-benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (**I-147**) (110,00 mg, 237,10 umoles, 1 eq) en EtOAc (5 mL) se le añadió Pd/C (0,1 g, 237,10 umoles, 10% de pureza) bajo N_2. La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (1,03 bar) a 25°C durante 1 hora. La LCMS mostró que quedaba **I-147**, de manera que la mezcla se agitó durante otras 3h bajo H_2 1,03 bar a 25°C. La mezcla de reacción se filtró y el filtro se concentró para proporcionar 2-[(5-amino-6-oxo-piridazin-1-il)metil]-4-(2,2-dimetilpropil)-6-fluoro-benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (**I-148**) (100 mg) en forma de un aceite de color amarillo que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

Ejemplo 12:

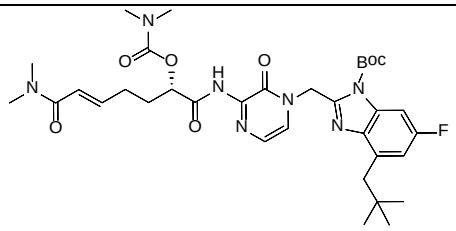
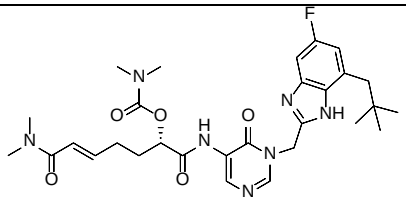


[00393] A una solución de 2-[(5-amino-6-oxo-piridazin-1-il)metil]-4-(2,2-dimetilpropil)-6-fluoro-benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (90 mg, 209,55 umoles, 1 *eq*) y ácido (E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(dimetilcarbamoiloxi)-7-oxo-hept-5-enoico (57,06 mg, 209,55 umoles, 1 *eq*) en py (3 mL) se le añadió $POCl_3$ (64,26 mg, 419,10 umoles, 38,95 uL, 2 *eq*) a -30°C. La mezcla se agitó a -30 °C durante 0,5 h. La mezcla se sofocó con 1N HCl 0,5 mL, y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. para proporcionar 2-[[5-[[(E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(dimetilcarbamoiloxi)-7-oxo-hept-5-enoil]amino]-6-oxo-piridazin-1-il]metil]-4-(2,2-dimetilpropil)-6-fluoro-benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (**Compuesto 84**) (52 mg, 36% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

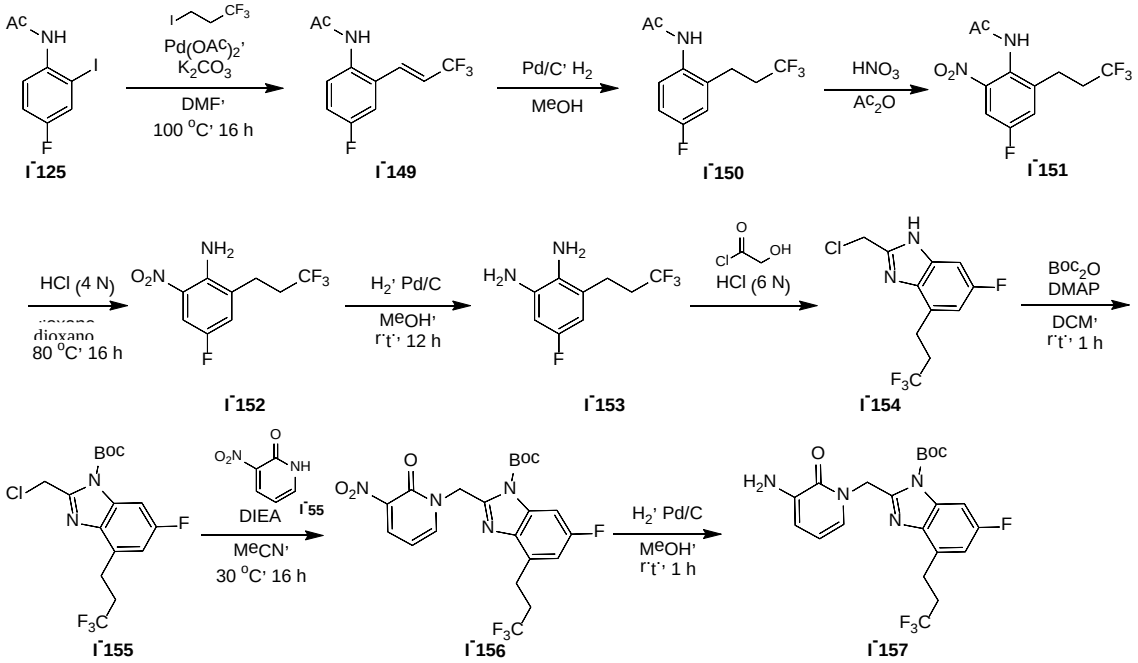
[00394] Una mezcla de 2-[[5-[[(E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(dimetilcarbamoiloxi)-7-oxo-hept-5-enoil]amino]-6-oxo-piridazin-1-il]metil]-4-(2,2-dimetilpropil)-6-fluoro-benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (48,00 mg, 70,20 umoles, 1 *eq*), TFA (320,17 mg, 2,81 mmoles, 207,90 uL, 40 *eq*) en DCM (1 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y a continuación la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h bajo atmósfera de N_2. La mezcla se concentró para proporcionar sal de TFA de N,N-dimetilcarbamato de [(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[2-[[7-(2,2-dimetilpropil)-5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il]metil]-3-oxo-piridazin-4-il]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enilo] (**Compuesto 85**) (29,3 mg, 59% de rendimiento) as un sólido de color verde claro. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,89 (s, 8 H) 1,82 - 2,00 (m, 2 H) 2,23 - 2,34 (m, 2 H) 2,51 (br s, 2 H) 2,80 (br d, J=11,03 Hz, 7 H) 2,85 - 3,00 (m, 6 H) 5,16 (dd, J=8,38, 4,19 Hz, 1 H) 5,61 (s, 2 H) 6,38 (d, J=15,21 Hz, 1 H) 6,59 - 6,68 (m, 1 H) 6,91 (br d, J=10,36 Hz, 1 H) 7,25 (br d, J=7,28 Hz, 1 H) 7,93 (d, J=4,63 Hz, 1 H) 8,02 (d, J=4,85 Hz, 1 H) 10,12 (s, 1 H).

[00395] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 12** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	**Estructura**	**Datos de LCMS**

86		LCMS m/z 584,3 $(M+1)^+$
87		LCMS m/z 584,3 $(M+1)^+$

La síntesis del intermedio I-157:



[00396] A una solución de N-(4-fluoro-2-yodo-fenil)acetamida (20,0 g, 71,7 mmoles) en DMF (20 mL) se le añadieron $Pd(OAc)_2$ (322 mg, 1,43 mmoles), K_2CO_3 (34,7 g, 251 mmoles) y 1,1,1-trifluoro-3-yodopropano (48,2 g, 215 mmoles, 25,2 mL). La mezcla se agitó a 110 °C durante 36 h bajo atmósfera de N_2. La mezcla se diluyó con agua (200 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (200 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 × 2 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para proporcionar un residuo. El residuo se trituró con (Éter de petróleo/EtOAc = 20/1, 100 mL) para proporcionar N-[4-fluoro-2-[(E)-3,3,3-trifluoroprop-1-enil]fenil]acetamida (**I-149**) (13,5 g, 57% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53 (dd, J = 8,8, 5,3 Hz, 1H), 7,24-7,16 (m, 2H), 7,14-7,07 (m, 2H), 6,16 (m, 1H), 2,23 (s, 3H).

[00397] A una solución de N-[4-fluoro-2-[(E)-3,3,3-trifluoroprop-1-enil]fenil]acetamida (13,5 g, 41,0 mmoles) en MeOH (80 mL) se le añadió Pd/C húmedo (0,1 g, 10% de pureza). La

mezcla se agitó a 15 °C durante 12 h bajo atmósfera de H_2 (1,03 bar). La suspensión resultante se filtró y el producto filtrado se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar N-[4-fluoro-2-(3,3,3-trifluoropropil)fenil]acetamida (**I-150**) (12 g) en forma de un sólido de color amarillo claro.

[00398] A una solución de N-[4-fluoro-2-(3,3,3-trifluoropropil)fenil]acetamida (5,5 g, 22,1 mmoles) en Ac_2O (15 mL) se le añadió HNO_3 (4,28 g, 44,1 mmoles, 3,06 mL, 65% de pureza) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min. La mezcla se agitó a 12 °C durante 6 h. La mezcla se diluyó con agua (40 mL) y se extrajo con EtOAc (40 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ saturado (40 mL × 2) y salmuera (60 mL) sucesivamente, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar N-[4-fluoro-2-nitro-6-(3,3,3-trifluoropropil)fenil]acetamida (**I-151**) (3,4 g, 47% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 7,5, 2,9 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,3, 2,9 Hz, 1H), 2,97-2,88 (m, 2H), 2,54-2,41 (m, 2H), 2,25 (s, 3H).

[00399] A una solución de N-[4-fluoro-2-nitro-6-(3,3,3-trifluoropropil)fenil]acetamida (2,90 g, 8,87 mmoles) en H_2O (20 mL)/dioxano (20 mL) se le añadió HCl conc. (18,4 g, 171 mmoles, 18,0 mL). La mezcla se agitó a 80 °C durante 14 h bajo atmósfera de N_2. La mezcla se diluyó con agua (60 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (60 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 mL × 2) y $NaHCO_3$ saturado (60 mL × 2) sucesivamente, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar 4-fluoro-2-nitro-6-(3,3,3-trifluoropropil)anilina (**I-152**) (2,5 g) en forma de un sólido de color pardo. El residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83 (dd, J = 8,8, 2,9 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,1, 2,9 Hz, 1H), 6,23-5,90 (m, 2H), 2,91-2,78 (m, 2H), 2,56-2,38 (m, 2H).

[00400] A una solución de 4-fluoro-2-nitro-6-(3,3,3-trifluoropropil)anilina (2,50 g, 9,91 mmoles) en MeOH (25 mL) se le añadió Pd/C (0,2 g, 10% de pureza). La mezcla se agitó a 15 °C durante 12 h bajo atmósfera de H_2 (1,03 bar). La suspensión resultante se filtró y el producto filtrado se concentró para proporcionar 5-fluoro-3-(3,3,3-trifluoropropil) benceno-1,2-diamina (**I-153**) (2,2 g) en forma de un aceite de color pardo. El residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,51-6,23 (m, 2H), 3,24 (br. s., 4H), 2,82-2,68 (m, 2H), 2,50-2,26 (m, 2H).

[00401] Una mezcla de 5-fluoro-3-(3,3,3-trifluoropropil)benceno-1,2-diamina (1,20 g, 5,40 mmoles) y ácido 2-cloroacético (612 mg, 6,48 mmoles, 729 μL) en HCl (6 M, 12 mL) se agitó a 100 °C durante 6 h. La mezcla se sofocó con $NH_3 \cdot H_2O$ (40 mL). La solución resultante se extrajo con EtOAc (50 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50

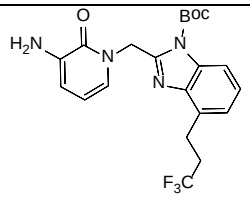
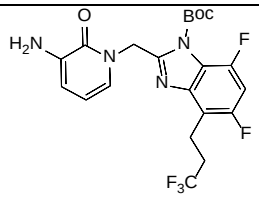
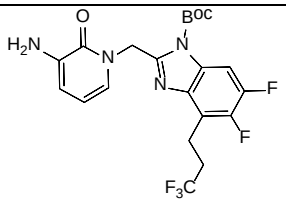
mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para proporcionar 2-(clorometil)-6-fluoro-4-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-benzimidazol (**I-154**) (1,5 g, 79% de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. El residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación. LCMS m/z 281,0 $(M+1)^+$.

[00402] A una solución de 2-(clorometil)-6-fluoro-4-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-benzimidazol (1,50 g, 4,28 mmoles) y DMAP (522 mg, 4,28 mmoles) en DCM (20 mL) se le añadió Boc_2O (933 mg, 4,28 mmoles, 982 μL) en porciones. La mezcla se agitó a 15 °C durante 1 h. La solución resultante se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice para proporcionar 2-(clorometil)-6-fluoro-4-(3,3,3-trifluoropropil)benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (**I-155**) (1,2 g, 63% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,61 (dd, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 9,9, 1,9 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,30-3,22 (m, 2H), 2,69-2,54 (m, 2H), 1,74 (s, 9H).

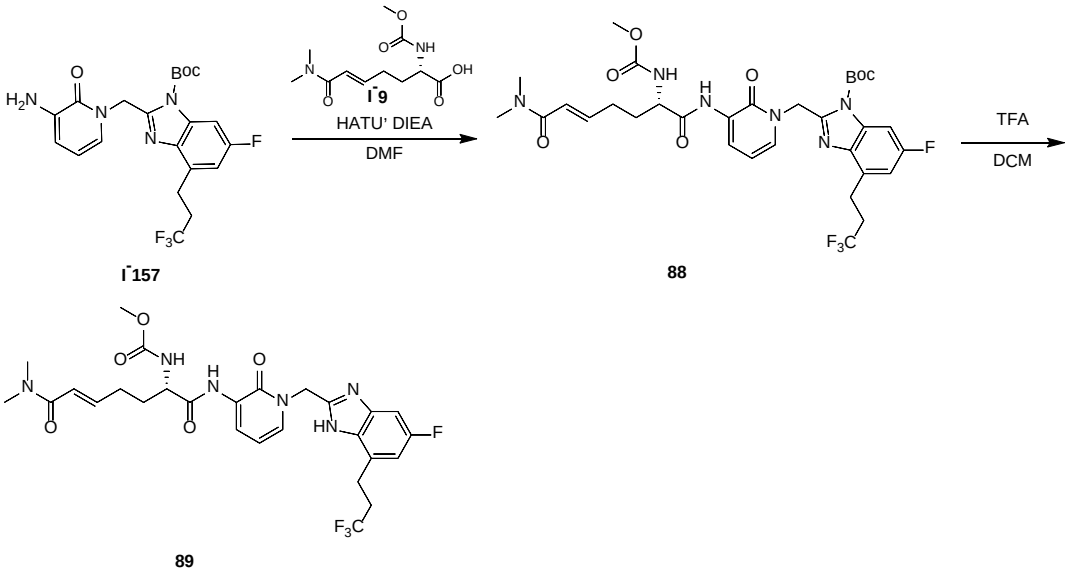
[00403] A una solución de 2-(clorometil)-6-fluoro-4-(3,3,3-trifluoropropil)benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (1,20 g, 2,68 mmoles) y 3-nitropiridin-2(1H)-ona (450 mg, 3,21 mmoles) en MeCN (10 mL) se le añadió DIEA (692 mg, 5,36 mmoles, 933 μL). La mezcla se agitó a 30 °C durante 14 h. La solución resultante se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se trituró con (H_2O/etilo acetato de = 5/1, 24 mL) para proporcionar 6-fluoro-2-[(3-nitro-2-oxo-1-piridil)metil]-4-(3,3,3-trifluoropropil)benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (**I-156**) (0,7 g, 51% de rendimiento) en forma de un sólido de color púrpura claro. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (dd, J = 7,7, 2,1 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 6,7, 2,0 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 9,3, 2,4 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 6,58-6,54 (m, 1H), 5,72 (s, 2H), 3,04-2,94 (m, 2H), 2,65-2,54 (m, 2H), 1,70 (s, 9H).

[00404] A una solución de 6-fluoro-2-[(3-nitro-2-oxo-1-piridil)metil]-4-(3,3,3-trifluoropropil)benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (0,7 g, 1,37 mmoles) en acetato de etilo (20 mL) se le añadió Pd/C húmedo (70 mg, 10% de pureza). La mezcla se agitó a 15 °C durante 1 h bajo atmósfera de H_2 (1,03 bar). La mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró para proporcionar 2-[(3-amino-2-oxo-1-piridil)metil]-6-fluoro-4-(3,3,3-trifluoropropil) benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (**I-157**) (0,65 g, 99% de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo claro. LCMS m/z 455,3 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,50 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 9,9, 2,4 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 6,8, 1,6 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 6,14 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,14-3,01 (m, 2H), 2,56-2,41 (m, 2H), 1,72 (s, 9H).

[00405] Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis de **I-157** utilizando los reactivos apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
I-158		LCMS m/z 337,1 $(M-100+1)^+$
I-159		LCMS m/z 373,1 $(M-100+1)^+$
I-529		LCMS m/z 373,1 $(M-100+1)^+$

Ejemplo 13:



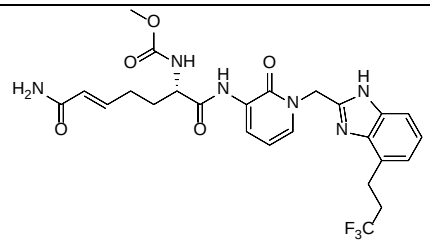
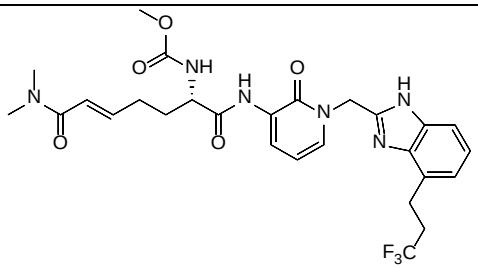
I-157 I-9 88 89

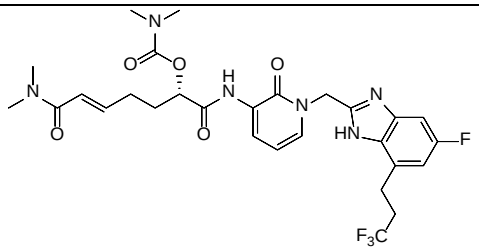
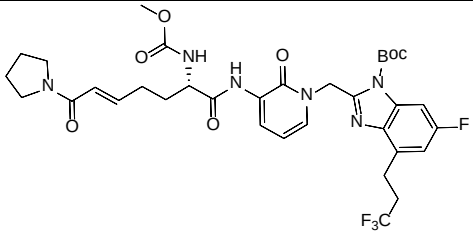
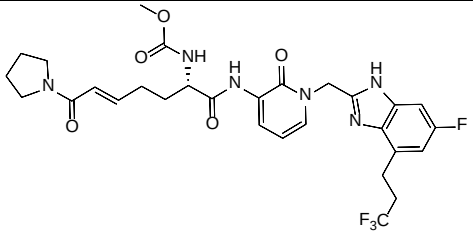
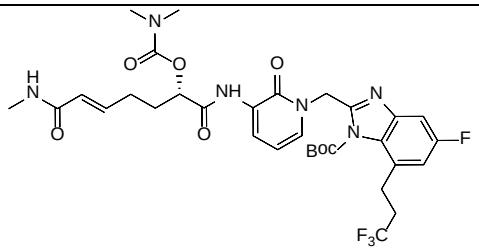
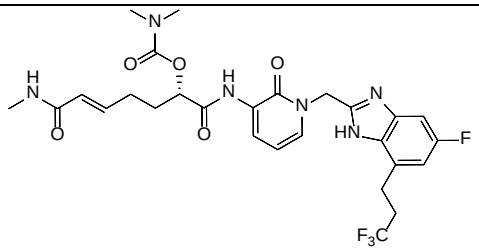
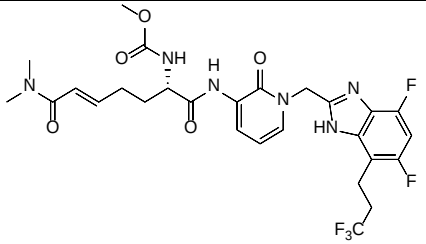
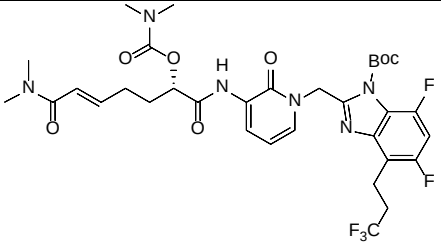
[00406] A una solución de 2-[(3-amino-2-oxo-1-piridil)metil]-6-fluoro-4-(3,3,3-trifluoropropil)benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 62,7 μmoles) y ácido (E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoico (19,4 mg, 75,3 μmoles) en DMF (1 mL) se le añadieron HATU (28,6 mg, 75,3 μmoles), DIEA (16,2 mg, 125 μmoles, 21,9 μL) sucesivamente. La mezcla se agitó a 30 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (40 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (30 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 × 3 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para

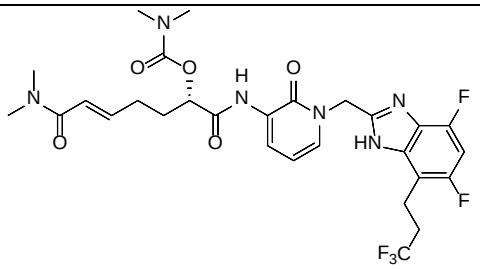
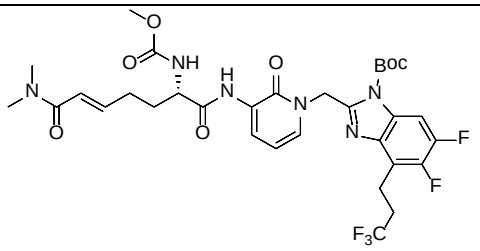
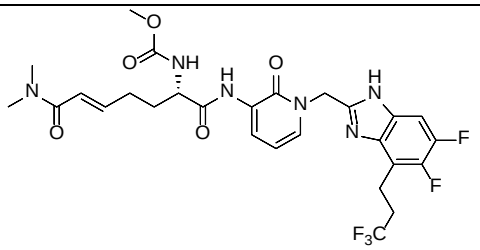
proporcionar 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metil]-6-fluoro-4-(3,3,3-trifluoropropil)benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (**Compuesto 88**) (24,9 mg, 57% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 695,2 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,00-6,85 (m, 1H), 6,90 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,74-6,61 (m, 2H), 6,37 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,84-5,69 (m, 1H), 5,58-5,46 (m, 2H), 4,81 (s, 2H), 3,34 (br. s., 1H), 2,70 (s, 3H), 2,21-2,09 (m, 5H), 2,00 (s, 3H), 1,85-1,71 (m, 2H), 1,45-1,31 (m, 2H), 1,03 (d, J=5,3 Hz, 2H), 0,88-0,83 (m, 1H), 0,86 (s, 7H), 0,88-0,81 (m, 1H).

[00407] A una solución de 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metil]-6-fluoro-4-(3,3,3-trifluoropropil)benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (0,120 g, 173 μmoles) en DCM (6 mL) se le añadió TFA (3,08 g, 27,0 mmoles, 2 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 10 °C durante 1 h. La mezcla se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. y SFC prep. para proporcionar N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[[5-fluoro-7-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-benzimidazol-2-il]metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo (**Compuesto 89**) (41,2 mg, 67% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 595,2 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,27 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 6,9, 1,6 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,68-6,53 (m, 1H), 6,43-6,29 (m, 2H), 5,40 (s, 2H), 4,28-4,07 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,16-3,06 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,77-2,63 (m, 2H), 2,30-2,16 (m, 2H), 1,94-1,65 (m, 2H).

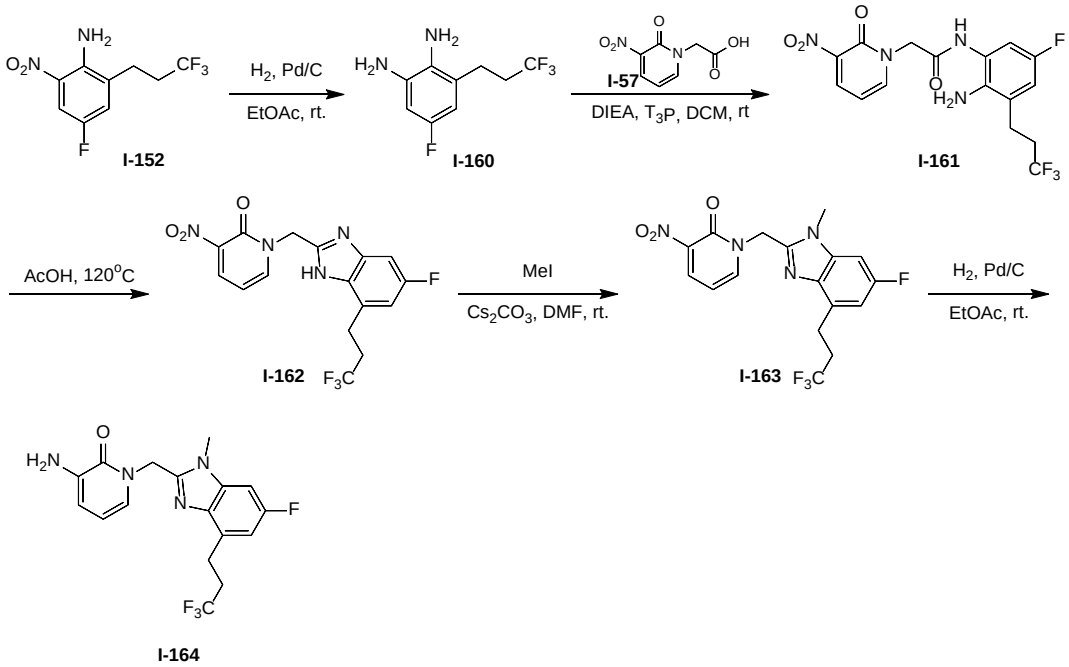
[00408] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis del **Ejemplo 13** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
90		LCMS m/z 549,3 $(M+1)^+$.
91		LCMS m/z 577,4 $(M+1)^+$.

92		LCMS m/z 609,2 $(M+1)^+$
93		LCMS m/z 721,3 $(M+1)^+$
94		LCMS m/z 621,2 $(M+1)^+$
95		LCMS m/z 595,2 $(M+1-100)^+$
96		LCMS m/z 595,2 $(M+1)^+$
97		LCMS m/z 612,2 $(M+1)^+$
98		LCMS m/z 727,3 $(M+1)^+$

99		LCMS m/z 627,3 $(M+1)^+$
405		LCMS m/z 713,3 $(M+1)^+$
406		LCMS m/z 613,3 $(M+1)^+$

La síntesis del intermedio I-164:



[00409] A una solución de 4-fluoro-2-nitro-6-(3,3,3-trifluoropropil)anilina (1,5 g, 5,95 mmoles) en EtOAc (40 mL) se le añadió Pd/C (0,5 g, 10% de pureza) bajo N_2. La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (1,03 bar) a 25°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y el producto filtrado se concentró a vacío para proporcionar 5-fluoro-3-(3,3,3-trifluoropropil)benceno-1,2-diamina (**I-160**) (1,35 g) en forma de un aceite de color amarillo.

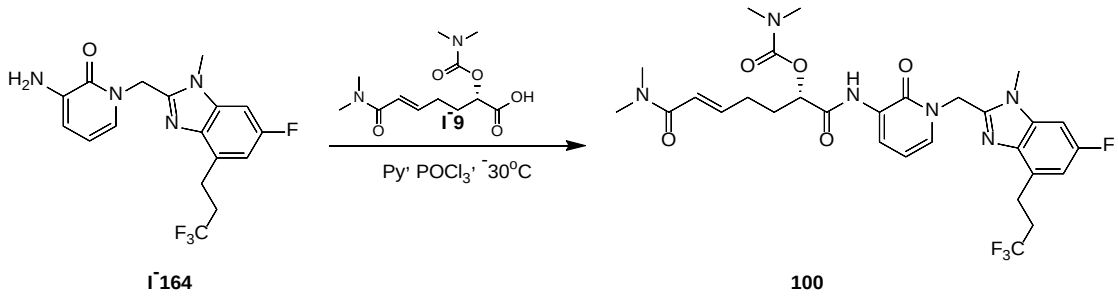
[00410] La mezcla de 5-fluoro-3-(3,3,3-trifluoropropil)benceno-1,2-diamina (0,45 g, 2,03 mmoles), ácido 2-(3-nitro-2-oxo-1-piridil)acético (300,97 mg, 1,52 mmoles) y DIEA (523,53 mg, 4,05 mmoles) en DCM (5 mL) se le añadió T_3P (1,93 g, 3,04 mmoles, 50% de pureza) a 30°C. La mezcla de reacción se agitó a 30°C durante 12 horas. A la mezcla de reacción se le añadió H_2O (10 mL), y a continuación se extrajo con DCM (5 mL*2). La fase orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar N-[2-amino-5-fluoro-3-(3,3,3-trifluoropropil)fenil]-2-(3-nitro-2-oxo-1-piridil)acetamida (**I-161**) (0,67 g) en forma de un sólido de color pardo.

[00411] La mezcla de reacción de N-[2-amino-5-fluoro-3-(3,3,3-trifluoropropil)fenil]-2-(3-nitro-2-oxo-1-piridil)acetamida (0,67 g, 1,67 mmoles) en AcOH (6 mL) se agitó a 120°C durante 11 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío para proporcionar un sólido de color pardo. El residuo se lavó con éter de petróleo (20 mL) para proporcionar 1-[[5-fluoro-7-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-benzimidazol-2-il]metil]-3-nitro-piridin-2-ona (**I-162**) (0,6 g) en forma de un sólido de color pardo.

[00412] A la mezcla de 1-[[5-fluoro-7-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-benzimidazol-2-il]metil]-3-nitro-piridin-2-ona (200 mg, 520,45 umoles) y Cs_2CO_3 (339,14 mg, 1,04 mmoles) en DMF (3 mL) se le añadió MeI (147,74 mg, 1,04 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se sofocó añadiendo NH4Cl saturado (20 mL), y se extrajo con acetato de etilo (5 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL*1), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 1-[[6-fluoro-1-metil-4-(3,3,3-trifluoropropil)benzimidazol-2-il]metil]-3-nitro-piridin-2-ona (**I-163**) (0,15 g, 56% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro.

[00413] A una solución de 1-[[6-fluoro-1-metil-4-(3,3,3-trifluoropropil)benzimidazol-2-il]metil]-3-nitro-piridin-2-ona (0,15 g, 376,59 umoles) en EtOAc (10 mL) se le añadió Pd/C (0,2 g, 10% de pureza) bajo N_2. La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (1,03 bar) a 25°C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el producto filtrado se concentró a vacío para proporcionar 3-amino-1-[[6-fluoro-1-metil-4-(3,3,3-trifluoropropil)benzimidazol-2-il]metil]piridin-2-ona (**I-164**) (150 mg) en forma de un sólido de color pardo. LCMS m/z 369,3 $(M+1)^+$.

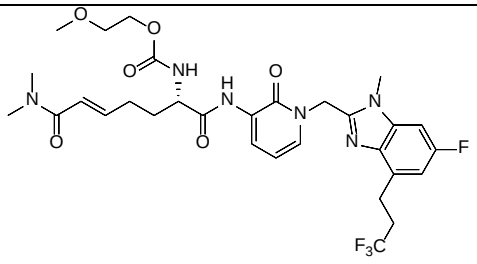
Ejemplo 14:



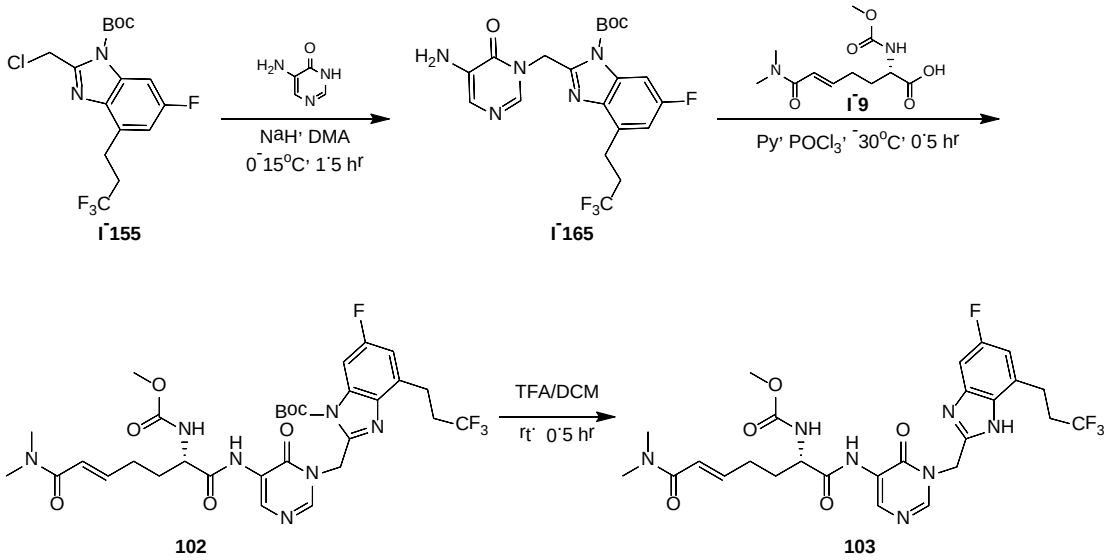
I-164 100

[00414] La mezcla de 3-amino-1-[[6-fluoro-1-metil-4-(3,3,3-trifluoropropil)benzimidazol-2-il]metil]piridin-2-ona (65 mg, 176,47 umoles) y ácido (E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(dimetilcarbamoiloxi)-7-oxo-hept-5-enoico (52,86 mg, 194,12 umoles) en Py (2 mL) se enfrió a -30°C, a continuación se añadió gota a gota $POCl_3$ (54,12 mg, 352,95 umoles) a -30°C. La mezcla de reacción se agitó a -30°C durante 0,5 horas. La TLC mostró que la reacción se había completado en su mayor parte. La mezcla de reacción se sofocó añadiendo $NaHCO_3$ saturado (10 mL), y se extrajo con acetato de etilo (5 mL*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL*1), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante TLC prep. para proporcionar N,N-dimetilcarbamato de [(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[[6-fluoro-1-metil-4-(3,3,3-trifluoropropil)benzimidazol-2-il]metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enilo] (**Compuesto 100**) (23,6 mg, 20% de rendimiento) en forma de una goma de color pardo. LCMS m/z 623,4 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,33 (d, *J*=16,75 Hz, 1 H) 8,22 (dd, *J*=7,34, 1,71 Hz, 1 H) 7,57 (d, *J*=6,36 Hz, 1 H) 7,36 (dd, *J*=9,17, 2,20 Hz, 1 H) 7,01 (dd, *J*=10,70, 2,14 Hz, 1 H) 6,58 - 6,69 (m, 1 H) 6,31 - 6,43 (m, 2 H) 5,46 (s, 2 H) 5,05 - 5,12 (m, 1 H) 3,87 (s, 3 H) 3,05 - 3,13 (m, 2 H) 3,01 (br d, *J*=6,48 Hz, 1 H) 2,91 - 2,98 (m, 4 H) 2,78 - 2,86 (m, 6 H) 2,65 - 2,73 (m, 3 H) 2,21 - 2,35 (m, 2 H) 1,82 - 2,02 (m, 2 H).

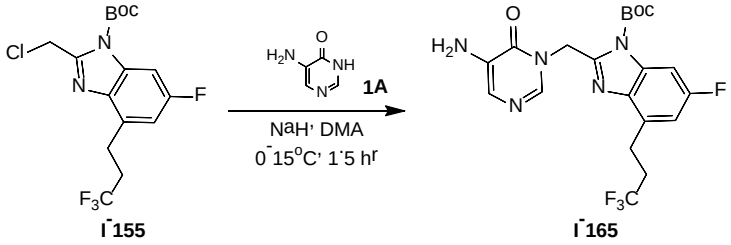
[00415] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis del **Ejemplo 14** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
101		LCMS m/z 653,3 $(M+1)^+$

Ejemplo 15:



Etapa 1: Síntesis de 2-[(5-amino-6-oxo-pirimidin-1-il)metil]-6-fluoro-4-(3,3,3-trifluoroprop il)benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (I-165)



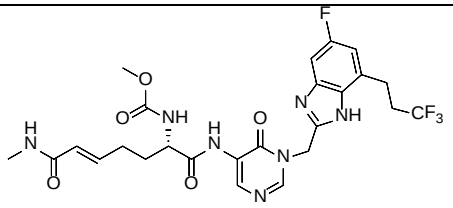
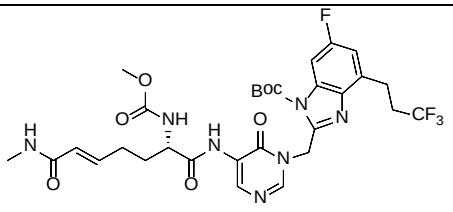
[00416] La mezcla de 5-amino-1H-pirimidin-6-ona (87,54 mg, 787,89 umoles) en DMA (3 mL) se enfrió a 0°C, a continuación se añadió NaH (52,53 mg, 1,31 mmoles, 60% de pureza). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. A continuación se añadió 2-(clorometil)-6-fluoro-4-(3,3,3-trifluoropropil)benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 656,57 umoles). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se sofocó añadiendo H_2O (20 mL), y se extrajo con acetato de etilo (10 mL*3). La fase orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante TLC prep. para proporcionar 2-[(5-amino-6-oxo-pirimidin-1-il)metil]-6-fluoro-4-(3,3,3-trifluoropropil)benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (**I-165**) (70 mg, 20% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS m/z 456,3 $(M+1)^+$.

[00417] La mezcla de 2-[(5-amino-6-oxo-pirimidin-1-il)metil]-6-fluoro-4-(3,3,3-trifluoropropil)benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (55,00 mg, 120,77 umoles) y ácido (E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoico (37,43 mg, 144,93 umoles) en Py (1 mL) se enfrió a -30°C, a continuación se añadió gota a gota $POCl_3$ (55,55 mg, 362,31 umoles, 33,67 uL) a -30°C. La mezcla de reacción se agitó a -30°C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se sofocó añadiendo $NaHCO_3$ saturado (20 mL), y se extrajo con acetato de etilo (5 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con HCl (1 N) (10 mL*1) y salmuera (10

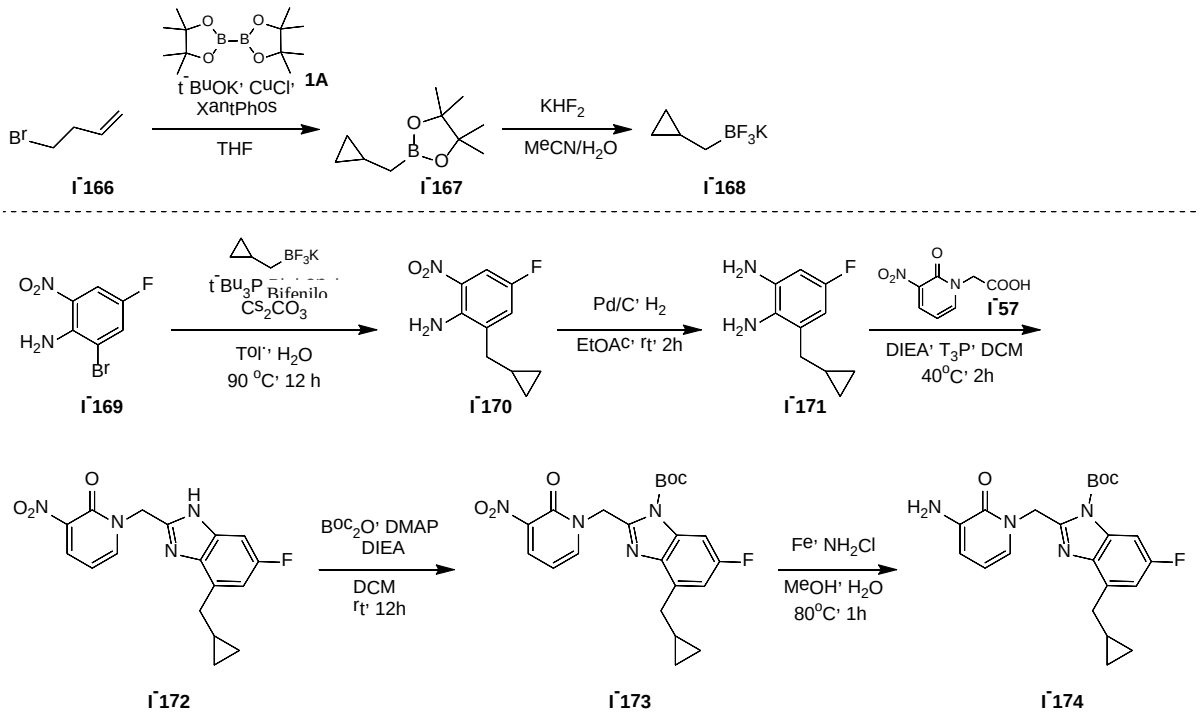
mL*1), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante TLC prep. para proporcionar 2-[[5-[[(E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept -5-enoil]amino]-6-oxo-pirimidin-1-il]metil]-6-fluoro-4-(3,3,3-trifluoropropil)benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (**Compuesto 102**) (30,0 mg, 33% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 696,2 $(M+1)^+$.

[00418] A la mezcla de 2-[[5-[[(E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoil]amino]-6-oxo-pirimidin-1-il]metil]-6-fluoro-4-(3,3,3-trifluoropropil)benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (27,0 mg, 36,30 umoles) en DCM (0,6 mL) se le añadió TFA (308,00 mg, 2,70 mmoles, 0,2 mL) a 20°C. A continuación la reacción se agitó a 20°C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se secó con una corriente de N_2. Se añadió $NaHCO_3$ ac. sat. frío para ajustar el pH de la mezcla ~8, La mezcla se extrajo con acetato de etilo (5 mL*3). La fase orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[[5-fluoro-7-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-benzimidazol-2-il]metil]-6-oxo-pirimidin-5-il]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo (**Compuesto 103**) (19,5 mg, 88% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS m/z 596,2 $(M+1)^+$.

[00419] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis del **Ejemplo 15** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
400		LCMS m/z 582,0 $(M+1)^+$
397		LCMS m/z 682,2 $(M-100+1)^+$

La síntesis del intermedio I-174:



[00420] A una solución de 4-bromobut-1-eno (50 g, 370 mmoles) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (106 g, 418,5 mmoles) en THF (500 mL) se le añadieron CuCl (1,83 g, 18,52 mmoles) y Xantfos (10,72 g, 18,5 mmoles). Se añadió t-BuOK (49,9 g, 444,4 mmoles) a la mezcla a 0-30 ºC. La mezcla se agitó a 30 ºC durante 12 h. La suspensión resultante se filtró y el producto filtrado se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 2-(ciclopropilmetil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**I-167**) (70,0 g) en forma de un aceite incoloro.

[00421] A una solución de 2-(ciclopropilmetil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (120 g, 659 mmoles) en MeCN (600 mL) y H_2O (200 mL) se le añadió KHF_2 (103 g, 1,32 moles). La mezcla se agitó a 30 ºC durante 12 h. La mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró to aproximadamente 300 mL. La mezcla se agitó a 30 ºC durante 30 min y a continuación se filtró para proporcionar un sólido de color blanco, se lavó con MeCN (30 mL × 2) para proporcionar ciclopropilmetil(trifluoro)boro;hidruro de potasio (**I-168**) (26 g, 24% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6+D_2O) δ 0,5-0,49(m, 1H), 0,17-0,14 (m, 2H), 0,05-0,04 (m, 2H), 0,22-0,21 (m, 2H).

[00422] A una solución de 2-bromo-4-fluoro-6-nitro-anilina (5 g, 21,28 mmoles) y ciclopropilmetil(trifluoro)boro;hidruro de potasio (8,62 g, 53,19 mmoles) en Tol. (50 mL) y H_2O (5 mL) se le añadió [2-(2-aminofenil)fenil]-cloro-paladio;tri-terc-butilfosfano (545,09 mg, 1,06 mmoles) y Cs_2CO_3 (13,86 g, 42,55 mmoles) bajo atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 90 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y el producto filtrado se concentró. El residuo se

purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 2-(ciclopropilmetil)-4-fluoro-6-nitro-anilina (**I-170**) (1,6 g, 33% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

[00423] A una solución de 2-(ciclopropilmetil)-4-fluoro-6-nitro-anilina (1 g, 4,76 mmoles) en EtOAc (10 mL) se le añadió Pd/C (10%, 100 mg) bajo N_2. La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (1,03 bar) a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el producto filtrado se concentró para proporcionar 3-(ciclopropilmetil)-5-fluoro-benceno-1,2-diamina (**I-171**) (890 mg) en forma de un aceite de color pardo que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

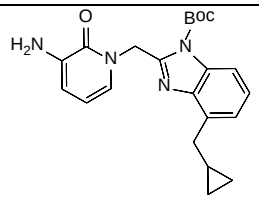
[00424] A una solución de 3-(ciclopropilmetil)-5-fluoro-benceno-1,2-diamina (890 mg, 4,94 mmoles) y ácido 2-(3-nitro-2-oxo-1-piridil)acético (1,17 g, 5,93 mmoles) en DCM (10 mL) se le añadió T_3P (4,09 g, 6,42 mmoles, 3,82 mL, 50% de pureza) y DIEA (1,28 g, 9,88 mmoles, 1,72 mL). La mezcla se agitó a 40 °C durante 2 $_h$ y se concentró para proporcionar 1-[[4-(ciclopropilmetil)-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il]metil]-3-nitro-piridin-2-ona (**I-172**) (1,6 g) en forma de un aceite de color púrpura que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[00425] A una solución de 1-[[4-(ciclopropilmetil)-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il] metil]-3-nitro-piridin-2-ona (1,6 g, 4,67 mmoles) en DCM (15 mL) se le añadió Boc_2O (1,33 g, 6,08 mmoles, 1,40 mL) y DIEA (1,21 g, 9,35 mmoles, 1,63 mL) y DMAP (28,55 mg, 233,70 umoles,). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 4-(ciclopropilmetil)-6-fluoro-2-[(3-nitro-2-oxo-1-piridil)metil]benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (**I-173**) (400 mg, 19% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

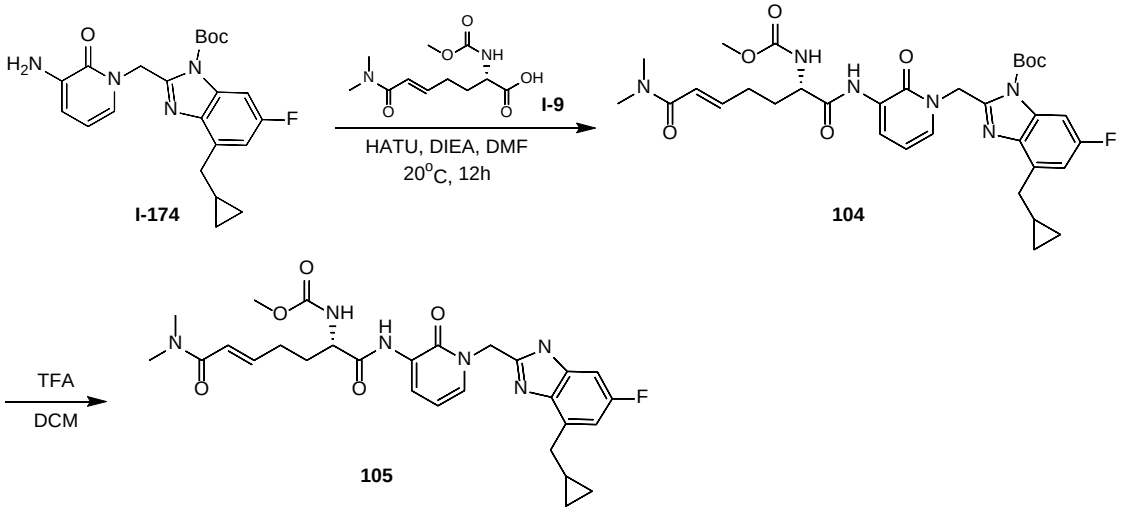
[00426] A una solución de 4-(ciclopropilmetil)-6-fluoro-2-[(3-nitro-2-oxo-1-piridil) metil]benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (370 mg, 836,27 umoles) en MeOH (5 mL) y H_2O (1 mL) se le añadió Fe (233,51 mg, 4,18 mmoles) y NH_4Cl (447,33 mg, 8,36 mmoles, 292,38 uL). La mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el producto filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 2-[(3-amino-2-oxo-1-piridil)metil]-4-(ciclopropilmetil)-6-fluoro-benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (**I-174**) (80 mg, 23% de rendimiento) en forma de un aceite de color verde. LCMS m/z 312,9 $(M-100+1)^+$.

[00427] La siguiente anilina se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis de **I-174** utilizando los reactivos apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS

I-175		LCMS m/z 395,1 $(M+H)^+$

Ejemplo 16:

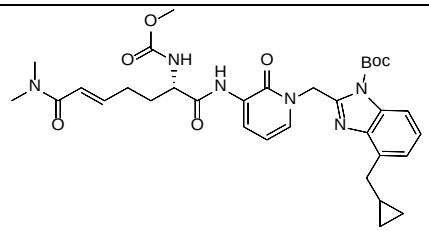
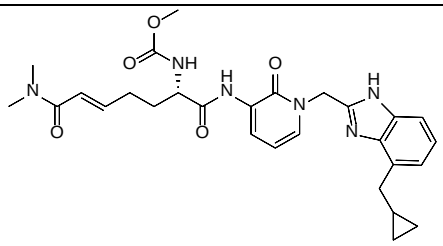
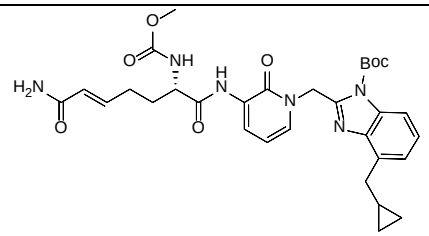
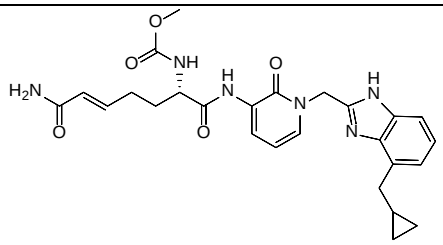


[00428] A una solución de 2-[(3-amino-2-oxo-1-piridil)metil]-4-(ciclopropilmetil)-6-fluoro-benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 169,71 umoles) y ácido (E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoico (48,22 mg, 186,69 umoles) en DMF (1 mL) se le añadió HATU (96,80 mg, 254,57 umoles) y DIEA (43,87 mg, 339,43 umoles, 59,12 uL). La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. El residuo se vertió en una solución saturada de de cloruro de amonio (5 mL), y se extrajo con acetato de etilo (3 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con saturado salmuera (5 mL*2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar 4-(ciclopropilmetil)-2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetilamino)-2-metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metil]-6-fluoro-benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (**Compuesto 104**) (87,3 mg, 60% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 653,3 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,26 (s, 1 H) 8,28 (dd, *J*=7,45, 1,32 Hz, 1 H) 7,74 (br d, *J*=7,89 Hz, 1 H) 7,45 - 7,51 (m, 2 H) 7,14 (dd, *J*=10,52, 2,63 Hz, 1 H) 6,55 - 6,65 (m, 1 H) 6,31 - 6,40 (m, 2 H) 5,62 (s, 2 H) 4,12 - 4,21 (m, 1 H) 3,53 (s, 3 H) 2,98 (s, 3 H) 2,83 (s, 3 H) 2,63 (d, *J*=7,02 Hz, 2 H) 2,16 - 2,30 (m, 2 H) 1,86 (br d, *J*=7,89 Hz, 1 H) 1,69 (s, 9 H) 0,89 (br t, *J*=7,24 Hz, 1 H) 0,29 - 0,36 (m, 2 H) 0,09 - 0,16 (m, 2 H).

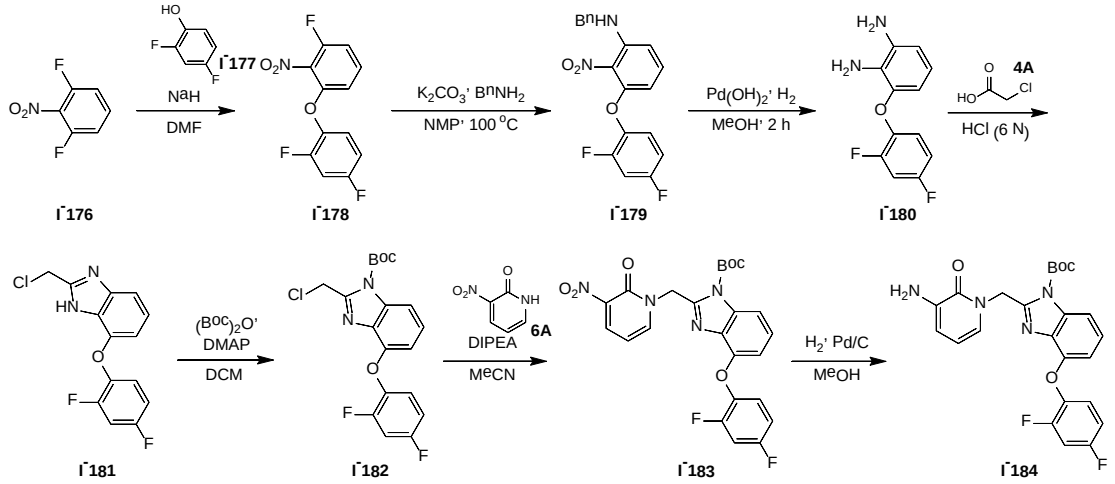
[00429] A una solución de 4-(ciclopropilmetil)-2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metil]-6-fluoro-benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 102,87 umoles) en DCM (2 mL) se le añadió

TFA (646,27 mg, 5,67 mmoles, 419,66 uL). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el solución. Y a continuación al residuo se le añadieron 5 mL de una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con acetato de etilo (5 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturado (5 mL*2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar N-[(E,1S)-1-[[1-[[4-(ciclopropilmetil)-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il]metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-(dimetilamino)-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo (**Compuesto 105**) (30,7 mg, 53% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 553,3 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,37 - 12,78 (m, 1 H) 9,27 (br d, *J*=7,89 Hz, 1 H) 8,25 (d, *J*=7,45 Hz, 1 H) 7,75 (br s, 1 H) 7,57 (d, *J*=5,26 Hz, 1 H) 7,04 - 7,20 (m, 1 H) 6,96 (br dd, *J*=16,22, 10,96 Hz, 1 H) 6,56 - 6,65 (m, 1 H) 6,31 - 6,42 (m, 2 H) 5,38 (br s, 2 H) 4,17 (br s, 1 H) 3,54 (br s, 3 H) 2,99 (s, 3 H) 2,84 (s, 3 H) 2,73 - 2,80 (m, 2 H) 2,15 - 2,30 (m, 2 H) 1,87 (br s, 1 H) 1,72 (br s, 1 H) 1,11 (br s, 1 H) 0,40 - 0,53 (m, 2 H) 0,24 (br d, *J*=11,40 Hz, 2 H).

[00430] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis del **Ejemplo 16** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
106		LCMS m/z 635,4 $(M+1)^+$
107		LCMS m/z 535,4 $(M+1)^+$
108		LCMS m/z 607,4 $(M+H)^+$
109		LCMS m/z 507,3 $(M+H)^+$

La síntesis del intermedio I-184:



[00431] A una solución de 2,4-difluorofenol (5,00 g, 38,4 mmoles) en DMF (50 mL) se le añadió NaH (1,84 g, 46,1 mmoles, 60% de pureza) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. A continuación se añadió a la mezcla de reacción 1,3-difluoro-2-nitrobenceno (6,11 g, 38,4 mmoles) en DMF (10 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La solución resultante se diluyó con agua (100 mL), y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL × 3), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 1-(2,4-difluorofenoxi)-3-fluoro-2-nitrobenceno (**I-178**) (9,40 g) en forma de un aceite de color amarillo.

[00432] A una solución de 1-(2,4-difluorofenoxi)-3-fluoro-2-nitrobenceno (9,40 g, 34,9 mmoles) y fenilmetanamina (4,12 g, 38,4 mmoles) en NMP (20 mL) se le añadió K_2CO_3 (9,65 g, 69,8 mmoles). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con agua (150 mL) y a continuación se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL × 3), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar N-bencil-3-(2,4-difluorofenoxi)-2-nitroanilina (**I-179**) (10,0 g) en forma de un aceite de color rojo.

[00433] A una solución de N-bencil-3-(2,4-difluorofenoxi)-2-nitroanilina (5,00 g, 14,0 mmoles) en MeOH (100 mL) se le añadió $Pd(OH)_2$ (2,00 g, 2,14 mmoles, 15% de pureza). La mezcla se agitó bajo H_2 (1,03 bar) a 25°C durante 2 h. La suspensión resultante se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 3-(2,4-difluorofenoxi)benceno-1,2-diamina (**I-180**) (2,50 g, 70% de rendimiento) en forma de un aceite de color rojo. LCMS m/z 237,0 $(M+1)^+$.

[00434] A una solución de 3-(2,4-difluorofenoxi)benceno-1,2-diamina (5,00 g, 21,2 mmoles) en H_2O (20 mL) y HCl (20 mL) se le añadió ácido 2-cloroacético (4,00 g, 42,3 mmoles) a 25 °C. La mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. El pH de la mezcla se ajustó a 7 añadiendo hidróxido de amonio saturado a 0 °C. La suspensión resultante se extrajo con acetato de etilo (100 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar 2-(clorometil)-7-(2,4-difluorofenoxi)-1H-benzo[d]imidazol (**I-181**) (6,35 g) en forma de un sólido de color pardo.

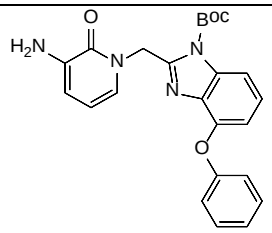
[00435] A una solución de 2-(clorometil)-7-(2,4-difluorofenoxi)-1H-benzo[d]imidazol (6,35 g, 21,6 mmoles) en DCM (30 mL) se le añadieron Boc_2O (5,17 g, 23,7 mmoles) y DMAP (2,90 g, 23,7 mmoles). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. A la mezcla se le añadió H_2O (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 2-(clorometil)-4-(2,4-difluorofenoxi)-1H-benzo [d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (**I-182**) (2,0 g, 21% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 338,9 $(M+1)^+$.

[00436] A una solución de 3-nitropiridin-2(1H)-ona (427 mg, 3,04 mmoles) y 2-(clorometil)-4-(2,4-difluorofenoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (800 mg, 2,03 mmoles) en MeCN (15 mL) se le añadió DIPEA (787 mg, 6,09 mmoles). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción (combinada con dos lotes) se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 4-(2,4-difluorofenoxi)-2-((3-nitro-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (**I-183**) (1,15 g, 56% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 399,0 $(M+1)^+$.

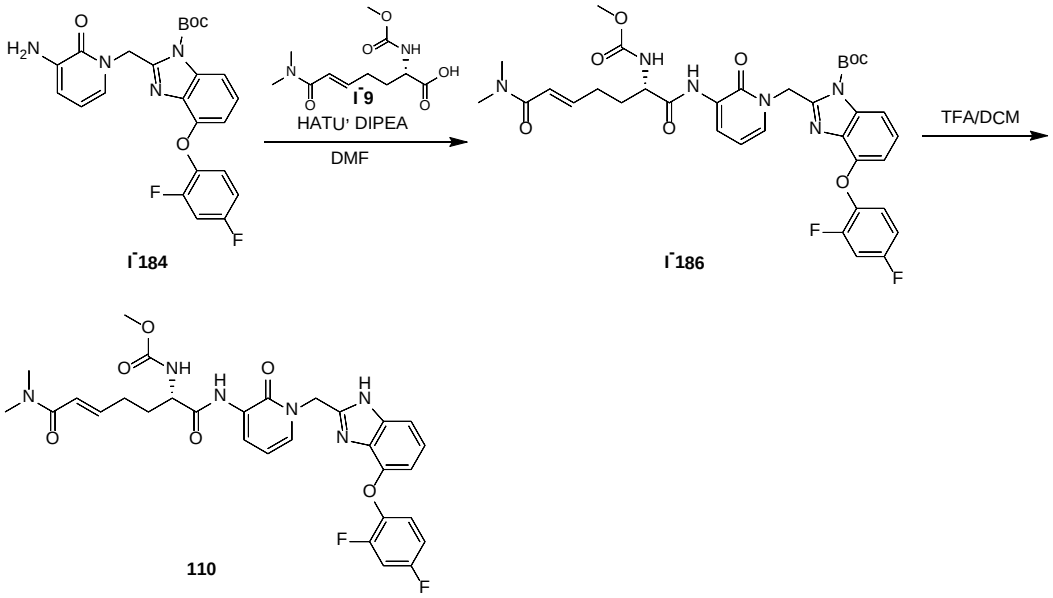
[00437] A una solución de 4-(2,4-difluorofenoxi)-2-((3-nitro-2-oxopiridin-1(2H)-il) metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (1,15 g, 2,31 mmoles) en MeOH (100 mL) se le añadió Pd/C (200 mg, 10% de pureza). La mezcla se agitó a 20 °C durante 0,5 horas bajo atmósfera de H_2 (1,03 bar). La mezcla de reacción se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 2-((3-amino-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-4-(2,4-difluorofenoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (**I-184**) (900 mg, 77% de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LCMS m/z 469,0 $(M+1)^+$.

[00438] El siguiente intermedio se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en **I-184** utilizando los reactivos apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS

I-185		LCMS m/z 433,3 $(M+1)^+$

Ejemplo 17:

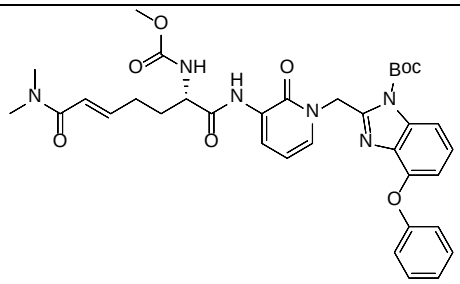
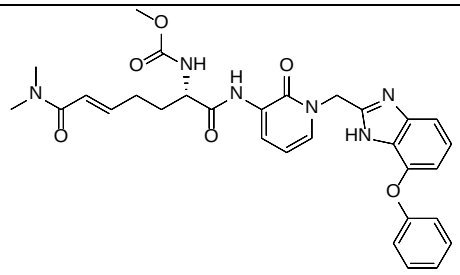
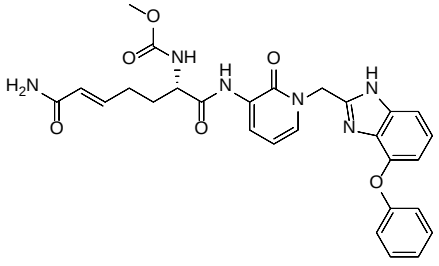
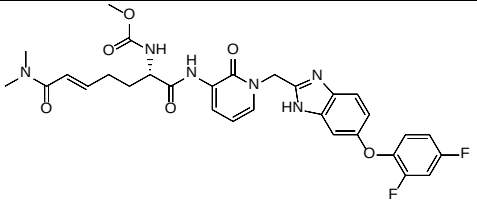


[00439] A una solución de ácido (S,E)-7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enoico (185 mg, 718 umoles) y 2-((3-amino-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-4-(2,4-difluorofenoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 213 umoles) en DMF (3 mL) se le añadieron HATU (218 mg, 574 umoles) y DIPEA (186 mg, 1,44 mmoles) a 0°C. La solución se agitó a 25 °C durante 16 horas. La solución resultante se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. para proporcionar 4-(2,4-difluorofenoxi)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de (S,E)-terc-butilo (**I-186**) (100 mg, 29% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 709,1 $(M+1)^+$.

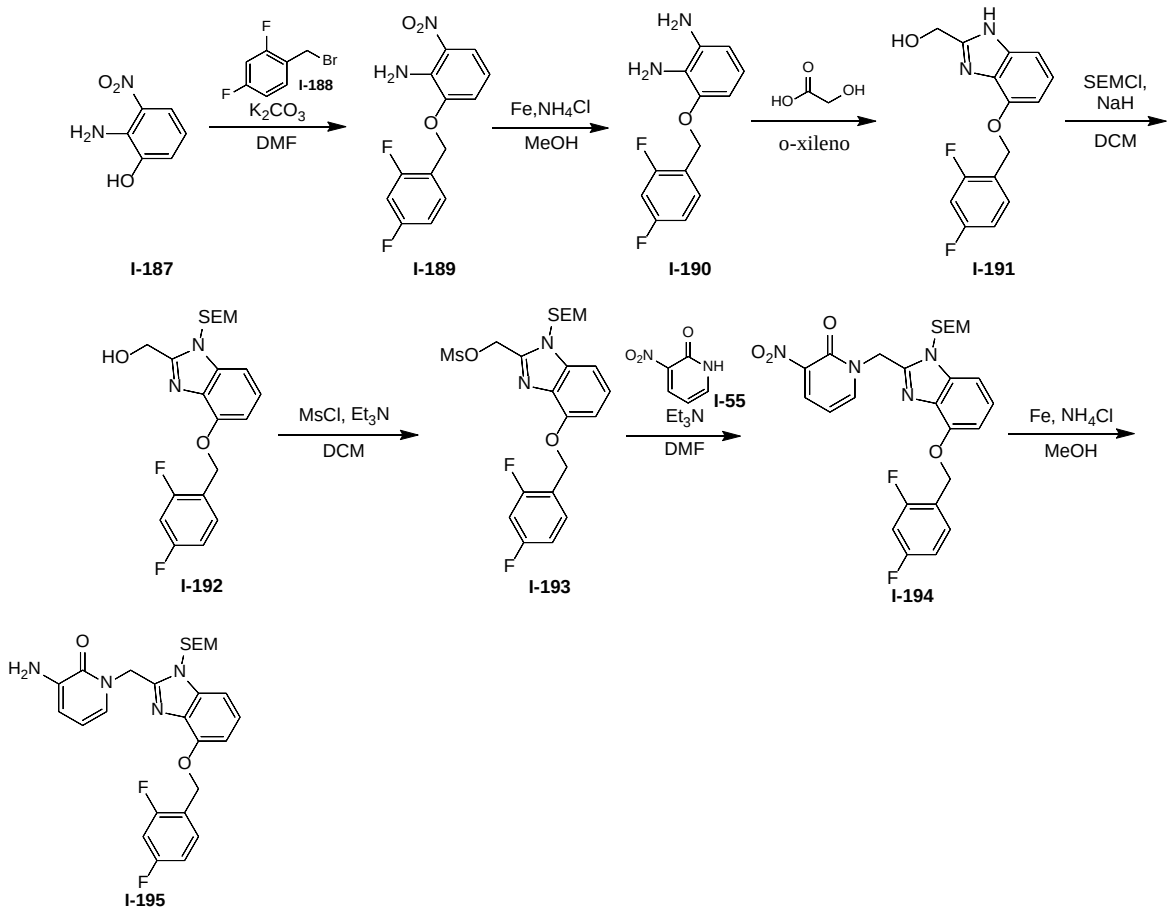
[00440] A una solución de 4-(2,4-difluorofenoxi)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de (S,E)-terc-butilo (95 mg, 134 umoles) en DCM (6 mL) se le añadió TFA (2 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar (1-((1-((4-(2,4-difluorofenoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de

(S,E)-metilo (**Compuesto 110**) (68,4 mg, 83% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 609,2 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,27 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 6,8, 1,6 Hz, 1H), 7,52-7,43 (m, 1H), 7,29-7,16 (m, 2H), 7,08 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 6,65-6,57 (m, 1H), 6,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,41-6,34 (m, 2H), 5,40 (s, 2H), 4,21-4,14 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,28-2,19 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,78-1,69 (m, 1H).

[00441] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 17** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
111		LCMS m/z 673,1 $(M+1)^+$
112		LCMS m/z 573,1 $(M+1)^+$
113		LCMS m/z 545,1 $(M+1)^+$
114		LCMS m/z: 609,2 $(M+1)^+$

La síntesis del intermedio I-195:



[00442] A una solución de 2-amino-3-nitrofenol (5,00 g, 32,4 mmoles) y K_2CO_3 (4,04 g, 29,2 mmoles) en DMF (40 mL) se le añadió 1-(bromometil)-2, 4-difluorobenceno (6,72 g, 32,4 mmoles). La mezcla se agitó a 23 ºC durante 2 h. La mezcla se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 2-((2,4-difluorobencil)oxi)-6-nitroanilina (**I-189**) (9,00 g) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 281,0 $(M+1)^+$.

[00443] A una solución de 2-((2,4-difluorobencil)oxi)-6-nitroanilina (7,00 g, 25,0 mmoles) en MeOH (70 mL) y H_2O (7 mL) se le añadieron Fe (6,98 g, 125 mmoles) y NH_4Cl (13,4 g, 250 mmoles, 8,73 mL). La mezcla se agitó a 85 ºC durante 2 h. La suspensión resultante se filtró y el producto filtrado se concentró a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 3-((2,4-difluorobencil)oxi)benceno-1,2-diamina (**I-190**) (5,60 g) en forma de un aceite de color negro.

[00444] A una solución de 3-((2,4-difluorobencil)oxi)benceno-1,2-diamina (5,60 g, 22,4 mmoles) en o-xileno (50 mL) se le añadió ácido 2-hidroxiacético (1,70 g, 22,4 mmoles, 1,36 mL). La mezcla de reacción se agitó a 150 ºC durante 7 h. La solución resultante se vertió en agua con hielo (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar (7-((2,4-difluorobencil)oxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il) metanol (**I-191**) (5,70 g, 18,7 mmoles, 83% de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LCMS m/z 291,0 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,50-7,52 (m, 1H), 7,19-7,23 (m, 2H), 6,80-6,90 (m, 3H), 5,47 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,27-5,32 (m, 2H), 4,27 (s, 1H).

[00445] A una solución de (7-((2,4-difluorobencil)oxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol (5,70 g, 19,6 mmoles) en THF (60 mL) se le añadió NaH (1,18 g, 29,5 mmoles) a 0 ºC. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min, y a continuación se añadió a la mezcla de reacción anterior SEM-Cl (2,95 g, 17,7 mmoles, 3,14 mL). La suspensión resultante se agitó a 23 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (80 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar (4-((2,4-difluorobencil)oxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol (**I-192**) (6,00 g) en forma de un aceite de color pardo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,75-7,55 (m, 1H), 7,48 (dd, *J* = 8,4, 3,2 Hz, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,07-6,91 (m, 3H), 5,89 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,49-5,40 (m, 1H), 5,32 (s, 1H), 5,08-5,00 (m, 2H), 3,67-3,54 (m, 2H), 1,02-0,83 (m, 2H), 0,05-0,03 (m, 3H), 0,00 (s, 6H).

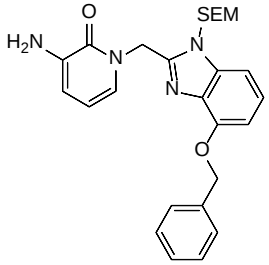
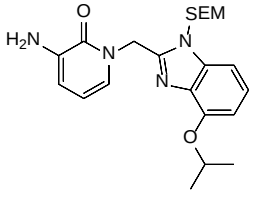
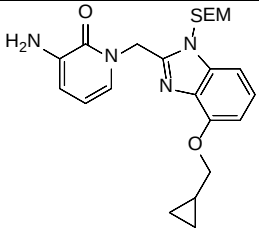
[00446] A una solución de (4-((2,4-difluorobencil)oxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol (6,00 g, 14,3 mmoles) en DCM (50 mL) se le añadieron Et_3N (2,89 g, 28,5 mmoles, 3,96 mL) y MsCl (1,63 g, 14,3 mmoles, 1,10 mL) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 0-23 ºC durante 1 h. La solución resultante se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar metanosulfonato de (4-((2,4-difluorobencil)oxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metilo (**I-193**) (6,60 g) en forma de un aceite de color pardo.

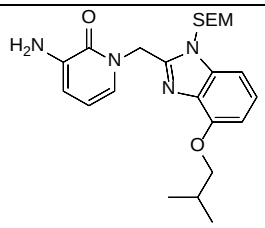
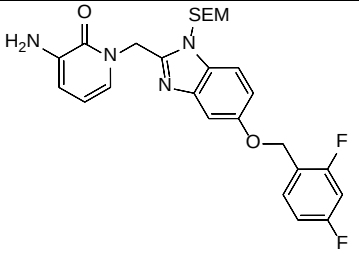
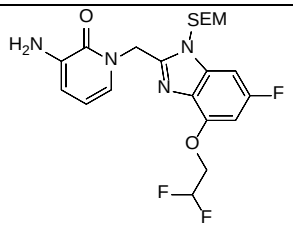
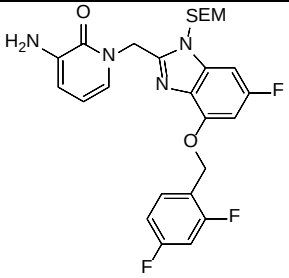
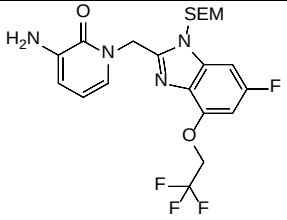
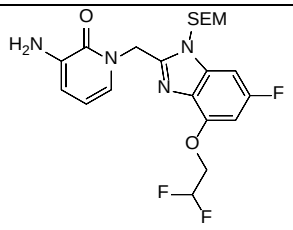
[00447] A una solución de metanosulfonato de (4-((2,4-difluorobencil)oxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi) metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metilo (6,60 g, 14,2 mmoles) en DMF (50 mL) se le añadieron Et_3N (2,88 g, 28,5 mmoles, 3,95 mL) y 3-nitropiridin-2(1H)-ona (2,00 g, 14,24 mmoles). La mezcla se agitó a 23 ºC durante 16 h. La solución resultante se vertió en agua

(100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 1-((4-((2,4-difluorobencil)oxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-3-nitropiridin-2(1H)-ona (**I-194**) (5,00 g) en forma de un aceite de color pardo.

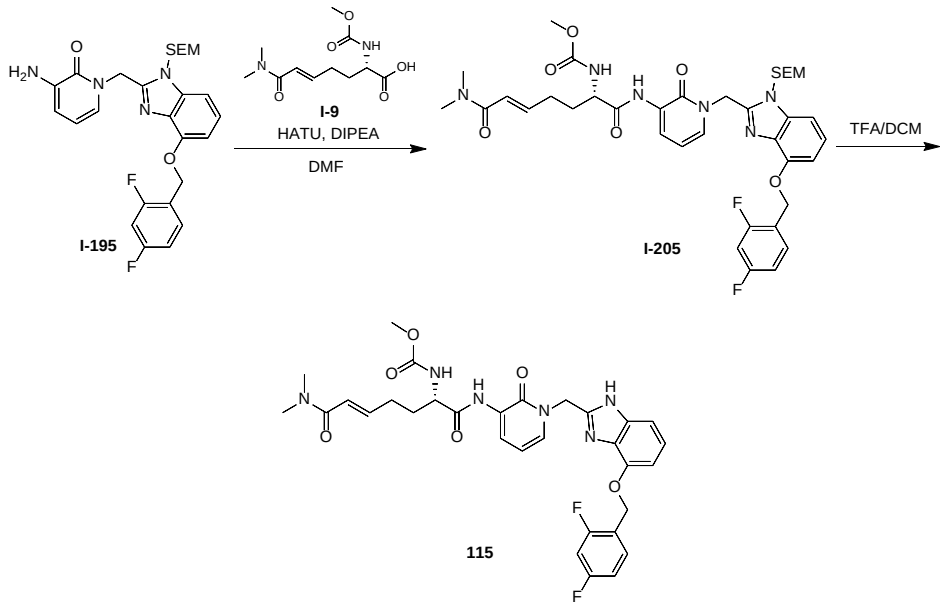
[00448] A una solución de 1-((4-((2,4-difluorobencil)oxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi) metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-3-nitropiridin-2(1H)-ona (5,00 g, 9,21 mmoles) en MeOH (50 mL) y H_2O (5 mL) se le añadieron Fe (2,57 g, 46,1 mmoles) y NH_4Cl (4,93 g, 92,1 mmoles, 3,22 mL). La mezcla se agitó a 85 ºC durante 1 h. La suspensión resultante se filtró y el producto filtrado se concentró a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 3-amino-1-((4-((2,4-difluorobencil)oxi)-1-((2-(trimetilsilil) etoxi) metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piridin-2(1H)-ona (**I-195**) (4,00 g) en forma de un aceite de color pardo. LCMS m/z 513,1 $(M+1)^+$.

[00449] Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en **I-195** utilizando los reactivos apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
I-196		LCMS m/z 477,3 $(M+1)^+$
I-197		LCMS m/z 429,3 $(M+1)^+$
I-198		LCMS m/z 441,3 $(M+1)^+$

I-199		LCMS m/z 443,3 $(M+1)^+$
I-200		LCMS m/z 513,3 $(M+1)^+$
I-201		LCMS m/z 469,0 $(M+1)^+$
I-202		LCMS m/z 531,2 $(M+1)^+$
I-203		LCMS m/z 487,3 $(M+1)^+$
I-204		LCMS m/z 469,3 $(M+1)^+$

Ejemplo 18:

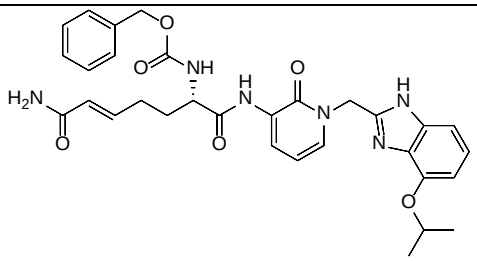
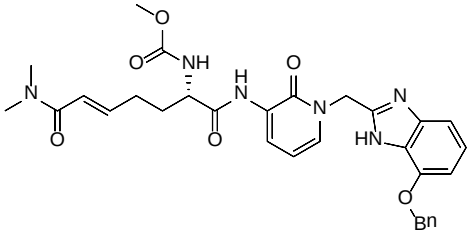
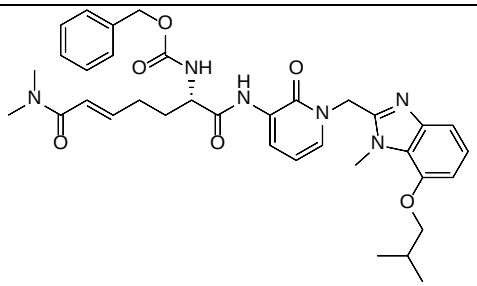
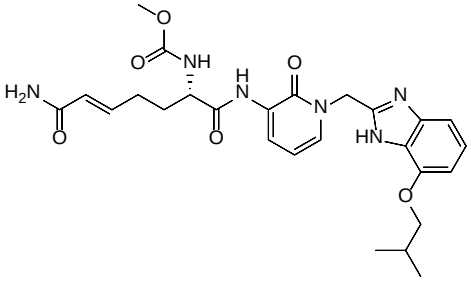
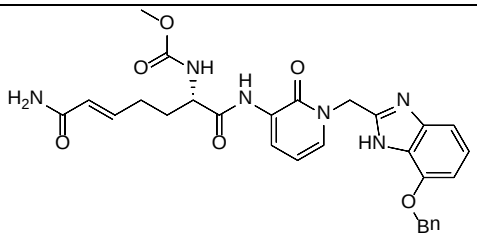


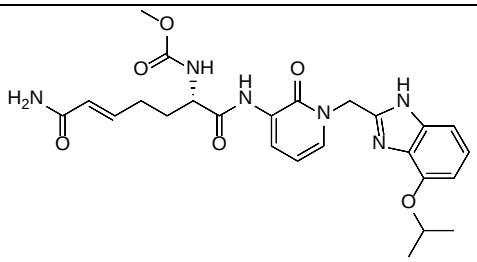
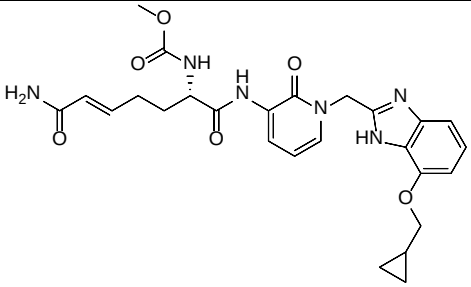
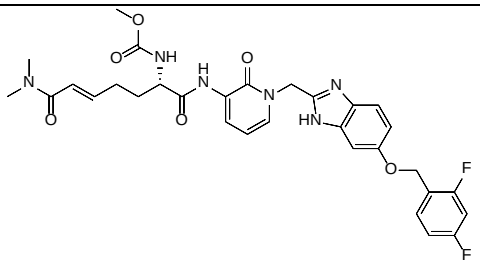
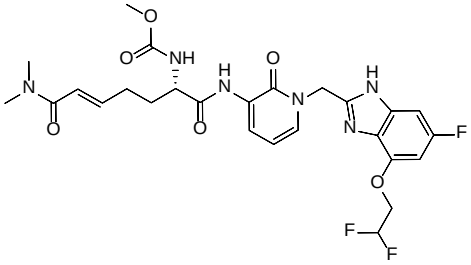
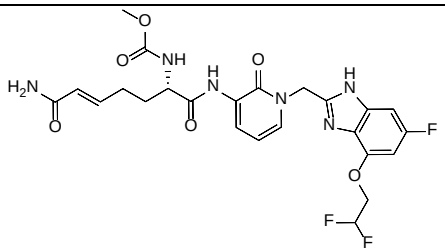
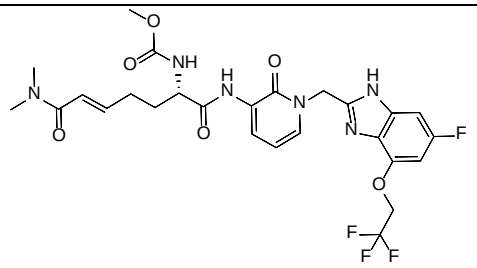
[00450] A una mezcla de 3-amino-1-((4-((2,4-difluorobencil)oxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi) metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piridin-2(1H)-ona (200 mg, 0,390 mmoles), ácido (S,E)-7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enoico (151 mg, 0,585 mmoles) y HATU (223 mg, 0,585 mmoles) en DMF (3 mL) se le añadió DIPEA (151 mg, 1,17 mmoles, 0,2 mL) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 0-20 ºC durante 16 h. La mezcla se vertió en agua con hielo (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. para proporcionar (1-((1-((4-((2,4-difluorobencil)oxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de (S,E)-metilo (**I-205**) (280 mg) en forma de un aceite de color pardo. LCMS m/z 753,4 $(M+1)^+$.

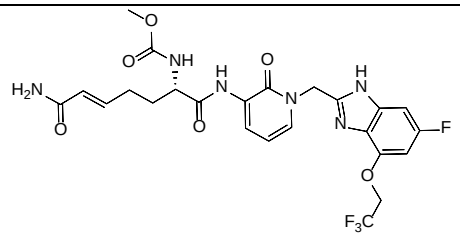
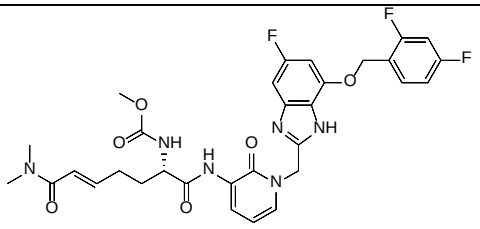
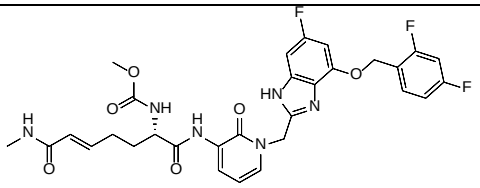
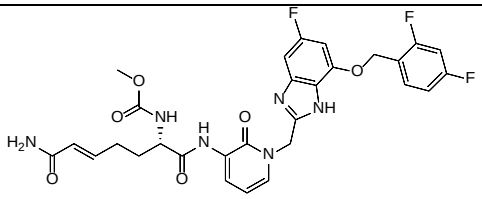
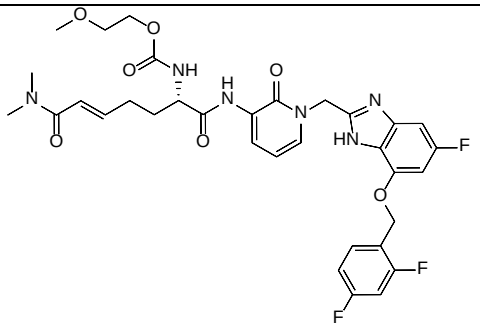
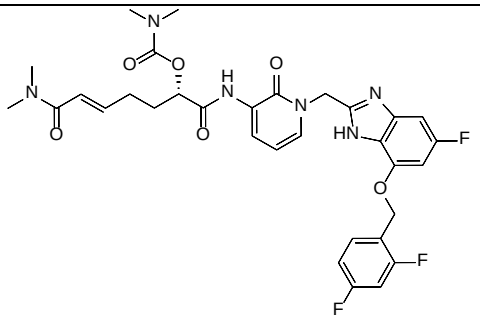
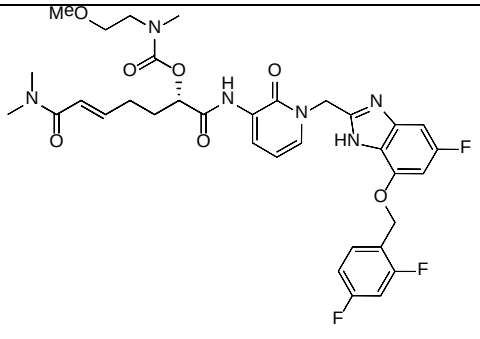
[00451] A una mezcla de (1-((1-((4-((2,4-difluorobencil)oxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de (S,E)-metilo (280 mg, 0,372 mmoles) en DCM (1 mL) se le añadió TFA (2,31 g, 20,3 mmoles, 1,5 mL) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 0-20 ºC durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar (1-((1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metil(S,E)-metilo (**Compuesto 115**) (61,1 mg, 26% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 623,3 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,25 (s, 1H), 8,27 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,60-7,50 (m, 3H), 7,46-7,32 (m, 4H), 7,28-7,17 (m, 2H), 6,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,52-6,63 (m,

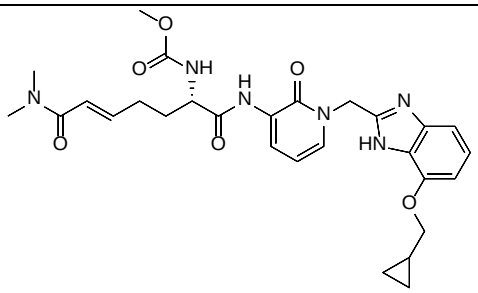
1H), 6,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,84 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 4,47-3,95 (m, 1H), 3,62-3,59 (m, 3H), 2,29-2,08 (m, 3H), 1,90-1,76 (m, 1H), 1,73-1,62 (m, 1H).

[00452] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 18** utilizando los intermedios apropiados.

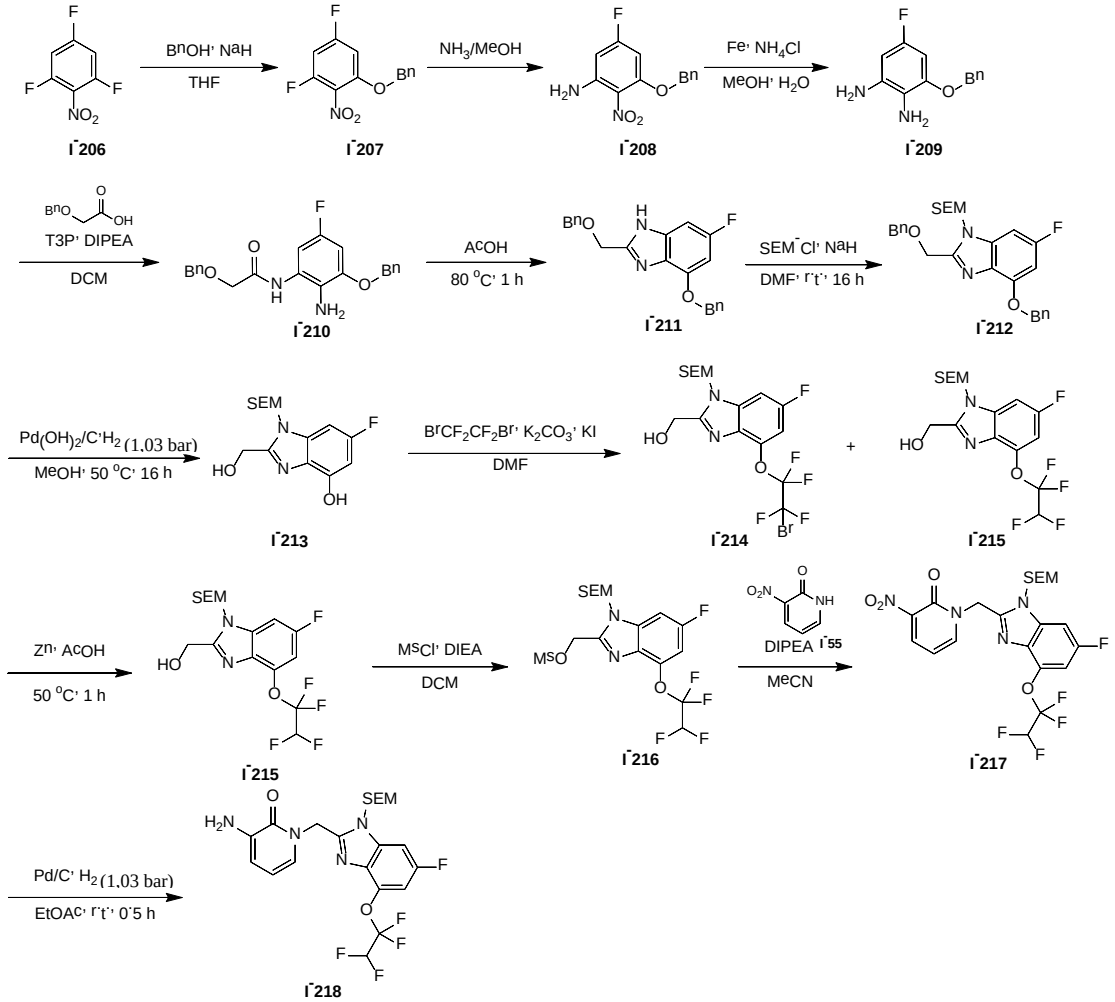
Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
116		LCMS m/z 587,4 $(M+1)^+$
117		LCMS m/z 587,3 $(M+1)^+$
118		LCMS m/z 643,4 $(M+1)^+$
119		LCMS m/z 525,3 $(M+1)^+$
120		LCMS m/z 559,3 $(M+1)^+$

121		LCMS m/z 511,2 $(M+H)^+$
122		LCMS m/z 707,5 $(M+1)^+$
123		LCMS m/z 623,3 $(M+1)^+$
124		LCMS m/z 579,1 $(M+1)^+$
125		LCMS m/z 551,1 $(M+1)^+$
126		LCMS m/z 597,0 $(M+1)^+$

127		LCMS m/z 569,0 $(M+1)^+$
128		LCMS m/z 641,2 $(M+1)^+$
129		LCMS m/z 627,2 $(M+1)^+$
130		LCMS m/z 613,1 $(M+1)^+$
131		LCMS m/z 685,2 $(M+1)^+$
132		LCMS m/z 655,2 $(M+1)^+$
133		LCMS m/z 699,3 $(M+1)^+$

259		LCMS m/z 551,3 $(M+1)^+$.

La síntesis del intermedio I-218:



[00453] A una solución de BnOH (24,4 g, 226 mmoles) en THF (500 mL) se le añadió NaH (10,8 g, 271 mmoles, 60% de pureza) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 15 ºC durante 0,5 h. A continuación se añadió 1,3,5-trifluoro-2-nitrobenceno (40 g, 225 mmoles) a la mezcla de reacción anterior a 0 ºC. La mezcla se agitó a 15 ºC durante 16 h. La solución resultante se sofocó con agua con hielo (800 mL) a 0 ºC y se extrajo con EtOAc (1000 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (800 mL × 2), se secó sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 1-(benciloxi)-3,5-difluoro-2-nitrobenceno

(**I-207**) (21,2 g) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47-7,34 (m, 5H), 6,65-6,55 (m, 2H), 5,20 (s, 2H).

[00454] Una solución de 1-(benciloxi)-3,5-difluoro-2-nitrobenceno (5,6 g × 3, 21,1 mmoles) en NH_3,MeOH (5 M, 21,1 mL) se agitó a 60 ºC durante 16 h en un depósito cerrado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 3-(benciloxi)-5-fluoro-2-nitroanilina (**I-208**) (15,5 g) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,45-7,32 (m, 5H), 6,47 (s, 2H), 6,36 (dd, J = 10,8, 2,4 Hz, 1H), 6,25 (dd, J = 11,2, 2,4 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H).

[00455] A una solución de 3-(benciloxi)-5-fluoro-2-nitroanilina (15,5 g, 59,1 mmoles) y Fe (16,5 g, 295 mmoles) en MeOH (300 mL) y H_2O (60 mL) se le añadió NH_4Cl (31,6 g, 591 mmoles). La mezcla se agitó a 60 ºC durante 3 h. La suspensión resultante se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con EtOAc (200 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL × 2), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 3-(benciloxi)-5-fluorobenceno-1,2-diamina (**I-209**) (14 g) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[00456] A una solución de 3-(benciloxi)-5-fluorobenceno-1,2-diamina (10,0 g, 60,3 mmoles), DIPEA (15,6 g, 121 mmoles) y T_3P (57,5 g, 90,4 mmoles) en DCM (200 mL) se le añadió 3-benciloxi-5-fluoro-benceno-1,2-diamina (14 g, 60,3 mmoles) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 15 ºC durante 16 h. La solución resultante se diluyó con agua (300 mL) y se extrajo con DCM (300 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido cítrico (5%, 300 mL × 2), se lavaron con agua (300 mL × 2), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar N-(2-amino-3-(benciloxi)-5-fluorofenil)-2-(benciloxi)acetamida (**I-210**) (20 g), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS m/z 381,0 $(M+1)^+$.

[00457] Una solución de N-(2-amino-3-benciloxi-5-fluoro-fenil)-2-benciloxi-acetamida (20 g, 21,03 mmoles) en AcOH (200 mL) se agitó a 85 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se diluyó con agua (300 mL) y se extrajo con EtOAc (200 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na_2CO_3 saturado (200 mL × 3), salmuera (200 mL × 2), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 4-(benciloxi)-2-((benciloxi)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol (**I-211**) (5,1 g, 11,26 mmoles) en forma de un aceite de color rojo. LCMS m/z 363,2 $(M+1)^+$.

[00458] A una solución de 4-(benciloxi)-2-((benciloxi)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]- imidazol (10 g, 27,6 mmoles) en THF (100 mL) se le añadió NaH (1,32 g, 33,11 mmoles, 60% de pureza) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 15 ºC durante 0,5 h. A la mezcla de reacción anterior se le añadió SEM-Cl (5,52 g, 33,1 mmoles) a 0°C. La solución resultante se agitó a 15 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se sofocó con agua con hielo (200 mL) a 0 ºC, y se extrajo con EtOAc (200 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL × 2), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 4-(benciloxi)-2-((benciloxi)metil)-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol (**I-212**) (7 g, 46% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 493,1 $(M+1)^+$.

[00459] A una solución de 4-(benciloxi)-2-((benciloxi)metil)-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol (6,6 g, 13,4 mmoles) en MeOH (60 mL) se le añadieron $Pd(OH)_2$/C (1,52 g, 1,63 mmoles) y Pd/C (1,5 g, 13,40 mmoles, 15% de pureza). La mezcla se agitó a 50 ºC durante 30 h bajo H_2 (45 psi) atmósfera. La mezcla de reacción se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar 6-fluoro-2-(hidroximetil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d] imidazol-4-ol (**I-213**) (3,5 g) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS m/z 313,1 $(M+1)^+$.

[00460] A una solución de 6-fluoro-2-(hidroximetil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-4-ol (1,2 g, 3,84 mmoles) y 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetrafluoro-etano (1,50 g, 5,76 mmoles) en DMF (10 mL) se le añadieron K_2CO_3 (1,06 g, 7,68 mmoles) y KI (63,7 mg, 0,384 mmoles). La mezcla se agitó a 90 ºC durante 16 h. Cs_2CO_3 (1,25 g, 3,84 mmoles) A la mezcla de reacción anterior se le añadió a continuación. La mezcla se agitó a 90 ºC durante otras 6 h. La solución resultante se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL × 3), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar (4-(2-bromo-1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-6-fluoro-1-((2-(trimetil-silil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol (**I-214**) (500 mg, 24% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 493,0 $(M+1)^+$.

[00461] A una solución de (4-(2-bromo-1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-6-fluoro-1-((2-(trimetil-silil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol (510 mg, 1,04 mmoles) en AcOH (5 mL) se le añadió Zn (339 mg, 5,19 mmoles). La mezcla se agitó a 50 ºC durante 1 h. La solución resultante se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ saturado (30 mL × 3), salmuera (30 mL × 2) y se secaron

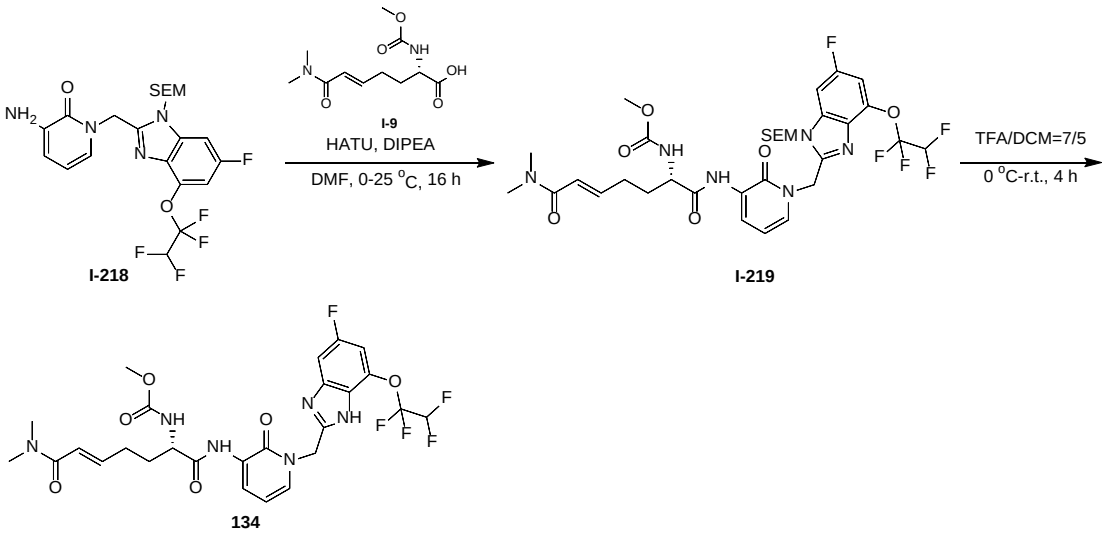
sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar metanosulfonato de (6-fluoro-4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metilo (**I-215**) (0,41 g) en forma de un aceite de color pardo. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,67-6,75 (m, 3H), 5,82-5,74 (m, 1H), 5,73-5,61 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,56-3,46 (m, 2H), 0,85-0,72 (m, 2H), -0,06-0,16 (m, 9H).

[00462] A una solución de (6-fluoro-4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol (0,41 g, 0,994 mmoles) y DIPEA (256 mg, 1,99 mmoles) en DCM (10 mL) se le añadió MsCl (170 mg, 1,49 mmoles) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 15 ºC durante 1 h. La solución resultante se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con DCM (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 mL × 2), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida a 15 ºC para proporcionar metanosulfonato de (6-fluoro-4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metilo (**I-216**) (550 mg), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS m/z 513,0 $(M+1)^+$.

[00463] A una solución de metanosulfonato de (6-fluoro-4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metilo (550 mg, 1,12 mmoles) y 3-nitro-1H-piridin-2-ona (157 mg, 1,12 mmoles) en MeCN (10 mL) se le añadió DIPEA (289 mg, 2,24 mmoles) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 30 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (40 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL × 2), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 1-((6-fluoro-4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-3-nitropiridin-2(1H)-ona (**I-217**) (0,29 g) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS m/z 535,0 $(M+1)^+$.

[00464] A una solución de 1-((6-fluoro-4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-3-nitropiridin-2(1H)-ona (290 mg, 0,542 mmoles) en EtOAc (8 mL) se le añadió Pd/C (150 mg, 15% de pureza). La mezcla se agitó a 15 ºC durante 0,5 h bajo H_2 (1,03 bar). La mezcla de reacción se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar 3-amino-1-((6-fluoro-4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi) metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piridin-2(1H)-ona (**I-218**) (250 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS m/z 505,1 $(M+1)^+$.

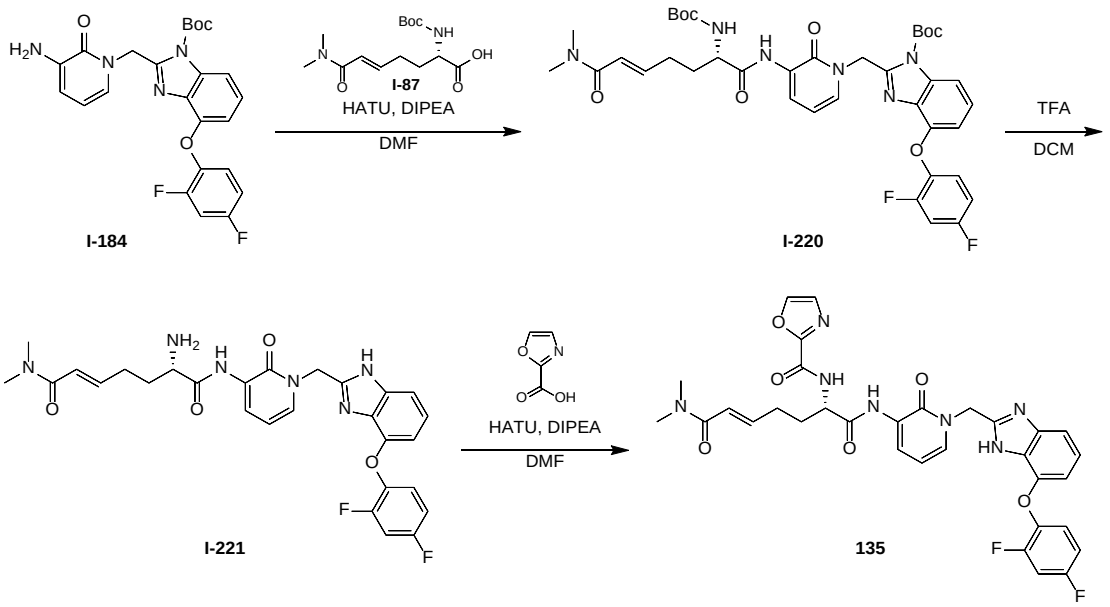
Ejemplo 19:



[00465] A una solución de 3-amino-1-((6-fluoro-4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-1-((2-(trimetil-silil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piridin-2(1H)-ona (100 mg, 0,198 mmoles), ácido (E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoico (76,8 mg, 0,297 mmoles) y DIPEA (76,9 mg, 0,594 mmoles) en DMF (2 mL) se le añadió HATU (128 mg, 0,336 mmoles) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 30 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL × 2), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. para proporcionar (7-(dimetilamino)-1-((1-((6-fluoro-4-(1,1,2,2- tetrafluoroetoxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de (S,E)-metilo (**I-219**) (75 mg, 0,096 mmoles, 48% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 745,3 $(M+1)^+$.

[00466] A una solución de (7-(dimetilamino)-1-((1-((6-fluoro-4-(1,1,2,2- tetrafluoroetoxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de (S,E)-metilo (75 mg, 0,0956 mmoles) en DCM (1 mL) se le añadió TFA (1,4 mL) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 15 ºC durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo a 30 ºC. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar (7-(dimetil-amino)-1-((1-((5-fluoro-7-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de (S,E)-metilo (**Compuesto 134**) (28,7 mg, 48% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 615,2 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,27 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,03-6,74 (m, 1H), 6,67-6,55 (m, 1H), 6,42-6,33 (m, 2H), 5,41 (s, 2H), 4,20-4,13 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,26-2,21 (m, 2H), 1,90-1,86 (m, 1H), 1,82-1,73 (m, 1H).

Ejemplo 20:



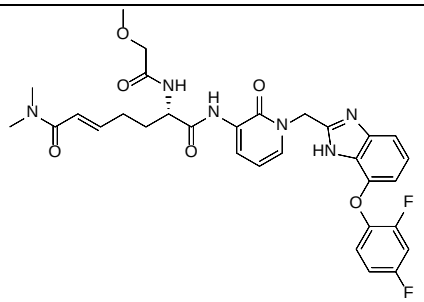
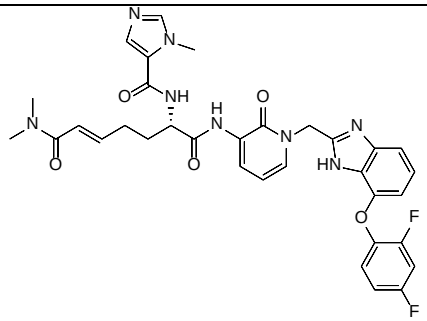
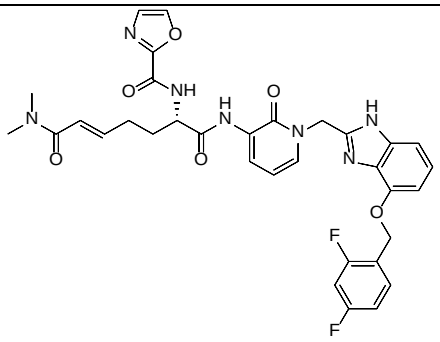
[00467] A una solución de 2-((3-amino-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-4-(2,4-difluorofenoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 427 μmoles) y ácido (S,E)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-7-(dimetilamino)-7-oxohept-5-enoico (256 mg, 854 μmoles) en DMF (3 mL) se le añadieron HATU (195 mg, 512 μmoles) y DIPEA (166 mg, 1,28 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas. La solución resultante se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. para proporcionar 2-((3-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-7-(dimetilamino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-4-(2,4-difluorofenoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de (S,E)-terc-butilo (**I-220**) (190 mg, 53% de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LCMS m/z 751,1 $(M+1)^+$.

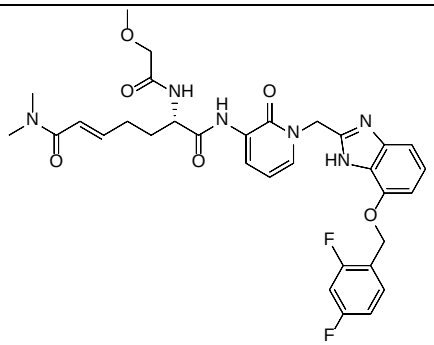
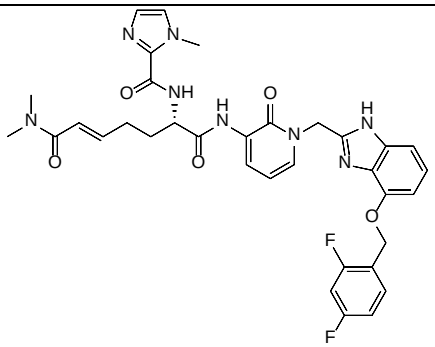
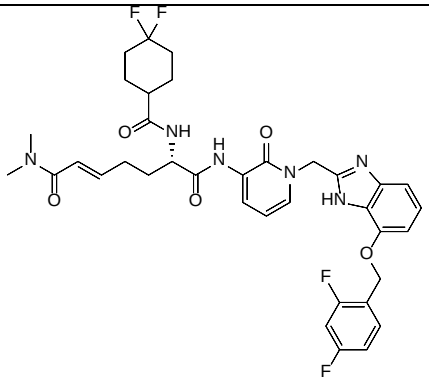
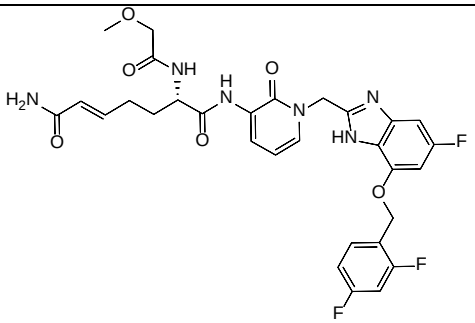
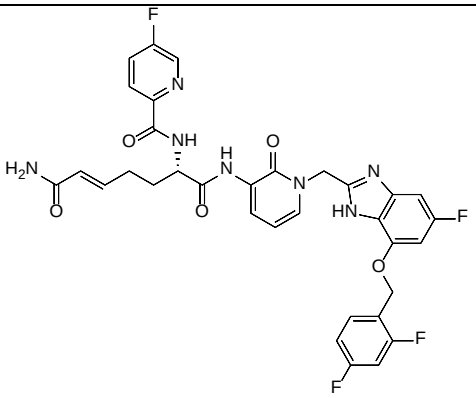
[00468] A una solución de 2-((3-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-7-(dimetilamino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-4-(2,4-difluorofenoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de (S,E)-terc-butilo (190 mg, 253 μmoles) en DCM (6 mL) se le añadió TFA (2 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. La solución resultante se concentró para proporcionar (S,E)-6-amino-N7-(1-((4-(2,4-difluorofenoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1,N1-dimetilhept-2-enodiamida (**I-221**) (140 mg) en forma de un aceite de color gris que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional . LCMS m/z 551,3 $(M+1)^+$.

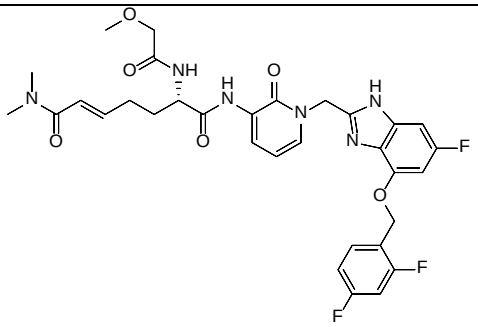
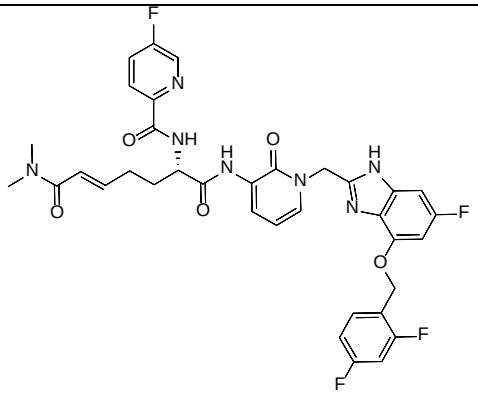
[00469] A una solución de (S,E)-6-amino-N7-(1-((4-(2,4-difluorofenoxi)-1H-benzo[d] imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1,N1-dimetilhept-2-enodiamida (140 mg, 254 μmoles) y ácido oxazol-2-carboxílico (51,9 mg, 381 μmoles) en DMF (3 mL) se le añadieron HATU (116 mg, 305 μmoles) y DIPEA (98,6 mg, 763 μmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas. La solución resultante se concentró a presión

reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar (S,E)-N7-(1-((7-(2,4-difluorofenoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1,N1-dimetil-6-(oxazol-2-carboxamido)hept-2-enodiamida (**Compuesto 135**) (118 mg, 71% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 646,2 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,43 (s, 1H), 9,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 6,8, 1,2 Hz, 1H), 7,52-7,40 (m, 2H), 7,28-7,15 (m, 2H), 7,07 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 6,66-6,56 (m, 1H), 6,50 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,40-6,33 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,68-4,60 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,04-1,95 (m, 2H).

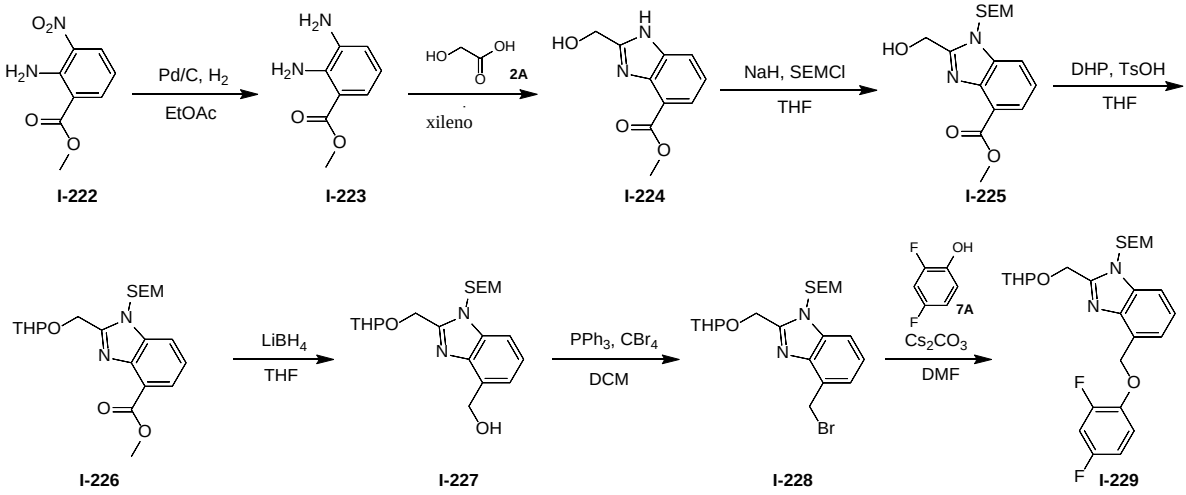
[00470] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 20** utilizando los intermedios apropiados.

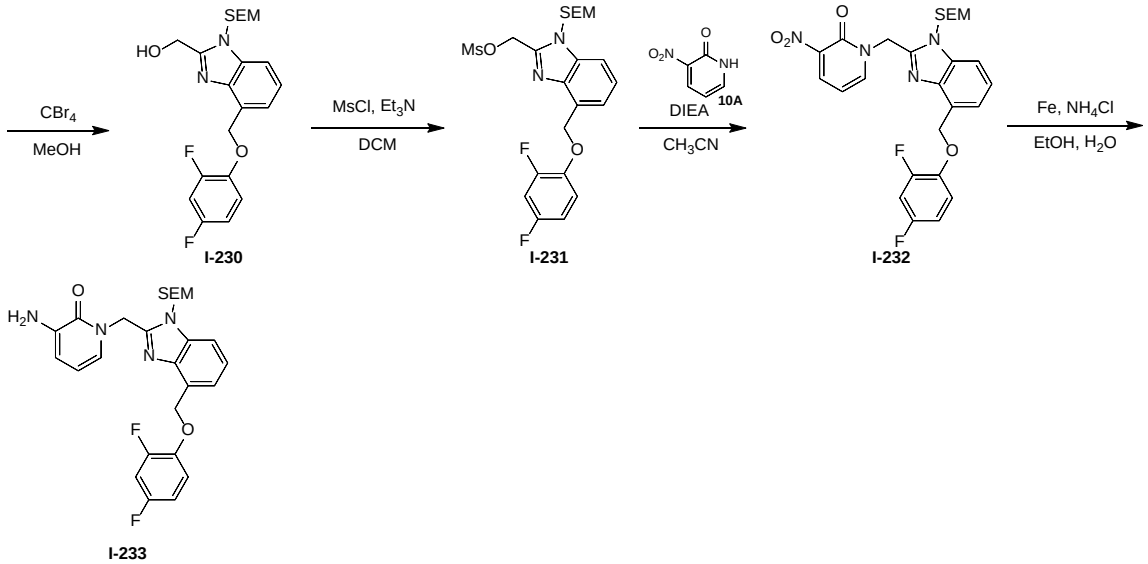
Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
136		LCMS m/z 623,2 $(M+1)^+$
137		LCMS m/z 659,2 $(M+1)^+$
138		LCMS m/z 660,2 $(M+1)^+$

139		LCMS m/z 637,3 $(M+1)^+$
140		LCMS m/z 673,2 $(M+1)^+$
141		LCMS m/z 711,2 $(M+1)^+$
142		LCMS m/z 627,1 $(M+1)^+$
143		LCMS m/z 678,1 $(M+1)^+$

144		LCMS m/z 655,2 $(M+1)^+$
145		LCMS m/z 706,2 $(M+1)^+$

La síntesis del intermedio I-233:





[00471] A una solución de 2-amino-3-nitro-benzoato de metilo (45,0 g, 255 mmoles) en acetato de etilo (250 mL) se le añadió Pd/C (5 g, 10% de pureza) bajo atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con H_2 3 veces. La mezcla se agitó bajo atmósfera de H_2 (3,45 bar) a 25 ºC durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró y el producto filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante MPLC para proporcionar 2,3-diaminobenzoato de metilo (**I-223**) (36,9 g) en forma de un sólido de color amarillo.

[00472] A una mezcla de 2,3-diaminobenzoato de metilo (5,0 g, 30,1 mmoles) en o-xileno (20 mL) se le añadió ácido 2-hidroxiacético (3,43 g, 45,1 mmoles) en una porción a 25 ºC bajo atmósfera de N_2. La mezcla se calentó a 130 ºC y se agitó durante 6 h. La mezcla se enfrió a 25 ºC y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Diclorometano/Metanol = 40/1, 20/1) para proporcionar 2-(hidroximetil)-1H-benzo [d]imidazol-4-carboxilato de metilo (**I-224**) (3,0 g, 11,6 mmoles, 39% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,08 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,98 (s, 3H).

[00473] A una mezcla de 2-(hidroximetil)-1H-benzimidazol-4-carboxilato de metilo (3,0 g, 11,6 mmoles) en THF (20 mL) se le añadió NaH (559 mg, 14,0 mmoles, 60% de pureza) en porciones a 0 ºC bajo atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 0,5 h. Se añadió a la mezcla SEM-Cl (1,94 g, 11,6 mmoles) a 0 ºC. La mezcla se calentó a 25 ºC y se agitó a la misma temperatura durante 2,5 h. La mezcla se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se

secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a vacío para proporcionar 2-(hidroximetil)-1-(2- trimetilsililetoximetil) benzimidazol-4-carboxilato de metilo (**I-225**) (2,30 g) en forma de un sólido de color amarillo.

[00474] A una mezcla de 2-(hidroximetil)-1-(2-trimetilsililetoximetil) benzimidazol-4-carboxilato de metilo (550 mg, 1,63 mmoles) y DHP (274 mg, 3,26 mmoles) en THF (15 mL) se le añadió TsOH (56,1 mg, 326 μmoles) en una porción a 25 ºC bajo atmósfera de N_2. La mezcla se calentó a 70 ºC y se agitó durante 2 h. La mezcla se enfrió a 25 ºC y se vertió en agua (50 mL). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar 2-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato (**I-226**) (560 mg).

[00475] A una mezcla de 2-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo (560 mg, 1,33 mmoles) en THF (150 mL) se le añadió $LiBH_4$ (58,5 mg, 2,66 mmoles) en una porción a 0 ºC bajo atmósfera de N_2. La mezcla se calentó a 25 ºC y se agitó durante 2 h. La mezcla se vertió en agua (50 mL). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (70 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar (2-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi) metil)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metanol (**I-227**) (500 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

[00476] A una mezcla de [2-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-1-(2-trimetilsililetoximetil) benzimidazol-4-il]metanol (500 mg, 1,27 mmoles) y CBr_4 (548 mg, 1,65 mmoles) en DCM (10 mL) se le añadió PPh_3 (433 mg, 1,65 mmoles) en una porción a 0 ºC bajo atmósfera de N_2. La mezcla se calentó a 25 ºC y se agitó durante 2 h. La mezcla se vertió en agua (30 mL). La solución resultante se extrajo con DCM (40 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 2-[[4-(bromometil)-2-(tetrahidropiran-2-iloximetil)benzimidazol-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (**I-228**) (240 mg) en forma de un sólido de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 5,76-5,73 (m, 2H), 5,35 (s, 1H), 5,14 (s, 2H),4,94 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,18-4,16 (m, 1H), 3,97-3,58 (m, 3H), 1,85-1,78 (m, 2H), 1,67-1,60 (m, 6H), 1,31-1,26 (m, 1H), 1,67-1,60 (m, 6H), 0,97-0,93 (m, 2H), 0,02 (s, 9H).

[00477] A una mezcla de 2-[[4-(bromometil)-2-(tetrahidropiran-2-iloximetil) benzimidazol-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (240 mg, 527 μmoles) y 2,4-difluorofenol (82,3 mg, 632 μmoles)

en DMF (2 mL) se le añadió Cs_2CO_3 (258 mg, 790 μmoles) en una porción a 25 ºC bajo atmósfera de N_2. La mezcla se calentó a 70 ºC y se agitó durante 1 h. La mezcla se enfrió a 25 ºC y se vertió en agua (30 mL). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar 2-[[4-[(2,4-difluorofenoxi) metil]-2-(tetrahidropiran-2-iloximetil)benzimidazol-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (**I-229**) (300 mg, 482 μmoles, 91% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

[00478] A una mezcla de 2-[[4-[(2,4-difluorofenoxi)metil]-2-(tetrahidropiran-2-iloximetil)benzimidazol-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (240 mg, 385 μmoles) en MeOH (3 mL) se le añadió CBr_4 (383 mg, 1,16 mmoles) en una porción a 25 ºC bajo atmósfera de N_2. La mezcla se calentó a 70 ºC y se agitó durante 3 h. La mezcla se enfrió a 25 ºC y se vertió en una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 mL). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtro y se concentró a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. para proporcionar [4-[(2,4-difluorofenoxi)metil]-1-(2-trimetilsililetoximetil)benzimidazol-2-il]metanol (**I-230**) (170 mg) en forma de un aceite de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,47-7,43 (m, 2H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,06-7,05 (m, 1H), 6,87-6,86 (m, 1H), 6,73-6,72 (m, 1H), 5,60 (s, 2H), 5,59 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 3,69-3,55 (m, 2H), 0,94-0,90 (m, 2H), -0,03 (s, 9H).

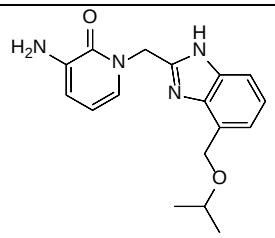
[00479] A una mezcla de [4-[(2,4-difluorofenoxi)metil]-1-(2-trimetilsililetoximetil) benzimidazol-2-il]metanol (170 mg, 404 μmoles) y Et_3N (61,4 mg, 606 μmoles) en DCM (10 mL) se le añadió MsCl (60,2 mg, 526 μmoles) en una porción a 0 ºC bajo atmósfera de N_2. La mezcla se calentó a 25 ºC y se agitó durante 1 h. La mezcla se vertió en agua (30 mL). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar metanosulfonato de [4-[(2,4-difluorofenoxi)metil]-1-(2-trimetilsililetoximetil)benzimidazol-2-il]metilo (**I-231**) (200 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

[00480] A una mezcla de metanosulfonato de [4-[(2,4-difluorofenoxi)metil]-1-(2-trimetilsililetoximetil) benzimidazol-2-il]metilo (200 mg, 401 μmoles) y 3-nitropiridin-2(1H)-ona (84,3 mg, 602 μmoles) en CH_3CN (10 mL) se le añadió DIPEA (104 mg, 802 μmoles) en una porción a 25 ºC bajo atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 18 h. La mezcla se vertió en agua (30 mL). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar 1-[[4-[(2,4-difluorofenoxi)metil]-1-(2-

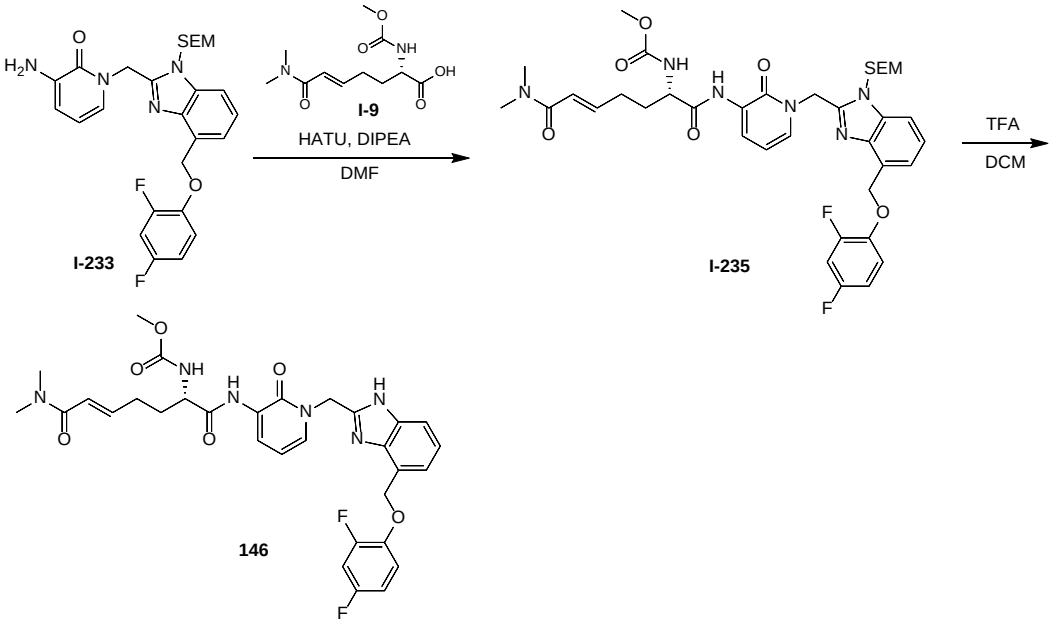
trimetilsililetoximetil)benzimidazol-2-il]metil]-3-nitro-piridin-2-ona (**I-232**) (210 mg) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 543,2 $(M+1)^+$.

[00481] A una mezcla de 1-[[4-[(2,4-difluorofenoxi)metil]-1-(2-trimetilsililetoximetil) benzimidazol-2-il]metil]-3-nitro-piridin-2-ona (210 mg, 387 μmoles) en EtOH (5 mL) y H_2O (5 mL) se le añadieron Fe (64,9 mg, 1,16 mmoles) y NH_4Cl (104 mg, 1,94 mmoles) en una porción a 25 ºC bajo atmósfera de N_2. La mezcla se calentó a 70 ºC y se agitó durante 1 h. La mezcla se enfrió a 25 ºC y se filtró. El producto filtrado se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. para proporcionar 3-amino-1-[[4-[(2,4-difluorofenoxi)metil]-1-(2-trimetilsililetoximetil)benzimidazol-2-il]metil]piridin-2-ona (**I-233**) (140 mg) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 513 $(M+1)^+$.

[00482] El siguiente intermedio se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en **I-233** utilizando los reactivos apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
I-234		LCMS m/z 312,2 $(M+1)^+$

Ejemplo 21:

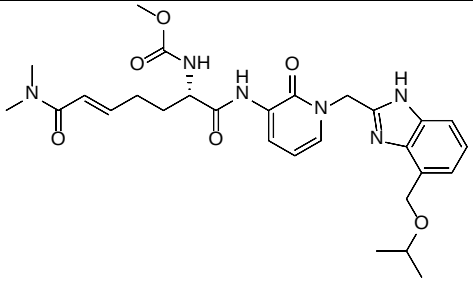


[00483] A una mezcla de 3-amino-1-[[4-[(2,4-difluorofenoxi)metil]-1-(2-trimetilsililetoximetil)benzimidazol-2-il]metil]piridin-2-ona (140 mg, 273 μmoles) y ácido

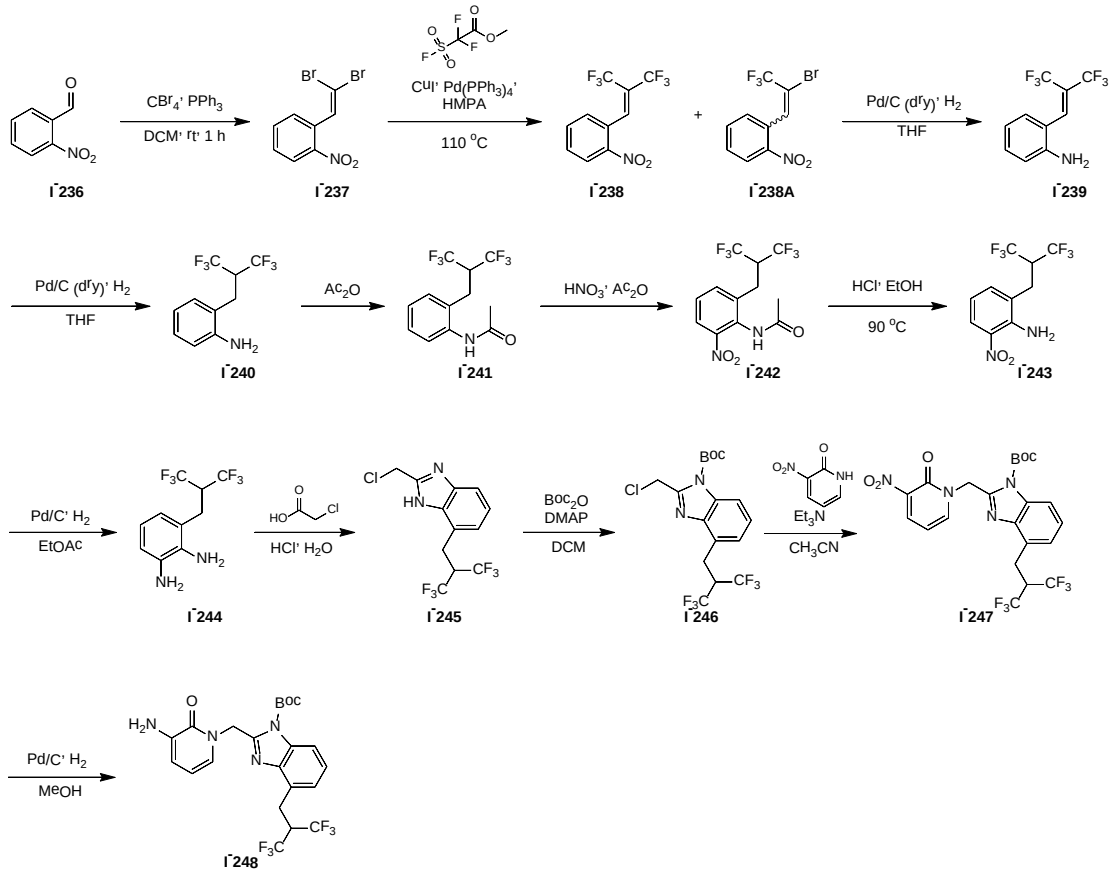
(E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoico (141 mg, 546 μmoles) en DMF (2 mL) se le añadieron HATU (156 mg, 410 μmoles) y DIPEA (70,6 mg, 546 μmoles) en una porción a 25 ºC bajo atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 18 h. La solución resultante se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. para proporcionar N-[(E,1S)-1-[[1-[[4-[(2,4-difluorofenoxi)metil]-1-(2-trimetilsililetoximetil) benzimidazol-2-il]metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-(dimetilamino)-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo (**I-235**) (130 mg) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 753,3 $(M+1)^+$.

[00484] A una mezcla de N-[(E,1S)-1-[[1-[[4-[(2,4-difluorofenoxi)metil]-1-(2-trimetilsililetoximetil)benzimidazol-2-il]metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-(dimetilamino)-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo (110 mg, 146 μmoles) en DCM (1 mL) se le añadió TFA (1 mL) en una porción a 25 ºC bajo atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 6 h. La mezcla se vertió en una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (15 mL). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC para proporcionar N-[(E,1S)-1-[[1-[[4-[(2,4-difluorofenoxi) metil]-1H-benzimidazol-2-il]metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-(dimetilamino)-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo (**Compuesto 146**) (62,2 mg, 68% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 623,2 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,28 (s, 1H), 8,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,61-7,59 (m, 2H), 7,39-7,31 (m, 4H), 7,32-7,31 (m, 1H), 6,62-6,58 (m, 1H), 6,43-6,35 (m, 2H), 5,52 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 4,21-4,14 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,77-2,73 (m, 2H), 2,23-2,21 (m, 2H),1,88-1,86 (m, 1H), 1,73-1,71 (m, 1H).

[00485] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 21** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
147		LCMS m/z533,2 $(M+1)^+$

La síntesis del intermedio I-246



[00486] A una mezcla de 2-nitrobenzaldehído (17 g, 112 mmoles) en DCM (1 L) se le añadieron CBr_4 (149 g, 450 mmoles) y PPh_3 (236 g, 900 mmoles) a 0 °C bajo N_2. La mezcla se agitó a 20 °C durante 0,5 h. La mezcla se filtró, y el producto filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar 1-(2,2-dibromovinil)-2-nitrobenceno (**I-237**) (46 g) en forma de un aceite de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16-8,10 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72-7,49 (m, 3H).

[00487] A una mezcla de 1-(2,2-dibromovinil)-2-nitrobenceno (23 g, 74,9 mmoles), CuI (4,28 g, 22,5 mmoles), $Pd(PPh_3)_4$ (4,33 g, 3,75 mmoles) y HMPA (40,8 g, 228 mmoles, 40 mL) en DMF (200 mL) se le añadió 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (72 g, 375 mmoles, 47,7 mL) bajo atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 110 °C durante 60 h. La mezcla se concentró a vacío y se diluyó con agua (400 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (400 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 mL × 3), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar la mezcla de 1-nitro-2-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)prop-1-en-1-il)benceno (**I-238**) **y** 1-(2-bromo-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-il)-2-nitrobenceno (**I-238A**) (20 g) en forma de un aceite de color amarillo.

[00488] A una mezcla de 1-nitro-2-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)prop-1-en-1-il)benceno y 1-(2-bromo-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-il)-2-nitrobenceno (5 g) en THF (80 mL) se le añadió Pd/C (2,5 g) bajo atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con H_2 tres veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (1,03 bar) a 20 ºC durante 12 horas. La mezcla se filtró, y el producto filtrado se concentró a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar 2-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)prop-1-en-1-il)anilina (**I-239**) (2,5 g) en forma de un aceite de color amarillo.

[00489] A una solución de 2-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)prop-1-en-1-il)anilina (2,5 g, 9,8 mmoles) en THF (40 mL) se le añadió Pd/C (2 g) bajo N_2. La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con H_2 tres veces. La mezcla se agitó bajo atmósfera de H_2 (3,10 bar) a 45 ºC durante 16 horas. La suspensión resultante se filtró, y el producto filtrado se concentró a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar 2-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil) propil)anilina (**I-240**) (700 mg) en forma de un aceite de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,16-7,11 (m, 1H), 7,11-7,06 (m, 1H), 6,82-6,76 (m, 1H), 6,75-6,71 (m, 1H), 3,59-3,43 (m, 1H), 3,05-3,00 (m, 2H).

[00490] Una mezcla de 2-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil)anilina (2,6 g, 10,1 mmoles) en Ac_2O (5 mL) se agitó a 25 ºC durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (40 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar N-(2-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil)fenil)acetamida (**I-241**) (2,6 g) en forma de un sólido de color blanco.

[00491] A una mezcla de N-(2-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil)fenil)acetamida (2,6 g, 8,69 mmoles) en Ac_2O (9 mL) se le añadió una solución de HNO_3 (1,83 g, 17,4 mmoles, 1,30 mL, 60% de pureza) en Ac_2O (1 mL) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 3 h. La mezcla se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ saturado (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar N-(2-nitro-6-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil) fenil)acetamida (**I-242**) (1,1 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (s, 1H), 8,00 (dd, *J* = 10,8, 2,0 Hz, 1H), 7,65-7,55 (m, 1H), 7,48-7,37 (m, 1H), 3,45-3,21 (m, 3H), 2,25 (s, 3H).

[00492] A una mezcla de N-(2-nitro-6-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil) fenil) acetamida (1,1 g, 3,2 mmoles) en EtOH (5 mL) se le añadió HCl (4,38 g, 120 mmoles, 10 mL). La mezcla se agitó a 90 ºC durante 12 h. El pH de la mezcla se ajustó a 7 añadiendo una solución de NaOH

(1M) a 0 ºC. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (70 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar 2-nitro-6-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil) anilina (**I-243**) (900 mg) en forma de un aceite de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16 (dd, *J* = 8,8, 1,2 Hz, 1H), 7,41-734 (m, 1H), 6,76 (dd, *J* = 8,6, 7,4 Hz, 1H), 6,11 (s, 2H), 3,43-3,29 (m, 1H), 3,16-3,08 (m, 2H).

[00493] A una mezcla de 2-nitro-6-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil)anilina (900 mg, 2,98 mmoles) en EtOAc (50 mL) se le añadió Pd/C (400 mg, 10% de pureza) bajo H_2 (1,03 bar). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 1,5 h. La mezcla se filtró, y el producto filtrado se concentró a vacío para proporcionar 3-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil) propil) benceno-1,2-diamina (**I-244**) (800 mg) en forma de un aceite de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,75-6,65 (m, 3H), 3,43 (s, 2H), 3,40-3,36 (m, 1H), 3,08-3,00 (m, 2H).

[00494] A una mezcla de 3-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil)benceno-1,2-diamina (800 mg, 2,94 mmoles) en HCl (18 mL) y H_2O (36 mL) se le añadió ácido 2-cloroacético (555 mg, 5,88 mmoles, 0,661 mL) a 0 ºC bajo atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 90 ºC durante 12 h. El pH de la mezcla se ajustó a 7 añadiendo hidróxido de amonio a 0 ºC. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar 2-(clorometil)-7-(3,3,3- trifluoro-2-(trifluorometil)propil)-1H-benzo[d]imidazol (**I-245**) (900 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

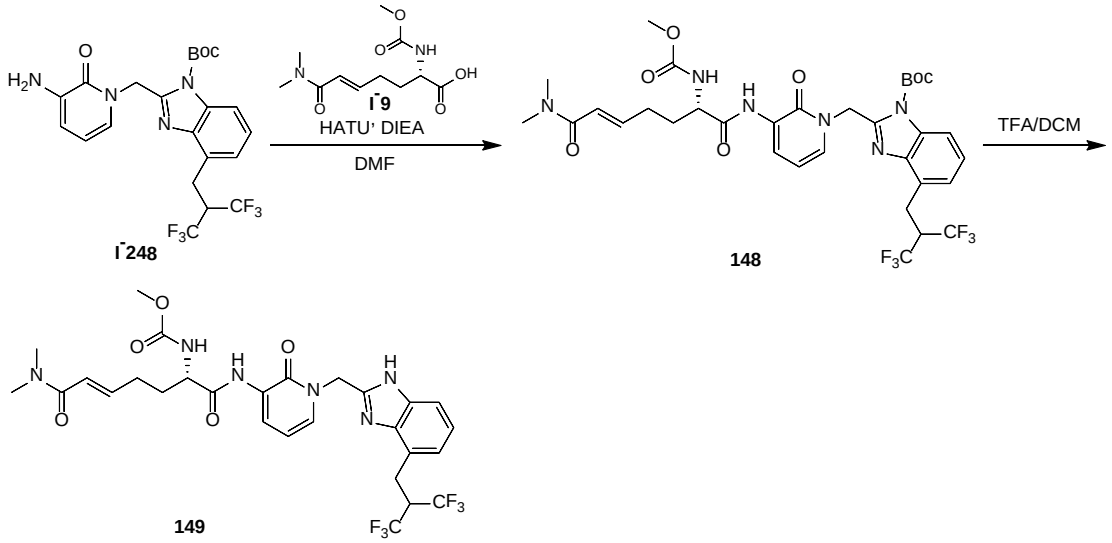
[00495] A una mezcla de 2-(clorometil)-7-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil)-1H-benzo[d]imidazol (900 mg, 2,72 mmoles) en DCM (10 mL) se le añadieron DMAP (366 mg, 2,99 mmoles) y Boc_2O (653 mg, 2,99 mmoles, 0,688 mL). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con DCM (30 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar 2-(clorometil)-4-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (**I-246**) (800 mg, 62% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 431,0 $(M+1)^+$.

[00496] A una mezcla de 2-(clorometil)-4-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil) propil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 0,748 mmoles) y 3-nitro-1H-piridin-2-ona (157 mg, 1,12 mmoles) en CH_3CN (10 mL) se le añadió Et_3N (151 mg, 1,49 mmoles, 0,207 mL). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante TLC prep. para proporcionar 2-((3-nitro-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-4-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (**I-247**) (230 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

[00497] A una mezcla de 2-((3-nitro-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-4-(3,3,3- trifluoro-2-(trifluorometil)propil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (230 mg, 0,43 mmoles) en MeOH (5 mL) se le añadió Pd/C (200 mg, 10% de pureza). La mezcla se agitó a 25 ºC bajo H_2 (1,03 bar) durante 0,5 h. La mezcla se filtró, y el producto filtrado se concentró a vacío para proporcionar 2-((3-amino-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-4-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (**I-248**) (190 mg) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 505,3 $(M+1)^+$.

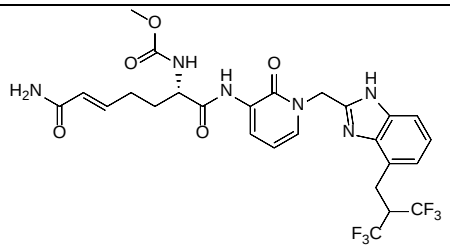
Ejemplo 22:



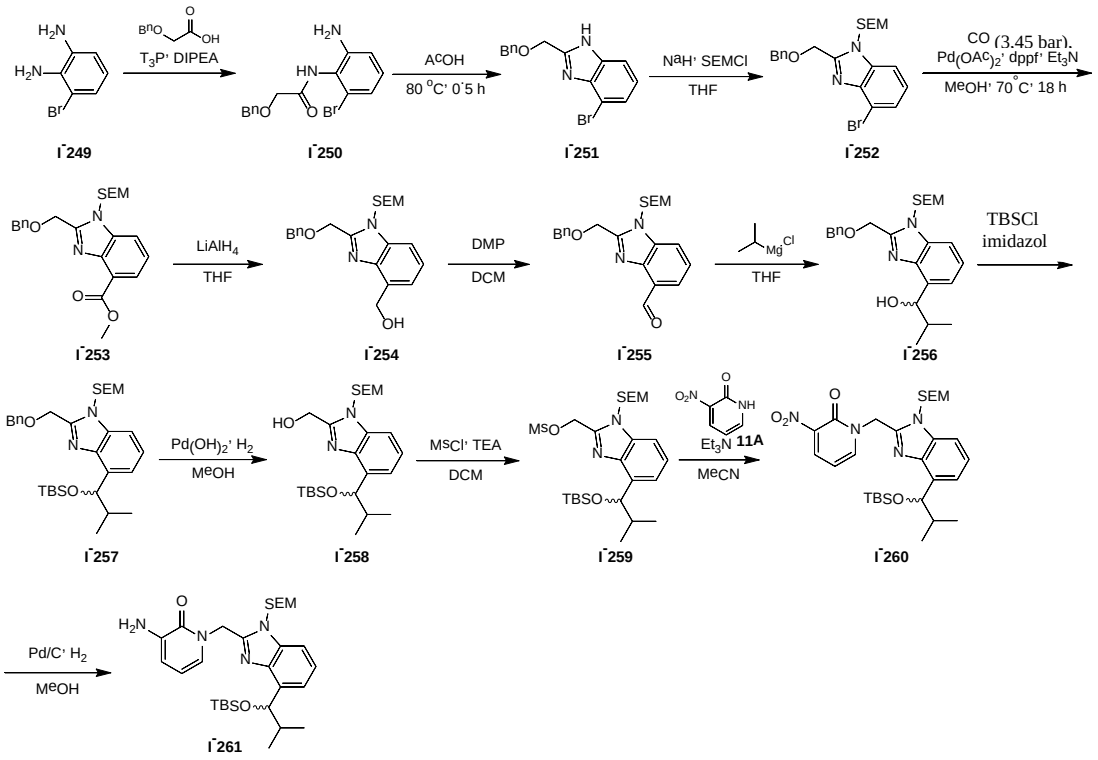
[00498] A una mezcla de 2-((3-amino-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-4-(3,3,3- trifluoro-2-(trifluorometil)propil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,0991 mmoles) y ácido (S,E)-7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enoico (38,4 mg, 0,149 mmoles) en DMF (1 mL) se le añadieron HATU (67,8 mg, 0,178 mmoles) y DIEA (38,4 mg, 0,297 mmoles, 0,0519 mL) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL × 3), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. para proporcionar 2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-4-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de (S,E)-terc-butilo (**Compuesto 148**) (5,4 mg, 7% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 745,1 $(M+1)^+$.

[00499] A una mezcla de 2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-4-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de (S,E)-terc-butilo (150 mg, 0,201 mmoles) en DCM (3 mL) se le añadió TFA (1,54 g, 13,5 mmoles, 1 mL) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 1 h La mezcla se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar (7-(dimetilamino)-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((4-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)hept-5-en-2-il)carbamato de (S,E)-metilo (**Compuesto 149**) (78,4 mg, 59% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 645,1 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,28 (s, 1H), 8,28 (dd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,77-7,69 (m, 1H), 7,60 (dd, *J* = 6,8, 1,6 Hz, 1H), 7,5-7,44 (m, 1H), 7,33-7,22 (m, 2H), 6,65-6,54 (m, 1H), 6,43-6,32 (m, 2H), 5,51 (s, 2H), 4,75-4,62 (m, 1H), 4,22-4,12 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,48 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,28-2,15 (m, 2H), 1,92-1,80 (m, 1H), 1,78-1,62 (m, 1H).

[00500] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 22** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
150		LCMS m/z 617,1 $(M+1)^+$

La síntesis del intermedio I-261:



[00501] A una mezcla de 3-bromobenceno-1,2-diamina (20,0 g, 107 mmoles) y ácido 2-(benciloxi)acético (26,8 g, 161 mmoles) en DCM (30 mL) se le añadieron T_3P (102 g, 160 mmoles, 50% de pureza) y DIPEA (27,6 g, 214 mmoles) en una porción a 25 ºC bajo atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 25°C durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (300 mL). La solución resultante se extrajo con DCM (200 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL × 2), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar N-(2-amino-6-bromofenil)-2-(benciloxi)acetamida (**I-250**) (26,0 g, 73% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

[00502] Una solución de N-(2-amino-6-bromofenil)-2-(benciloxi)acetamida (26,0 g, 77,6 mmoles) en AcOH (8 mL) se agitó a 25 ºC bajo atmósfera de N_2. La mezcla se calentó a 80 ºC y se agitó durante 0,5 h. La solución resultante se enfrió a 25 ºC y se vertió en una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (100 mL). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (300 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (400 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar 2-((benciloxi)metil)-4-bromo-1H-benzo[d]imidazol (**I-251**) (19,0 g) en forma de un aceite de color amarillo.

[00503] A una mezcla de 2-((benciloxi)metil)-4-bromo-1H-benzo[d]imidazol (19,0 g) en THF (20 mL) se le añadió NaH (2,16 g, 89,9 mmoles, 60% de pureza) en porciones a 25 ºC bajo atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 0,5 h. Se añadió a la mezcla anterior SEM-Cl (12,0 g, 71,9 mmoles). La solución resultante se agitó a 25 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (300 mL). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (300

mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL × 2), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 2-((benciloxi)metil)-4-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d] imidazol (**I-252**) (26,0 g, 97% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

[00504] A una solución de 2-((benciloxi)metil)-4-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol (10,0 g, 22,4 mmoles) en MeOH (30 mL) se le añadieron Et_3N (4,52 g, 44,7 mmoles), $Pd(OAc)_2$ (1,0 g, 4,47 mmoles) y DPPF (2,48 g, 4,47 mmoles) bajo atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con CO 3 veces. La mezcla se agitó bajo CO (3,45 bar) a 80 ºC durante 18 h. La mezcla se enfrió a 0 ºC y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se vertió en H_2O (20 mL). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 2-((benciloxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo (**I-253**) (4,30 g, 10,1 mmoles, 45% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

[00505] A una mezcla de 2-((benciloxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi) metil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo (3,30 g, 7,74 mmoles) en THF (20 mL) se le añadió $LiAlH_4$ (352 mg, 9,28 mmoles) en porciones a 25 ºC bajo atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 1,5 h. La solución resultante se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 2-((benciloxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metanol (**I-254**) (1,20 g, 3,01 mmoles, 39% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 399,1 $(M+1)^+$.

[00506] A una mezcla de 2-((benciloxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metanol (1,20 g, 3,01 mmoles) en DCM (10 mL) se le añadió DMP (1,91 g, 4,51 mmoles) en una porción a 25 ºC bajo atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 2 h. La suspensión resultante se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 2-((benciloxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carbaldehído (**I-255**) (860 mg, 2,05 mmoles, 68% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 397,1 $(M+1)^+$.

[00507] A una mezcla de complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio (1,3 M, 8,04 mL) en THF (3 mL) se le añadió 2-((benciloxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carbaldehído (830 mg, 2,09 mmoles) en una porción a -20 ºC bajo atmósfera de N_2. La mezcla se templó a 25 ºC y se agitó durante 0,5 h. La mezcla se vertió en agua (30 mL). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar 1-(2-((benciloxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2-metilpropan-1-ol (**I-256**) (730 mg) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 441,1 $(M+1)^+$.

[00508] A una mezcla de 1-(2-((benciloxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2-metilpropan-1-ol (570 mg, 1,29 mmoles) y TBSCl (390 mg, 2,59 mmoles) en DMF (2 mL) se le añadió imidazol (264 mg, 3,88 mmoles) en una porción a 25 ºC bajo atmósfera de N_2. La mezcla se calentó a 80 ºC y se agitó durante 4 h. La mezcla se enfrió a 25 ºC y se vertió en agua (30 mL). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar 2-((benciloxi)metil)-4-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilpropil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol (**I-257**) (680 mg, 92% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 555,2 $(M+1)^+$.

[00509] A una solución de 2-((benciloxi)metil)-4-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilpropil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol (176 mg, 317 μmoles) en MeOH (15 mL) se le añadió $Pd(OH)_2/C$ (15% de pureza) bajo atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con H_2 3 veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (1,03 bar) a 25 ºC durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró y el producto filtrado se concentró para proporcionar (4-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilpropil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol (**I-258**) (120 mg, 81% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 465,1 $(M+1)^+$.

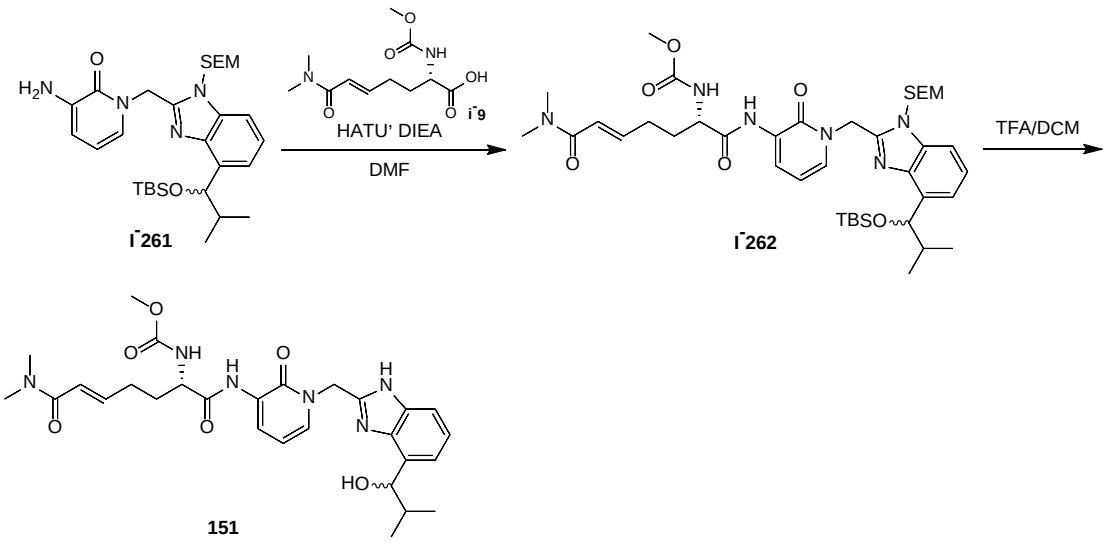
[00510] A una mezcla de (4-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilpropil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol (400 mg, 861 μmoles) y MsCl (148 mg, 1,29 mmoles) en DCM (10 mL) se le añadió Et_3N (174 mg, 1,72 mmoles) en una porción a 25 ºC bajo atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 2 h. La mezcla se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar metanosulfonato de (4-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilpropil)-1-

((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metilo (**I-259**) (467 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

[00511] A una mezcla de metanosulfonato de (4-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilpropil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil (467 mg, 860 μmoles) y 3-nitropiridin-2(1H)-ona (181 mg, 1,29 mmoles) en CH_3CN (3 mL) se le añadió Et_3N (174 mg, 1,72 mmoles) en una porción a 25 ºC bajo atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 18 h. La solución resultante se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 1-((4-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilpropil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-3-nitropiridin-2(1H)-ona (**I-260**) (460 mg, 91% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 587,1 $(M+1)^+$.

[00512] A una solución de 1-((4-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilpropil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-3-nitropiridin-2(1H)-ona (460 mg, 784 μmoles) en EtOAc (5 mL) se le añadió Pd/C (10,0 mg, 15% de pureza) bajo atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con H_2 3 veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (1,03 bar) a 25 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el producto filtrado se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 3-amino-1-((4-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilpropil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piridin-2(1H)-ona (**I-261**) (420 mg, 96% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 557,2 $(M+1)^+$.

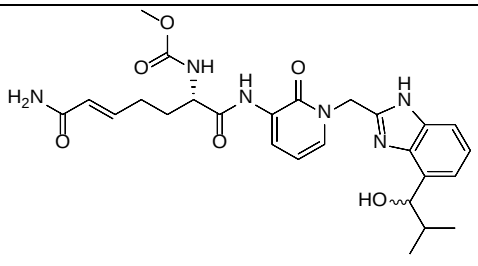
Ejemplo 23:

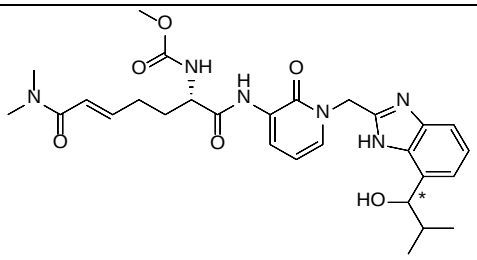
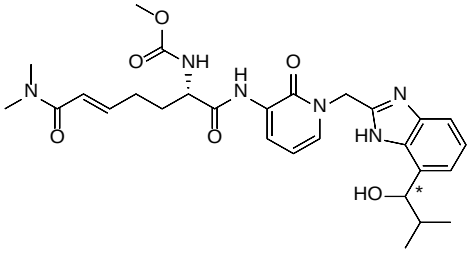


[00513] A una mezcla de 3-amino-1-((4-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilpropil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piridin-2(1H)-ona (100 mg, 180 μmoles) y ácido (E)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoico (92,8 mg, 359 μmoles) en DMF (1 mL) se le añadieron DIPEA (46,4 mg, 359 μmoles) y HATU (102 mg, 269 μmoles) en una porción a 25 ºC bajo atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 18 h. La solución resultante se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. (acetato de etilo) para proporcionar ((2S,E)-1-((1-((4-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilpropil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo (**I-262**) (99,0 mg, 118 μmoles, 66% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 797,2 $(M+1)^+$.

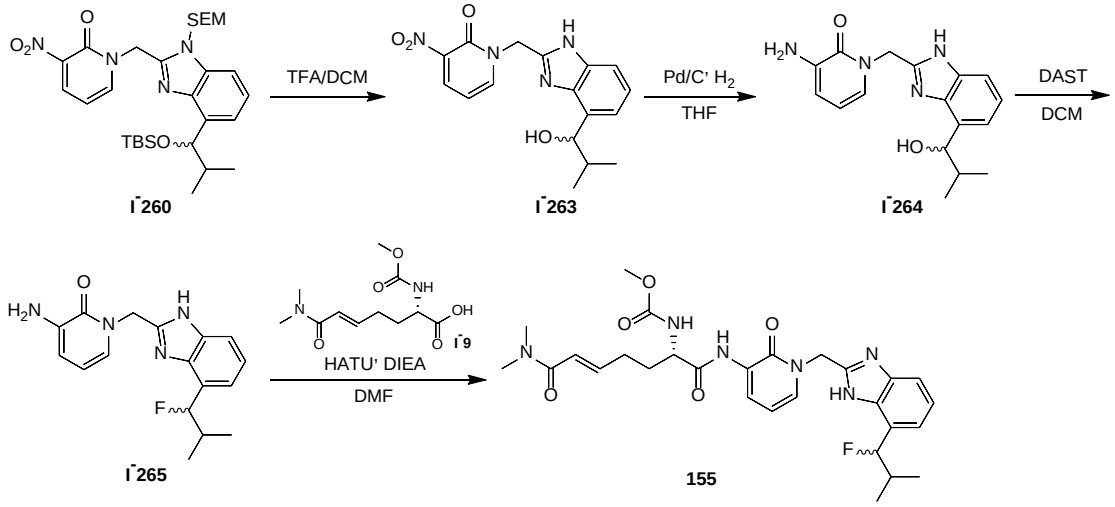
[00514] A una mezcla de ((2S,E)-1-((1-((4-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilpropil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-7-oxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo (163 mg, 204 μmoles) en DCM (3 mL) se le añadió TFA (1 mL) en una porción a 25 ºC. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 8 h. La solución resultante se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC (TFA) para proporcionar ((2S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((4-(1-hidroxi-2-metilpropil)-1H-benzo [d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo (**Compuesto 151**) (43,2 mg, 38% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 553,3 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,27 (s, 1H), 8,30 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,38-7,33 (m, 2H), 6,57-6,46 (m, 1H), 6,44-6,42 (m, 1H), 6,38-6,34 (m, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,73-4,72 (m, 1H), 4,19-4,17 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,98-2,91 (m, 3H), 2,91-2,83 (m, 3H), 2,26-2,24 (m, 2H), 2,02-2,01 (m, 1H), 1,99-1,84 (m, 1H), 1,84-1,71 (m, 1H), 0,93-0,91 (m, 3H), 0,80-0,79 (m, 3H).

[00515] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 23** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
152		LCMS m/z 525,1 $(M+1)^+$

153		LCMS m/z 553,3 $(M+1)^+$
154		LCMS m/z 553,3 $(M+1)^+$

Ejemplo 24:



[00516] A una mezcla de 1-((4-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilpropil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-3-nitropiridin-2(1H)-ona (1,20 g, 2,04 mmoles) en DCM (3 mL) se le añadió TFA (3 mL) en una porción a 25 ºC bajo atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 18 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se vertió en una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 mL). La solución resultante se extrajo con DCM (30 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 1-((4-(1-hidroxi-2-metilpropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-3-nitropiridin-2(1H)-ona (**I-263**) (400 mg, 45% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 343 $(M+1)^+$.

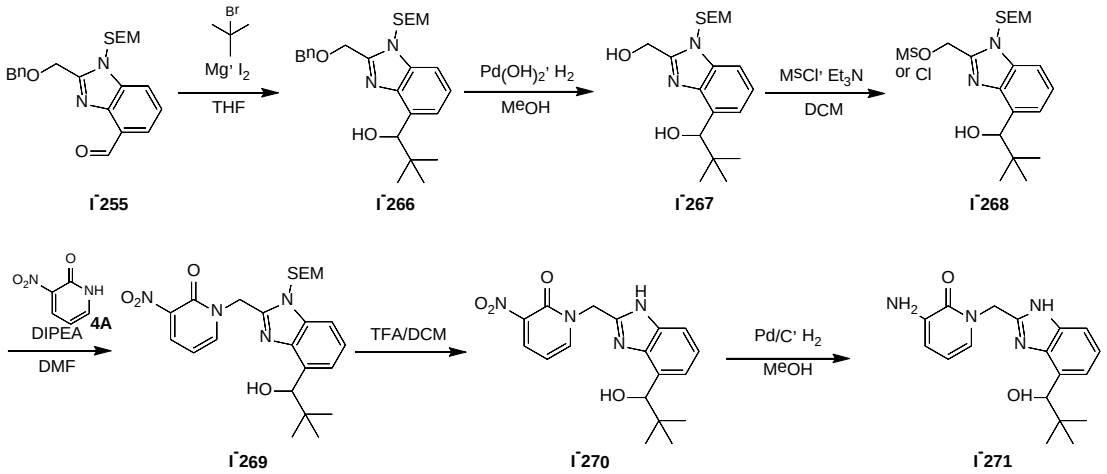
[00517] A una solución de 1-((4-(1-hidroxi-2-metilpropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-3-nitropiridin-2(1H)-ona (400 mg, 923 µmoles) en THF (20 mL) se le añadió Pd/C (40,0 mg, 10%

de pureza) bajo atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con H_2 3 veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (1,03 bar) a 25 ºC durante 2 h. La suspensión resultante se filtró y el producto filtrado se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. (acetato de etilo) para proporcionar 3-amino-1-((4-(1-hidroxi-2-metilpropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piridin-2(1H)-ona (**I-264**) (220 mg, 72% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 313 $(M+1)^+$.

[00518] A una mezcla de 3-amino-1-((4-(1-hidroxi-2-metilpropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piridin-2(1H)-ona (160 mg, 512 μmoles) en DCM (3 mL) se le añadió DAST (107 mg, 666 μmoles) en una porción a 0 ºC bajo atmósfera de N_2. La mezcla se templó a 25 ºC y se agitó durante 1 h. La mezcla se vertió en agua (20 mL). La solución resultante se extrajo con DCM (30 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. para proporcionar 3-amino-1-((4-(1-fluoro-2-metilpropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piridin-2(1H)-ona (**I-265**) (86,0 mg, 50% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 315 $(M+1)^+$.

[00519] A una mezcla de 3-amino-1-((4-(1-fluoro-2-metilpropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piridin-2(1H)-ona (86,0 mg, 274 μmoles) y ácido (S,E)-7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enoico (141 mg, 547 μmoles) en DMF (500 μL) se le añadieron HATU (156 mg, 410 μmoles) y DIPEA (70,7 mg, 547 μmoles) en una porción a 25 ºC bajo atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 18 h. La mezcla se vertió en agua (20 mL). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC (TFA) para proporcionar ((2S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((7-(1-fluoro-2-metilpropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo (**Compuesto 155**) (67,1 mg, 41% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 555,3 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,27 (s, 1H), 8,28 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,59-7,55 (m, 2H), 7,32-7,27 (m, 2H), 6,61-6,57 (m, 1H), 6,42-6,34 (m, 2H), 5,71 (dd, J_1 = 46,8 Hz, J_2 = 6,8 Hz, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,18-4,17 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,33-2,21 (m, 3H), 1,86-1,76 (m, 1H), 1,72-1,70 (m, 1H), 1,03-1,01 (m, 3H), 0,83-0,81 (m, 3H).

La síntesis del intermedio I-271:



[00520] A una mezcla de Mg (4,1 g, 168 mmoles) en THF (151 mL) se le añadió I_2 (2,8 g, 11,2 mmoles). La mezcla se calentó a 70 ºC. A la mezcla de reacción anterior se le añadió lentamente 2-bromo-2-metilpropano (15,3 g, 111,9 mmoles) a lo largo de 0,5 h. Se agitó a 70 ºC durante 0,5 h. A una solución de 2-(benciloximetil)-3-(2- trimetilsililetoximetil) benzimidazol-4-carbaldehído (6,0 g, 15,1 mmoles) en THF (20 mL) se le añadió bromo(terc-butil)magnesio (1M, 15 mL, de lo anterior) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 0-30 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se sofocó con NH4Cl saturado (100 mL) a 0 ºC y se extrajo con acetato de etilo (100 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 1-(2-((benciloxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (**I-266**) (3,0 g) en forma de un aceite de color amarillo.

[00521] A una solución de 1-(2-((benciloxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (3,0 g, 6,6 mmoles) en MeOH (20 mL) se le añadió $Pd(OH)_2/C$ (3,0 g, 10% de humedad) bajo atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con H_2 tres veces. Se agitó bajo H_2 (3,45 bar) a 30 ºC durante 20 horas. La mezcla de reacción se filtró y el producto filtrado se concentró para proporcionar el residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 1-(2-(hidroximetil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (1,00 g) en forma de un aceite de color amarillo y se recuperó 1-(2-((benciloxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (**I-267**) (3,4 g) en forma de un aceite de color amarillo.

[00522] A una mezcla de 1-(2-(hidroximetil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (1,0 g, 2,7 mmoles) en DCM (60 mL) se le añadieron MsCl (314 mg, 2,7 mmoles) y TEA (555 mg, 5,5 mmoles) en una porción a 0 ºC bajo atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 0-30 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió

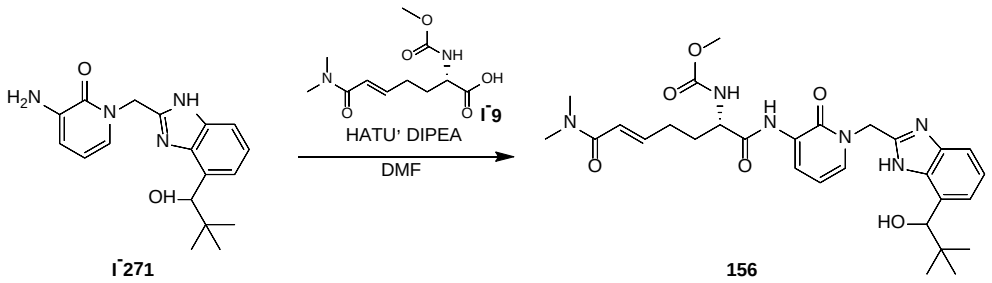
en agua (100 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (80 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar (4-(1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metilo metanosulfonato de (**I-268**) (1,2 g) en forma de un aceite de color amarillo.

[00523] A una mezcla de (4-(1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi) metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metilo metanosulfonato de (1,2 g, 2,7 mmoles) y 3-nitro-1H-piridin-2-ona (569 mg, 4,1 mmoles) en MeCN (50 mL) se le añadió DIPEA (700 mg, 5,4 mmoles) en una porción a 20 ºC. La mezcla se agitó a 20 ºC durante 10 h. La mezcla de reacción se sofocó con adición agua (80 mL) y se extrajo con acetato de etilo (80 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar 1-((4-(1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-3-nitropiridin-2(1H)-ona (**I-269**) (500 mg, 1,0 mmoles) en forma de un aceite de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,40 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,51-7,37 (m, 2H), 7,29-7,25 (m, 1H), 6,45 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,05-5,88 (m, 2H), 5,81-5,64 (m, 2H), 4,81 (s, 1H), 3,64-3,58 (m, 3H), 0,93 (s, 9H), 0,01 (s, 9H).

[00524] A una solución de 1-((4-(1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi) metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-3-nitropiridin-2(1H)-ona (400 mg, 822 μmoles) en DCM (2 mL) se le añadió TFA (3 mL). La mezcla se agitó a 0-30 ºC durante 3 h. El disolvente se eliminó para proporcionar 1-((4-(1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1H-benzo[d] imidazol-2-il)metil)-3-nitropiridin-2(1H)-ona (**I-270**) (220 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

[00525] A una solución de 1-((4-(1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-3-nitropiridin-2(1H)-ona (220 mg, 617 μmoles) en MeOH (10 mL) se le añadió Pd/C (30 mg, 10% de pureza) bajo atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con H_2 tres veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (1,03 bar) a 20 ºC durante 1 hora. La suspensión resultante se filtró y el producto filtrado se concentró para proporcionar 3-amino-1-((4-(1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1H-benzo[d] imidazol-2-il)metil)piridina -2(1H)-ona (**I-271**) (200 mg) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 327,1 $(M+1)^+$.

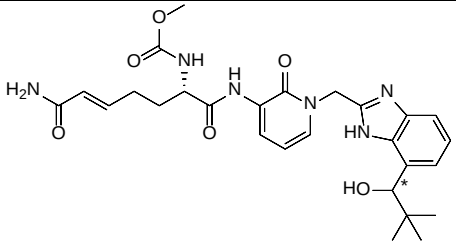
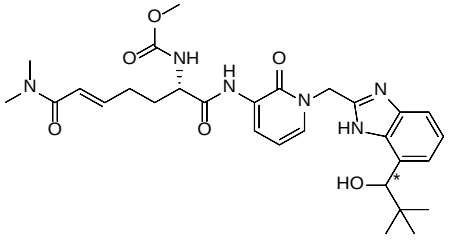
Ejemplo 25:

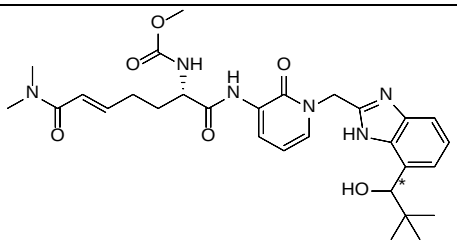


I-271 156

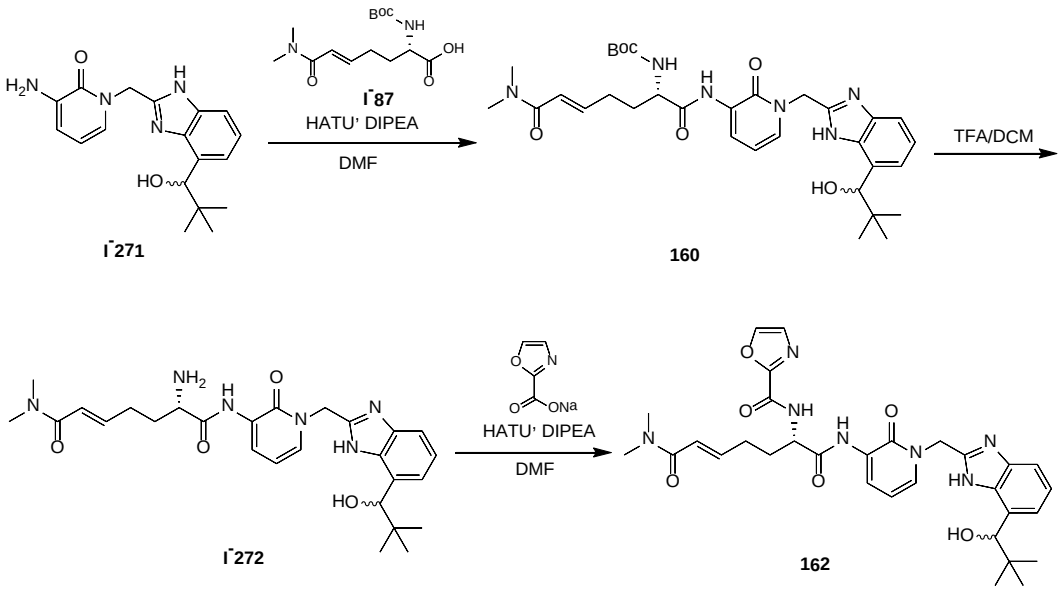
[00526] A una solución de ácido (S,E)-7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enoico (205 mg, 796 μmoles) y 3-amino-1-[[4-(1-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-1H-benzimidazol-2-il]metil]piridin-2-ona (200 mg, 612 μmoles) en DMF (3,0 mL) se le añadieron HATU (280 mg, 735 μmoles) y DIPEA (237 mg, 1,8 mmoles). La mezcla se agitó a 0-20 ºC durante 10 h. Después de la filtración, el producto filtrado se purificó mediante HPLC prep. dos veces para proporcionar ((2S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((7-(1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo (**Compuesto 156**) (20 mg, 33 μmoles) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 658,4 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,25 (s, 1H), 8,30-8,25 (m, 1H), 7,75-7,65 (m, 1H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,36-7,29 (m, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 6,63-6,54 (m, 1H), 6,43 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,36 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 5,63-5,51 (m, 2H), 4,69 (s, 1H), 4,23-4,11 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,26-2,14 (m, 2H), 1,91-1,80 (m, 1H), 1,75-1,63 (m, 1H), 0,88 (s, 9H).

[00527] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 25** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
157		LCMS m/z 539,2 $(M+1)^+$
158		LCMS m/z 567,2 $(M+1)^+$

159		LCMS m/z 567,2 $(M+1)^+$

Ejemplo 26:



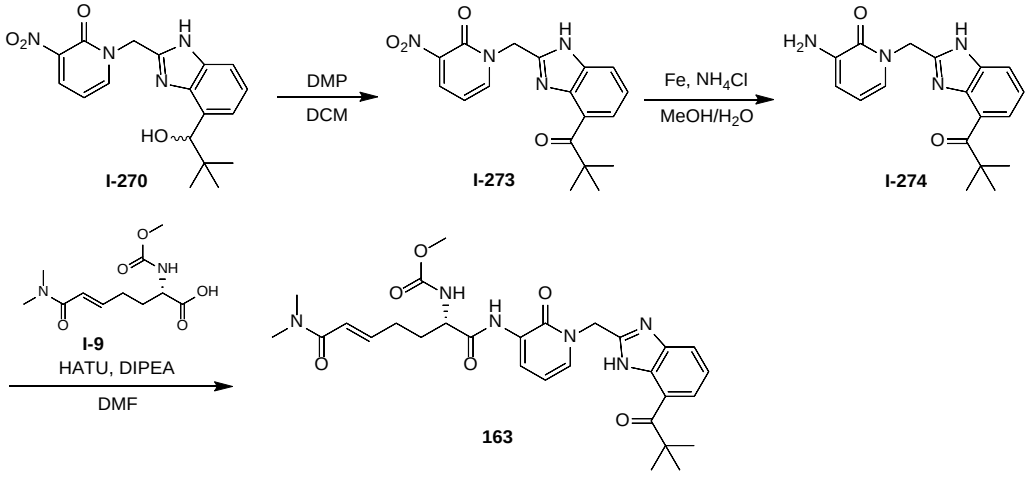
[00528] A una solución de ácido (E,2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-7-(dimetilamino)-7-oxo-hept-5-enoico (69 mg, 229 μmoles) y 3-amino-1-[[4-(1-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-1H-benzimidazol-2-il]metil]piridin-2-ona (50 mg, 153 μmoles) en DMF (3 mL) se le añadieron HATU (87 mg, 229 μmoles) y DIPEA (59 mg, 459 μmoles). La mezcla se agitó a 0-20 ºC durante 10 h. Después de la filtración, el producto filtrado se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar ((2S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((7-(1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de terc-butilo (**Compuesto 160**) (23,9 mg, 38 μmoles) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 609,3 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,21 (s, 1H), 8,25 (dd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,57-7,51 (m, 1H), 7,49-7,44 (m, 1H), 7,43-7,33 (m, 1H), 7,15-7,01 (m, 2H), 6,63-6,51 (m, 1H), 6,41-6,33 (m, 2H), 5,58-5,36 (m, 3H), 4,65-4,56 (m, 1H), 4,11-4,01 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,27-2,15 (m, 2H), 1,91-1,81 (m, 1H), 1,74-1,61 (m, 1H), 1,35 (s, 9H), 0,88 (s, 9H).

[00529] A una solución de ((2S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((7-(1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de terc-butilo (60 mg, 98 μmoles) en DCM (1 mL) se le añadió TFA (0,75 mL) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 20 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para

proporcionar (6S,E)-6-amino-N7-(1-((7-(1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1,N1-dimetilhept-2-enodiamida (**I-272**) (50 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

[00530] A una solución de (6S,E)-6-amino-N7-(1-((7-(1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1,N1-dimetilhept-2-enodiamida (50 mg, 98 μmoles) y oxazol-2-carboxilato de sodio (20 mg, 147 μmoles) en DMF (3 mL) se le añadieron HATU (56 mg, 147 μmoles) y DIPEA (38 mg, 294 μmoles). La mezcla se agitó a 0-20 ºC durante 10 h. Después de la filtración, el producto filtrado se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar (6S,E)-N7-(1-((7-(1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo -1,2-dihidropiridin-3-il)-N1,N1-dimetil-6-(oxazol-2-carboxamido)hept-2-enodiamida (**Compuesto 162**) (25 mg, 41 μmoles) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 604,3 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,45-9,41 (m, 1H), 9,35-9,26 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,26-8,21 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,40-7,28 (m, 1H), 7,13-7,02 (m, 2H), 6,66-6,56 (m, 1H), 6,40-6,30 (m, 2H), 5,54-5,35 (m, 3H), 4,66-4,56 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,31-2,21 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 2H), 0,95-0,77 (m, 9H).

Ejemplo 27:



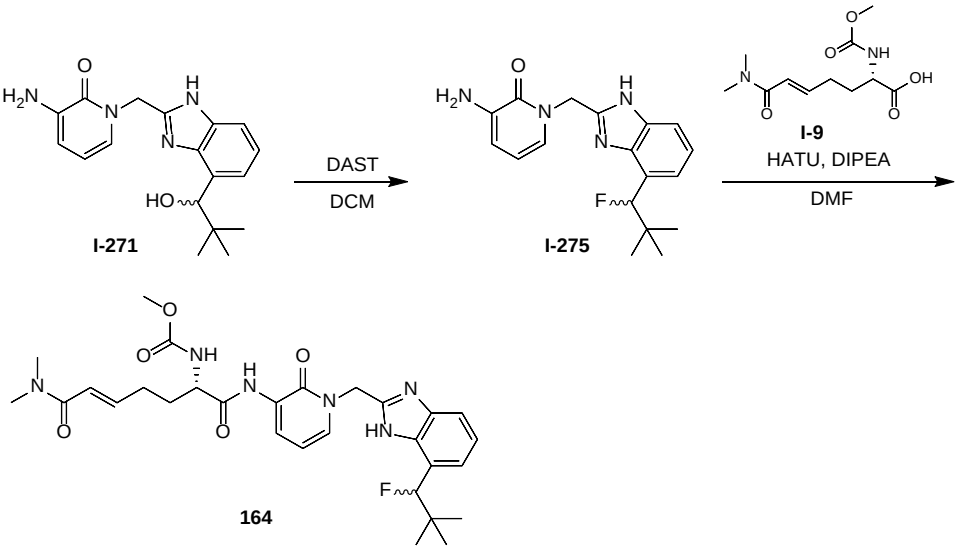
[00531] A una solución de 1-[[4-(1-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-1H-benzimidazol-2-il]metil]-3-nitro-piridin-2-ona (300 mg, 841 μmoles) en DCM (3 mL) se le añadió DMP (535 mg, 1,3 mmoles). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 3-nitro-1-((4-pivaloil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piridin-2(1H)-ona (**I-273**) (200 mg, 496 μmoles) en forma de un sólido de color amarillo.

[00532] A una solución de 3-nitro-1-((4-pivaloil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piridin-2(1H)-ona (200 mg, 564 μmoles) en MeOH (30 mL) se le añadieron Fe (157 mg, 2,8 mmoles) y NH_4Cl (301 mg, 5,6 mmoles). La mezcla se agitó a 80 ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y el producto filtrado se diluyó con agua (50 mL), se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 2). Las

capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. para proporcionar 3-amino-1-[[4-(2,2-dimetilpropanoil)-1H-benzimidazol-2-il]metil] piridin-2-ona (**I-274**) (150 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 325,1 $(M+1)^+$.

[00533] A una solución de ácido (E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoico (114 mg, 443 μmoles) y 3-amino-1-[[4-(2,2-dimetilpropanoil)-1H-benzimidazol-2-il]metil]piridin-2-ona (120 mg, 369 μmoles) en DMF (3 mL) se le añadieron HATU (211 mg, 555 μmoles) y DIPEA (143 mg, 1,1 mmoles). La mezcla se agitó a 0-20 ºC durante 10 h. Después de la filtración, el producto filtrado se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar (7-(dimetilamino)-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((7-pivaloil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)hept-5-en-2-il)carbamato de (S,E)-metilo (**Compuesto 163**) (182 mg, 306 μmoles) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 565,3 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,28 (s, 1H), 8,27 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,98-7,90 (m, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,75-7,66 (m, 1H), 7,59 (dd, J = 6,8, 1,6 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,64-6,54 (m, 1H), 6,43-6,34 (m, 2H), 5,62 (s, 2H), 4,21-4,10 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,30-2,15 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,76-1,63 (m, 1H), 1,37 (s, 9H).

Ejemplo 28:

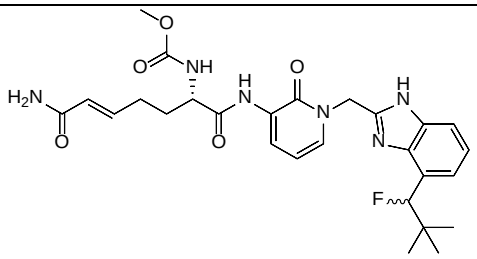


[00534] A una mezcla de 3-amino-1-[[4-(1-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-1H-benzimidazol-2-il]metil]piridin-2-ona (300 mg, 919 μmoles) en DCM (3 mL) se le añadió BAST (305 mg, 1,4 mmoles) en una porción a 0 ºC bajo atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 30 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se sofocó con agua (50 mL) a 0 ºC, y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó mediante TLC prep. para proporcionar 3-amino-1-((4-(1-fluoro-2,2-dimetilpropil)-1H-

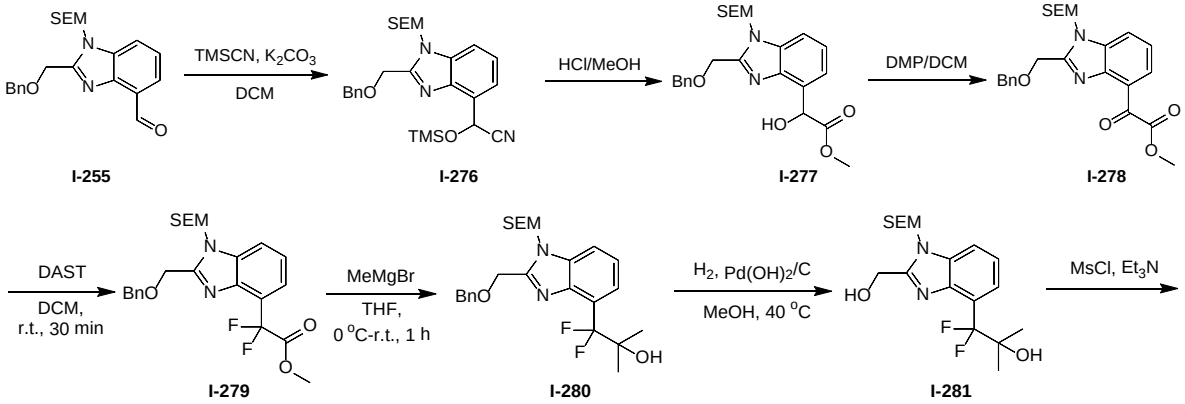
benzo[d]imidazol-2-il)metil)piridin-2(1H)-ona (**I-275**) (60 mg) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 329,1 $(M+1)^+$.

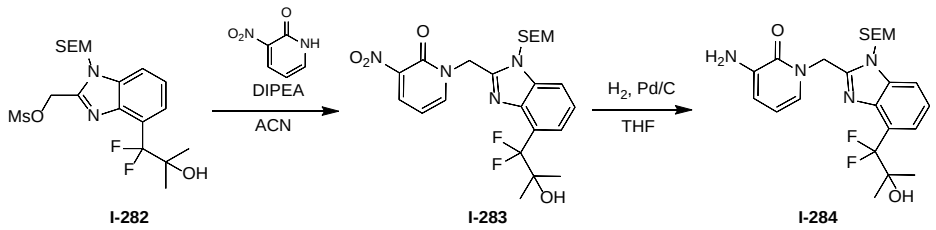
[00535] A una solución de ácido (E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoico (66 mg, 255 μmoles) y 3-amino-1-((4-(1-fluoro-2,2-dimetilpropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piridin-2(1H)-ona (70 mg, 213 μmoles) en DMF (3 mL) se le añadieron HATU (121 mg, 319 μmoles) y DIPEA (82 mg, 639 μmoles). La mezcla se agitó a 0-20 ºC durante 10 h. Después de la filtración, el producto filtrado se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar ((2S,E)-7-(dimetilamino)-1-((1-((7-(1-fluoro-2,2-dimetilpropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo (**Compuesto 164**) (33,1 mg, 55 μmoles) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 569,3 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,27 (s, 1H), 8,26 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,76-7,73 (m, 1H), 7,56 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 6,65-6,56 (m, 1H), 6,41-6,34 (m, 2H), 5,85-5,68 (m, 1H), 5,51-5,45 (m, 2H), 4,25-4,15 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,27-2,16 (m, 2H), 1,95-1,84 (m, 1H), 1,77-1,64 (m, 1H), 0,95 (s, 9H).

[00536] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 28** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
165		LCMS m/z 541,2 $(M+1)^+$

La síntesis del intermedio I-284:





[00537] A una mezcla de 2-(benciloximetil)-1-(2-trimetilsililetoximetil) benzimidazol-4-carbaldehído (10 g, 25,2 mmoles) y TMSCN (3,75 g, 37,8 mmoles) en DCM (50 mL) se le añadió K_2CO_3 (1,74 g, 12,61 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 1,5 h. La solución resultante se sofocó con agua (100 mL), y se extrajo con DCM (200 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2-(2-((benciloxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2-((trimetilsilil)oxi)acetonitrilo (**I-276**) (12 g) en forma de un aceite de color amarillo.

[00538] A una solución de 2-(2-((benciloxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2-((trimetilsilil)oxi)acetonitrilo (12 g, 24,2 mmoles) en MeOH (50 mL) se le añadió HCl/MeOH (50 mL) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 2 h. La solución resultante se diluyó con agua (50 mL), se ajustó a pH~8 con $NaHCO_3$ saturado helado, se extrajo con EtOAc (200 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2-(2-((benciloxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2-hidroxiacetato (**I-277**) (11 g) en forma de un sólido de color amarillo.

[00539] A una mezcla de 2-[2-(benciloximetil)-1-(2- trimetilsililetoximetil)benzimidazol-4-il]-2-hidroxi-acetato de metilo (11 g, 24,1 mmoles) en DCM (100 mL) se le añadió DMP (20,4 g, 48,2 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 1 h. La solución resultante se concentró y purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar 2-(2-((benciloxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2-oxoacetato de metilo (**I-278**) (10 g) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 455,3 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,43-7,34 (m, 5H), 5,73 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,67 (s, 3H), 4,09 (s, 3H), 2,55 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 0,93 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 0,00 (s, 9H).

[00540] A una solución de 2-[2-(benciloximetil)-1-(2- trimetilsililetoximetil) benzimidazol-4-il]-2-oxo-acetato de metilo (10 g, 22 mmoles) en DCE (20 mL) se le añadió DAST (17,7 g, 110 mmoles, 14,5 mL) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 1,5 h. La mezcla de reacción se sofocó con ice $NaHCO_3$ saturado (100 mL) y se extrajo con DCM (150 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2-(2-((benciloxi) metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo [d]imidazol-

4-il)-2,2-difluoroacetato de metilo (**I-279**) (10 g) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 477,3 $(M+1)^+$.

[00541] A una solución de 2-[2-(benciloximetil)-1-(2- trimetilsililetoximetil) benzimidazol-4-il]-2,2-difluoro-acetato de metilo (8 g, 16,8 mmoles) en THF (10 mL) se le añadió MeMgBr (3 M, 33,6 mL) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 1 h. La solución resultante se sofocó con NH4Cl saturado helado (150 mL), se extrajo con EtOAc (200 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar 1-(2-((benciloxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1,1-difluoro-2-metilpropan-2-ol (**I-280**) (5 g) en forma de un aceite de color amarillo.

[00542] A una mezcla de 1-[2-(benciloximetil)-1-(2-trimetilsililetoximetil) benzimidazol-4-il]-1,1-difluoro-2-metil-propan-2-ol (2,50 g, 5,25 mmoles) en MeOH (10 mL) se le añadió $Pd(OH)_2/C$ (1,50 g). La mezcla de reacción se agitó a 40 ºC durante 16 h bajo H_2 (1,03 bar). La mezcla de reacción se filtró y concentró para proporcionar 1,1-difluoro-1-(2-(hidroximetil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d] imidazol-4-il)-2-metilpropan-2-ol (**I-281**) (4 g) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 387,2 $(M+1)^+$.

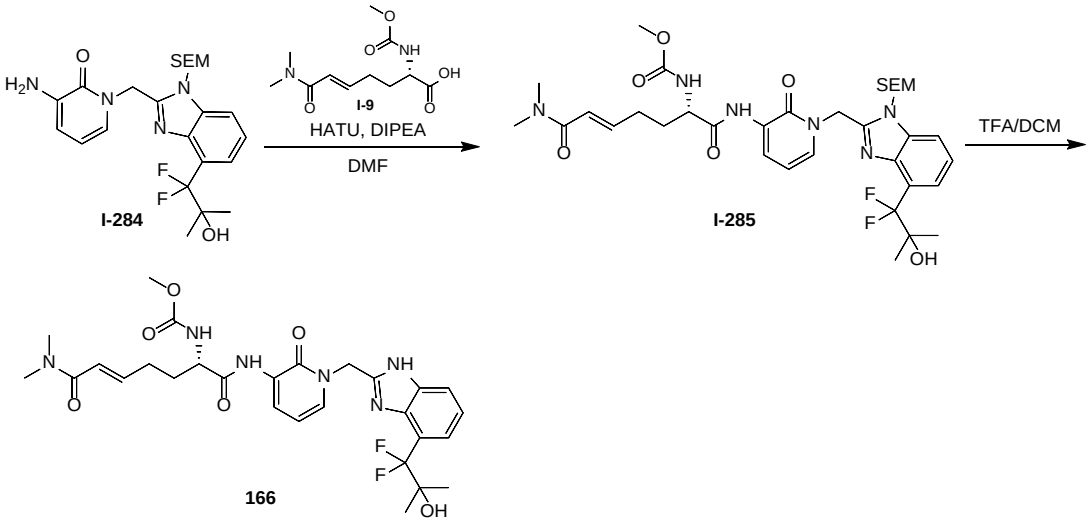
[00543] A una solución de 2,2-difluoro-2-[2-(hidroximetil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)benzimidazol-4-il]acetato de metilo (4 g, 10,4 mmoles) y MsCl (3,81 g, 33,3 mmoles, 2,57 mL) en DCM (100 mL) se le añadió DIPEA (4,01 g, 31,01 mmoles, 5,42 mL) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 2 h. La solución resultante se sofocó con $NaHCO_3$ saturado (80 mL), y se extrajo con DCM (100 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar metanosulfonato de (4-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metilo (**I-282**) (4,50 g) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 465,0 $(M+1)^+$.

[00544] A una solución de metanosulfonato de 3-nitro-1H-piridin-2-ona (2,72 g, 19,4 mmoles) y [4-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)benzimidazol-2-il]metilo (4,5 g, 9,69 mmoles) en MeCN (50 mL) se le añadió DIPEA (3,76 g, 29,1 mmoles, 5,08 mL). La mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 5 h. La solución resultante se diluyó con EtOAc (150 mL) y se lavó con NH4Cl saturado (70 mL × 2). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. para proporcionar 1-((4-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-3-nitropiridin-2(1H)-ona (**I-283**) (4 g) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 509,1 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 6,8, 1,2 Hz, 1H), 7,65-7,62 (m, 2H), 7,48 (t, J

= 8,0 Hz, 1H), 6,49 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,88 (s, 2H), 5,58 (s, 2H), 3,63 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 1,31 (s, 6H), 0,92 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 0,00 (s, 9H).

[00545] A una mezcla de 1-[[4-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)benzimidazol-2-il]metil]-3-nitro-piridin-2-ona (1,80 g, 3,54 mmoles) en THF (20 mL) se le añadió Pd/C (500 mg, 10% de pureza). La mezcla de reacción se agitó a 20 ^{o}C durante 1 h bajo H_2 (1,03 bar). La suspensión resultante se filtró y el producto filtrado se concentró para proporcionar 3-amino-1-((4-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi) metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piridin-2(1H)-ona (**I-284**) (1,60 g) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 479,1 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,68-7,66 (m, 2H), 7,47 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,10-7,08 (m, 1H), 6,57-6,55 (m, 1H), 6,19 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 5,36 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,54 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 1,35 (s, 6H), 0,93 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 0,00 (s, 9H).

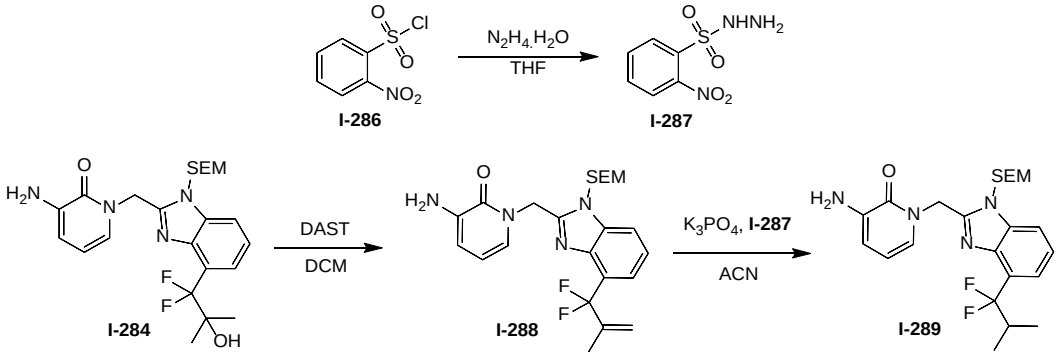
Ejemplo 29:



[00546] A una mezcla de 1-[[4-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)benzimidazol-2-il]metil]-3-nitro-piridin-2-ona (200 mg, 0,393 mmoles), ácido (S,E)-7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enoico (183 mg, 0,708 mmoles) y HATU (449 mg, 1,18 mmoles) en DMF (10 mL) se le añadió DIPEA (254 mg, 1,97 mmoles, 0,343 mL). La mezcla de reacción se agitó a 20 ^{o}C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (40 mL), se lavó con salmuera (30 mL × 3). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. para proporcionar (1-((1-((4-(1,1-difluoro-2- hidroxi-2-metilpropil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de (S,E)-metilo (**I-285**) (200 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 723,6 $(M+1)^+$.

[00547] A una solución de (1-((1-((4-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de (S,E)-metilo (180 mg, 0,25 mmoles) en DCM (5 mL) se le añadió TFA (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 3 h. La solución resultante se ajustó a pH~8 con $NaHCO_3$ saturado, y se extrajo con DCM (30 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar (1-((1-((4-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-benzo[d]imidazol -2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de (S,E)-metilo (**Compuesto 166**) (82,8 mg, 56% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 589,2 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,20 (br s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,75-7,73 (m, 1H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 2H), 6,64-6,56 (m, 1 H), 6,39-6,33 (m, 2H), 5,44-5,35 (m, 3H), 4,19-4,14 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,27-2,19 (m, 2H), 1,89-1,85 (m, 1H), 1,74-1,69 (m, 1H), 1,25 (s, 6H).

Síntesis de intermedio I-289:



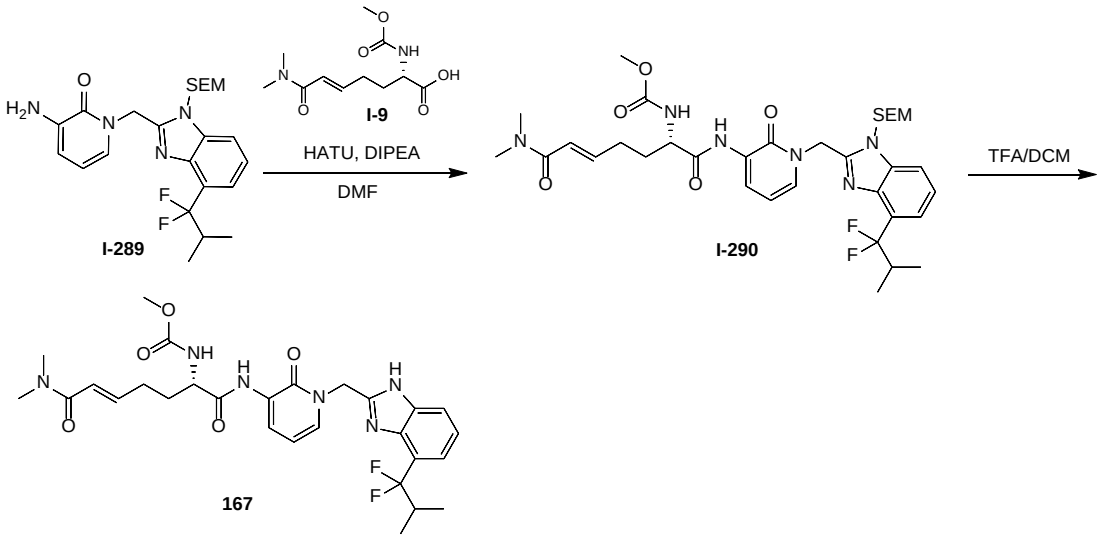
[00548] A una mezcla de cloruro de 2-nitrobencenosulfonilo (5 g, 22,6 mmoles) en THF (60 mL) se le añadió $N_2H_4.H_2O$ (2,82 g, 56,4 mmoles, 2,74 mL) gota a gota a -30 ºC. La mezcla de reacción se agitó a -30 ºC durante 1 h bajo atmósfera de N_2. se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con salmuera helada (50 mL × 2). La fase orgánica se vertió en éter de petróleo (400 mL) y se filtró. La torta del filtro se lavó con éter de petróleo (100 mL), el residuo sólido resultante se secó a vacío para proporcionar 2-nitrobencenosulfonohidrazida (**I-287**) (5,30 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,24-8,21 (m, 1H), 7,92-7,90 (m, 1H), 7,84-7,81 (m, 2H), 6,57 (s, 1H).

[00549] A una solución de 3-amino-1-[[4-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)benzimidazol-2-il]metil]piridin-2-ona (1,80 g, 3,76 mmoles) en DCM (20 mL) se le añadió DAST (1,82 g, 11,3 mmoles, 1,49 mL) a -70 ºC. La solución de reacción se

agitó a -70 ºC durante 0,5 h y a 0 ºC durante otras 0,5 h bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se sofocó con $NaHCO_3$ saturado (30 mL), se extrajo con DCM (50 mL × 2). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar 3-amino-1-[[4-(1,1-difluoro-2-metil-allil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)benzimidazol-2-il]metil]piridin-2-ona (**I-288**) (1,10 g) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 461,3 $(M+1)^+$.

[00550] A una mezcla de 2-nitrobencenosulfonohidrazida (660 mg, 3,04 mmoles) y K_3PO_4 (323 mg, 1,52 mmoles) en MeCN (10 mL) se le añadió 2-nitrobencenosulfonohidrazida (660 mg, 3,04 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 28 ºC durante 16 h. A continuación se añadió otro lote de 2-nitrobencenosulfonohidrazida (377 mg, 1,74 mmoles) y K_3PO_4 (184 mg, 0,868 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 28 ºC durante otras 3 h. La solución resultante se diluyó con salmuera (30 mL) y se extrajo con EtOAc (40 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. para proporcionar 3-amino-1-((4-(1,1-difluoro-2-metilpropil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piridin-2(1H)-ona (**I-289**) (200 mg) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 455,3 $(M+1)^+$.

Ejemplo 30:

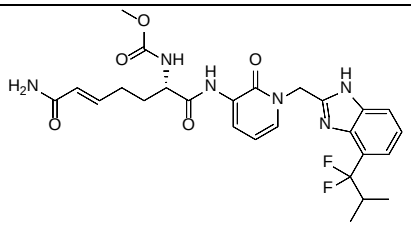
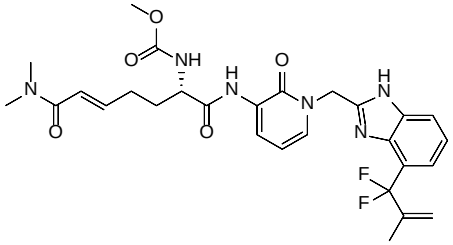


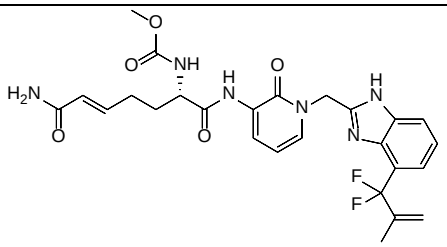
[00551] A una mezcla de 3-amino-1-[[4-(1,1-difluoro-2-metil-propil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)benzimidazol-2-il]metil]piridin-2-ona (200 mg, 0,432 mmoles), ácido (S, E)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoico (201 mg, 0,778 mmoles) y HATU (493 mg, 1,30 mmoles) en DMF (10 mL) se le añadió DIPEA (279 mg, 2,16 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (40 mL) y se lavó con salmuera (30 mL × 3). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante

TLC prep. para proporcionar (1-((1-((4-(1,1-difluoro-2-metilpropil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de (S,E)-metilo (**I-290**) (200 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 703,6 $(M+1)^+$.

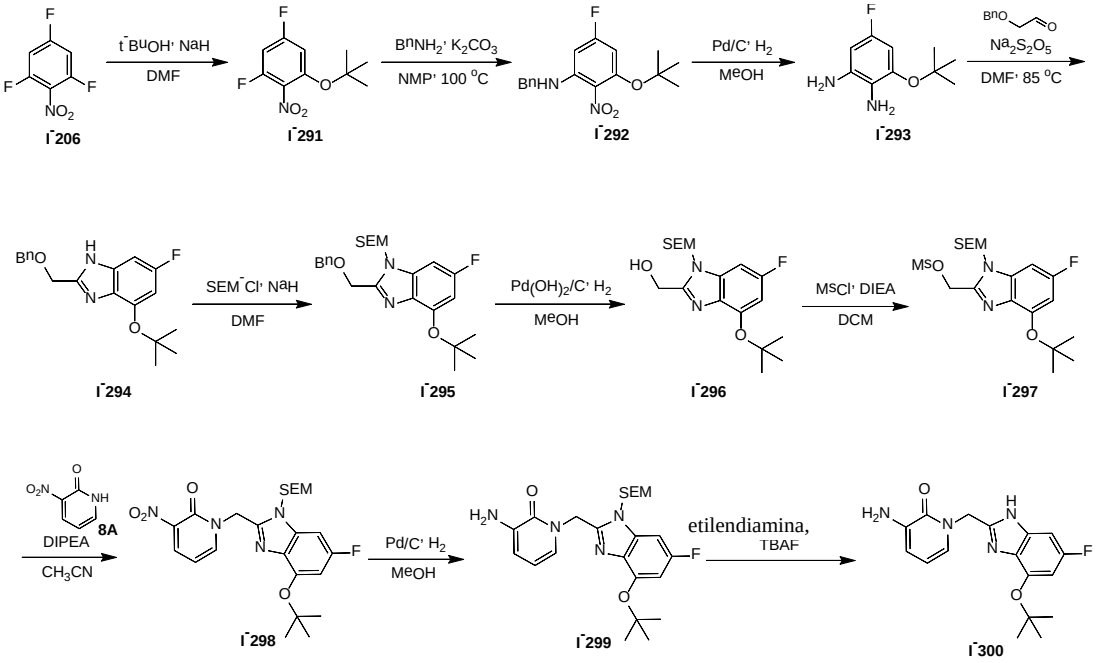
[00552] A una solución de (1-((1-((4-(1,1-difluoro-2-metilpropil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de (S,E)-metilo (200 mg, 0,285 mmoles) en DCM (3 mL) se le añadió TFA (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH~8 con $NaHCO_3$ saturado, La solución resultante se extrajo con DCM (100 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar (1-((1-((4-(1,1-difluoro-2-metilpropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de (S,E)-metilo (**Compuesto 167**) (64,30 mg, 39% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 573,2 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,57 (br. s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,28-8,26 (m, 1H), 7,75-7,57 (m, 3H), 7,31-7,24 (m, 2H), 6,64-6,56 (m, 1H), 6,39-6,35 (m, 2 H), 5,44 (s, 2H), 4,19-4,15 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,61-2,53 (m, 1H), 2,27-2,22 (m, 2H), 1,89-1,85 (m, 1H), 1,75-1,70 (m, 1H), 1,06-0,86 (m, 6H). LCMS $[M+1]^+$ = 573,2,

[00553] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 30** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
168		LCMS m/z 545,2 $(M+1)^+$
169		LCMS m/z 571,2 $(M+1)^+$

170		LCMS m/z 543,2 $(M+1)^+$

Síntesis de intermedio I-300:



[00554] A una solución de 1,3,5-trifluoro-2-nitrobenceno (10,0 g, 56,5 mmoles) en tolueno (120 mL) se le añadió terc-butoxipotasio (7,0 g, 62,1 mmoles) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 2 h. La mezcla se vertió en NH4Cl saturado (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se separaron mediante filtración y se concentraron para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 1-(terc-butoxi)-3,5-difluoro-2-nitrobenceno (**I-291**) (8,0 g) en forma de un aceite de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,75-6,72 (m, 1H), 6,65-6,64 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

[00555] A una solución de 1-(terc-butoxi)-3,5-difluoro-2-nitrobenceno (8,0 g, 34,6 mmoles) y fenilmetanamina (3,89 g, 36,3 mmoles) en NMP (80 mL) se le añadió K_2CO_3 (9,56 g, 69,2 mmoles). La mezcla se agitó a 100 ºC durante 16 h. La mezcla se vertió en agua (200 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL × 4), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar N-bencil-3-(terc-butoxi)-5-fluoro-2-nitroanilina (**I-292**) (5,5 g) en forma de un sólido de color pardo.

RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,40-7,32 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,21-6,18 (m, 1H), 6,14-6,11(m, 1H), 4,37 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 1,45 (s, 9H).

[00556] A una solución de N-bencil-3-(terc-butoxi)-5-fluoro-2-nitroanilina (5,50 g, 17,3 mmoles) en MeOH (50 mL) se le añadió Pd/C (10%, 1g) bajo atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 3 veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (1,03 bar) atmósfera a 25 ºC durante 1 h. La mezcla se filtró off y el producto filtrado se concentró para proporcionar 3-(terc-butoxi)-5-fluorobenceno-1,2-diamina (**I-293**) (3,5 g) en forma de un aceite de color pardo.

[00557] A una solución de 3-(terc-butoxi)-5-fluorobenceno-1,2-diamina (3,0 g, 15,1 mmoles) en DMF (35 mL) se le añadieron $Na_2S_2O_5$ (5,75 g, 30,3 mmoles) y 2-benciloxiacetaldehído (4,55 g, 30,3 mmoles). La mezcla se agitó a 85 ºC durante 12 h. La mezcla se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL × 4), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 2-((benciloxi)metil)-4-(terc-butoxi)-6-fluoro-1H-benzo[d] imidazol (**I-294**) (2,6 g) en forma de un sólido de color pardo. LCMS m/z 329,0 $(M+1)^+$.

[00558] A una solución de 2-((benciloxi)metil)-4-(terc-butoxi)-6-fluoro-1H-benzo[d] imidazol (1,3 g, 3,96 mmoles) en DMF (20 mL) se le añadió NaH (237 mg, 5,94 mmoles, 60% de pureza). Después de agitar a 25 ºC durante 0,5 h, se añadió a la mezcla anterior SEM-Cl (726 mg, 4,35 mmoles) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h. La solución resultante se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (80 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL × 4), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 2-((benciloxi)metil)-4-(terc-butoxi)-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol (**I-295**) (2,7 g, 5,89 mmoles, 74% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 459,1 $(M+1)^+$.

[00559] A una solución de 2-((benciloxi)metil)-4-(terc-butoxi)-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol (2,7 g, 5,89 mmoles) en MeOH (30 mL) se le añadió $Pd(OH)_2/C$ (10%, 2 g) bajo atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 3 veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (3,10 bar) a 25 ºC durante 12 h. La mezcla se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar (4-(terc-butoxi)-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi) metil)-1H-benzo[d] imidazol-2-il)metanol (**I-296**) (1,5 g, 68% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 369,1 $(M+1)^+$.

[00560] A una solución de (4-(terc-butoxi)-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol (1,5 g, 4,07 mmoles) en DCM (20 mL) se le añadieron DIPEA

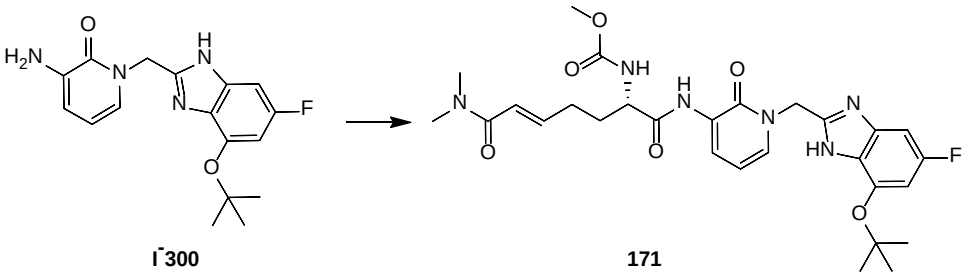
(1,58 g, 12,2 mmoles) y MsCl (699 mg, 6,11 mmoles) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 1 h. La solución resultante se diluyó con DCM (50 mL) y se lavó con salmuera (30 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar metanosulfonato de (4-(terc-butoxi)-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d] imidazol-2-il)metilo (**I-297**) (1,9 g) en forma de un aceite de color amarillo.

[00561] A una solución de metanosulfonato de (4-(terc-butoxi)-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metilo (1,9 g, 4,25 mmoles) y 3-nitropiridin-2(1H)-ona (893 mg, 6,38 mmoles) en CH_3CN (2 mL) se le añadió DIPEA (1,65 g, 12,8 mmoles). La mezcla se agitó a 30 ºC durante 16 h. La mezcla se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 1-((4-(terc-butoxi)-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-3-nitropiridin-2(1H)-ona (**I-298**) (1,5 g, 67% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 491,3 $(M+1)^+$.

[00562] A una solución de 1-((4-(terc-butoxi)-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-3-nitropiridin-2(1H)-ona (1,5 g, 3,06 mmoles) en MeOH (20 mL) se le añadió Pd/C (10%, 200 mg) bajo atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 3 veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (1,03 bar) atmósfera a 20 ºC durante 1 h. La mezcla se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró para proporcionar 3-amino-1-((4-(terc-butoxi)-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi) metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piridin-2(1H)-ona (**I-299**) (1,2 g) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 461,1 $(M+1)^+$.

[00563] A una solución de 3-amino-1-((4-(terc-butoxi)-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi) metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piridin-2(1H)-ona (1,2 g, 2,61 mmoles) en TBAF (1 M, 10 mL) se le añadió etano-1,2-diamina (470 mg, 7,82 mmoles). La mezcla se agitó a 80 ºC durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 3-amino-1-((4-(terc-butoxi)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piridin-2(1H)-ona (**I-300**) (220 mg, 24% de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo. LCMS m/z 331,1 $(M+1)^+$.

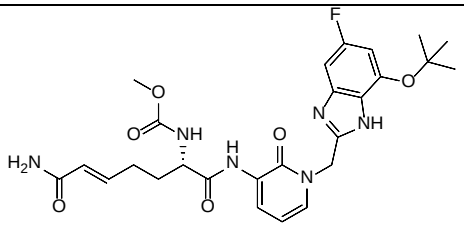
Ejemplo 31:



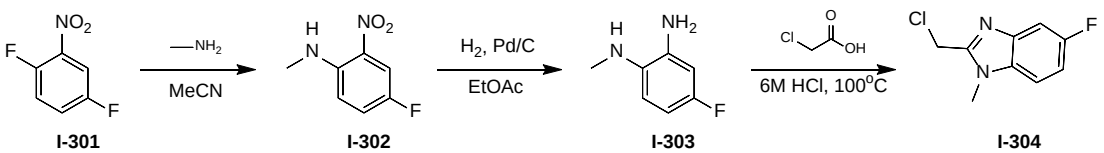
I-300 171

[00564] A una solución de 3-amino-1-((4-(terc-butoxi)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il) metil)piridin-2(1H)-ona (60 mg, 182 μmoles) y ácido (S,E)-7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enoico (70 mg, 272 μmoles) en DMF (1 mL) se le añadieron HATU (117 mg, 309 μmoles) y DIEA (117 mg, 908 μmoles) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 30 ºC durante 12 h. La mezcla se vertió en agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (15 mL × 2). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (10 mL × 3), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar (1-((1-((7-(terc-butoxi)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de (S,E)-metilo (**Compuesto 171**) (19 mg, 18% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 571,3 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,26-9,25 (m, 1H), 8,25-8,24 (m, 1H), 7,73-7,72 (m, 1H), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,05 (dd, J = 9,2, 2,0 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 6,74-6,56 (m, 2H), 6,39-6,33 (m, 2H), 5,38-5,35 (m, 1H), 4,17-4,16 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,98 (m, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,24-2,21 (m, 2H), 1,41-1,35 (m, 9H).

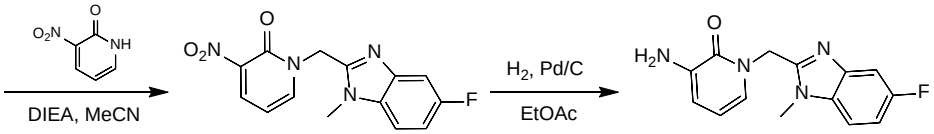
[00565] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 31** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
172		LCMS m/z 543,2 $(M+1)^+$

La síntesis del intermedio I-306:



I-301 I-302 I-303 I-304



I-305 **I-306**

[00566] A una mezcla de 1,4-difluoro-2-nitro-benceno (0,5 g, 3,14 mmoles, 340, 14 uL, 1 *eq*) y metanamina (2 M, 6,29 mL, 4 *eq*) en CH_3CN (10 mL) a 25°C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar 4-fluoro-N-metil-2-nitro-anilina (**I-302**) (1,33 g) en forma de un sólido de color naranja que se utilizó directamente.

[00567] A una solución de 4-fluoro-N-metil-2-nitro-anilina (1,28 g, 7,52 mmoles, 1 *eq*) en EA (10 mL) se le añadió Pd/C (1 g, 10% de pureza) . La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (1,03 bar) a 25°C durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar 4-fluoro-N1-metil-benceno-1, 2-diamina (**I-303**) (750 mg) en forma de un aceite de color pardo que se utilizó directamente.

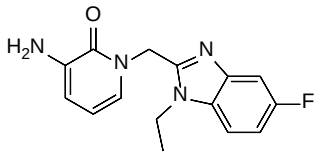
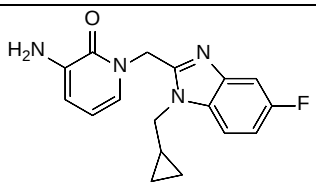
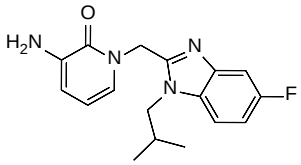
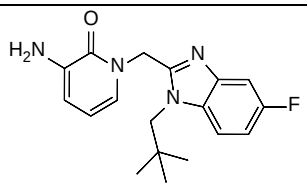
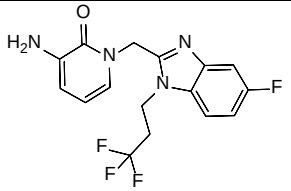
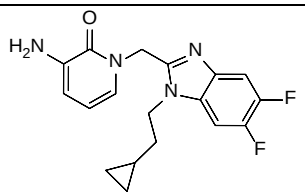
[00568] A una mezcla de 4-fluoro-N1-metil-benceno-1,2-diamina (700 mg, 4,99 mmoles, 1 *eq*) y ácido 2-cloroacético (707,93 mg, 7,49 mmoles, 842,77 uL, 1,5 *eq*) en HCl (5,5 mL) (6M) y H_2O (5,5 mL) en una porción a 25°C. La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se sofocó mediante la adición de agua 30 mL y se extrajo con EtOAc 30 mL (15 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con sat. $NaHCO_3$ (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera 30 mL (15 mL x 2), a continuación se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-(clorometil)-5-fluoro-1-metil-benzimidazol (**I-304**) (1 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 (dd, J=2,3, 9,2 Hz, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 7,10 (dt, J=2,3, 9,1 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

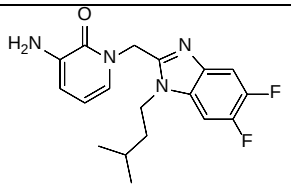
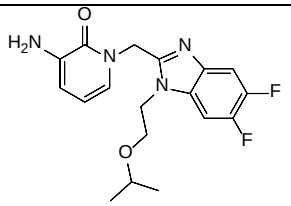
[00569] A una solución de 3-nitro-1H-piridin-2-ona (193,97 mg, 1,38 mmoles, 1,1 *eq*) en MeCN (5 mL) se le añadió DIEA (325,34 mg, 2,52 mmoles, 438,47 uL, 2 *eq*) a 0°C. A continuación se añadió gota a gota a la solución 2-(clorometil)-5-fluoro-1-metil-benzimidazol (250 mg, 1,26 mmoles, 1 *eq*) en MeCN (5 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min, a continuación se calentó a 25°C y se agitó durante 12 hora. La mezcla de reacción se sofocó mediante la adición de agua (10 mL) a 25°C, y a continuación se diluyó con acetato de etilo (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL x 2), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. para proporcionar 1-[(5-fluoro-1-metil-benzimidazol-2-il)metil]-3-nitro-piridin-2-ona (**I-305**) (187 mg) en forma de un sólido de color amarillo que se utilizó directamente. RMN H^1 (400 MHz,

$CDCl_3$) δ 8,30 (dd, J=2,1, 7,6 Hz, 1H), 8,14 (dd, J=2,1, 6,7 Hz, 1H), 7,31 (dd, J=2,3, 9,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J=4,5, 8,9 Hz, 1H), 7,19 (s, 2H), 7,03 (dt, J=2,4, 9,2 Hz, 1H), 6,35 (t, J=7,3 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 1,53 (br s, 9H).

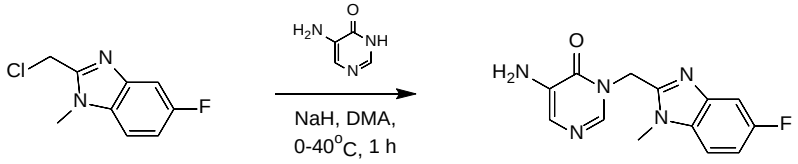
[00570] A una solución de 1-[(5-fluoro-1-metil-benzimidazol-2-il) metil]-3-nitro-piridin-2-ona (167 mg, 552,50 umoles, 1 *eq*) en EA (5 mL) se le añadió Pd/C (0,3 g, 10% de pureza). La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (1,03 bar) a 25°C durante 15 min. La mezcla de reacción se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar 3-amino-1-[(5-fluoro-1-metil-benzimidazol-2-il)metil]piridin-2-ona (**I-306**) (120 mg) en forma de un aceite de color amarillo, que se utilizó directamente.

[00571] Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en **I-306** utilizando los reactivos apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
I-307		LCMS m/z 287,1 $(M+1)^+$.
I-308		LCMS m/z 313,4 $(M+1)^+$.
I-309		LCMS m/z 315,4 $(M+1)^+$.
I-310		LCMS m/z 329,3 $(M+1)^+$.
I-311		LCMS m/z 355,2 $(M+1)^+$.
I-312		LCMS m/z 345,2 $(M+1)^+$.

I-313		LCMS m/z 347,2 $(M+1)^+$.
I-526		LCMS m/z 363,2 $(M+1)^+$.

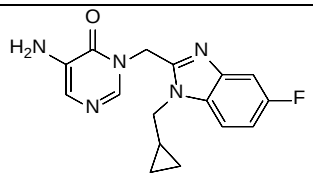
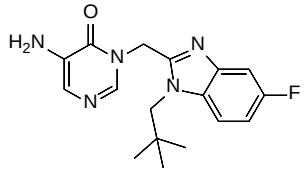
La síntesis del intermedio I-314:

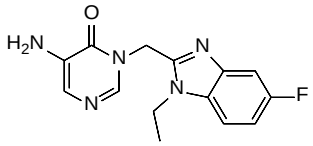
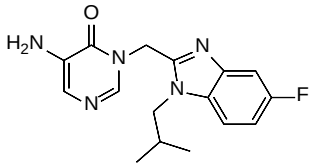
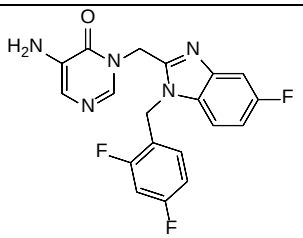


I-304 **I-314**

[00572] Una mezcla de 5-amino-1H-pirimidin-6-ona (234,93 mg, 2,11 mmoles) en DMA (4 mL), a continuación se añadió NaH (176,19 mg, 4,41 mmoles, 60% de pureza) a 0 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 15 min. A continuación se añadió 2-(clorometil)-5-fluoro-1-metil-benzimidazol (350 mg, 1,76 mmoles) a 0 °C y la mezcla se agitó a 40 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se diluyó con una solución sat. de NH4Cl (10 mL) y se extrajo con EtOAc (15 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida El residuo se diluyó con 3 mL de EtOAc y se filtró para proporcionar 5-amino-3-[(5-fluoro-1-metil-benzimidazol-2-il)metil]pirimidin-4-ona (**I-314**) (320 mg) en forma de un sólido de color gris.

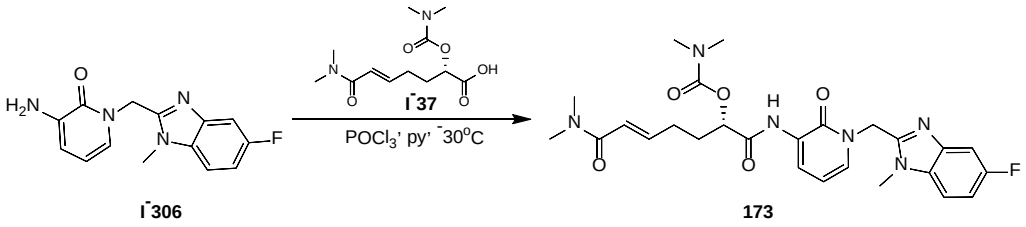
[00573] Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en **I-314** utilizando los reactivos apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
I-315		LCMS m/z 314,2 $(M+1)^+$.
I-316		LCMS m/z 330,2 $(M+1)^+$.

I-317		LCMS m/z 288,2 $(M+1)^+$.
I-318		LCMS m/z 316,1 $(M+1)^+$.
I-319		LCMS m/z 386,3 $(M+1)^+$.

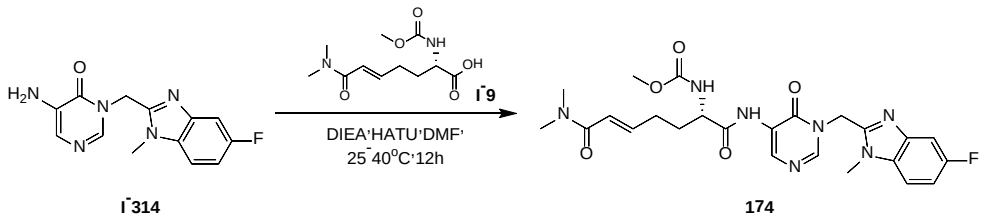
Ejemplo 32:

Método 1:



[00574] A una mezcla de ácido (E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(dimetilcarbamoiloxi)-7-oxo-hept-5-enoico (180,01 mg, 661,10 umoles, 1,5 *eq*) y 3-amino-1-[(5-fluoro-1-metil-benzimidazol-2-il)metil]piridin-2-ona (120 mg, 440,73 umoles, 1 *eq*) en piridina (1 mL) se le añadió $POCl_3$ (135,15 mg, 881,46 umoles, 81,91 uL, 2 *eq*) en una porción a -30°C. La mezcla se agitó a -30°C durante 15 min. La mezcla de reacción se sofocó con agua 5 mL a 0°C, y a continuación se diluyó con agua 10 mL y se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. y prep-HPLC para proporcionar N,N-dimetilcarbamato de [(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(5-fluoro-1-metil-benzimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enilo] (**Compuesto 173**) (11,8 mg, 5% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 527,2 $(M+1)^+$.

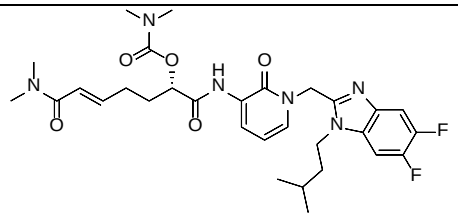
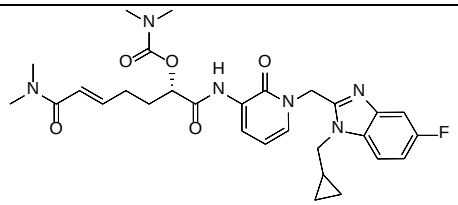
Método 2:

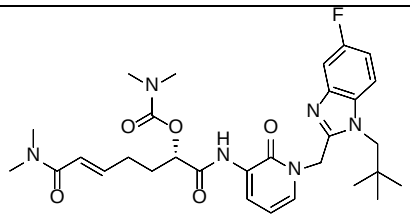
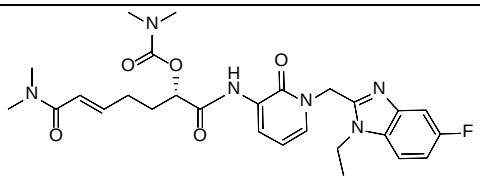


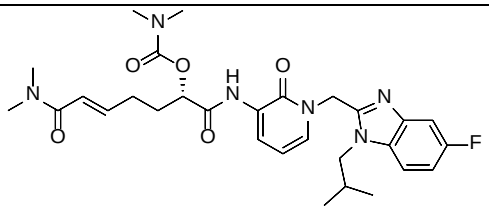
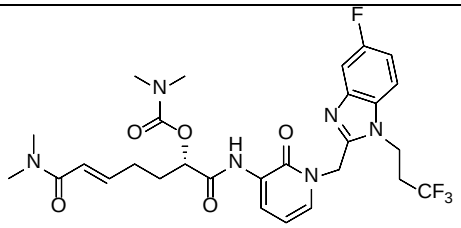
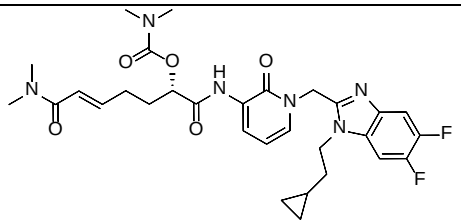
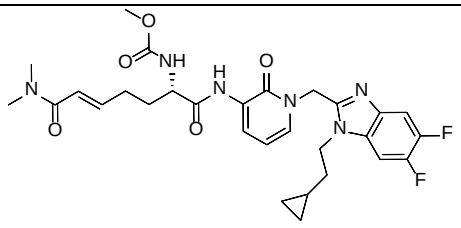
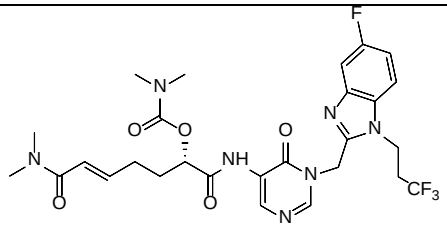
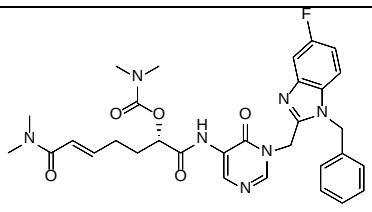
I-314 I-9 174

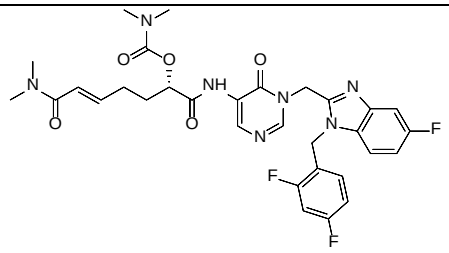
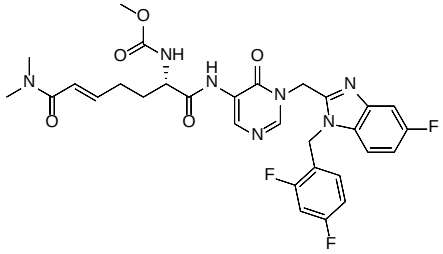
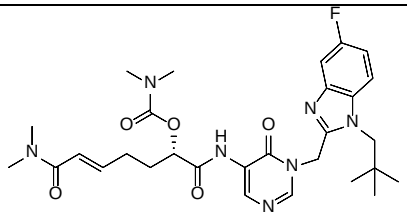
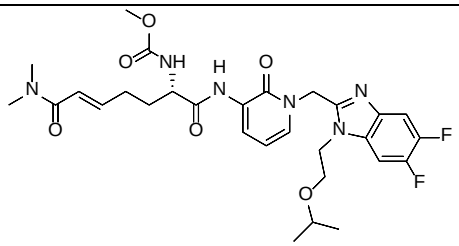
[00575] A una mezcla de ácido (E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoico (129,01 mg, 499,51 umoles), 5-amino-3-[(5-fluoro-1-metil-benzimidazol-2-il)metil]pirimidin-4-ona (130 mg, 475,73 umoles) en DMF (2 mL) se le añadieron HATU (325,60 mg, 856,31 umoles) y DIEA (92,22 mg, 713,59 umoles, 124,29 uL) a 25 °C. La mezcla se agitó a 40 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl ac. sat. (10 mL) y se extrajo con EtOAc (6 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(5-fluoro-1-metil-benzimidazol-2-il) metil]-6-oxo-pirimidin-5-il]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo (**Compuesto 174**) (37,9 mg, 15% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 514,2 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,43 (s, 1 H) 8,76 (s, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 7,63 (br d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,53 (dd, J=8,93, 4,65 Hz, 1 H) 7,43 (dd, J=9,66, 2,32 Hz, 1 H) 7,28 - 7,35 (m, 2 H) 7,15 - 7,22 (m, 2 H) 7,10 (td, J=9,26, 2,26 Hz, 1 H) 6,57 - 6,67 (m, 1 H) 6,37 (d, J=15,04 Hz, 1 H) 5,65 (s, 2 H) 5,53 (s, 2 H) 4,29 (br d, J=3,67 Hz, 1 H) 3,54 (s, 3 H) 2,99 (s, 3 H) 2,84 (s, 3 H) 2,20 - 2,29 (m, 2 H) 1,66 - 1,89 (m, 2 H).

[00576] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para el **método 1 de Ejemplo 32** utilizando los intermedios apropiados.

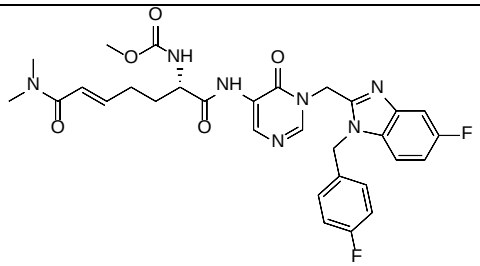
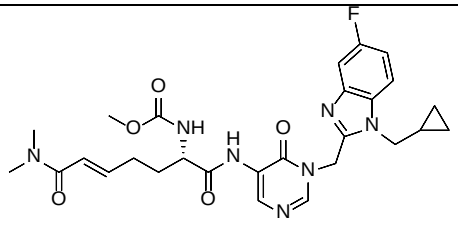
Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
175		LCMS m/z 601,4 $(M+1)^+$
176		LCMS m/z 567,3 $(M+1)^+$

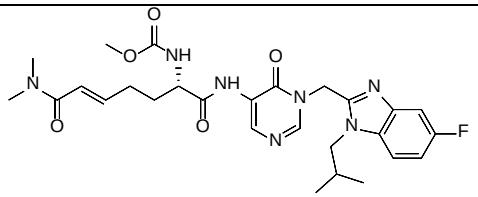
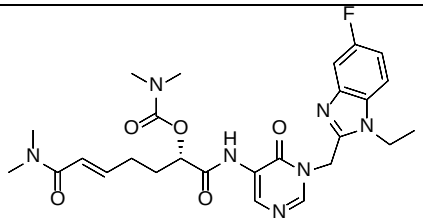
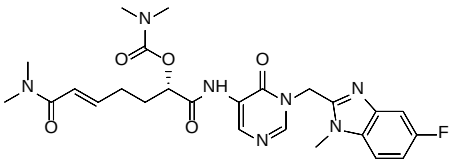
177		LCMS m/z 583,4 $(M+1)^+$
178		LCMS m/z 541,2 $(M+1)^+$

179		LCMS m/z 569,3 $(M+1)^+$
180		LCMS m/z 609,2 $(M+1)^+$
181		LCMS m/z 599,4 $(M+1)^+$
182		LCMS m/z 585,4 $(M+1)^+$
183		LCMS m/z 610,2 $(M+1)^+$
184		LCMS m/z 604,2 $(M+1)^+$

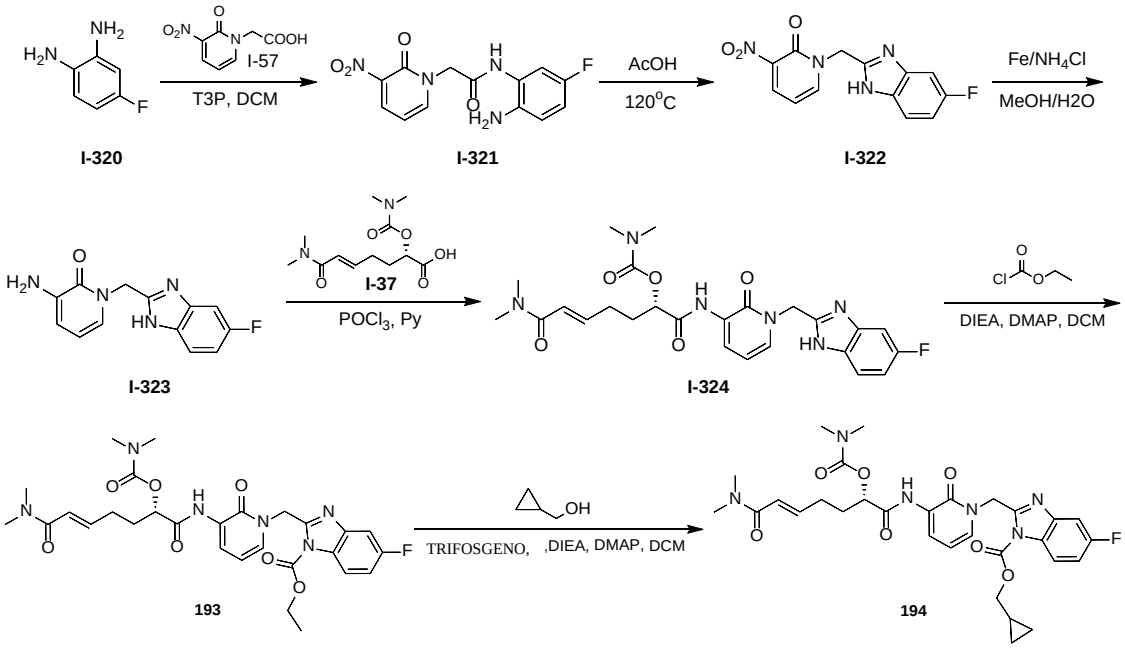
185		LCMS m/z 640,1 $(M+1)^+$
186		LCMS m/z 626,3 $(M+1)^+$
187		LCMS m/z 584,3 $(M+1)^+$
393		LCMS m/z 603,2 $(M+1)^+$

[00577] Los siguientes targets se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para el **método 2 de Ejemplo 32** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	**Estructura**	**Datos de LCMS**
188		LCMS m/z 608,1 $(M+1)^+$
189		LCMS m/z 554,3 $(M+1)^+$

190		LCMS m/z 556,4 $(M+1)^+$
191		LCMS m/z 542,2 $(M+1)^+$
192		LCMS m/z 528,4 $(M+1)^+$

Ejemplo 33:



[00578] A una mezcla de 4-fluorobenceno-1,2-diamina (5 g, 39,64 mmoles, 1 eq), DIPEA (10,25 g, 79,28 mmoles, 13,81 mL, 2 eq) y ácido 2-(3-nitro-2-oxo-1-piridil)acético (7,85 g, 39,64 mmoles, 1 eq) en DCM (50 mL) se le añadió T_3P (37,84 g, 59,46 mmoles, 35,36 mL, 50% de pureza, 1,5 eq) gota a gota a 25 °C bajo N_2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró. La torta se lavó by H_2O y la torta se concentró a presión reducida para proporcionar N-(2-amino-5-fluoro-fenil)-2-(3-nitro-2-oxo-1-piridil)acetamida (**I-321**) (12,9 g) en forma de un sólido de color púrpura. LCMS m/z 307,0 $(M+1)^+$.

[00579] Una mezcla de N-(2-amino-5-fluoro-fenil)-2-(3-nitro-2-oxo-1-piridil)acetamida (12,9 g, 42,12 mmoles, 1 eq) en AcOH (160 mL) se calentó a 120 °C y se agitó durante 3 horas. La

mezcla de reacción se enfrió a 25 °C. La mezcla se filtró y la torta se concentró a presión reducida para proporcionar 1-[(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)metil]-3-nitro-piridin-2-ona (**I-322**) (8,18 g) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 289,1 $(M+1)^+$.

[00580] Una mezcla de 1-[(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)metil]-3-nitro-piridin-2-ona (1 g, 3,47 mmoles, 1 *eq*), Fe (968,83 mg, 17,35 mmoles, 5 *eq*) y NH4Cl (1,86 g, 34,69 mmoles, 1,21 mL, 10 *eq*) en MeOH (15 mL) y H_2O (3 mL) se calentó a 80 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró., y a continuación se diluyó con H_2O 10 mL, y se extrajo con EtOAc 200 mL (50 mL x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera 150 mL, se secó sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 3-amino-1-[(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)metil]piridin-2-ona (**I-323**) (0,735 g) en forma de un sólido de color pardo. LCMS m/z 259,3 $(M+1)^+$.

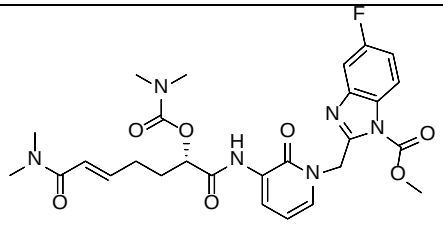
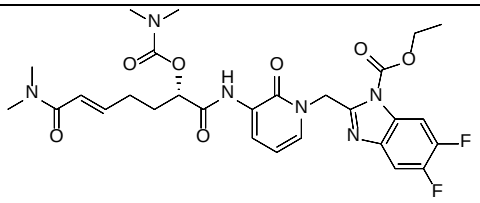
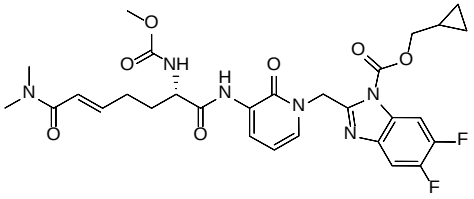
[00581] A una mezcla de 3-amino-1-[(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)metil]piridin-2-ona (0,355 g, 1,37 mmoles, 1 *eq*) y ácido (E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(dimetilcarbamoiloxi)-7-oxo-hept-5-enoico (411,74 mg, 1,51 mmoles, 1,1 *eq*) en Py (6 mL) se le añadió $POCl_3$ (210,77 mg, 1,37 mmoles, 127,74 uL, 1 *eq*) gota a gota a -30 °C bajo N_2. La mezcla se agitó a -30 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se sofocó mediante la adición de H_2O 0,5 mL. La mezcla de reacción se concentró y purificó mediante TLC prep. para proporcionar N,N-dimetilcarbamato de [(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enilo] (**I-324**) (270 mg, 38% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

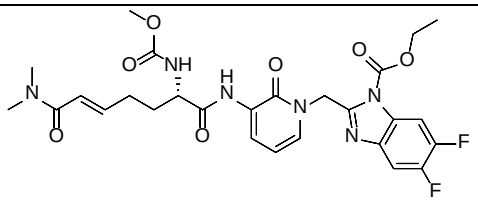
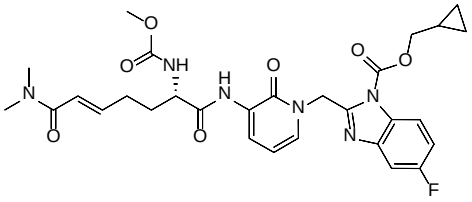
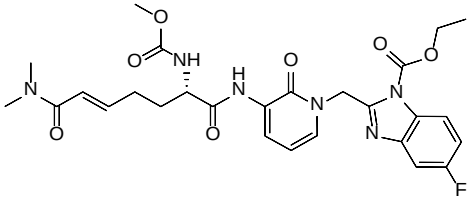
[00582] A una mezcla de N,N-dimetilcarbamato de [(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il) metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enilo] (0,09 g, 175,60 umoles, 1 *eq*), DIEA (34,04 mg, 263,40 umoles, 45,88 uL, 1,5 *eq*), y carbonohidrocloruro de etilo (22,87 mg, 210,72 umoles, 20,06 uL, 1,2 *eq*) en DCM (2 mL) se le añadió DMAP (214,53 ug, 1,76 umoles, 0,01 *eq*) en una porción a 0 °C bajo N_2. La mezcla se agitó a 30 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y purificó mediante HPLC prep. (condiciones neutras) para proporcionar 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(dimetilcarbamoiloxi)-7-oxo-hept-5-enoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metil]-5-fluoro-benzimidazol-1-carboxilato de etilo (**Compuesto 193**) (6,4 mg, 5% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,35 - 9,26 (m, 1H), 8,32 - 8,22 (m, 1H), 7,78 - 7,63 (m, 1H), 7,61 - 7,48 (m, 2H), 7,35 - 7,17 (m, 1H), 6,71 - 6,59 (m, 1H), 6,45 - 6,34 (m, 2H), 5,67 (br s, 2H), 5,10 (br s, 1H), 4,64 - 4,50 (m, 2H), 2,97 (br d, J=16,8 Hz, 6H), 2,83 (br d, J=10,1 Hz, 6H), 2,30 (br d, J=6,7 Hz, 2H), 1,96 (br d, J=6,7 Hz, 2H), 1,48 (br t, J=7,0 Hz, 3H). LCMS m/z 585,3 $(M+1)^+$.

[00583] A una mezcla de ciclopropilmetanol (20,10 mg, 278,73 umoles, 22,04 uL, 1 *eq*) y DIPEA (180,11 mg, 1,39 mmoles, 242,74 uL, 5 *eq*) en DCM (2 mL) se le añadió trifosgeno

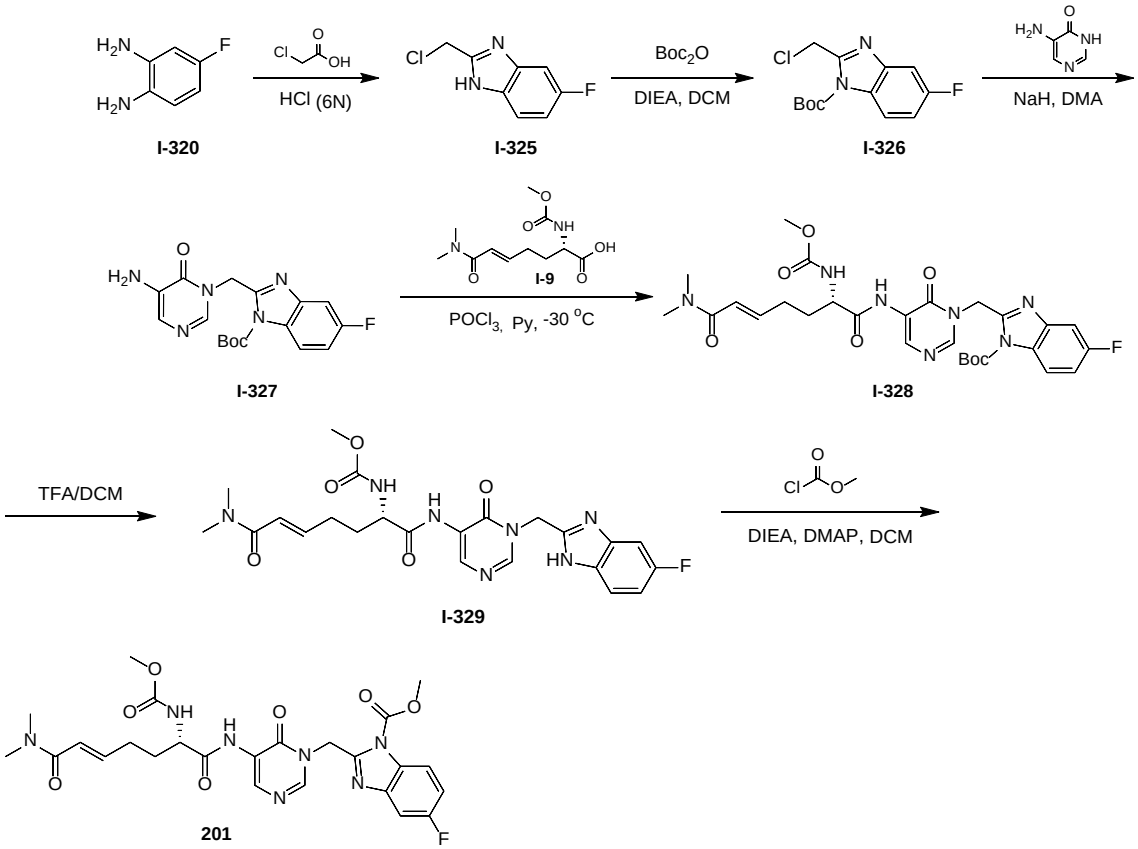
(41,36 mg, 139,36 umoles, 0,5 *eq*) en una porción a 0 °C bajo N_2. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. A continuación se añadieron a la mezcla DMAP (3,41 mg, 27,87 umoles, 0,1 *eq*) y N,N-dimetilcarbamato de [(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enilo] (0,1 g, 195,11 umoles, 0,7 *eq*) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se sofocó mediante la adición de H_2O **(**5 mL) a 0°C, y a continuación se extrajo con EtOAc (15 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4**,** se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. para proporcionar 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(dimetilcarbamoiloxi)-7-oxo-hept-5-enoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metil]-5-fluoro-benzimidazol-1-carboxilato de ciclopropilmetilo (**Compuesto 194**) (16,1 mg, 5% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 611,4 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,45 - 9,31 (m, 1H), 8,34 (dd, J=1,5, 7,4 Hz, 1H), 8,11 - 7,94 (m, 1H), 7,87 - 7,69 (m, 1H), 7,63 - 7,54 (m, 1H), 7,41 - 7,23 (m, 1H), 6,78 - 6,65 (m, 1H), 6,54 - 6,38 (m, 2H), 5,79 - 5,68 (m, 2H), 5,16 (dd, J=4,8, 7,3 Hz, 1H), 4,45 (br d, J=7,6 Hz, 2H), 3,06 - 3,00 (m, 6H), 2,88 (br d, J=10,8 Hz, 6H), 2,79 - 2,66 (m, 1H), 2,42 - 2,33 (m, 2H), 1,46 (dt, J=4,5, 7,8 Hz, 1H), 0,81 - 0,67 (m, 2H), 0,62 - 0,45 (m, 2H).

[00584] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 33** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	**Estructura**	**Datos de LCMS**
195		LCMS m/z 571,2 $(M+1)^+$
196		LCMS m/z 603,3 $(M+1)^+$
197		LCMS m/z 615,3 $(M+1)^+$

198		LCMS m/z 589,4 $(M+1)^+$
199		LCMS m/z 597,4 $(M+1)^+$
200		LCMS m/z 571,2 $(M+1)^+$

Ejemplo 34:



[00585] Una mezcla de 4-fluorobenceno-1,2-diamina (1 g, 7,93 mmoles, 1 *eq*) y ácido 2-cloroacético (1,12 g, 11,89 mmoles, 1,34 mL, 1,5 *eq*) en HCl (15 mL) (6N) se calentó a 100 °C y se agitó durante 6 horas. La mezcla de reacción se sofocó mediante la adición de $NaHCO_3$ ac. sat. a pH=7, La mezcla se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar 2-(clorometil)-5-fluoro-1H-benzimidazol (**I-325**) (1,46 g) en forma de un sólido de color pardo.

[00586] A una mezcla de 2-(clorometil)-5-fluoro-1H-benzimidazol (0,5 g, 2,71 mmoles, 1 *eq*), DIPEA (420,07 mg, 3,25 mmoles, 566,13 uL, 1,2 *eq*) y Boc_2O (591,14 mg, 2,71 mmoles, 622,25 uL, 1 *eq*) en DCM (5 mL) se le añadió DMAP (3,31 mg, 27,09 umoles, 0,01 *eq*) en una porción a 0 °C bajo N_2. La mezcla se agitó a 15 °C durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió H_2O (5 mL), y a continuación se extrajo con DCM (20 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna para proporcionar 2-(clorometil)-5-fluoro-benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (**I-326**) (466 mg, 53% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 229,2 (M+1- terc-butilo).

[00587] A una mezcla de 5-amino-1H-pirimidin-6-ona (218,21 mg, 1,96 mmoles, 1,2 *eq*) en DMA (1 mL) se le añadió NaH (130,94 mg, 3,27 mmoles, 60% de pureza, 2 *eq*) en porciones a 0 °C bajo N_2. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, a continuación se añadió gota a gota 2-(clorometil)-5-fluoro-benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (466 mg, 1,64 mmoles, 1 *eq*) en DMA (1 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió H_2O (10 mL), y a continuación se diluyó con EtOAc (10 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL x 2), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 2-[(5-amino-6-oxo-pirimidin-1-il)metil]-5-fluoro-benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (**I-327**) (342 mg, 58% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 360,0 $(M+1)^+$.

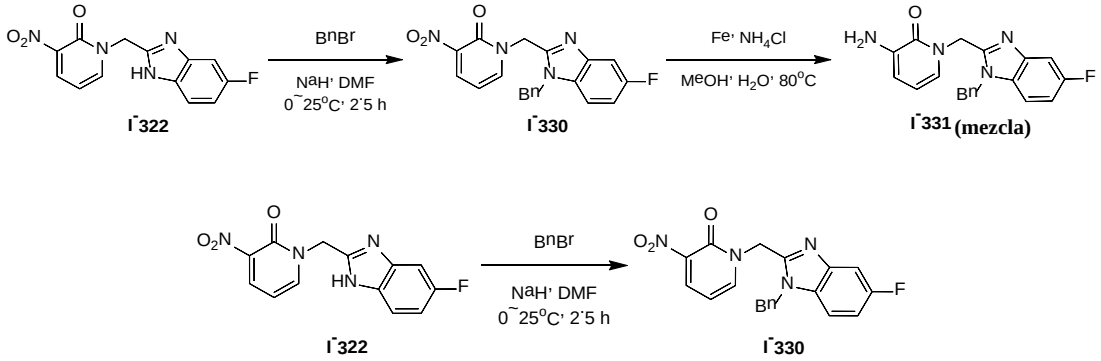
[00588] A una mezcla de 2-[(5-amino-6-oxo-pirimidin-1-il)metil]-5-fluoro -benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (237 mg, 659,52 umoles, 1 eq) y ácido (E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoico (170,33 mg, 659,52 umoles, 1 eq) en Py (1 mL) se le añadió $POCl_3$ (101,12 mg, 659,52 umoles, 61,29 uL, 1 eq) gota a gota a -30 °C bajo N_2. La mezcla se agitó a -30 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se sofocó mediante la adición de H_2O (0,5 mL), y a continuación se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna y TLC prep para proporcionar 2-[[5-[[(E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoil]amino]-6-oxo-pirimidin-1-il]metil]-5-fluoro-benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (**I-328**) (100 mg, 25% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 600,2 $(M+1)^+$.

[00589] Una mezcla de 2-[[5-[[(E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoil]amino]-6-oxo-pirimidin-1-il]metil]-5-fluoro-benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (85 mg, 141,76 umoles, 1 *eq*) en TFA (0,4 mL) y DCM (1,5 mL) se calentó a 25 °C y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se sofocó mediante la adición de $NaHCO_3$ sat**.** hasta pH**=7**, y a continuación se diluyó con EtOAc (8 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). Las

capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante TLC prep. para proporcionar N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1[1-[(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)metil]-6-oxo-pirimidin-5-il]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato (**I-329**) (65 mg, 92% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

[00590] A una mezcla de N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)metil]-6-oxo-pirimidin-5-il]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo (60 mg, 120,12 umoles, 1 *eq*), DIPEA (23,29 mg, 180,18 umoles, 31,38 uL, 1,5 *eq*) y carbonohidrocloruro de metilo (13,62 mg, 144,15 umoles, 11,17 uL, 1,2 *eq*) en DCM (0,5 mL) se le añadió DMAP (146,75 ug, 1,20 umoles, 0,01 *eq*) en una porción a 0 °C bajo N_2. La mezcla se agitó a 15 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se sofocó mediante la adición de H_2O 5 mL, y a continuación se diluyó con EtOAc 5 mL y se extrajo con EtOAc 20 mL (5 mL x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera 15 mL, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante TLC prep. para proporcionar 2-[[5-[[(E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoil]amino]-6-oxo-pirimidin-1-il]metil]-5-fluoro-benzimidazol-1-carboxilato de metilo (**Compuesto 201**) (8,3 mg, 12% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. La SFC mostró que era una mezcla aproximadamente 39:61, LCMS m/z 558,2 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,45 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,31 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,95 (dd, J=4,9, 9,0 Hz, 1H), 7,75 (dd, J=2,5, 9,4 Hz, 1H), 7,70 - 7,66 (m, 1H), 7,64 (br d, J=9,5 Hz, 1H), 7,55 (dd, J=2,4, 9,0 Hz, 1H), 7,29 - 7,16 (m, 1H), 6,69 - 6,54 (m, 1H), 6,36 (d, J=15,0 Hz, 1H), 5,66 (d, J=4,0 Hz, 2H), 4,33 - 4,21 (m, 1H), 4,11 (d, J=1,1 Hz, 3H), 3,52 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,28 - 2,16 (m, 2H), 1,88 - 1,65 (m, 2H).

La síntesis del intermedio I-331:

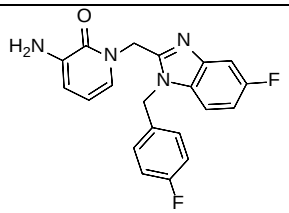
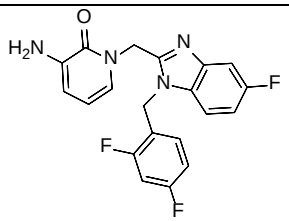


[00591] A una mezcla de 1-[(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)metil]-3-nitro-piridin-2-ona (0,2 g, 693,88 umoles, 1 *eq*) en DMF (5 mL) se le añadió NaH (33,30 mg, 832,66 umoles, 60% de pureza, 1,2 *eq*) en una porción a 0 °C bajo N_2. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, a

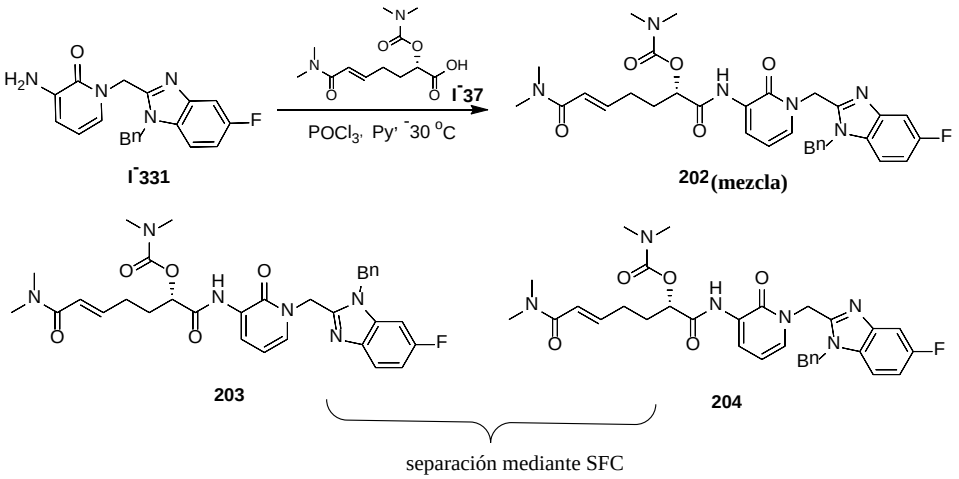
continuación se añadió bromometilbenceno (130,55 mg, 763,27 umoles, 90,66 uL, 1,1 *eq*) a 0°C. La mezcla se templó a 25 °C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se sofocó mediante la adición de NH_4Cl ac. sat.(15 mL) a 0 °C, y a continuación se extrajo con EtOAc (30 mL x 5). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL x 1), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. para proporcionar 1-[(1-bencil-5-fluoro-benzimidazol-2-il)metil]-3-nitro-piridin-2-ona (**I-330**) (0,135 g, 41% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 379,1 $(M+1)^+$.

[00592] Una mezcla de 1-[(1-bencil-5-fluoro-benzimidazol-2-il)metil]-3-nitro-piridin-2-ona (0,115 g, 303,95 umoles, 1 *eq*), Fe (84,88 mg, 1,52 mmoles, 5 *eq*) y NH_4Cl (162,58 mg, 3,04 mmoles, 106,26 uL, 10 *eq*) en MeOH (5 mL) y H_2O (1 mL) se calentó a 80 °C y se agitó durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió H_2O (10 mL), y a continuación se diluyó con EtOAc (10 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera 20 mL, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 3-amino-1-[(1-bencil-5-fluoro-benzimidazol-2-il)metil]piridin-2-ona (**I-331**) (0,12 g) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 349,0 $(M+1)^+$.

[00593] Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en **I-331** utilizando los reactivos apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
I-332 (mezcla)		LCMS m/z 367,4 $(M+1)^+$.
I-333 (mezcla)		LCMS m/z 385,2 $(M+1)^+$.

Ejemplo 35:



[00594] A una mezcla de 3-amino-1-[(1-bencil-5-fluoro-benzimidazol-2-il)metil]piridin-2-ona (0,070 g, 200,93 umoles, 1,1 *eq*) y ácido (E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(dimetilcarbamoiloxi)-7-oxo-hept-5-enoico (49,74 mg, 182,67 umoles, 1 *eq*) en Py (3 mL) se le añadió $POCl_3$ (28,01 mg, 182,67 umoles, 16,98 uL, 1 *eq*) en una porción a -30 °C bajo N_2. La mezcla se agitó a -30 °C durante 40 min. La mezcla de reacción se sofocó mediante la adición de H_2O (1 mL), y a continuación se filtró y se concentró y se purificó mediante TLC prep. para proporcionar 32,2 mg de **Compuesto 202** en forma de un sólido de color blanco. Se separaron adicionalmente 26 mg de **Compuesto 202** mediante SFC para proporcionar N,N-dimetilcarbamato de [(E,1S)-1-[[1-[(1-bencil-6-fluoro-benzimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-(dimetilamino)-6-oxo-hex-4-enilo] (5,4 mg) y N,N-dimetilcarbamato de [(E,1S)-1-[[1-[(1-bencil-5-fluoro-benzimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-(dimetilamino)-6-oxo-hex-4-enilo] (5,6 mg) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 603,3 $(M+1)^+$.

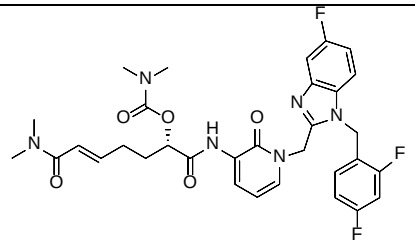
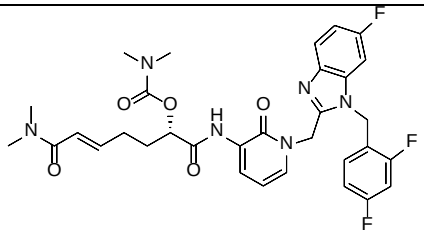
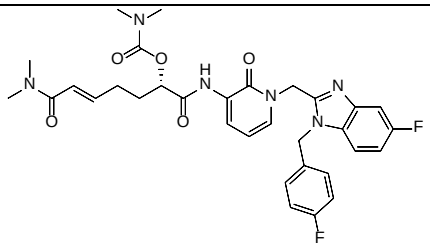
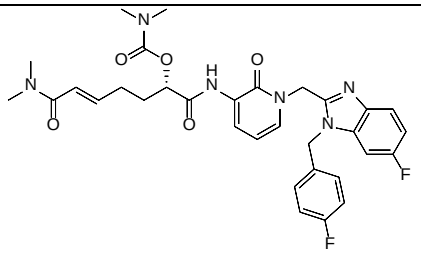
Compuesto 202: RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6 δ 9,27 (s, 1H), 8,15 (dd, J=1,8, 7,5 Hz, 1H), 7,57 (dd, J=4,8, 8,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, J=1,8, 6,6 Hz, 1H), 7,38 (dd, J=2,6, 9,2 Hz, 1H), 7,32 - 7,21 (m, 3H), 7,16 (d, J=6,6 Hz, 2H), 7,01 (dt, J=2,4, 9,3 Hz, 1H), 6,67 - 6,57 (m, 1H), 6,41 - 6,26 (m, 2H), 5,60 (s, 2H), 5,46 (s, 2H), 5,05 (dd, J=4,6, 7,7 Hz, 1H), 2,99 - 2,85 (m, 6H), 2,84 - 2,73 (m, 6H), 2,31 - 2,21 (m, 2H), 1,99 - 1,87 (m, 2H).

Compuesto 203: RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,28 (s, 1H), 8,17 (dd, J=1,8, 7,5 Hz, 1H), 7,53 (dd, J=1,8, 7,0 Hz, 1H), 7,46 (dd, J=4,6, 9,0 Hz, 1H), 7,39 (dd, J=2,4, 9,9 Hz, 1H), 7,32 - 7,22 (m, 3H), 7,17 (d, J=7,0 Hz, 2H), 7,05 (dt, J=2,4, 9,3 Hz, 1H), 6,68 - 6,54 (m, 1H), 6,43 - 6,25 (m, 2H), 5,62 (s, 2H), 5,48 (s, 2H), 5,05 (dd, J=4,8, 7,5 Hz, 1H), 2,99 - 2,86 (m, 6H), 2,85 - 2,74 (m, 6H), 2,34 - 2,19 (m, 2H), 1,96 - 1,87 (m, 2H).

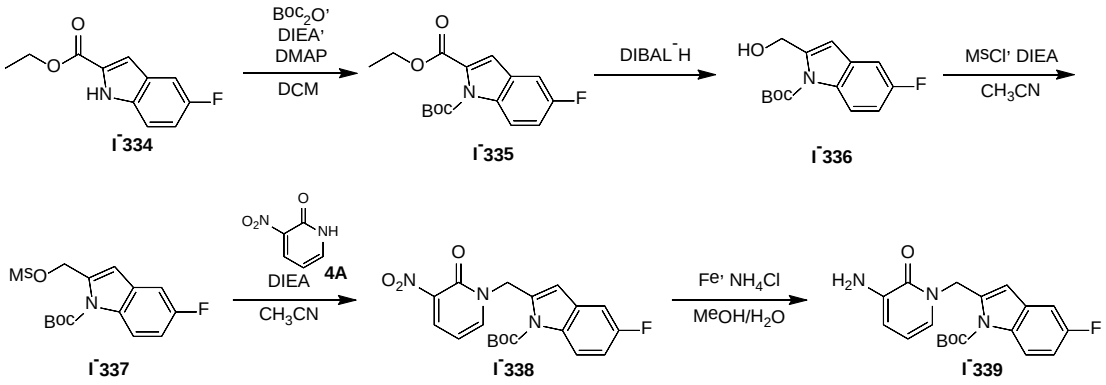
Compuesto 204: RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,30 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,17 (ddd, J=1,8, 4,4, 7,5 Hz, 1H), 7,63 - 7,45 (m, 2H), 7,40 (td, J=2,7, 9,5 Hz, 1H), 7,34 - 7,23 (m, 3H), 7,21 - 7,15 (m, 2H), 7,04 (dtd, J=2,2, 9,4, 16,8 Hz, 1H), 6,68 - 6,58 (m, 1H), 6,42 - 6,29 (m, 2H), 5,62 (d, J=9,6

Hz, 2H), 5,48 (d, J=9,2 Hz, 2H), 5,06 (dd, J=4,6, 7,7 Hz, 1H), 2,98 - 2,91 (m, 6H), 2,82 - 2,78 (m, 6H), 2,33 - 2,23 (m, 2H), 1,96 - 1,86 (m, 2H).

[00595] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 35** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
205		LCMS m/z 639,2 $(M+1)^+$
206		LCMS m/z 639,2 $(M+1)^+$
207		LCMS m/z 621,3 $(M+1)^+$
208		LCMS m/z 621,3 $(M+1)^+$

La síntesis del intermedio I-339:



[00596] A una solución de 5-fluoro-1H-indolo-2-carboxilato de etilo (5 g, 24,1 mmoles) en DCM (20 mL) se le añadieron Boc_2O (7,90 g, 36,2 mmoles), DMAP (2,95 g, 24,1 mmoles) y

DIEA (7,80 g, 60,3 mmoles) a 10 ºC. La mezcla se agitó a 10 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el producto deseado 2-etilo 5-fluoro-1H-indolo-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo (**I-335**) (6 g) en forma de un aceite de color amarillo.

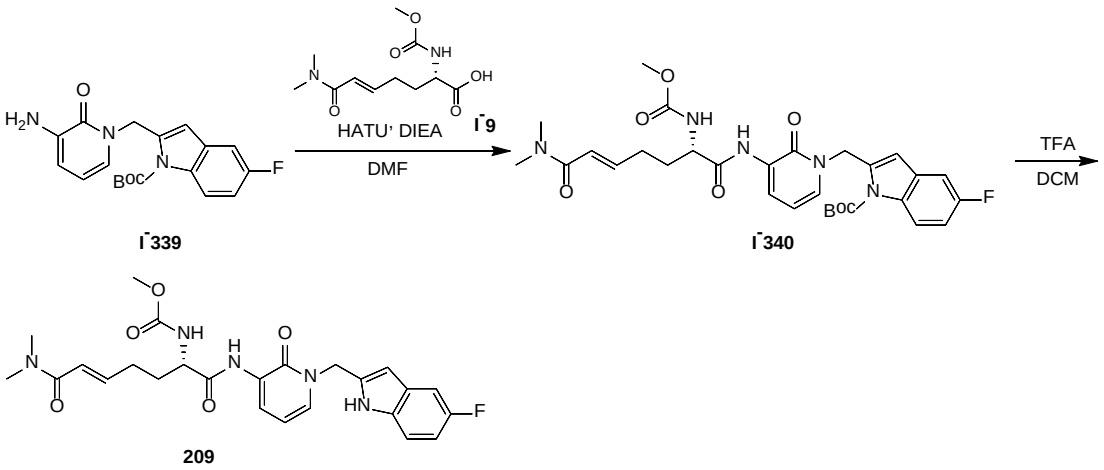
[00597] A una solución de 2-etilo 5-fluoro-1H-indolo-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo (6 g, 19,5 mmoles) en tolueno (50 mL) se le añadió DIBAL-H (1M, 48,8 mL) a -70 ºC. La mezcla se agitó a -70 ºC durante 1 hora. La solución resultante se concentró a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar 5-fluoro-2-(hidroximetil)-1H- indolo-1-carboxilato de terc-butilo (**I-336**) (4 g) en forma de un aceite de color amarillo.

[00598] A una solución de 5-fluoro-2-(hidroximetil)-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo (4 g, 15,1 mmoles) en DCM (50 mL) se le añadieron DIPEA (5,85 g, 45,2 mmoles) y MsCl (2,07 g, 18,1 mmoles) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 10 ºC durante 1,5 horas. La mezcla se concentró a vacío para proporcionar 5-fluoro-2-(((metilsulfonil)oxi)metil)-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo (**I-337**) (5,18 g) en forma de un aceite de color amarillo.

[00599] A una solución de 5-fluoro-2-(((metilsulfonil)oxi)metil)-1H-indolo-1- carboxilato de terc-butilo (5,18 g, 15,1 mmoles) y 3-nitro-1H-piridin-2-ona (4,23 g, 30,2 mmoles) en CH_3CN (50 mL) se le añadió DIPEA (5,85 g, 45,3 mmoles). La mezcla se agitó a 30 ºC durante 12 horas. La mezcla se concentró a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar 5-fluoro-2-((3-nitro-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-1H -indolo-1-carboxilato de terc-butilo (**I-338**) (2 g) en forma de un sólido de color amarillo.

[00600] A una solución de 5-fluoro-2-((3-nitro-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-1H -indolo-1-carboxilato de terc-butilo (0,2 g, 516 µmoles) en MeOH (5 mL) y H_2O (1 mL) se le añadieron Fe (144 mg, 2,58 mmoles) y NH_4Cl (221 mg, 4,13 mmoles). La mezcla se agitó a 80 ºC durante 5 horas. La suspensión resultante se filtró y el producto filtrado se concentró a vacío para proporcionar 2-((3-amino-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-5-fluoro-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo (**I-339**) (0,1 g) en forma de un aceite de color verde.

Ejemplo 36:

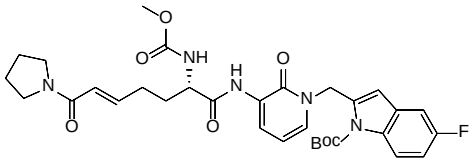
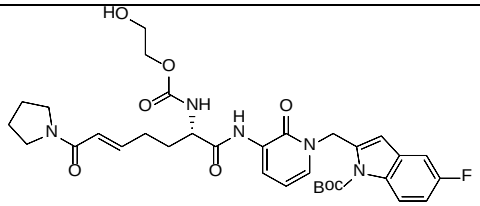
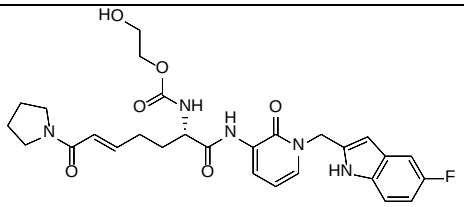
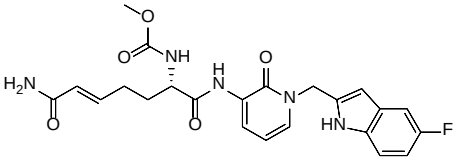
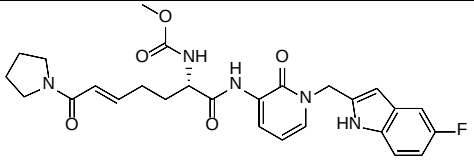
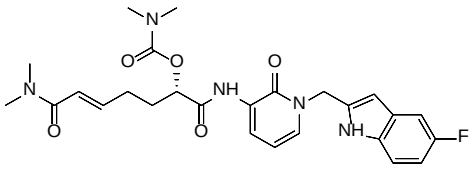
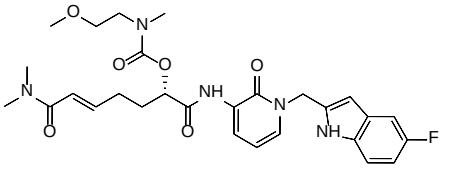
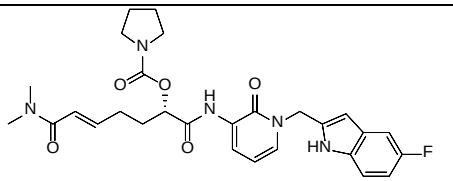
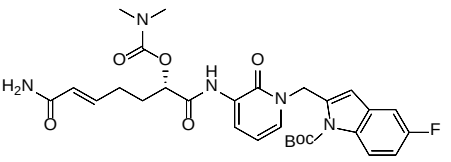


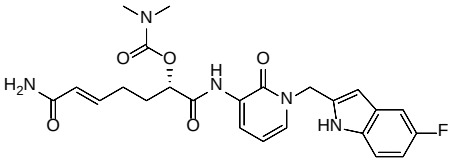
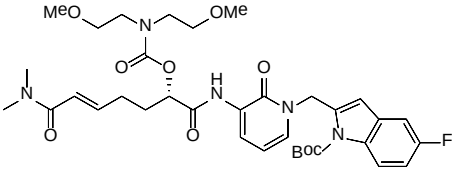
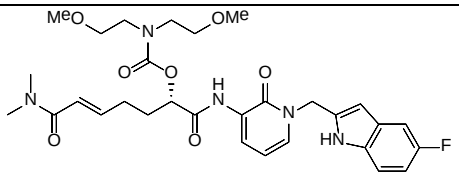
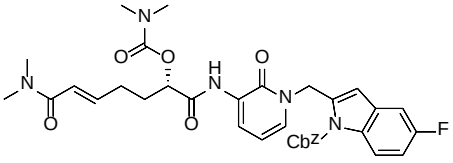
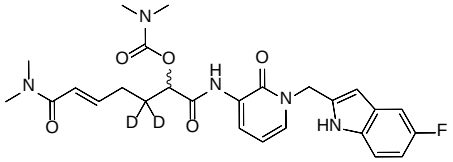
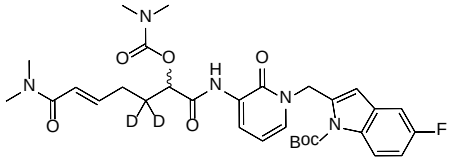
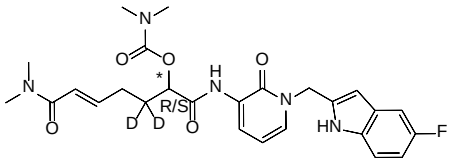
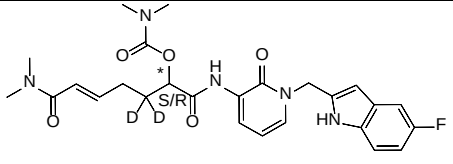
[00601] A una solución de ácido (S,E)-7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enoico (108 mg, 420 µmoles) y 2-((3-amino-2-oxopiridin-1(2H)-il) metil)-5-fluoro-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo (0,1 g, 280 µmoles) en DCM (3 mL) se le añadieron HATU (213 mg, 560 µmoles) y DIEA (108 mg, 839 µmoles) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 30 ºC durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar 2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino) -7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-5-fluoro-1H-indolo-1-carboxilato de (S,E)-terc-butilo (**I-340**) (0,08 g) en forma de un sólido de color blanco.

[00602] A una solución de 2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-5-fluoro-1H-indolo-1-carboxilato de (S,E)-terc-butilo (0,08 g, 134 µmoles) en DCM (5 mL) se le añadió TFA (1,54 g, 1 mL) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 10 ºC durante 1 hora. La mezcla se concentró a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar (7-(dimetilamino)-1-((1-((5-fluoro-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de (S,E)-metilo (**Compuesto 209**) (57 mg, 85% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 498,1 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,21 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,22 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 9,6, 2,4 Hz, 1H), 6,95-6,83 (m, 1H), 6,66-6,56 (m, 1H), 6,42-6,28 (m, 3H), 5,29 (s, 2H), 4,24-4,13 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,30-2,17 (m, 2H), 1,98-1,80 (m, 1H), 1,78-1,66 (m, 1H).

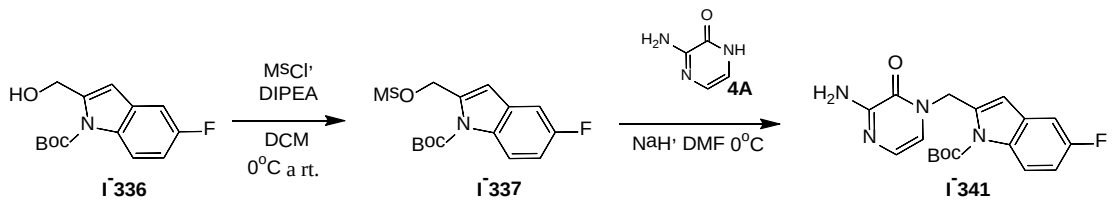
[00603] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 36** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	**Estructura**	**Datos de LCMS**

210		LCMS m/z 624,2 $(M+1)^+$
211		LCMS m/z 654,3 $(M+1)^+$
212		LCMS m/z 554,2 $(M+1)^+$
213		LCMS m/z 470,1 $(M+1)^+$
214		LCMS m/z 524,2 $(M+1)^+$
215		LCMS m/z 512,3 $(M+1)^+$
216		LCMS m/z 556,3 $(M+1)^+$
217		LCMS m/z 538,3 $(M+1)^+$.
218		LCMS m/z 584,2 $(M+1)^+$

219		LCMS m/z 484,1 $(M+1)^+$
220		LCMS m/z 700,1 $(M+1)^+$
221		LCMS m/z 600,2 $(M+1)^+$
222		LCMS m/z 646,3 $(M+1)^+$
223		LCMS m/z 514,2 $(M+1)^+$
224		LCMS m/z 614,2 $(M+1)^+$
225		LCMS m/z 515,2 $(M+1)^+$
226		LCMS m/z 515,2 $(M+1)^+$

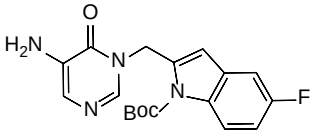
La síntesis del intermedio I-341:



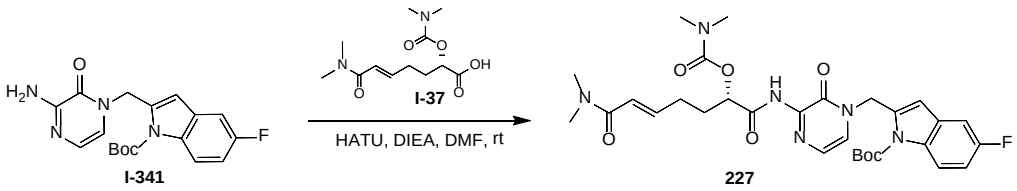
[00604] A una solución de 5-fluoro-2-(hidroximetil)indolo-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,88 mmoles, 1 eq) en DCM (5 mL) se le añadió DIPEA (608,99 mg, 4,71 mmoles, 820,75 uL, 2,5 eq) y MsCl (259,09 mg, 2,26 mmoles, 175,06 uL, 1,20 eq) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 0,5 h. La mezcla se vertió en una solución saturada de NH_4Cl (20 mL), la mezcla se extrajo con DCM 50 mL (25 mL*2). La fase orgánica se lavó con salmuera 50 mL (25 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar 5-fluoro-2-(metilsulfoniloximetil)indolo-1-carboxilato de terc-butilo bruto (**I-337**) (647 mg) en forma de un aceite de color naranja que se utilizó en la siguiente etapa directamente.

[00605] Solución uno: A una solución de 3-aminopirazin-2-ol (209,35 mg, 1,88 mmoles, 1 eq) en DMF (5 mL) se le añadió NaH (82,90 mg, 2,07 mmoles, 60% de pureza, 1,1 eq) a 0°C,a continuación la reacción se agitó a 0°C durante 15 min a continuación se añadió gota a gota a la misma una solución de 5-fluoro-2-(metilsulfoniloximetil)indolo-1-carboxilato de terc-butilo (647 mg, 1,88 mmoles, 1 eq) en DMF(10 mL), la reacción se agitó a 20°C durante 12 h. La reacción se diluyó con agua (50 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL*2). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 2-[(3-amino-2-oxo-pirazin-1-il)metil]-5-fluoro-indolo-1-carboxilato de terc-butilo (**I-341**) (350 mg, 52% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,67 (s, 9 H) 5,42 (s, 2 H) 5,48 (s, 2 H) 6,25 (s, 1 H) 6,58 (d, *J*=4,63 Hz, 1 H) 6,83 (d, *J*=4,63 Hz, 1 H) 7,01 (td, *J*=9,15, 2,65 Hz, 1 H) 7,11 (dd, *J*=8,60, 2,43 Hz, 1 H) 8,03 (dd, *J*=9,04, 4,63 Hz, 1 H).

[00606] Los siguientes anilina se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis de **I-341** utilizando los reactivos apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
I-342		LCMS m/z 259,2 $(M-100+1)^+$

Ejemplo 37:

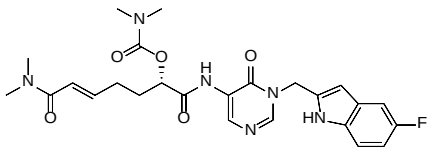


[00607] A una mezcla de ácido (E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(dimetilcarbamoiloxi)-7-oxo-hept-5-enoico (66,86 mg, 245,56 umoles, 1,1 *eq*) y 2-[(3-amino -2-oxo-pirazin-1-il)metil]-5-fluoro-

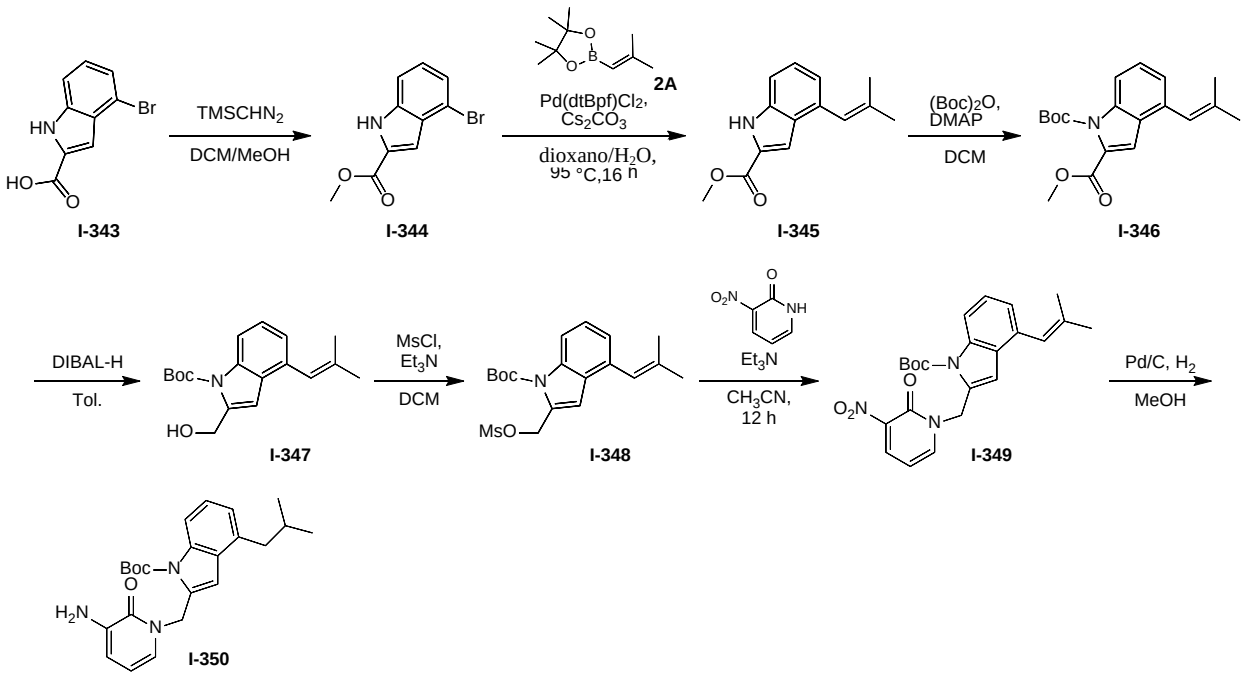
indolo-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 223,24 umoles, 1 *eq*) en DMF (2 mL) se le añadieron HATU (101,86 mg, 267,88 umoles, 1,2 *eq*) y DIEA (34,62 mg, 267,88 umoles, 46,66 uL, 1,2 *eq*) a 0°C. La reacción se agitó a 20°C durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (5 mL) y a continuación se extrajo con EtOAc (10 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(dimetilcarbamoiloxi)-7-oxo-hept-5-enoil]amino]-2-oxo-pirazin-1-il]metil]-5-fluoro-indolo-1-carboxilato de terc-butilo (**Compuesto 227**) (50 mg) en forma de un aceite de color pardo. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,65 (s, 9 H) 1,87 - 2,07 (m, 2 H) 2,34 (q, J=7,21 Hz, 2 H) 2,79 - 2,89 (m, 6 H) 2,93 - 3,06 (m, 5 H) 5,16 - 5,26 (m, 1 H) 5,45 (s, 2 H) 6,24 (s, 1 H) 6,43 (d, J=15,04 Hz, 1 H) 6,64 - 6,74 (m, 1 H) 7,11 - 7,22 (m, 2 H) 7,34 (dd, J=8,93, 2,57 Hz, 1 H) 7,43 (d, J=4,40 Hz, 1 H) 8,06 (dd, J=9,17, 4,65 Hz, 1 H) 9,98 (s, 1 H).

[00608] A una solución de 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(dimetilcarbamoiloxi)-7-oxo-hept-5-enoil]amino]-2-oxo-pirazin-1-il]metil]-5-fluoro-indolo-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 81,61 umoles, 1 *eq*) en DCM (1 mL) se le añadió TFA (50 mg, 438,51 umoles, 32,47 uL, 5,37 *eq*) a 20 °C. La reacción se agitó a 20 °C durante 0,5 h. La reacción se concentró a vacío para proporcionar un aceite que se purificó mediante TLC prep. para proporcionar N,N-dimetilcarbamato de [(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[4-[(5-fluoro-1H-indol-2-il)metil]-3-oxo-pirazin-2-il]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enilo] (**Compuesto 228**) (13,6 mg, 32% de rendimiento) en forma de una goma de color pardo. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,85 - 2,05 (m, 2 H) 2,34 (s, 2 H) 2,68 (s, 1 H) 2,80 - 2,90 (m, 6 H) 2,91 - 3,04 (m, 6 H) 5,19 (d, *J*=4,89 Hz, 1 H) 5,26 (s, 2 H) 6,34 - 6,50 (m, 1 H) 6,37 - 6,41 (m, 1 H) 6,44 (s, 1 H) 6,62 - 6,73 (m, 1 H) 6,92 (td, *J*=9,20, 2,51 Hz, 1 H) 7,11 (d, *J*=4,52 Hz, 1 H) 7,25 (dd, J=9,96, 2,38 Hz, 1 H) 7,34 (dd, *J*=8,86, 4,59 Hz, 1 H) 7,42 (d, *J*=4,52 Hz, 1 H) 9,93 (s, 1 H) 11,25 (s, 1 H).

[00609] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis del **Ejemplo 37** utilizando los reactivos apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
229		LCMS m/z 513,2 $(M+1)^+$

Síntesis de I-350:



[00610] A una mezcla de ácido 4-bromo-1H-indolo-2-carboxílico (5 g, 20,8 mmoles) en MeOH (20 mL) y DCM (60 mL) se le añadió $TMSCHN_2$ (2 M, 20,8 mL) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 20 ºC durante 20 min. La mezcla se concentró a vacío para proporcionar 4-bromo-1H-indolo-2-carboxilato de metilo (**I-344**) (5,3 g) en forma de un sólido de color blanco. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,10 (s, 1H), 7,41-7,32 (m, 2H), 7,27-7,30 (m, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H), 3,98 (s, 3H).

[00611] A una mezcla de 4-bromo-1H-indolo-2-carboxilato de metilo (5,3 g, 20,9 mmoles) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metilprop-1-en-1-il)-1,3,2-dioxaborolano (5,7 g, 31,3 mmoles) en dioxano (100 mL) y H_2O (10 mL) se le añadieron [1,1′-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (2,04 g, 3,13 mmoles) y Cs_2CO_3 (13,6 g, 41,7 mmoles) bajo atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 95 ºC durante 16 h. La mezcla se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar 4-(2-metilprop-1-en-1-il)-1H-indolo-2-carboxilato de metilo (**I-345**) (3,8 g) en forma de un aceite de color pardo.

[00612] A una mezcla de 4-(2-metilprop-1-en-1-il)-1H-indolo-2-carboxilato de metilo (3,3 g, 14,4 mmoles) en DCM (10 mL) se le añadieron Boc_2O (4,71 g, 21,6 mmoles, 4,96 mL), TEA (2,91 g, 28,8 mmoles, 3,99 mL) y DMAP (176 mg, 1,44 mmoles). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 1 h. La solución resultante se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar 4-(2-metilprop-1-en-1-il)-1H-indolo-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-metilo (**I-346**) (4,4 g) en forma de un aceite de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,97-7,91 (m, 1H), 7,41-7,35 (m, 1H), 7,16-7,11 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 1,99-1,95 (m, 3H), 1,83-1,78 (m, 3H), 1,63 (s, 9H).

[00613] A una solución de 4-(2-metilprop-1-en-1-il)-1H-indolo-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-metilo (3,9 g, 11,8 mmoles) en tolueno (60 mL) se le añadió DIBAL-H (1 M, 29,6

mL) a -78 ºC. La mezcla se agitó a -78 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se sofocó con tartrato de sodio y potasio saturado (60 mL). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (60 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar 2-(hidroximetil)-4-(2-metilprop-1-en-1-il)-1H-indolo-1- carboxilato de terc-butilo (1,3 g, 4,31 mmoles, 36,4% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo y 2-(hidroximetil)-4-(2-metilprop-1-en-1-il)-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo (**I-347**) (1,6 g) en forma de un aceite de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89-7,83 (m, 1H), 7,29-7,22 (m, 1H), 7,13-7,07 (m, 1H), 6,6 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,84-4,79 (m, 2H), 3,74 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 1,99-1,95 (m, 3H), 1,82-1,78 (m, 3H), 1,73 (s, 9H).

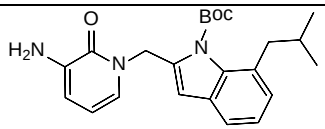
[00614] A una mezcla de 2-(hidroximetil)-4-(2-metilprop-1-en-1-il)-1H- indolo-1-carboxilato de terc-butilo (2,1 g, 6,97 mmoles) y Et_3N (2,12 g, 21,0 mmoles, 2,9 mL) en DCM (40 mL) se le añadió MsCl (1,6 g, 13,9 mmoles, 1,08 mL) a 0 ºC bajo atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 20 ºC durante 2 h. La solución resultante se diluyó con agua (40 mL) y se extrajo con DCM (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar 4-(2-metilprop-1-en-1-il)-2-(((metilsulfonil)oxi)metil)-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo (**I-348**) (2,6 g) en forma de un aceite de color amarillo.

[00615] A una mezcla de 4-(2-metilprop-1-en-1-il)-2-(((metilsulfonil)oxi) metil)-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo (2,6 g, 6,85 mmoles) y 3-nitropiridin-2(1H)-ona (960 mg, 6,85 mmoles) en CH_3CN (50 mL) se le añadió Et_3N (1,39 g, 13,7 mmoles, 1,90 mL). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 12 h. La solución resultante se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar 4-(2-metilprop-1-en-1-il)-2-((3-nitro-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo (**I-349**) (1,4 g) en forma de un aceite de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (dd, *J* = 7,8, 2,0 Hz, 1H), 7,97-7,91 (m, 1H), 7,78 (dd, *J* = 6,8, 2,0 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,28 (dd, *J* = 7,6, 6,8 Hz, 1H), 5,60 (s, 2H), 1,97 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H), 1,80 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H), 1,64 (s, 9H).

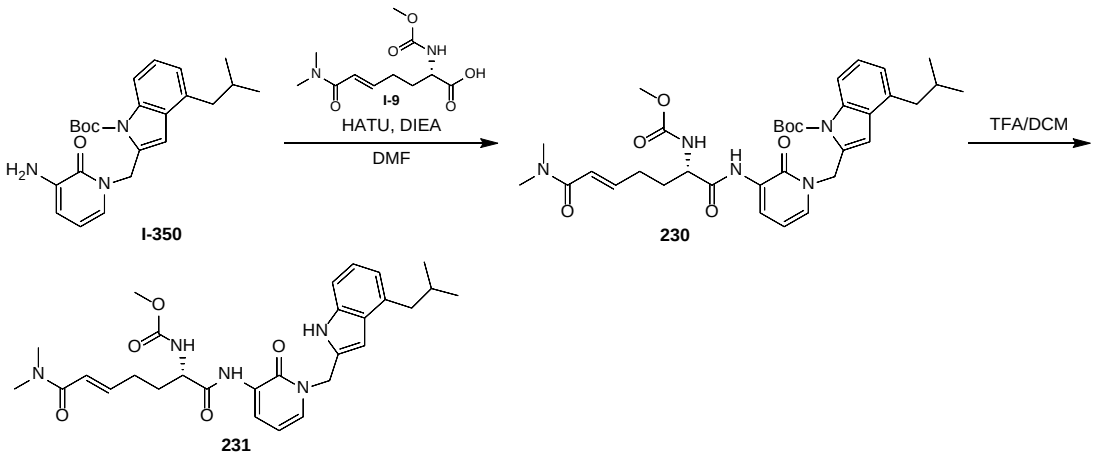
[00616] A una solución de 4-(2-metilprop-1-en-1-il)-2-((3-nitro-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,708 mmoles) en MeOH (15 mL) se le añadió Pd/C (30 mg, 10% de pureza) bajo N_2. La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con H_2 tres veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (1,03 bar) a 20 ºC durante 2 h. La mezcla se filtró, el

producto filtrado se concentró a vacío para proporcionar 2-((3-amino-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-4-isobutil-1H-indolo-1- carboxilato de terc-butilo (**I-350**) (260 mg, 0,657 mmoles, 92,8% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 396,1 $(M+1)^+$.

[00617] El siguiente intermedio se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis de **I-350** utilizando el reactivo apropiado.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
I-351		LCMS m/z 396,1 $(M+H)^+$

Ejemplo 38:

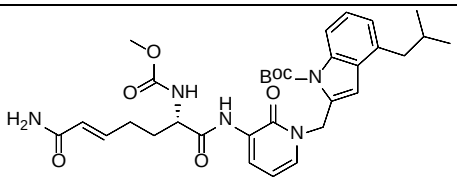
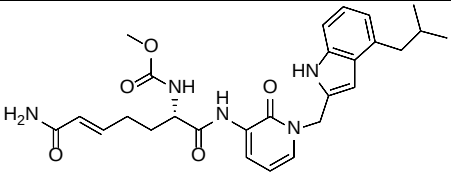
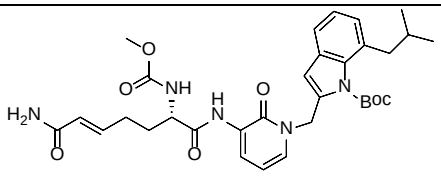
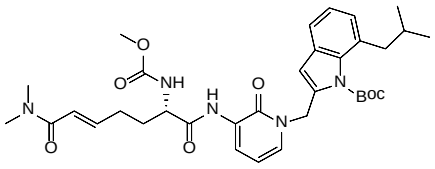
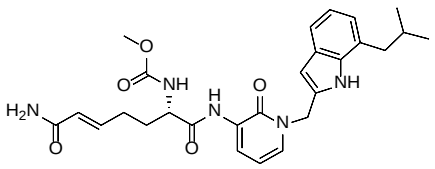
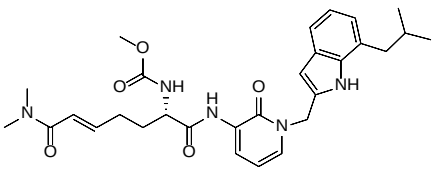


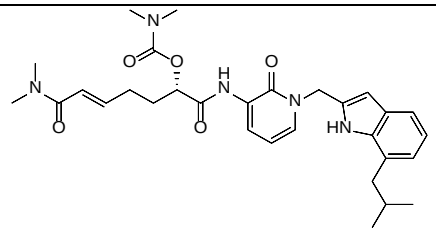
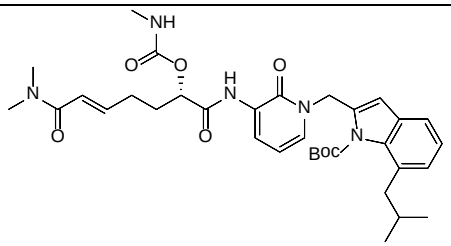
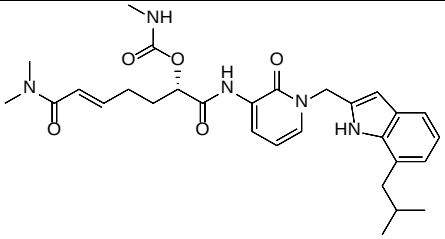
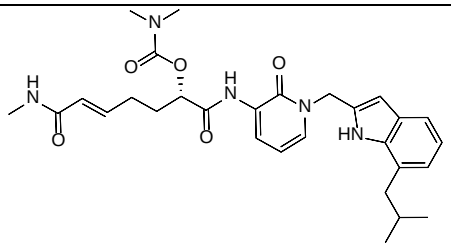
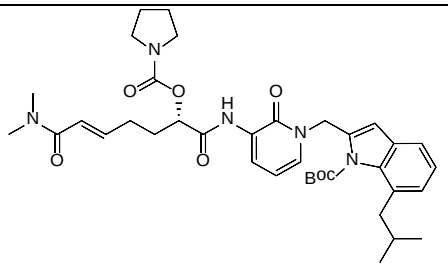
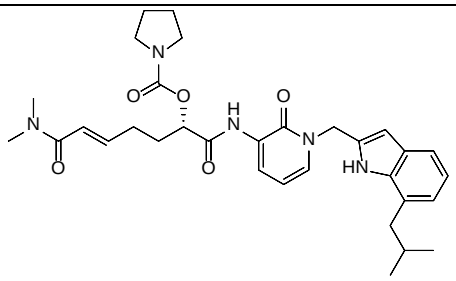
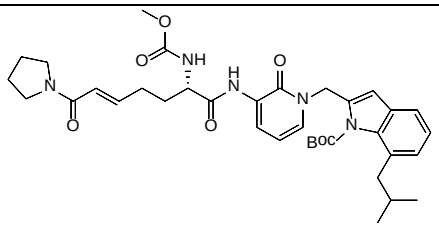
[00618] A una solución de 2-((3-amino-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-4-isobutil-1H- indolo-1-carboxilato de terc-butilo (130 mg, 0,329 mmoles) y ácido (S,E)-7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enoico (127 mg, 0,493 mmoles) en DMF (3 mL) se le añadieron HATU (225 mg, 0,592 mmoles) y DIEA (170 mg, 1,31 mmoles, 0,23 mL) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 20 ºC durante 12 h. Se añadió agua (30 mL) a la mezcla. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL × 3), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar 2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-4-isobutil-1H-indolo-1-carboxilato de (S,E)-terc-butilo (90 mg, 39% de rendimiento) en forma de un aceite de color gris, y 2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino) -7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-4-isobutil-1H-indolo-1-carboxilato de (S,E)-terc-butilo (**Compuesto 230**) (27,4 mg, 13% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 636,3 $(M+1)^+$.

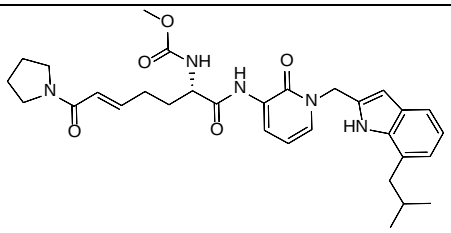
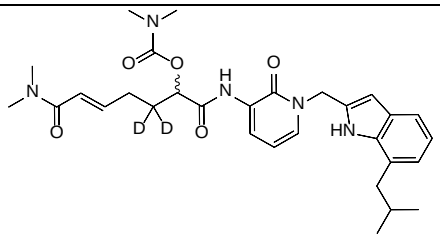
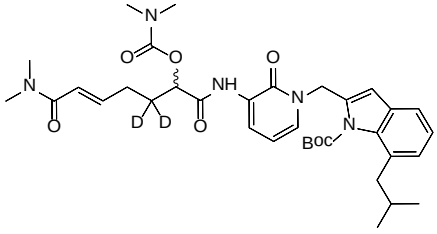
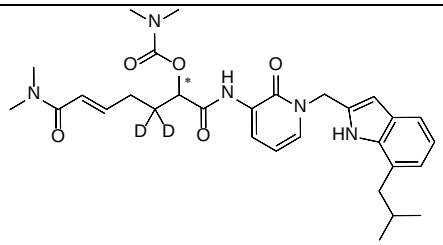
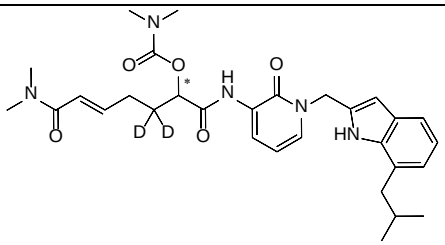
[00619] A una mezcla de 2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-4-isobutil-1H-indolo-1-carboxilato de (S,E)-terc-butilo

(90 mg, 0,142 mmoles) en DCM (4 mL) se le añadió TFA (1,54 g, 13,5 mmoles, 1 mL) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 20 ºC durante 1 h. La mezcla se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar (7-(dimetilamino)-1-((1-((4-isobutil-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de (S,E)-metilo (**Compuesto 231**) (31,9 mg, 40% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 536,3 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,0 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,21 (dd, *J* = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 7,81-7,69 (m, 1H), 7,49 (dd, *J* = 6,8, 1,6 Hz, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 6,98 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,79-6,70 (m, 1H), 6,67-6,56 (m, 1H), 6,42-6,35 (m, 2H), 6,31 (t, 7,2 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,23-4,14 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,66-2,58 (m, 2H), 2,28-2,19 (m, 2H), 2,02-1,85 (m, 2H), 1,80-1,67 (m, 1H), 0,87 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

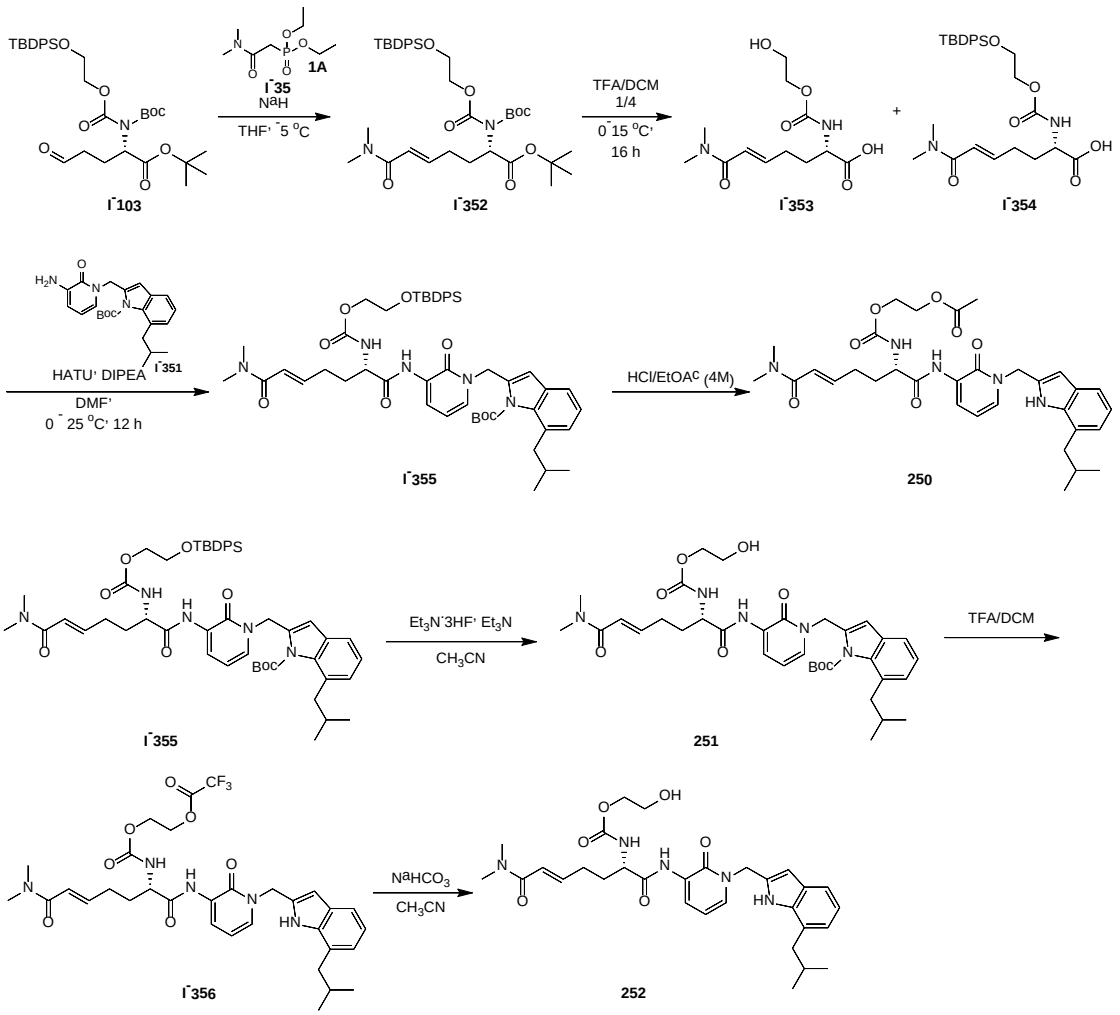
[00620] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 38** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
232		LCMS m/z 608,4 $(M+1)^+$
233		LCMS m/z 508,2 $(M+1)^+$
234		LCMS m/z 608,3 $(M+1)^+$
235		LCMS m/z 636,3 $(M+1)^+$
236		LCMS m/z 508,2 $(M+1)^+$
237		LCMS m/z 536,3 $(M+1)^+$

238		LCMS m/z 550,3 $(M+1)^+$
239		LCMS m/z 636,1 $(M+1)^+$
240		LCMS m/z 536,2 $(M+1)^+$
241		LCMS m/z 536,2 $(M+1)^+$
242		LCMS m/z 676,4 $(M+1)^+$
243		LCMS m/z 576,3 $(M+1)^+$
244		LCMS m/z 662,3 $(M+1)^+$

245		LCMS m/z 562,4 $(M+1)^+$
246		LCMS m/z 552,3 $(M+1)^+$
247		LCMS m/z 652,3 $(M+1)^+$
248		LCMS m/z 552,2 $(M+1)^+$
249		LCMS m/z 552,2 $(M+1)^+$

Ejemplo 39:



[00621] A una solución agitada de (2-(dimetilamino)-2-oxoetil)fosfonato de dietilo (2,18 g, 9,77 mmoles) en THF (50 mL) se le añadió NaH (391 mg, 9,77 mmoles) a -5 °C. La suspensión resultante se agitó a 20 °C durante 0,5 h. A continuación se añadió gota a gota una solución de (2S)-2-[terc-butoxicarbonil-[2-[terc-butil(difenil)silil]oxietoxicarbonil]amino]-5-oxo-pentanoato de terc-butilo (5 g, 8,15 mmoles) en THF (20 mL) a -5 °C a lo largo de 0,5 h. La mezcla de reacción (combinada con los otros cuatro lotes) se vertió en con una solución saturada de NH4Cl (200 mL) y se extrajo con EtOAc (200 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar (E,2S)-2-[terc-butoxicarbonil-[2-[terc-butil(difenil)silil]oxietoxicarbonil]amino]-7-(dimetilamino)-7-oxo-hept-5-enoato de terc-butilo (**I-352**) (6,3 g, 23% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,69-7,64 (m, 4H), 7,45-7,36 (m, 6H), 6,88-6,79 (m, 1H), 6,24 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,86-4,78 (m, 1H), 4,39-4,21 (m, 2H), 3,88 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,30-2,19 (m, 3H), 2,14-1,97 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 1,05 (s, 9H).

[00622] A una solución de (E,2S)-2-[terc-butoxicarbonil-[2-[terc-butil(difenil)silil] oxietoxicarbonil]amino]-7-(dimetilamino)-7-oxo-hept-5-enoato de terc-butilo (5 g, 7,32 mmoles) en DCM (10 mL) se le añadió TFA (20 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida a 20 °C para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar ácido (S,E)-7-(dimetilamino)-2-(((2- hidroxietoxi)carbonil)amino)-7-oxohept-5-enoico (**I-353**) (1,36 g, 62% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro y ácido (S,E)-10-(5-(dimetilamino)-5-oxopent-3-en-1-il)-2,2-dimetil-8-oxo-3,3-difenil-4,7-dioxa-9-aza-3-silaundecan-11-oico (**I-354**) (150 mg) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 527,1 $(M+1)^+$. Intermedio **I-353**: RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,65-6,53 (m, 1H), 6,40 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,02-3,85 (m, 3H), 3,54 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,29-2,15 (m, 2H), 1,87-1,64 (m, 2H). Intermedio **I-354**: RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,65-7,61 (m, 4H), 7,48-7,42 (m, 6H), 6,65-6,54 (m, 1H), 6,35 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,21-4,11 (m, 1H), 4,08-4,00 (m, 1H), 3,93-3,86 (m, 1H), 3,78 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,26-2,17 (m, 2H), 1,89-1,78 (m, 1H), 1,78-1,66 (m, 1H), 0,99 (s, 9H).

[00623] A una solución de 2-((3-amino-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-7-isobutil-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 202 μmoles) y ácido (S,E)-10-(5-(dimetilamino)-5-oxopent-3-en-1-il)-2,2-dimetil-8-oxo-3,3-difenil-4,7-dioxa-9-aza-3-silaundecan-11-oico (160 mg, 303 μmoles) en DMF (1 mL) se le añadieron HATU (162 mg, 425 μmoles) y DIPEA (78 mg, 607 μmoles) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 20 ºC durante 12 h. La mezcla (junto con otro lote de 20 mg) se diluyó con EtOAc (40 mL) y se lavó con salmuera (15 mL × 3). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar 2-((3-(10-(5-(dimetilamino) -5-oxopent-3-en-1-il)-2,2-dimetil-8-oxo-3,3-difenil-4,7-dioxa-9-aza-3-silaundecanamido)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)metil)-7-isobutil-1H-indolo-1-carboxilato de (S,E)-terc-butilo (**I-355**) (90 mg, 49% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 904,5 $(M+1)^+$.

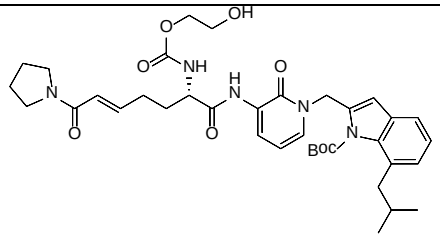
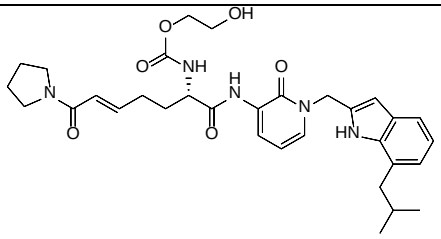
[00624] A una solución de 2-((3-(10-(5-(dimetilamino)-5-oxopent-3-en-1-il)-2,2-dimetil-8-oxo-3,3-difenil-4,7-dioxa-9-aza-3-silaundecanamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-7-isobutil-1H-indolo-1-carboxilato de (S,E)-terc-butilo (70 mg, 77 μmoles) en DCM (0,5 mL) se le añadió HCl/EtOAc (4 M, 0,7 mL). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 13 h. La mezcla se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar acetato de (S,E)-2-(((7-(dimetilamino)-1-((1-((7-isobutil-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamoil)oxi)etilo (**Compuesto 250**) (19,4 mg, 40% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 608,3 $(M+1)^+$.

[00625] A una solución de 2-((3-(10-(5-(dimetilamino)-5-oxopent-3-en-1-il)-2,2-dimetil-8-oxo-3,3-difenil-4,7-dioxa-9-aza-3-silaundecanamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-7-isobutil-1H-indolo-1-carboxilato de (S,E)-terc-butilo (50 mg, 51 μmoles) en THF (1 mL) se le añadieron $Et_3N{\cdot}3HF$ (49 mg, 305 μmoles) y Et_3N (15 mg, 153 μmoles). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h. La mezcla se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar 2-((3-(7-(dimetilamino)-2-(((2-hidroxietoxi)carbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-7-isobutil-1H-indolo-1-carboxilato de (S,E)-terc-butilo (**Compuesto 251**) (10 mg, 29% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 666,3 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,32 (s, 1H), 8,31 (dd, *J* = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 6,8, 1,6 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,13-7,10 (m, 1H), 7,04-7,03 (m, 1H), 6,65-6,58 (m, 1H), 6,41-6,37 (m, 2H), 5,98 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,19-4,03 (m, 1H), 4,03-3,92 (m, 2H), 3,55-3,46 (m, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,84-2,81 (m, 5H), 2,30-2,19 (m, 2H), 1,90-1,67 (m, 3H), 1,62 (s, 9H), 0,74 (s, 3H), 0,72 (s, 3H).

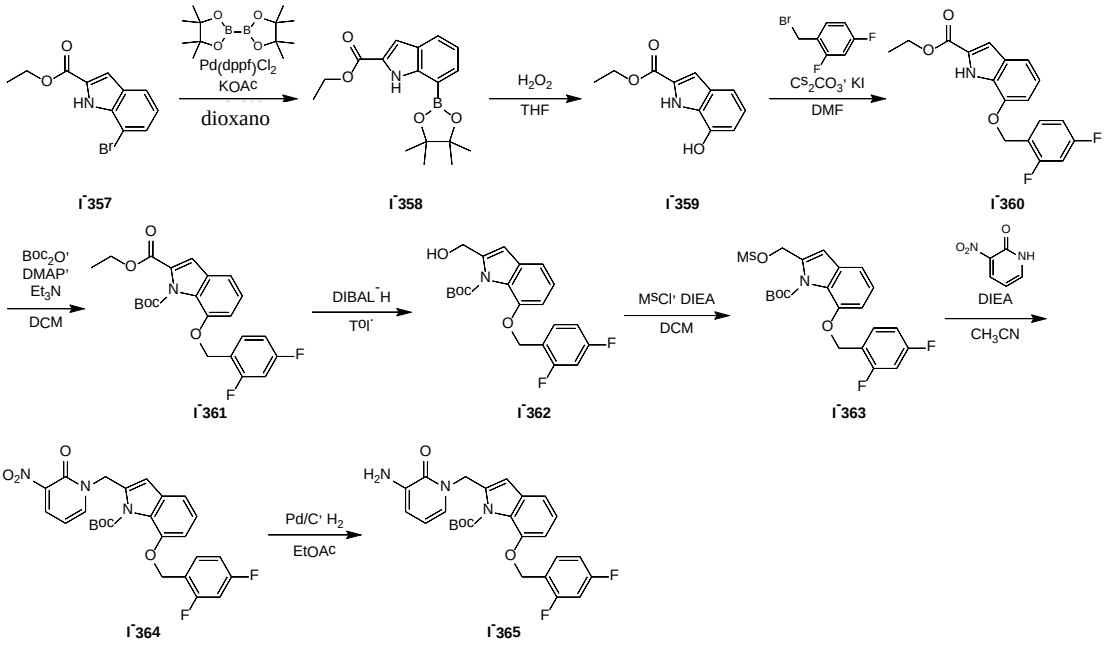
[00626] A una solución de 2-((3-(7-(dimetilamino)-2-(((2-hidroxietoxi) carbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-7-isobutil-1H-indolo-1-carboxilato de (S,E)-terc-butilo (85,9 mg, 129 μmoles) en DCM (5 mL) se le añadió TFA (1 mL). La mezcla se agitó a 15 ºC durante 1 h. La mezcla se concentró para proporcionar 2,2,2- trifluoroacetato de (S,E)-2-(((7-(dimetilamino)-1-((1-((7-isobutil-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamoil)oxi)etilo (**I-356**) (90 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

[00627] A una solución de 2,2,2-trifluoroacetato de (S,E)-2-(((7-(dimetilamino)-1-((1-((7-isobutil-1H-indol-2-il) metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamoil) oxi)etilo (90 mg, 136 μmoles) en CH_3CN (3 mL) se le añadió $NaHCO_3$ (57 mg, 680 μmoles). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 12 h. La mezcla se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar (7-(dimetilamino)-1-((1-((7-isobutil-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de (S,E)-2-hidroxietilo (**Compuesto 252**) (22,3 mg, 29% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 566,3 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,02 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,26-8,22 (m, 1H), 7,79 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,49-7,46 (m, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,91-6,83 (m, 2H), 6,65-6,58 (m, 1H), 6,40-6,30 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,77 (b.r., 1H), 4,22-4,16 (m, 1H), 4,04-3,95 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,68-2,67 (m, 2H), 2,30-2,21 (m, 1H), 2,01-1,71 (m, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,89 (s, 3H).

[00628] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 39** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
253		LCMS m/z 692,3 $(M+1)^+$
254		LCMS m/z 592,3 $(M+1)^+$

Síntesis de intermedio I-365:



[00629] A una mezcla de 7-bromo-1H-indolo-2-carboxilato de etilo (7 g, 26,1 mmoles) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (9,95 g, 39,2 mmoles) en dioxano (70 mL) se le añadieron KOAc (5,12 g, 52,2 mmoles) y $Pd(dppf)Cl_2$ (1,91 g, 2,61 mmoles). La mezcla se agitó a 90 ºC durante 2 h bajo atmósfera de N_2. La mezcla se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo (**I-358**) (10,4 g) en forma de un aceite de color amarillo.

[00630] A una mezcla de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indolo-2-carboxilato de (11 g, 34,9 mmoles) en THF (100 mL) se le añadió H_2O_2 (39,6 g, 349 mmoles,

33,5 mL, 30% de pureza) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 15 ºC durante 12 h. La mezcla de reacción se sofocó con Na_2SO_3 saturado (200 mL), y se extrajo con acetato de etilo (200 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar 7-hidroxi-1H-indolo-2-carboxilato de etilo (**I-359**) (6,5 g) en forma de un sólido de color amarillo.

[00631] A una mezcla de 7-hidroxi-1H-indolo-2-carboxilato de etilo (5,5 g, 26,8 mmoles) y 1-(bromometil)-2,4-difluoro-benceno (3,33 g, 16,1 mmoles) en DMF (40 mL) se le añadieron Cs_2CO_3 (17,5 g, 53,6 mmoles) y KI (4,45 g, 26,8 mmoles). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 1 h. La solución resultante se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL × 3), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar 7-((2,4-difluorobencil)oxi)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo (**I-360**) (3 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,04 (s, 1H), 7,56-7,47 (m, 1H), 7,36-7,29 (m, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,07 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,99-6,86 (m, 2H), 6,85-6,77 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,46-4,37 (m, 2H), 1,47-1,38 (m, 3H).

[00632] A una mezcla de 7-((2,4-difluorobencil)oxi)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo (1,9 g, 5,73 mmoles) en DCM (20 mL) se le añadieron Boc_2O (1,88 g, 8,6 mmoles, 1,98 mL), TEA (1,16 g, 11,5 mmoles, 1,59 mL) y DMAP (70,1 mg, 0,573 mmoles). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 1 h. La solución resultante se concentró a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar 7-((2,4-difluorobencil)oxi)-1H- indolo-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-etilo (**I-361**) (1,7 g) en forma de un sólido de color blanco. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,58-7,49 (m, 1H), 7,27-7,24 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,07 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,92-6,79 (m, 3H), 5,27 (s, 2H), 4,43-4,34 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,40 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

[00633] A una mezcla de 7-((2,4-difluorobencil)oxi)-1H-indolo-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-etilo (1,7 g, 3,94 mmoles) en tolueno (15 mL) se le añadió DIBAL-H (1 M, 9,85 mL) a -78 ºC. La mezcla se agitó a -20 ºC durante 1 h bajo atmósfera de N_2. La mezcla se sofocó con una solución de tartrato de sodio y potasio tetrahidratado (40 mL) y se agitó durante 1 h. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar 7-((2,4-difluorobencil)oxi)-2-(hidroximetil)-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo (**I-362**) (950 mg) en forma de un aceite de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,54-

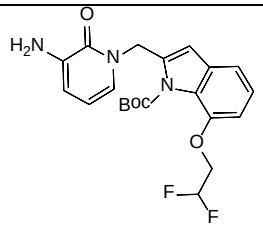
7,44 (m, 1H), 7,20-7,12 (m, 2H), 6,95-6,81 (m, 3H), 6,52 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 3,34 (s, 1H), 1,45 (s, 9H).

[00634] A una mezcla de 7-((2,4-difluorobencil)oxi)-2-(hidroximetil)-1H- indolo-1-carboxilato de terc-butilo (950 mg, 2,44 mmoles) y DIEA (631 mg, 4,88 mmoles, 0,852 mL) en DCM (15 mL) se le añadió MsCl (419 mg, 3,66 mmoles, 0,283 mL) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 20 ºC durante 1 h. La solución resultante se sofocó con agua (30 mL) y se extrajo con DCM (30 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar 7-((2,4-difluorobencil)oxi)-2-(((metilsulfonil)oxi) metil)-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo (**I-363**) (1,14 g) en forma de un aceite de color rojo.

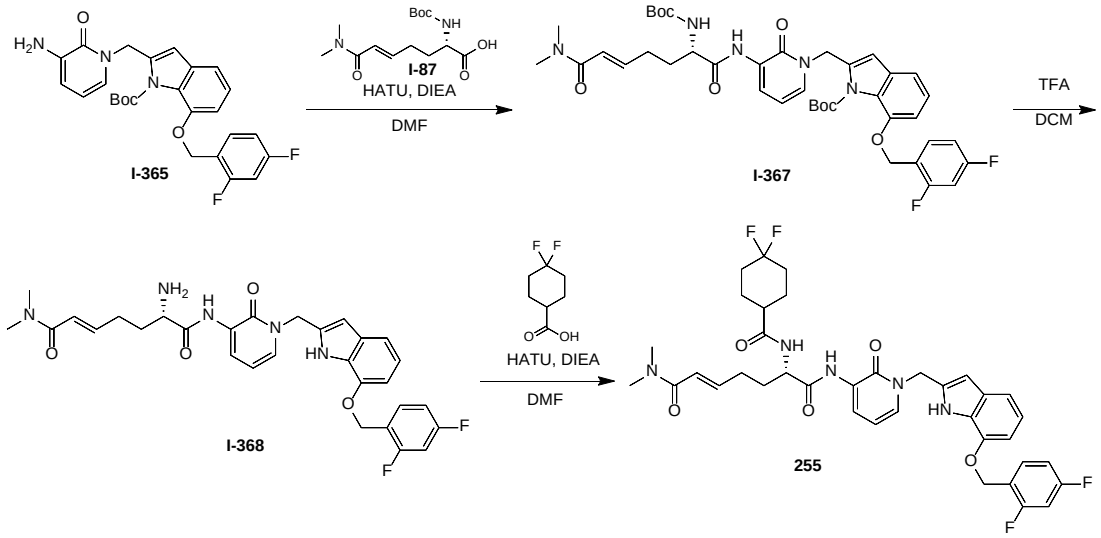
[00635] A una mezcla de 7-((2,4-difluorobencil)oxi)-2-(((metilsulfonil)oxi) metil)-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo (1,14 g, 2,44 mmoles) y 3-nitropiridin-2(1H)-ona (512 mg, 3,66 mmoles) en CH_3CN (10 mL) se le añadió DIEA (631 mg, 4,88 mmoles, 0,852 mL). La mezcla se agitó a 30 ºC durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar 7-((2,4-difluorobencil) oxi)-2-((3-nitro-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo (**I-364**) (750 mg) en forma de un aceite de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (dd, J = 7,6, 2,00 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 6,8, 2,4 Hz, 1H), 7,57-7,46 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 2H), 6,95-6,80 (m, 3H), 6,74 (s, 1H), 6,31-6,24 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 1,36 (s, 9H).

[00636] A una mezcla de 7-((2,4-difluorobencil)oxi)-2-((3-nitro-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo (750 mg, 1,47 mmoles) en EtOAc (5 mL) se le añadió Pd/C (300 mg, 10% de pureza). La mezcla se agitó a 15 ºC durante 30 min bajo H_2 (1,03 bar) atmósfera. La mezcla se filtró, el producto filtrado se concentró a vacío para proporcionar 2-((3-amino-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-7-((2,4-difluorobencil) oxi)-1H-indolo-1- carboxilato de terc-butilo (**I-365**) (600 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 482,2 $(M+1)^+$.

[00637] El siguiente intermedio se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis de **I-365** utilizando los reactivos apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
I-366		LCMS m/z 420,1 $(M+1)^+$

Ejemplo 40:



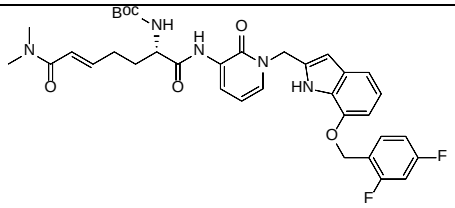
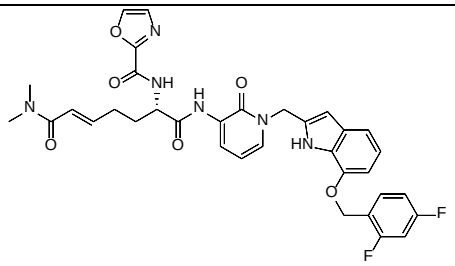
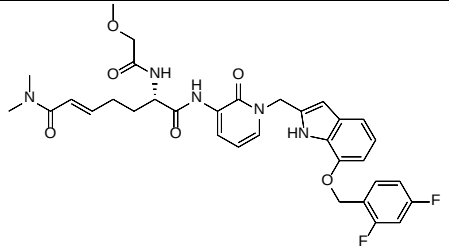
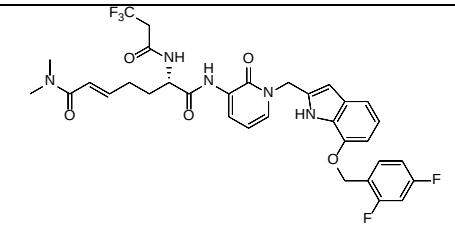
[00638] A una mezcla de 2-((3-amino-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-7-((2,4-difluorobencil)oxi)-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 1,25 mmoles) y ácido (S,E)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-7-(dimetilamino)-7-oxohept-5-enoico (751 mg, 2,5 mmoles) en DMF (5 mL) se le añadieron HATU (1,14 g, 3 mmoles) y DIEA (646 mg, 5 mmoles, 0,873 mL) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 15 ºC durante 12 h. La solución resultante se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL × 3), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar 2-((3-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-7-(dimetilamino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-7-((2,4-difluorobencil)oxi)-1H-indolo-1-carboxilato de (S,E)-terc-butilo (**I-367**) (600 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 764,4 $(M+1)^+$.

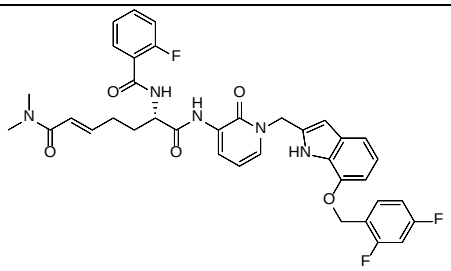
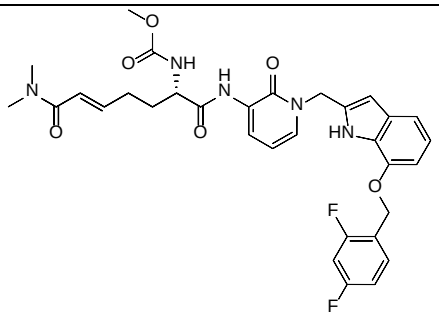
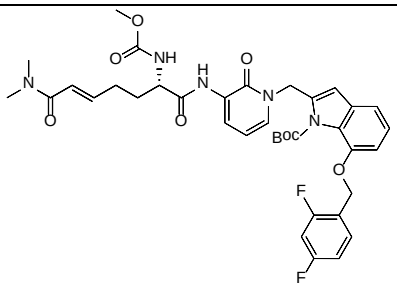
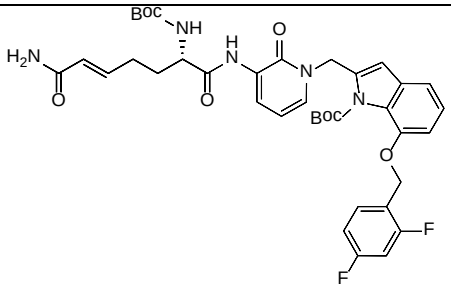
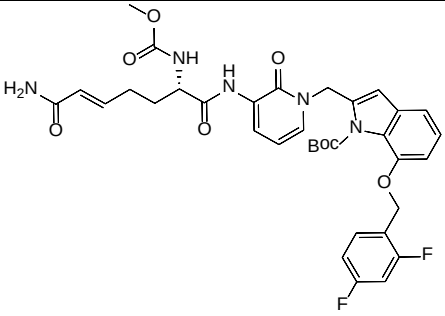
[00639] A una mezcla de 2-((3-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-7-(dimetilamino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-7-((2,4-difluorobencil)oxi)-1H-indolo-1-carboxilato de (S,E)-terc-butilo (200 mg, 0,262 mmoles) en DCM (3 mL) se le añadió TFA (1,54 g, 13,5 mmoles, 1 mL) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 15 ºC durante 1,5 h. La solución resultante se concentró a vacío para proporcionar (S,E)-6-amino-N7-(1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1,N1-dimetilhept-2-enodiamida (**I-368**) (177 mg, bruta, TFA) en forma de un aceite de color verde y se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS m/z 564,3 $(M+1)^+$.

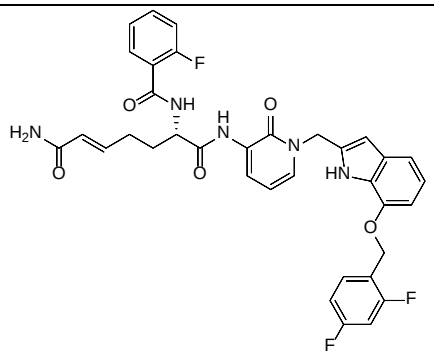
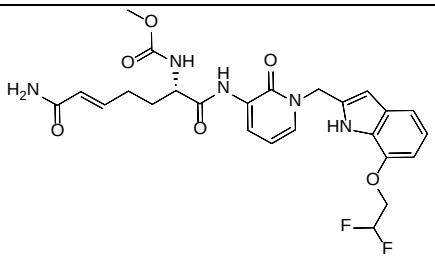
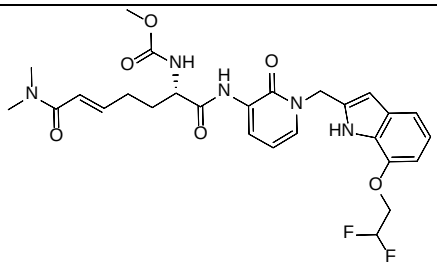
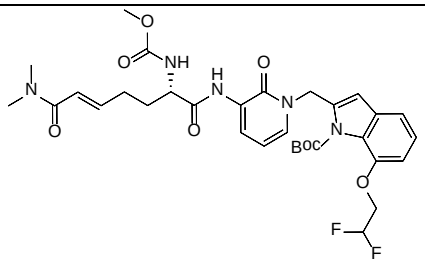
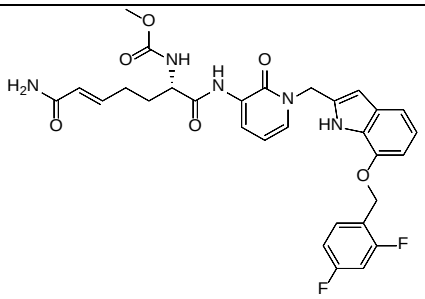
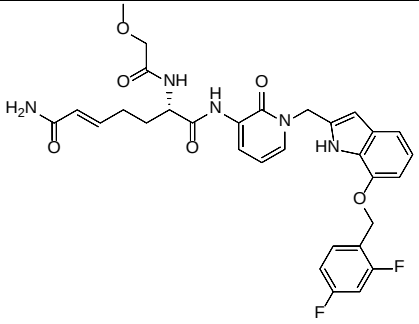
[00640] A una mezcla de ((S,E)-6-amino-N7-(1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1,N1-dimetilhept-2-enodiamida (177 mg, 0,261 mmoles, TFA) y ácido 4,4-difluorociclohexanocarboxílico (85,8 mg, 0,522 mmoles) en DMF (2 mL) se le añadieron HATU (238 mg, 0,627 mmoles) y DIEA (203 mg, 1,57 mmoles,0, 274 mL)

a 0 ºC. La mezcla se agitó a 15 ºC durante 12 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar (S,E)-N7-(1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4,4-difluorociclohexanocarboxamido)-N1,N1-dimetilhept-2-enodiamida (**Compuesto 255**) (84 mg, 45% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 710,2 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,2 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,43 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 7,2, 1,8 Hz, 1H), 7,81-7,71 (m, 1H), 7,48 (dd, J = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 7,39-7,29 (m, 1H), 7,21-7,13 (m, 1H), 7,07 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,68-6,56 (m, 1H), 6,37 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 6,29 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,23 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,30-5,19 (m, 4H), 4,45-4,30 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,46-2,36 (m, 1H), 2,30-2,16 (m, 2H), 2,12-2,00 (m, 2H), 1,98-1,70 (m, 6H), 1,70-1,56 (m, 2H).

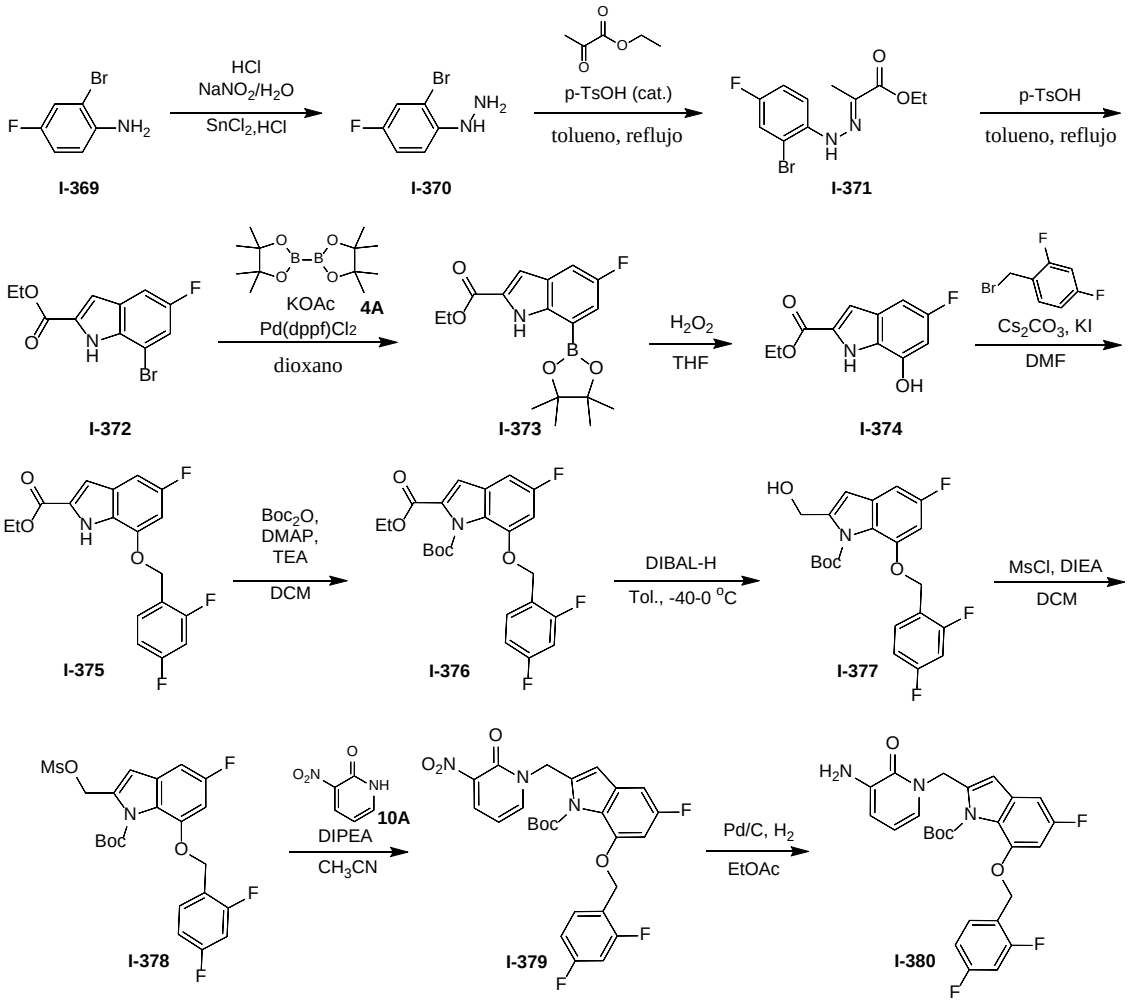
[00641] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 40** utilizando los intermedios apropiados

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
256		LCMS m/z 664,2 $(M+1)^+$
257		LCMS m/z 659,2 $(M+1)^+$
258		LCMS m/z 636,2 $(M+1)^+$
260		LCMS m/z 674,1 $(M+1)^+$

261		LCMS m/z 686,1 $(M+1)^+$
262		LCMS m/z 622,2 $(M+1)^+$
263		LCMS m/z 722,3 $(M+1)^+$
264		LCMS m/z 758,2 $(M+23)^+$
265		LCMS m/z 694,3 $(M+1)^+$

266		LCMS m/z 658,2 $(M+1)^+$
267		LCMS m/z 532,2 $(M+1)^+$
268		LCMS m/z 560,3 $(M+1)^+$
269		LCMS m/z 660,3 $(M+1)^+$
270		LCMS m/z 594,2 $(M+1)^+$
271		LCMS m/z 608,0 $(M+1)^+$

La síntesis de I-380:



[00642] A una solución de 2-bromo-4-fluoro-anilina (10,0 g, 52,6 mmoles) en HCl (30 mL) se le añadió una solución de $NaNO_2$ (4,36 g, 63,2 mmoles, 3,43 mL) en H_2O (10 mL) a -5 °C. La mezcla se agitó a -5 °C durante 1 h. A continuación se añadió gota a gota una solución de $SnCl_2.2H_2O$ (14,8 g, 65,8 mmoles, 5,48 mL) en HCl (30 mL) a -5 °C. La mezcla se agitó a -5 °C durante 2 h. La suspensión resultante se filtró y el residuo sólido se lavó con DCM (200 mL × 3) y se secó a presión reducida para proporcionar (2-bromo-4-fluorofenil)hidrazina (**I-370**) (12,0 g, 92% de rendimiento, sal HCl) en forma de un sólido de color blanco. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,44 (s, 3H), 7,86 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 1H).

[00643] A una solución de (2-bromo-4-fluorofenil)hidrazina (32,0 g, 133 mmoles, sal HCl) y 2-oxopropanoato de etilo (15,4 g, 133 mmoles, 14,7 mL) en tolueno (500 mL) se le añadió p-TsOH (228 mg, 1,33 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h y el agua se retiró mediante una trampa Dean-Stark. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para

proporcionar 2-(2-(2-bromo-4-fluorofenil) hidrazono)propanoato de (E)-etilo (**I-371**) (23,0 g) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 302,9 $(M+1)^+$.

[00644] A una solución de 2-(2-(2-bromo-4-fluorofenil)hidrazono)propanoato de (E)-etilo (23,0 g, 75,9 mmoles) en tolueno (120 mL) se le añadió p-TsOH (14,0 g, 81,3 mmoles). La mezcla se agitó a 110 °C durante 16 h y el agua se retiró mediante una trampa Dean-Stark. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 7-bromo-5-fluoro-1H-indolo-2-carboxilato de (etilo **I-372**) (13,0 g, 59% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 285,9 $(M+1)^+$.

[00645] A una solución de 7-bromo-5-fluoro-1H-indolo-2-carboxilato de etilo (13,0 g, 45,4 mmoles) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (17,3 g, 68,2 mmoles) en dioxano (100 mL) se le añadieron Pd(dppf)Cl_2 (4,99 g, 6,82 mmoles) y KOAc (8,92 g, 90,9 mmoles). La mezcla se agitó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (200 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 mL × 3), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 5-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indolo-2- carboxilato de etilo (**I-373**) (16,8 g) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 334,0 $(M+1)^+$.

[00646] A una solución de 5-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H- indolo-2-carboxilato de etilo (16,8 g, 50,4 mmoles) en THF (20 mL) se le añadió H_2O_2 (57,2 g, 504 mmoles, 48,5 mL, 30% de pureza) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. La solución de reacción se sofocó con Na_2SO_3 saturado (200 mL), y se extrajo con acetato de etilo (200 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar 5-fluoro-7-hidroxi-1H-indolo-2-carboxilato de etilo (**I-374**) (10 g, 83% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 224,0 $(M+1)^+$.

[00647] A una solución de 5-fluoro-7-hidroxi-1H-indolo-2-carboxilato de etilo (5,00 g, 22,4 mmoles) y 1-(bromometil)-2,4-difluorobenceno (3,25 g, 15,7 mmoles) en DMF (50 mL) se le añadieron KI (372 mg, 2,24 mmoles) y Cs_2CO_3 (14,6 g, 44,8 mmoles). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción (con otro lote) se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 7-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluoro-1H-indolo-2-carboxilato de etilo (**I-375**) (3,00 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN H^1 (400

MHz, $CDCl_3$) δ 9,02 (s, 1H), 7,55-7,44 (m, 1H), 7,15 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,01-6,86 (m, 3H), 6,64 (dd, *J* = 10,8, 2,0 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,45-4,35 (m, 2H), 1,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

[00648] A una solución de 7-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluoro-1H-indolo-2-carboxilato de etilo (3,00 g, 8,59 mmoles) en DCM (20 mL) se le añadieron Boc_2O (2,81 g, 12,9 mmoles, 2,96 mL), DMAP (105 mg, 859 μmoles) y TEA (1,74 g, 17,2 mmoles, 2,38 mL). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con H_2O (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 7-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluoro-1H-indolo-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-etilo (**I-376**) (3,30 g, 80% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 472,0 $(M+23)^+$.

[00649] A una solución de 7-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluoro-1H-indolo-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-etilo (2,00 g, 4,45 mmoles) en tolueno (20 mL) se le añadió DIBAL-H (1 M, 13,4 mL) a -40 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se sofocó con una solución saturada de NH4Cl (50 mL) a 0°C, y se diluyó con una solución saturada de tartrato de sodio y potasio (100 mL). La mezcla se agitó durante 2 h. La solución resultante se extrajo con EtOAc (100 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 7-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluoro-2-(hidroximetil)-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo (**I-377**) (1,00 g, 48% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 430,0 $(M+1)^+$.

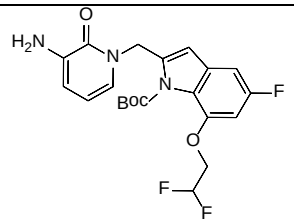
[00650] A una solución de 7-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluoro-2-(hidroximetil)-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo (1,30 g, 3,19 mmoles) en DCM (20 mL) se le añadieron MsCl (5,0 g, 43,6 mmoles, 3,38 mL) y DIPEA (825 mg, 6,38 mmoles, 1,11 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se lavó con salmuera (100 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 7-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluoro-2-(((metilsulfonil)oxi)metil)-1H-indolo-1- carboxilato de terc-butilo (**I-378**) (1,60 g) en forma de un aceite de color pardo.

[00651] A una solución de 7-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluoro-2-(((metilsulfonil) oxi)metil)-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo (1,60 g, 3,30 mmoles) y 3-nitropiridin-2(1H)-ona (693 mg, 4,94 mmoles) en MeCN (20 mL) se le añadió DIPEA (1,28 g, 9,89 mmoles, 1,73 mL). La mezcla se agitó a 30 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción (con otro lote) se filtró y la torta del filtro se lavó con acetato de etilo (20 mL), se secó a vacío para proporcionar 7-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluoro-2-((3-nitro-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-1H-indolo-1-carboxilato de

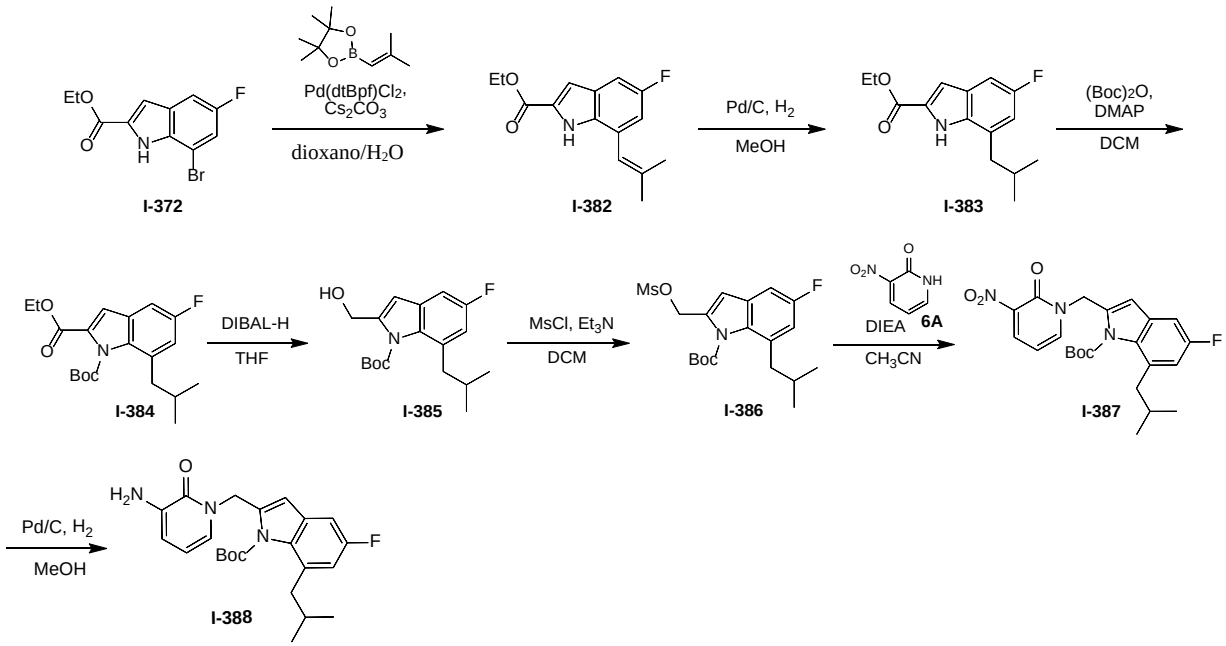
terc-butilo (**I-379**) (750 mg) en forma de un sólido de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz, 1H), 7,54-7,45 (m, 1H), 6,94-6,83 (m, 3H), 6,73-6,65 (m, 2H), 6,30 (dd, J = 7,6, 6,8 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 1,35 (s, 9H).

[00652] A una solución de 7-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluoro-2-((3-nitro-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo (650 mg, 1,23 mmoles) en EtOAc (5 mL) se le añadió Pd/C (200 mg, 10% de pureza). La mezcla se agitó a 20 °C durante 0,5 horas bajo una atmósfera de H_2 (1,03 bar). La mezcla de reacción (con otro lote) se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 2-((3-amino-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-7-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluoro-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo (**I-380**) (700 mg) en forma de un sólido de color pardo.

[00653] El siguiente intermedio se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis de **I-380** utilizando los reactivos apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
I-381		LCMS m/z 460,0 $(M+23)^+$

La síntesis del intermedio I-388:



[00654] A una mezcla de 7-bromo-5-fluoro-1H-indolo-2-carboxilato de etilo (700 mg, 2,03 mmoles) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metilprop-1-enil)-1,3,2-dioxaborolano (555 mg, 3,05 mmoles) en dioxano (15 mL) y H_2O (1 mL) se le añadieron Cs_2CO_3 (1,32 g, 4,06 mmoles) y di-terc-

butil(ciclopentil)fosfano;dicloropaladio;hierro (132 mg, 203 μmoles) en una porción a 25 ºC bajo atmósfera de N_2. La mezcla se calentó a 90 ºC y se agitó durante 18 horas. La mezcla se enfrió a 25 ºC. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 mL). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (40 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 5-fluoro-7-(2-metilprop-1-enil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo (**I-382**) (0,45 g, 85% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,76 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,46-4,41 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,44-1,42 (m, 3H).

[00655] A una solución de 5-fluoro-7-(2-metilprop-1-enil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo (0,42 g, 1,61 mmoles) en MeOH (10 mL) se le añadió Pd/C (0,05 g, 10% de pureza) bajo atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con H_2 3 veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (1,03 bar) a 25 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y el producto filtrado se concentró para proporcionar 5-fluoro-7-isobutil-1H- indolo-2-carboxilato de etilo (**I-383**) (0,4 g) en forma de un aceite de color amarillo.

[00656] A una mezcla de 5-fluoro-7-isobutil-1H-indolo-2-carboxilato de etilo (0,4 g, 1,52 mmoles) y Boc_2O (431 mg, 1,97 mmoles) en DCM (10 mL) se le añadió DMAP (92,8 mg, 760 μmoles) en una porción a 25 ºC bajo atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 18 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. para proporcionar 5-fluoro-7- isobutil-1H-indolo-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-etilo (**I-384**) (0,42 g, 76% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,14 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,41-4,36 (m, 2H), 2,84-2,83 (m, 2H), 1,93-1,90 (m, 1H), 1,62 (s, 9H), 1,48-1,43 (m, 3H), 0,92-0,91 (m, 6H).

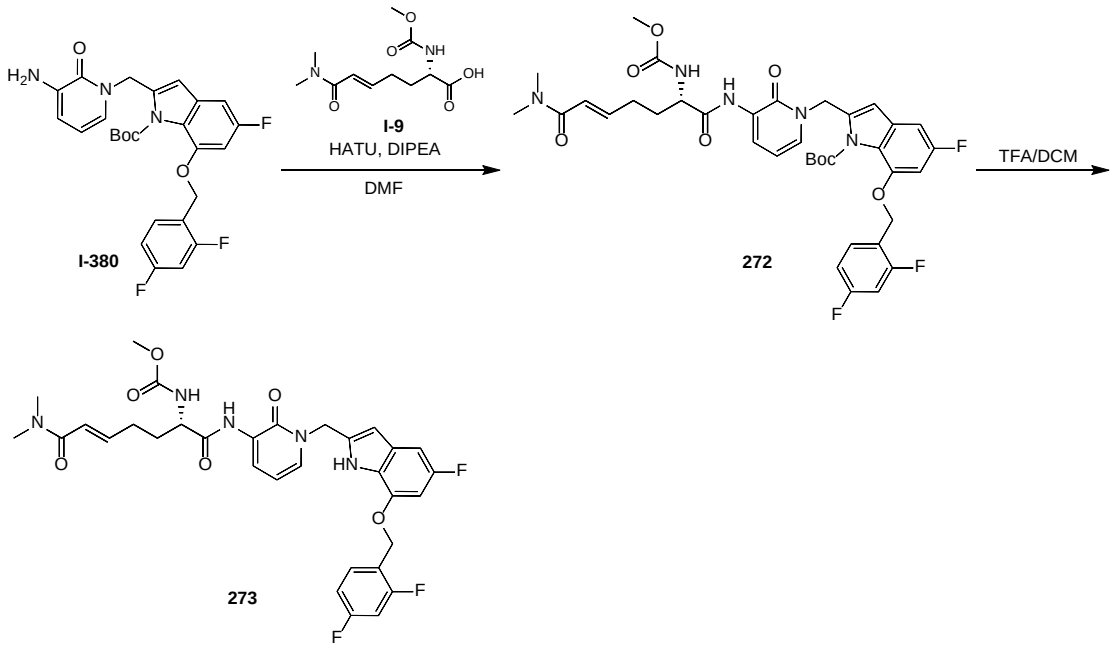
[00657] A una mezcla de 5-fluoro-7-isobutil-1H-indolo-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-etilo (0,42 g, 1,16 mmoles) en THF (10 mL) se le añadió DIBAL-H (1M, 2,31 mL) en porciones a -65 ºC bajo atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a -65 ºC durante 1 hora. La mezcla se vertió en agua (20 mL). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar 5-fluoro-2-(hidroximetil)-7-isobutil-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo (**I-385**) (90 mg, 24% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,78-4,77 (m, 2H), 2,85-2,83 (m, 2H), 1,89-1,86 (m, 1H), 1,70 (s, 9H), 0,83-0,82 (m, 6H).

[00658] A una mezcla de 5-fluoro-2-(hidroximetil)-7-isobutil-indolo-1- carboxilato de terc-butilo (80 mg, 249 μmoles) y MsCl (42,8 mg, 373 μmoles) en DCM (2 mL) se le añadió DIPEA (64,3 mg, 498 μmoles) en una porción a 25 ºC bajo atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 1 hora. La mezcla se vertió en agua (20 mL). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar 5-fluoro-7-isobutil-2-(metilsulfoniloximetil)indolo-1-carboxilato de terc-butilo (**I-386**) (100 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

[00659] A una mezcla de 5-fluoro-7-isobutil-2-(metilsulfoniloximetil)indolo-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 250 μmoles) y 3-nitropiridin-2(1H)-ona (52,6 mg, 376 μmoles) en CH_3CN (3 mL) se le añadió DIPEA (64,7 mg, 501 μmoles) en una porción a 25 ºC bajo atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 18 horas. La mezcla se vertió en agua (20 mL). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. para proporcionar 5-fluoro-7-isobutil-2-((3-nitro-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo (**I-387**) (80 mg, 72% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,39-8,47 (m, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,08-7,05 (m, 1H), 6,94-6,90 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,34-6,30 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 2,85-2,83 (m, 2H), 1,87-1,84 (m, 1H), 1,57 (s, 9H), 0,84-0,82 (m, 6H).

[00660] A una solución de 5-fluoro-7-isobutil-2-((3-nitro-2-oxopiridin-1(2H)-il) metil)-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo (170 mg, 383 μmoles) en acetato de etilo (10 mL) se le añadió Pd/C (30 mg, 10% de pureza) bajo atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con H_2 3 veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (1,03 bar) a 25 ºC durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró y el producto filtrado se concentró para proporcionar 2-[(3-amino-2-oxo-1-piridil)metil]-5-fluoro-7-isobutil-indolo-1-carboxilato de terc-butilo (**I-388**) (160 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

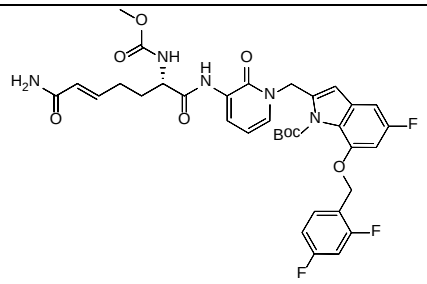
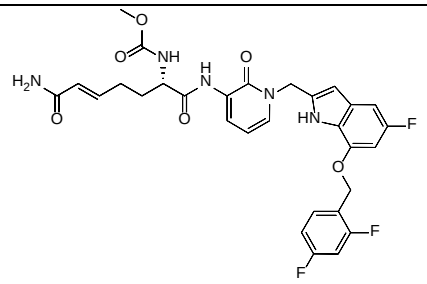
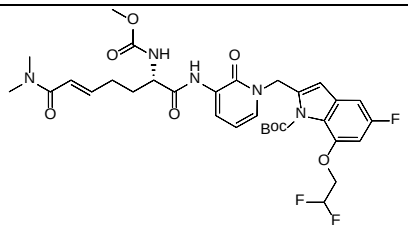
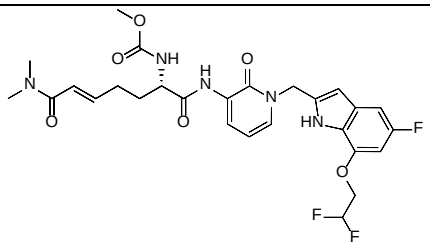
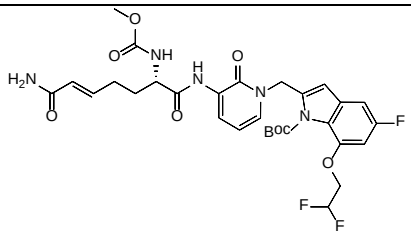
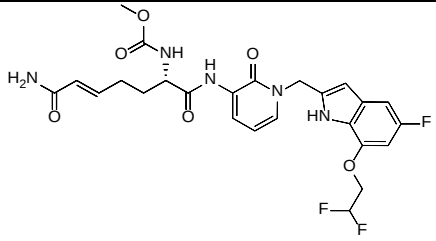
Ejemplo 41:

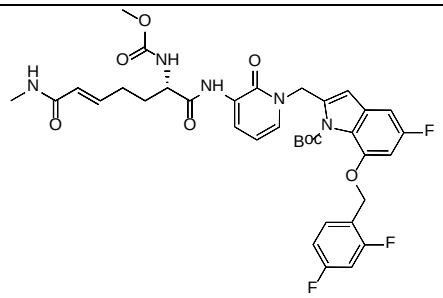
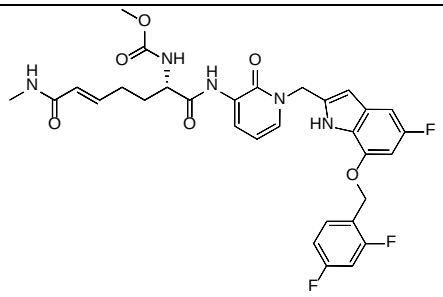
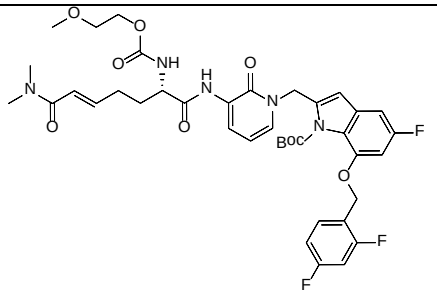
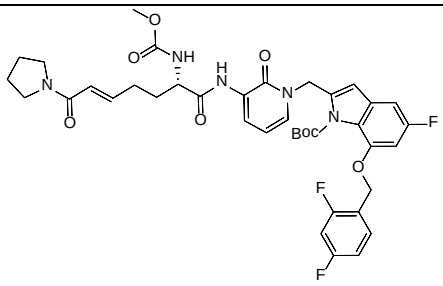
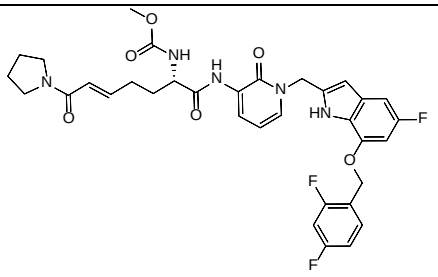
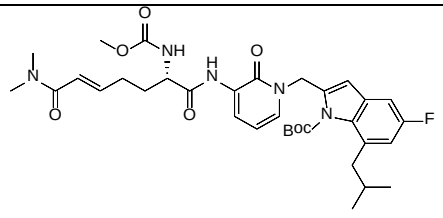


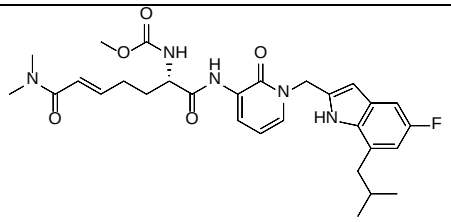
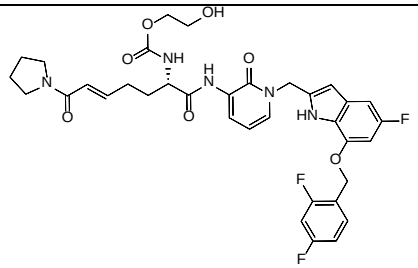
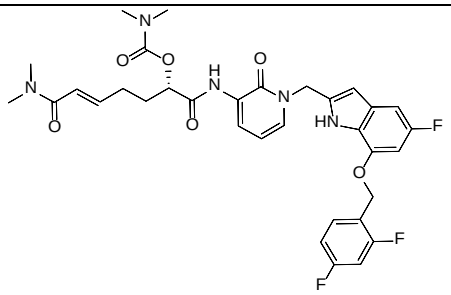
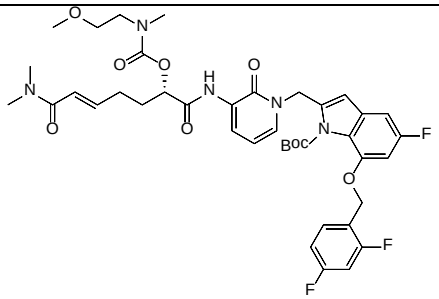
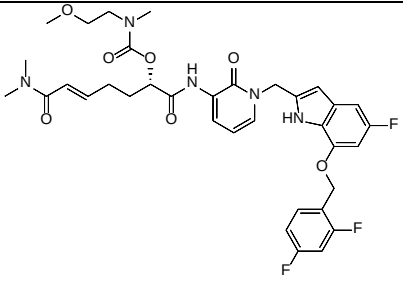
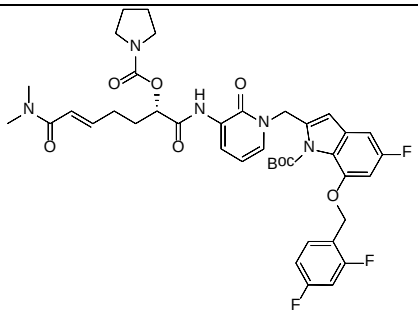
[00661] A una solución de 2-((3-amino-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-7-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluoro-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 400 μmoles) y ácido (S,E)-7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enoico (155 mg, 601 μmoles) en DMF (3 mL) se le añadieron HATU (183 mg, 481 μmoles) y DIPEA (155 mg, 1,20 mmoles, 210 μL) a 0°C. La solución se agitó a 30 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar 7-((2,4-difluorobencil)oxi)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-5-fluoro-1H-indolo-1-carboxilato de (S,E)-terc-butilo (**Compuesto 272**) (230 mg) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 740,3 $(M+1)^+$.

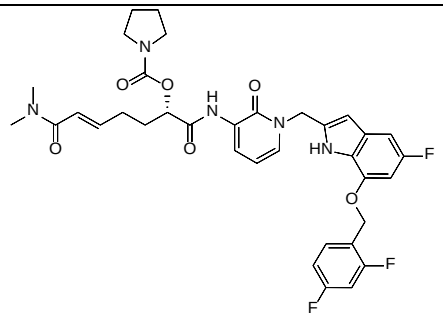
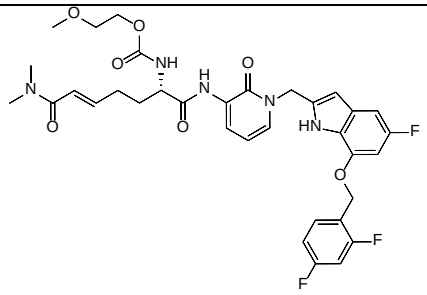
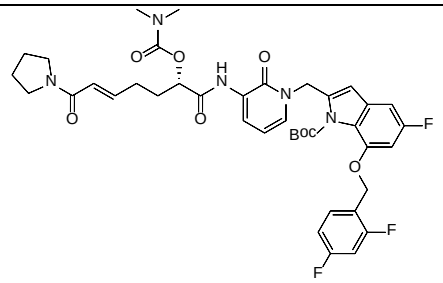
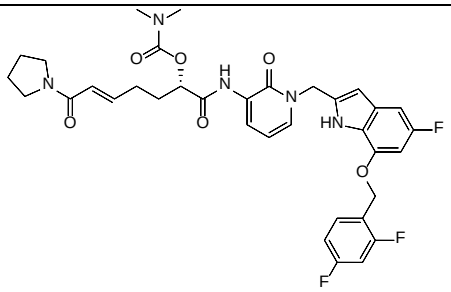
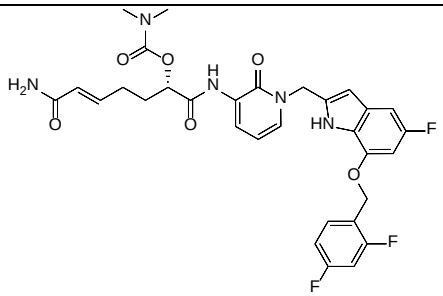
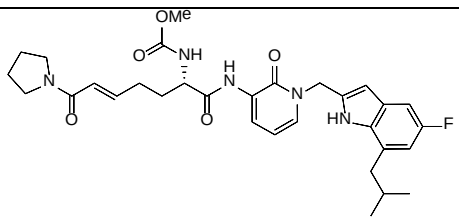
[00662] A una solución de 7-(2,2-difluoroetoxi)-2-((3-(7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-5-fluoro-1H-indolo-1-carboxilato de (S,E)-terc-butilo (180 mg, 231 μmoles) en DCM (3 mL) se le añadió TFA (1 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar (1-((1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluoro-1H-indol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de (S,E)-metilo (**Compuesto 273**) (73,8 mg, 47% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 640,2 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,32 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,21 (dd, J = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 7,81-7,72 (m, 2H), 7,49 (dd, J = 6,8, 1,6 Hz, 1H), 7,40-7,32 (m, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H), 6,86 (dd, J = 9,6, 2,0 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 11,2, 2,0 Hz, 1H), 6,66-6,56 (m, 1H), 6,38 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 6,30 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,30-5,18 (m, 4H), 4,25-4,13 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,30-2,17 (m, 2H), 1,95-1,80 (m, 1H), 1,78-1,65 (m, 1H).

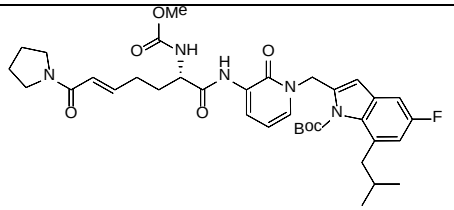
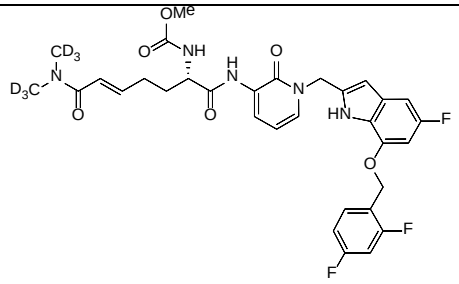
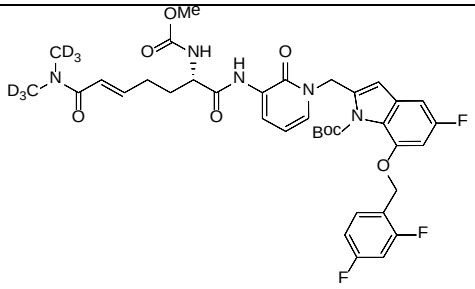
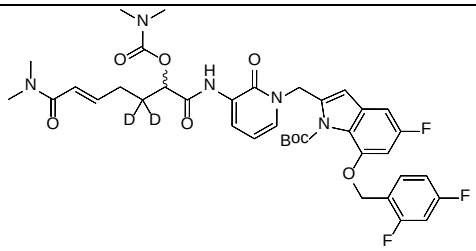
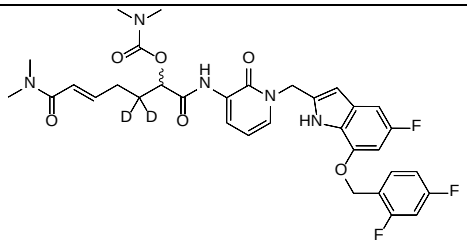
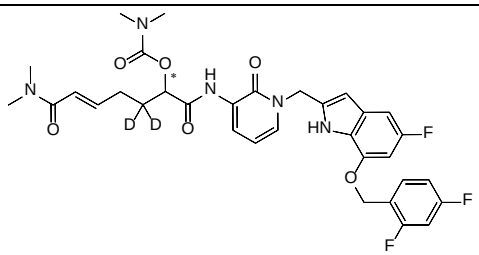
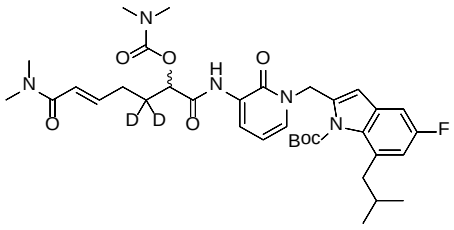
[00663] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 41** utilizando los intermedios apropiados.

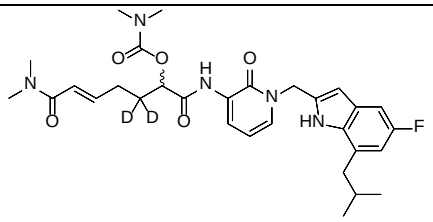
Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
274		LCMS m/z 734,2 $(M+23)^+$
275		LCMS m/z 612,2 $(M+1)^+$
276		LCMS m/z 678,3 $(M+1)^+$
277		LCMS m/z 578,2 $(M+1)^+$
278		LCMS m/z 650,2 $(M+1)^+$
279		LCMS m/z 550,1 $(M+1)^+$

280		LCMS m/z 726,1 $(M+1)^+$.
281		LCMS m/z 626,2 $(M+1)^+$.
282		LCMS m/z 784,2 $(M+1)^+$
285		LCMS m/z 766,1 $(M+1)^+$
286		LCMS m/z 666,2 $(M+1)^+$
287		LCMS m/z 654,3 $(M+1)^+$

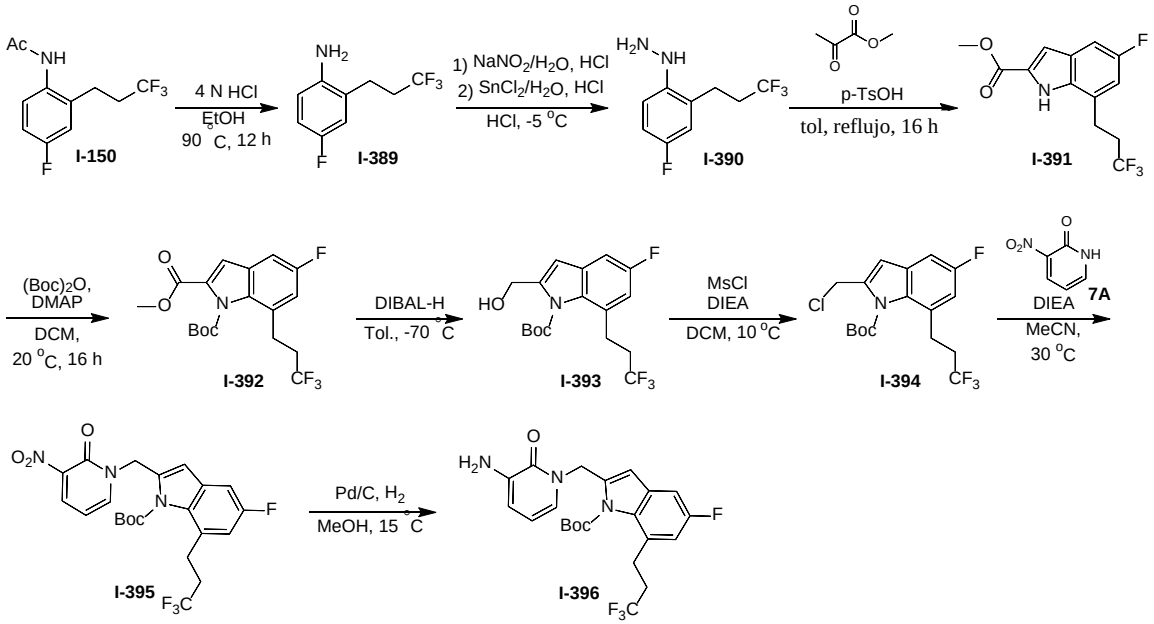
288		LCMS m/z 554,2 $(M+1)^+$
289		LCMS m/z 696,2 $(M+1)^+$
290		LCMS m/z 654,1 $(M+1)^+$
291		LCMS m/z 798,4 $(M+1)^+$
292		LCMS m/z 698,3 $(M+1)^+$.
293		LCMS m/z 780,3 $(M+1)^+$.

294		LCMS m/z 680,2 $(M+1)^+$.
295		LCMS m/z 684,3 $(M+1)^+$.
296		LCMS m/z 780,3 $(M+1)^+$.
297		LCMS m/z 680,3 $(M+1)^+$.
298		LCMS m/z 626,2 $(M+1)^+$
299		LCMS m/z 580,3 $(M+1)^+$

300		LCMS m/z 680,3 $(M+1)^+$
301		LCMS m/z 646,2 $(M+1)^+$
302		LCMS m/z 746,2 $(M+1)^+$
303		LCMS m/z 756,3 $(M+1)^+$
304		LCMS m/z 656,3 $(M+1)^+$
305		LCMS m/z 656,2 $(M+1)^+$
307		LCMS m/z 670,5 $(M+1)^+$

308		LCMS m/z 570,3 $(M+1)^+$

La síntesis del intermedio I-396



[00664] A una mezcla de N-[4-fluoro-2-(3,3,3-trifluoropropil)fenil]acetamida (2 g, 8,03 mmoles) en EtOH (15 mL) se le añadió HCl (4 M, 15 mL). La mezcla se agitó a 90 °C durante 12 h. La solución resultante se concentró, y NaOH (1M) solución se añadió para ajustar a pH~8, La mezcla se extrajo con EtOAc (15 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 4-fluoro-2-(3,3,3-trifluoropropil)anilina (**I-389**) (1,8 g) en forma de un aceite de color pardo claro. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,86-6,73 (m, 2H), 6,65 (dd, J = 5,0, 8,5 Hz, 1H), 3,63-3,30 (m, 2H), 2,77-2,67 (m, 2H), 2,50 (s, 1H), 2,50-2,32 (m, 1H).

[00665] A una solución de 4-fluoro-2-(3,3,3-trifluoropropil)anilina (1,8 g, 8,69 mmoles) en HCl (3 mL, 37%) se le añadió una solución de $NaNO_2$ (719 mg, 10,4 mmoles, 566 µL) en H_2O (1 mL) gota a gota en 10 min a -5°C. La mezcla se agitó a -5 °C durante 1 h. Se añadió una solución de $SnCl_2{,}2H_2O$ (2,45 g, 10,9 mmoles, 904 µL) en HCl (3 mL, 37%) a la mezcla de reacción anterior gota a gota a -5 °C en un período de 10 min. La mezcla de reacción se agitó a -5 °C durante 2 h. La suspensión resultante se filtró y la torta del filtro se recogió y se secó a vacío para proporcionar [4-fluoro-2-(3,3,3-trifluoropropil) fenil]hidrazina (**I-390**) (1,8 g, bruta, HCl) en forma de un sólido de color blanco.

[00666] A una mezcla de m2-oxopropanoato de etilo (852 mg, 8,35 mmoles, 754 μL) en tolueno (40 mL) se le añadió PTSA (240 mg, 1,39 mmoles). La mezcla se agitó a 110 °C durante 16 h. La mezcla se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se diluyó con EtOAc (30 mL) y se lavó con salmuera (15 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 5-fluoro-7-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indolo-2-carboxilato de metilo (**I-391**) (0,3 g, 15% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,98 (s, 1H), 7,41-7,27 (m, 2H), 7,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,25-3,08 (m, 2H), 2,70-2,52 (m, 2H).

[00667] A una mezcla de 5-fluoro-7-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indolo-2-carboxilato de metilo (0,3 g, 1,02 mmoles) y $(Boc)_2O$ (266 mg, 1,22 mmoles, 280 μL) en DCM (30 mL) se le añadieron DMAP (24,8 mg, 203 μmoles) y Et_3N (206 mg, 2,03 mmoles, 283 μL). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. La solución resultante se lavó con NH_4Cl (ac., 20 mL × 2) y salmuera (15 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar O2-metilo 5-fluoro-7-(3,3,3-trifluoropropil)indolo-1,2-dicarboxilato de O1-terc-butilo (**I-392**) (0,3 g) en forma de un sólido de color blanco. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,19 (dd, *J* = 2,5, 7,9 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,96 (dd, *J* = 2,5, 9,9 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,26-3,14 (m, 2H), 2,61-2,45 (m, 2H), 1,63 (s, 9H).

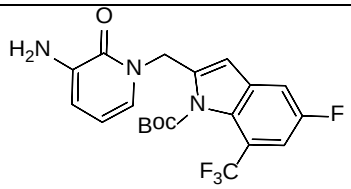
[00668] A una mezcla de O2-metilo 5-fluoro-7-(3,3,3-trifluoropropil)indolo-1,2-dicarboxilato de O1-terc-butilo (0,3 g, 771 μmoles) en tolueno (15 mL) se le añadió DIBAL-H (1M, 2 mL) a -70 °C. La mezcla se agitó a -70 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se sofocó con NH_4Cl (ac., 20 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. para proporcionar 5-fluoro-2-(hidroximetil)-7-(3,3,3-trifluoropropil)indolo-1-carboxilato de terc-butilo (**I-393**) (0,22 g) en forma de un sólido de color blanco. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,08 (dd, *J* = 2,4, 8,0 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* = 2,5, 10,0 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,78 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,19-3,08 (m, 2H), 2,60 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,52-2,36 (m, 2H), 1,68 (s, 9H).

[00669] A una mezcla de 5-fluoro-2-(hidroximetil)-7-(3,3,3-trifluoropropil) indolo-1-carboxilato de terc-butilo (0,22 g, 609 μmoles) y MsCl (83,7 mg, 731 μmoles, 56,6 μL) en DCM (10 mL) se le añadió DIEA (157 mg, 1,22 mmoles, 212 μL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 0,5 h. La solución resultante se diluyó con DCM (20 mL) y se lavó con salmuera (15 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar 2-(clorometil)-5-fluoro-7-(3,3,3- trifluoropropil) indolo-1-carboxilato de terc-butilo (**I-394**) (0,25 g) en forma de un aceite de color pardo claro.

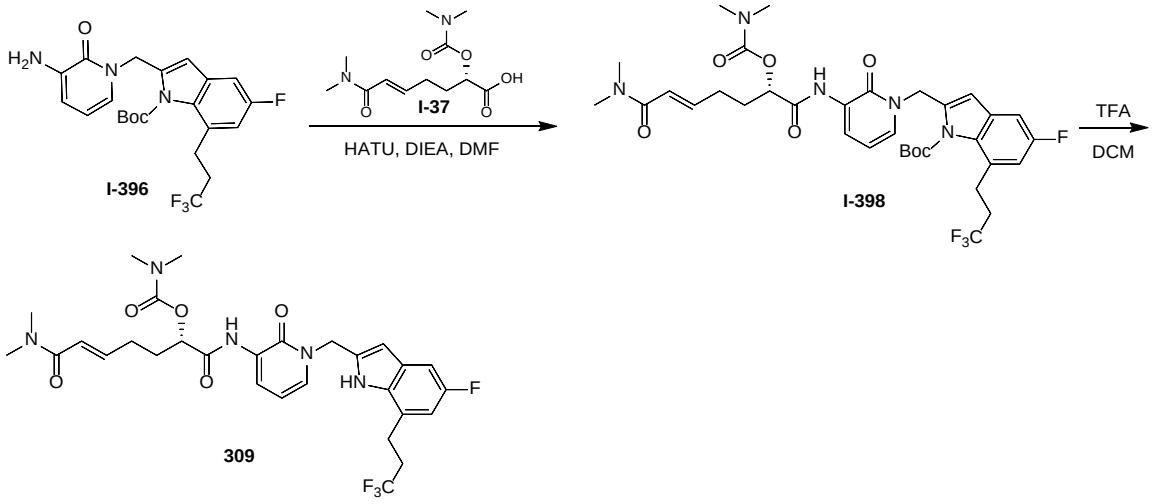
[00670] A una mezcla de 3-nitro-1H-piridin-2-ona (138 mg, 987 μmoles) y 2-(clorometil)-5-fluoro-7-(3,3,3-trifluoropropil)indolo-1-carboxilato de terc-butilo (0,25 g, 658 μmoles) en CH_3CN (15 mL) se le añadió DIEA (170 mg, 1,32 mmoles, 229 μL). La mezcla se agitó a 35 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 mL), se lavó con agua (15 mL) y salmuera (15 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 5-fluoro-2-[(3-nitro-2-oxo-1-piridil)metil]-7-(3,3,3-trifluoropropil)indolo-1-carboxilato de terc-butilo (**I-395**) (140 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

[00671] A una mezcla de 5-fluoro-2-[(3-nitro-2-oxo-1-piridil)metil]-7-(3,3,3-trifluoropropil)indolo-1-carboxilato de terc-butilo (0,115 g, 238 μmoles) en MeOH (5 mL) se le añadió Pd/C (0,01 g, 238 μmoles, 10% de pureza). La mezcla se agitó a 15 °C durante 5 min bajo H_2 (1,03 bar) atmósfera. La mezcla de reacción se filtró y el producto filtrado se concentró para proporcionar 2-[(3-amino-2-oxo-1-piridil)metil]-5-fluoro-7-(3,3,3-trifluoropropil)indolo-1-carboxilato de terc-butilo (**I-396**) (0,1 g) en forma de un aceite de color amarillo claro.

[00672] El siguiente intermedio se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en **I-396** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
I-397		LCMS m/z 426,1 $(M+1)^+$

Ejemplo 42:

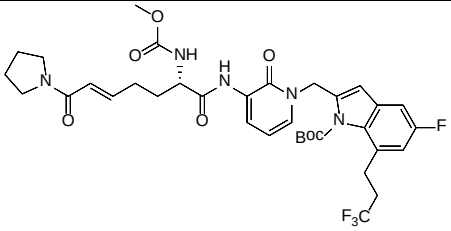
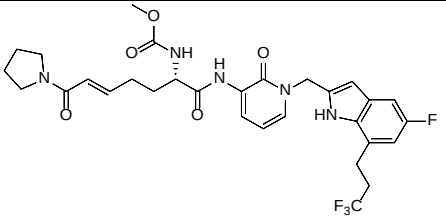


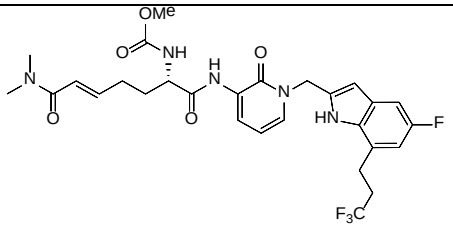
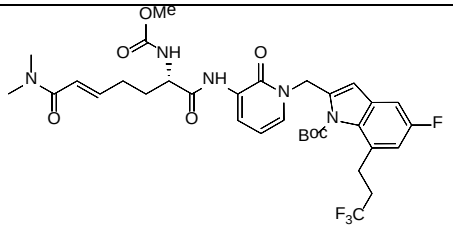
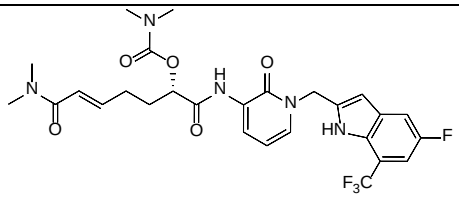
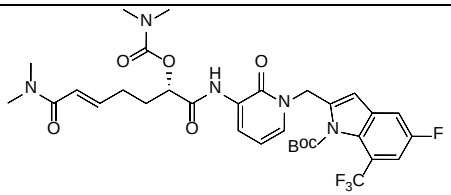
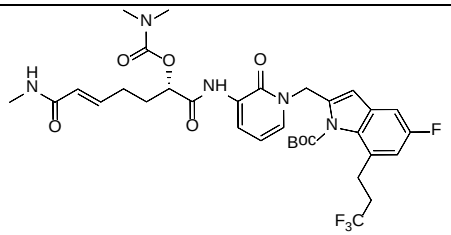
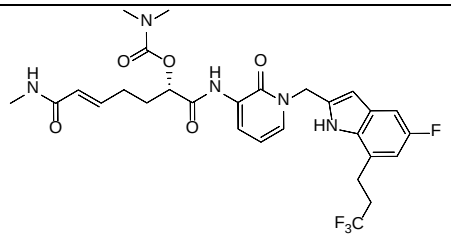
[00673] A una mezcla de ácido (E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(dimetilcarbamoiloxi)-7-oxo- hept-5-enoico (0,08 g, 291 μmoles,) y 2-[(3-amino-2-oxo-1-piridil) metil]-5-fluoro-7-(3,3,3-trifluoropropil)indolo-1-carboxilato de terc-butilo (0,1 g, 221 μmoles) en DMF (2 mL) se le

añadieron HATU (101 mg, 265 μmoles) y DIEA (57,0 mg, 441 μmoles, 76,8 μL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 30 °C durante 12 h. La solución resultante se diluyó con EtOAc (30 mL), se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. para proporcionar 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(dimetilcarbamoiloxi)-7-oxo-hept-5-enoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metil]-5-fluoro-7-(3,3,3-trifluoropropil)indolo-1-carboxilato de terc-butilo (**I-398**) (100 mg, 58% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro.

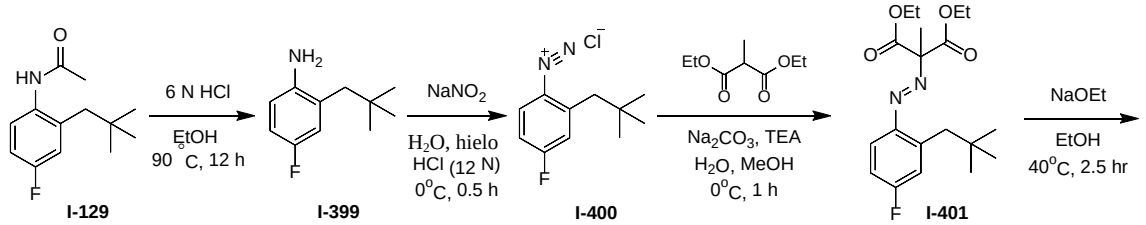
[00674] A una mezcla de 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(dimetilcarbamoiloxi)-7-oxo-hept-5-enoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metil]-5-fluoro-7-(3,3,3-trifluoropropil)indolo-1-carboxilato de terc-butilo (0,09 g, 114 μmoles) en DCM (2 mL) a 0 °C se añadió TFA (1,54 g, 13,5 mmoles, 1 mL) gota a gota. La mezcla se agitó a 15 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar N,N-dimetilcarbamato de [(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[[5-fluoro-7-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indol-2-il]metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enilo] (**Compuesto 309**) (25 mg, 36% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS m/z 608,2 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,34 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,22 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,19-7,05 (m, 1H), 6,89 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,72-6,57 (m, 1H), 6,46-6,29 (m, 2H), 6,23 (s, 1H), 5,37-5,26 (m, 2H), 5,10 (dd, J = 4,6, 7,3 Hz, 1H), 3,12-3,04 (m, 2H), 2,98 (s, 6H), 2,83 (s, 6H), 2,76-2,63 (m, 2H), 2,29 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,05-1,86 (m, 2H).

[00675] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 42** utilizando los intermedios apropiados.

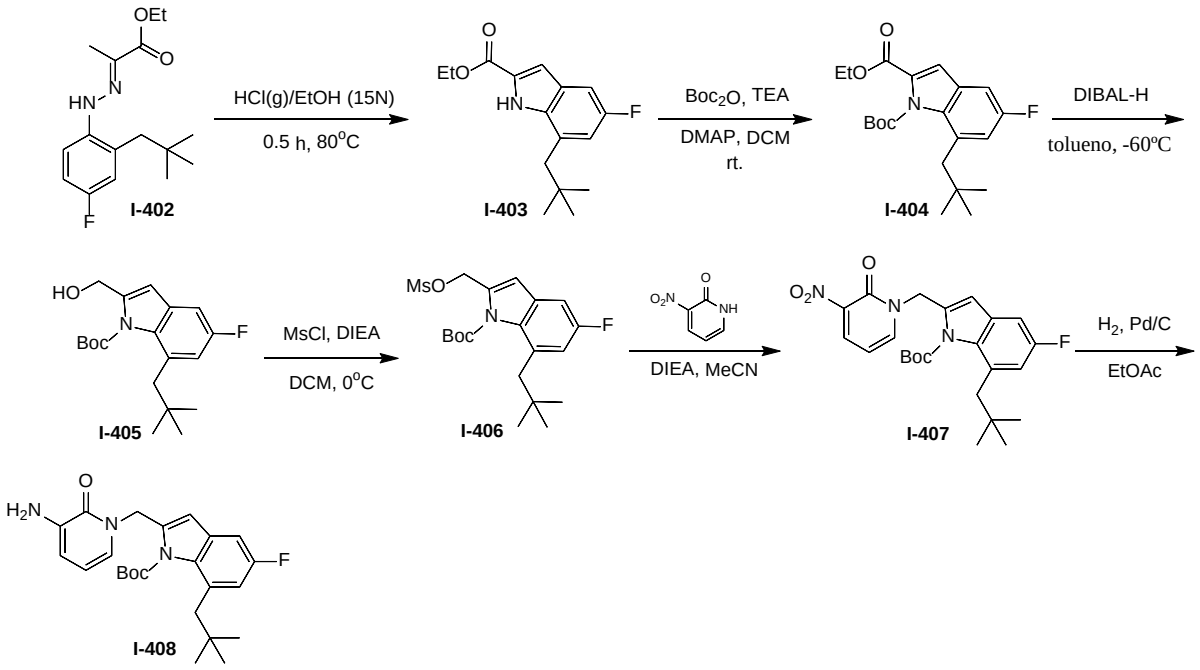
Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
310		LCMS m/z 720,4 $(M+1)^+$
311		LCMS m/z 620,3 $(M+1)^+$

312		LCMS m/z 594,2 $(M+1)^+$
313		LCMS m/z 694,2 $(M+1)^+$
314		LCMS m/z 580,2 $(M+1)^+$
315		LCMS m/z 680,3 $(M+1)^+$
316		LCMS m/z 694,2 $(M+1)^+$
317		LCMS m/z 594,2 $(M+1)^+$

La síntesis del intermedio I-408:



I-129 **I-399** **I-400** **I-401**



[00676] Una mezcla de N-[2-(2,2-dimetilpropil)-4-fluoro-fenil]acetamida (7 g, 31,35 mmoles) en HCl (35 mL, 6N) y EtOH (35 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y a continuación la mezcla se agitó a 90°C durante 12 horas bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente para proporcionar un sólido de dolor amarillo. La mezcla de reacción se repartió entre $NaHCO_3$ sat. (ac.) (100 mL) y acetato de etilo (100 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (100 mL x 1), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar 2-(2,2-dimetilpropil)-4-fluoro-anilina (**I-399**) (3,38 g, 59% de rendimiento) en forma de un aceite de color naranja.

[00677] A una solución de 2-(2,2-dimetilpropil)-4-fluoro-anilina (6,25 g, 34,48 mmoles) en HCl (10,9 mL, 12N) y hielo (50 mL) se le añadió una solución de $NaNO_2$ (2,52 g, 36,55 mmoles) en H_2O (9,4 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 h. El producto bruto 4-fluoro-2-neopentilbencenodiazonio (**I-400**) en disolvente se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[00678] A una solución de compuesto 5A (6,01 g, 34,50 mmoles, 5,89 mL), TEA (3,49 g, 34,50 mmoles, 4,80 mL) y Na_2CO_3 (3,66 g, 34,50 mmoles) en H_2O (30 mL) y MeOH (60 mL) se le añadió una solución de 4-fluoro-2-neopentilbencenodiazonio (7,89 g, 34,50 mmoles) en un disolvente de color amarillo a 0°C y a continuación la mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con TBME (50 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar 2-[(E)-[2-(2,2-dimetilpropil)-4-

fluoro-fenil]azo]-2-metil-propanodioato de dietilo (**I-401**) (8,5 g, 67% de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo.

[00679] Una mezcla de EtONa (1,58 g, 23,20 mmoles) en EtOH (30 mL) se le añadió una solución de 2-[(E)-[2-(2,2-dimetilpropil)-4-fluoro-fenil]azo]-2-metil-propanodioato de dietilo (8,5 g, 23,20 mmoles) en EtOH (60 mL) a 40°C, y a continuación la mezcla se agitó a 40°C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se sofocó mediante la adición de ácido cítrico 100 mL a 0°C, y a continuación se concentró. A continuación se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con MTBE (100 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar (2E)-2-[[2-(2,2-dimetilpropil)-4-fluoro-fenil]hidrazono]propanoato de etilo (**I-402**) (5,5 g, 81% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

[00680] A una solución de (2E)-2-[[2-(2,2-dimetilpropil)-4-fluoro-fenil]hidrazono]propanoato de etilo (1 g, 3,40 mmoles) en EtOH (1 mL) se le añadió HCl (6,88 g, 67,94 mmoles, 6,75 mL, 36% de pureza) a 80°C. La mezcla se agitó a 80°C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el EtOH, a continuación el residuo se diluyó con solución sat. $NaHCO_3$ (50 mL) y se extrajo con EtOAc (40 mL x 2), la fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar 7-(2,2-dimetilpropil)-5-fluoro-1H-indolo-2-carboxilato de etilo (**I-403**) (2,11 g, 45% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

[00681] A una solución de 7-(2,2-dimetilpropil)-5-fluoro-1H-indolo-2-carboxilato de etilo (2,11 g, 7,61 mmoles) en DCM (25 mL) se le añadió Boc_2O (4,15 g, 19,02 mmoles, 4,37 mL) y TEA (1,54 g, 15,22 mmoles, 2,12 mL) y DMAP (278,84 mg, 2,28 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución sat. de NH_4Cl (50 mL) y se extrajo con DCM (30 mL x 2), la fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar O2-etilo 7-(2,2-dimetilpropil)-5-fluoro-indolo-1,2-dicarboxilato de O1-terc-butilo (**I-404**) (2,3 g, 80% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

[00682] A una solución de O2-etilo 7-(2,2-dimetilpropil)-5-fluoro-indolo-1,2-dicarboxilato de O1-terc-butilo (1,02 g, 2,70 mmoles) en tolueno (8 mL) se le añadió DIBAL-H (1 M, 5,40 mL) a -60°C. La mezcla se agitó a -60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se sofocó mediante la adición de a la solución de una solución sat. de NH4Cl (30 mL), a continuación la mezcla se filtró, el licor del filtro se extrajo con EtOAc 30 mL (15 mL x 2), la fase orgánica combinada se

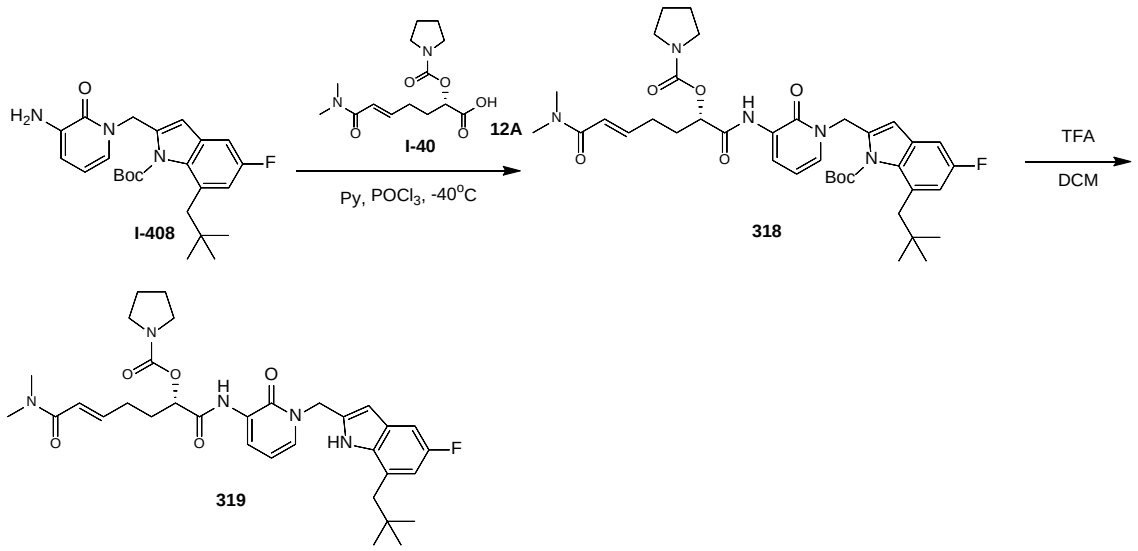
secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 7-(2,2-dimetilpropil)-5-fluoro-2-(hidroximetil)indolo-1-carboxilato de terc-butilo (**I-405**) (830 mg, 92% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

[00683] A una solución de 7-(2,2-dimetilpropil)-5-fluoro-2-(hidroximetil)indolo-1- carboxilato de terc-butilo (0,83 g, 2,47 mmoles) en DCM (10 mL) se le añadió DIEA (1,92 g, 14,85 mmoles, 2,59 mL) y MsCl (1,42 g, 12,37 mmoles, 957,65 uL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con una solución sat. de NH4Cl (20 mL) y se extrajo con DCM (8 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 7-(2,2-dimetilpropil)-5-fluoro-2-(metilsulfoniloximetil)indolo-1-carboxilato de terc-butilo (**I-406**) (1,02 g) en forma de un aceite de color amarillo.

[00684] A una mezcla de compuesto 1A (298,15 mg, 2,13 mmoles), DIEA (500,09 mg, 3,87 mmoles, 673,98 uL) en ACN (8 mL) se le añadió una solución de 7-(2,2-dimetilpropil)-5-fluoro-2-(metilsulfoniloximetil)indolo-1-carboxilato de terc-butilo (0,8 g, 1,93 mmoles) en ACN (2 mL) a 0°C, y a continuación la mezcla se agitó a 25°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución sat. de NH4Cl (20 mL), a continuación se extrajo con EtOAc (8 mL x 2), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), a continuación se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 7-(2,2-dimetilpropil)-5-fluoro-2-[(3-nitro-2-oxo-1-piridil)metil]indolo-1-carboxilato de terc-butilo (**I-407**) (0,55 g, 62% de rendimiento) en forma de una goma de color amarillo.

[00685] Una mezcla de 7-(2,2-dimetilpropil)-5-fluoro-2-[(3-nitro-2-oxo-1-piridil)metil] indolo-1-carboxilato de terc-butilo (0,2 g, 437,16 umoles), Pd/C (0,2 g, 10% de pureza) en EtOAc (20 mL) se desgasificó y se purgó con H_2 3 veces, y a continuación la mezcla se agitó a 25°C durante 1 h bajo atmósfera de H_2(1,03 bar). La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-[(3-amino-2-oxo-1-piridil)metil]-7-(2,2-dimetilpropil)-5-fluoro-indolo-1-carboxilato de terc-butilo (**I-408**) en forma de una goma de color amarillo claro.

Ejemplo 43:

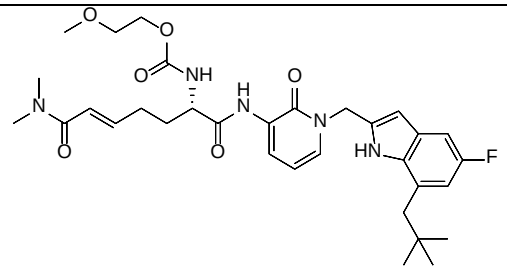
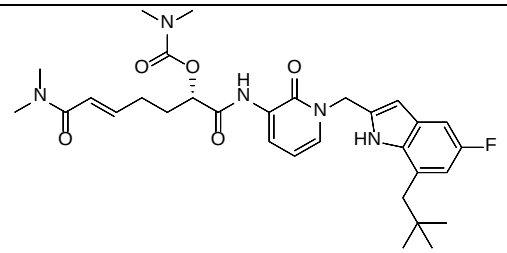
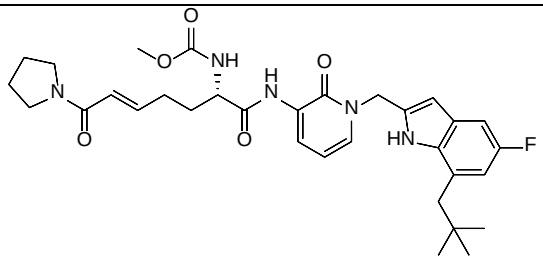
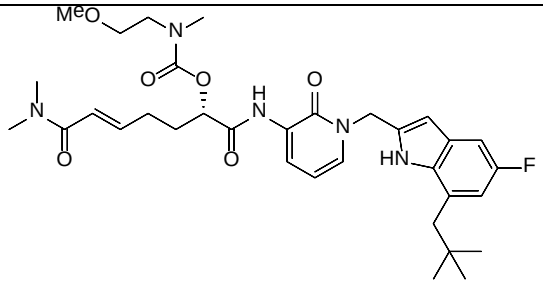
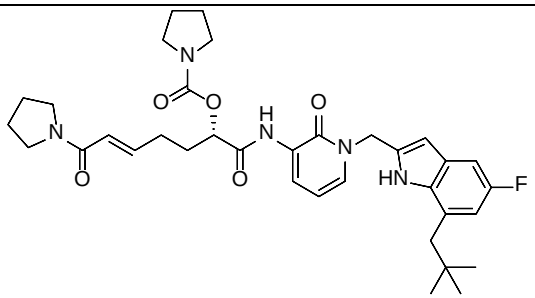
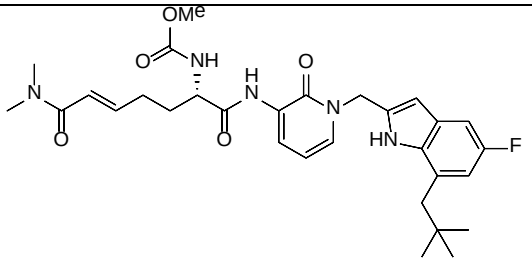


[00686] A una mezcla de 2-[(3-amino-2-oxo-1-piridil)metil]-7-(2,2-dimetilpropil)-5-fluoro-indolo-1-carboxilato de terc-butilo (0,11 g, 257,30 umoles), ácido (E,2S)-7-(dimetilamino)-7-oxo-2-(pirrolidino-1-carboniloxi)hept-5-enoico (61,41 mg, 205,84 umoles) en piridina (2 mL) se le añadió $POCl_3$ (78,91 mg, 514,61 umoles, 47,82 uL) a -40°C y a continuación la mezcla se agitó a -40°C durante 15 min. La mezcla de reacción se sofocó añadiendo una solución sat. de $NaHCO_3$ (3 mL) y a continuación se extrajo con EtOAc (5 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite. El residuo se purificó mediante TLC prep. para proporcionar 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetilamino)-7-oxo-2-(pirrolidino-1-carboniloxi)hept-5-enoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metil]-7-(2,2-dimetilpropil)-5-fluoro-indolo-1-carboxilato de terc-butilo (**Compuesto 318**) (30 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS m/z 708,3 $(M+1)^+$.

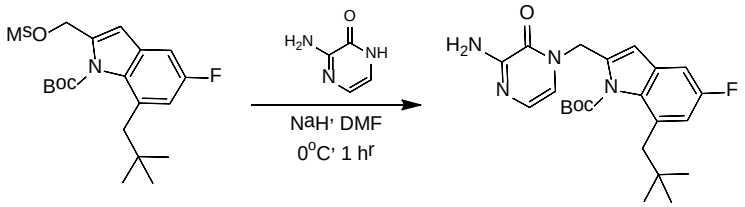
[00687] Una mezcla de 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetilamino)-7-oxo-2-(pirrolidino-1-carboniloxi)hept-5-enoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metil]-7-(2,2-dimetilpropil)-5-fluoro-indolo-1-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 42,38 umoles) en TFA (0,5 mL) y DCM (2 mL) se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución sat. $NaHCO_3$ (20 mL) y se extrajo con DCM (5 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar pirrolidino-1-carboxilato de [(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[[7-(2,2-dimetilpropil)-5-fluoro-1H-indol-2-il]metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enilo] (**Compuesto 319**) (14,2 mg, 51% de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LCMS m/z 608,3 $(M+1)^+$.

[00688] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis del **Ejemplo 43** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS

320		LCMS m/z 612,3 $(M+1)^+$
321		LCMS m/z 582,2 $(M+1)^+$
322		LCMS m/z 594,3 $(M+1)^+$
323		LCMS m/z 626,3 $(M+1)^+$
325		LCMS m/z 634,3 $(M+1)^+$
326		LCMS m/z 568,3 $(M+1)^+$

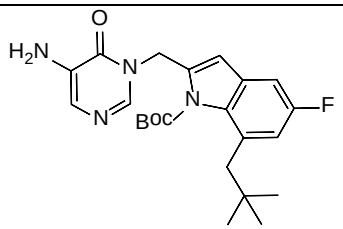
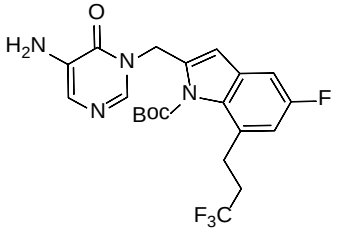
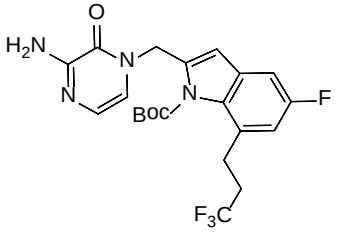
La síntesis del intermedio I-409:



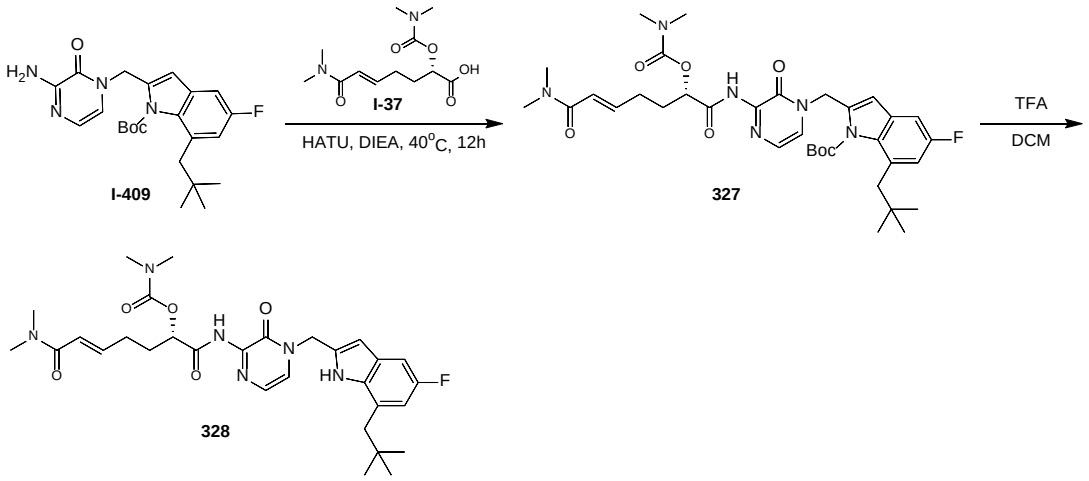
I-406 I-409

[00689] A una mezcla de compuesto 11A (64,48 mg, 580,41 umoles) en DMF (1,5 mL) se le añadió NaH (38,69 mg, 967,35 umoles, 60% de pureza) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 horas. Se añadió una solución de 7-(2,2-dimetilpropil)-5-fluoro-2-(metilsulfoniloximetil)indolo-1-carboxilato de terc-butilo (0,2 g, 483,67 umoles) en DMF (1,5 mL) seguido de la adición de KI (40,15 mg, 241,84 umoles). La mezcla se agitó a 25°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se sofocó mediante la adición a la solución de una solución sat. de NH4Cl (10 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (5 mL x 2) y la fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC prep. para proporcionar 2-[(3-amino-2-oxo-pirazin-1-il)metil]-7-(2,2-dimetilpropil)-5-fluoro-indolo-1-carboxilato de terc-butilo (**I-409**) (80 mg, 39% de rendimiento) en forma de una goma de color amarillo.

[00690] Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en **I-409** utilizando el intermedio apropiado.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
I-410		LCMS m/z 429,1 $(M+1)^+$
I-410A		LCMS m/z 455,1 $(M+1)^+$
I-410B		LCMS m/z 455,1 $(M+1)^+$

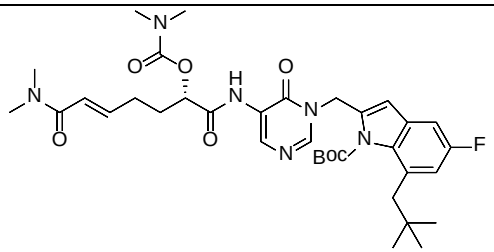
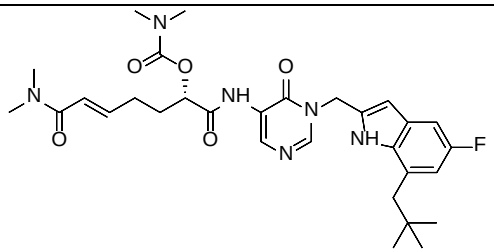
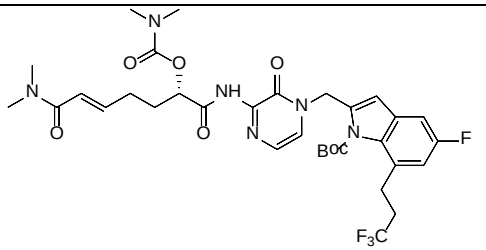
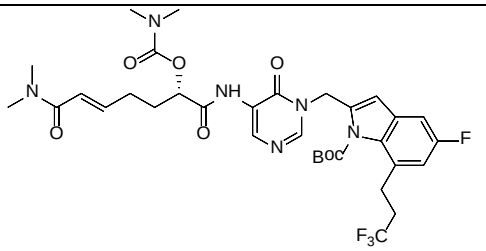
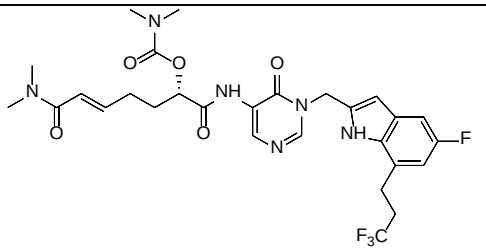
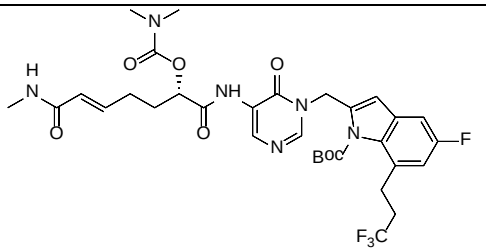
Ejemplo 44:

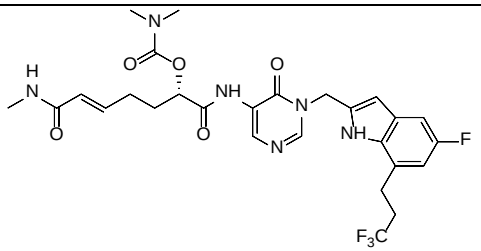


[00691] A una mezcla de ácido (E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(dimetilcarbamoiloxi)-7-oxo-hept-5-enoico (71,49 mg, 262,54 umoles), 2-[(3-amino-2-oxo-pirazin-1-il)metil]-7-(2,2-dimetilpropil)-5-fluoro-indolo-1-carboxilato de terc-butilo (0,075 g, 175,03 umoles), DIEA (45,24 mg, 350,06 umoles, 60,97 uL) en DMA (2 mL) se le añadió HATU (119,79 mg, 315,05 umoles) a 25°C, y a continuación la mezcla se agitó a 40°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución sat. de NH_4Cl (5 mL) y se extrajo con EtOAc (3 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(dimetilcarbamoiloxi)-7-oxo-hept-5-enoil]amino]-2-oxo-pirazin-1-il]metil]-7-(2,2-dimetilpropil)-5-fluoro-indolo-1-carboxilato de terc-butilo (**Compuesto 327**) (89,0 mg, 63% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 683,3 $(M+1)^+$.

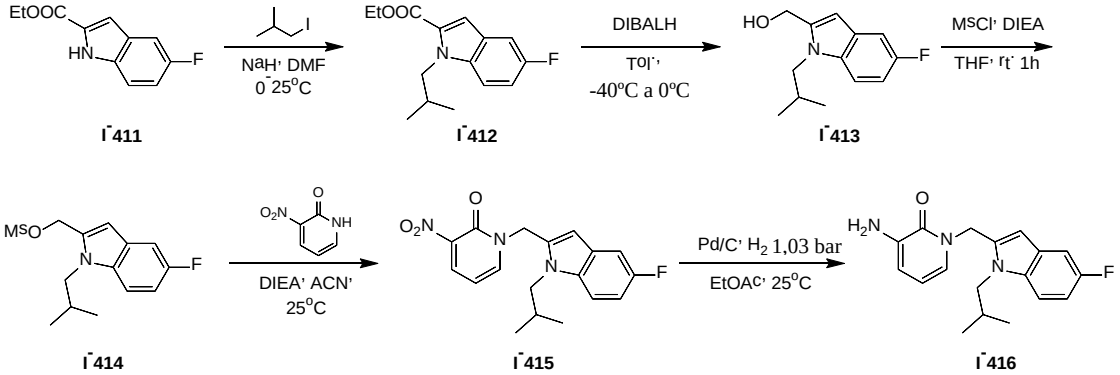
[00692] A una mezcla de 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(dimetilcarbamoiloxi)-7-oxo-hept-5-enoil]amino]-2-oxo-pirazin-1-il]metil]-7-(2,2-dimetilpropil)-5-fluoro-indolo-1-carboxilato de terc-butilo (85 mg, 124,49 umoles) en DCM (2,5 mL) se le añadió TFA (0,5 mL) a 25°C, y a continuación la mezcla se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución sat. de NH4Cl 20 mL, a continuación se extrajo con DCM (5 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto deseado. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar N,N-dimetilcarbamato de [(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[4-[[7-(2,2-dimetilpropil)-5-fluoro-1H-indol-2-il]metil]-3-oxo-pirazin-2-il]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enilo] (**Compuesto 328**) (35,6 mg, 48% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 583,3 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,07 (br s, 1 H), 9,96 (br s, 1 H), 7,35 (br d, J=4,16 Hz, 1 H), 7,10 (br d, J=4,65 Hz, 2 H), 6,62 - 6,74 (m, 2 H), 6,42 (br d, J=14,43 Hz, 1 H), 6,31 (s, 1 H), 5,25 (br s, 2 H), 5,19 (br s, 1 H), 2,98 (br d, J=16,87 Hz, 6 H), 2,84 (br d, J=10,76 Hz, 6 H), 2,74 (br s, 2 H), 2,33 (br s, 2 H), 1,86 - 2,01 (m, 2 H), 0,92 (br s, 9 H).

[00693] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis del **Ejemplo 44** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	**Estructura**	**Datos de LCMS**
329		LCMS m/z 683,5 $(M+1)^+$
330		LCMS m/z 583,3 $(M+1)^+$
331		LCMS m/z 709,3 $(M+1)^+$
332		LCMS: $[M+1]^+$ = 709,3
333		LCMS: $[M+1]^+$ = 609,0
334		LCMS: $[M+1]^+$ = 695,1

358		LCMS: $[M+1]^+$ = 595,2

La síntesis del intermedio I-416:



[00694] A una solución de 5-fluoro-1H-indolo-2-carboxilato de etilo (2 g, 9,65 mmoles) en DMF (20 mL) se le añadió NaH (579,09 mg, 14,48 mmoles, 60% de pureza) a 0°C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h. Se añadió a la mezcla 1-yodo-2-metil-propano (3,55 g, 19,30 mmoles, 2,22 mL), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl 40 mL y se extrajo con EtOAc (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL × 2), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 5-fluoro-1-isobutil-indolo-2-carboxilato de etilo (**I-412**) (1,1 g, 43% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro.

[00695] A una solución de 5-fluoro-1-isobutil-indolo-2-carboxilato de etilo (2 g, 7,60 mmoles) en tolueno (25 mL) se le añadió DIBALH (1 M, 15,19 mL) a -40 °C. La mezcla se agitó a -40 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se sofocó con tartrato de sodio y potasio saturado solución (100 mL). La mezcla se agitó durante 2 h. La solución resultante se extrajo con EtOAc (100 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar (5-fluoro-1-isobutil-indol-2-il)metanol (**I-413**) (1,5 g, 89% de rendimiento) en forma de una goma de color pardo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,10 - 7,17 (m, 2 H) 6,86 (td, J=9,14, 2,51 Hz, 1 H) 6,34 (s, 1 H) 4,66 - 4,77 (m, 2 H) 3,92 (d, J=7,58 Hz, 2 H) 2,08 - 2,27 (m, 1 H) 0,84 (d, J=6,72 Hz, 6 H).

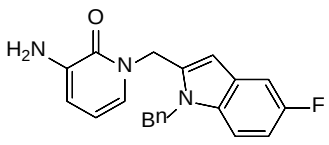
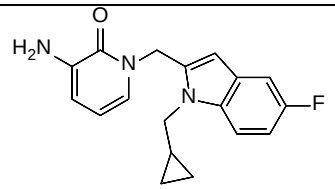
[00696] A una solución de (5-fluoro-1-isobutil-indol-2-il)metanol (0,3 g, 1,36 mmoles) en DCM (5 mL) se le añadió DIEA (1,23 g, 9,49 mmoles, 1,65 mL) y MsCl (776,55 mg, 6,78

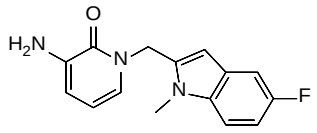
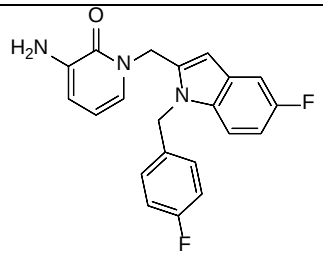
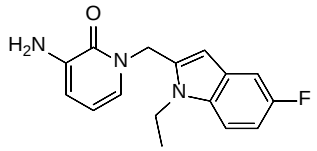
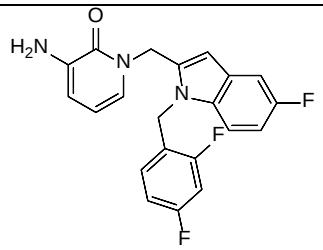
mmoles, 524,69 uL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se sofocó con solución ac. de NH_4Cl (5 mL) a 0 °C, y a continuación se extrajo con DCM (5 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar metanosulfonato de (5-fluoro-1-isobutil-indol-2-il)metilo (**I-414**) (0,4 g) en forma de un aceite de color pardo.

[00697] A una solución de 3-nitro-1H-piridin-2-ona (224,63 mg, 1,60 mmoles) en ACN (5 mL) se le añadió DIEA (414,46 mg, 3,21 mmoles, 558,57 uL) y metanosulfonato de (5-fluoro-1-isobutil-indol-2-il)metilo (0,32 g, 1,07 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl (50 mL) y se extrajo con DCM (50 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL × 2), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 1-[(5-fluoro-1-isobutil-indol-2-il)metil]-3-nitro-piridin-2-ona (**I-415**) (0,12 g, 33% de rendimiento) en forma de una goma de color pardo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (dd, J=7,45, 2,19 Hz, 1 H) 7,59 (dd, J=6,58, 1,75 Hz, 1 H) 7,25 (br s, 1 H) 7,23 (d, J=3,07 Hz, 1 H) 7,00 (td, J=8,99, 2,63 Hz, 1 H) 6,54 (s, 1 H) 6,28 (t, J=7,24 Hz, 1 H) 5,42 (s, 2 H) 3,87 (d, J=7,89 Hz, 2 H) 2,02 - 2,15 (m, 1 H) 0,89 (d, J=6,58 Hz, 6 H).

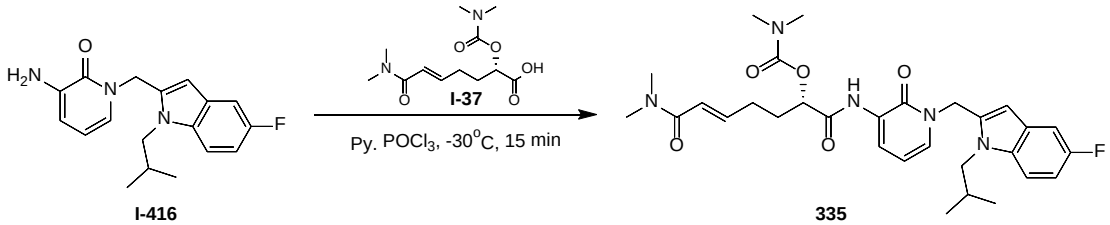
[00698] A una solución de 1-[(5-fluoro-1-isobutil-indol-2-il)metil]-3-nitro-piridin-2-ona (0,12 g, 349,50 umoles) en EtOAc (5 mL) se le añadió Pd/C (0,1 g, 195,14 umoles, 10% de pureza) bajo N_2. La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (1,03 bar) a 25°C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtro se concentró para proporcionar 3-amino-1-[(5-fluoro-1-isobutil-indol-2-il)metil]piridin-2-ona (**I-416**) (93 mg, 85% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

[00699] El siguiente intermedio se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en **I-416** utilizando los reactivos apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
I-417		LCMS m/z 348,1 $(M+1)^+$
I-418		LCMS m/z 312,2 $(M+1)^+$

I-419		LCMS m/z 272,2 $(M+1)^+$
I-420		LCMS m/z 366,2 $(M+1)^+$
I-421		LCMS m/z 286,2 $(M+1)^+$
I-422		LCMS m/z 384,2 $(M+1)^+$

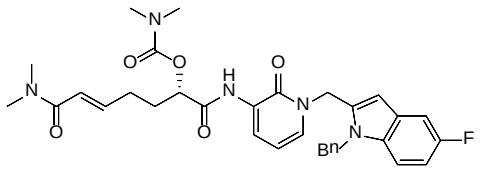
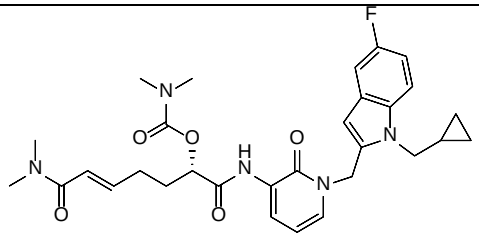
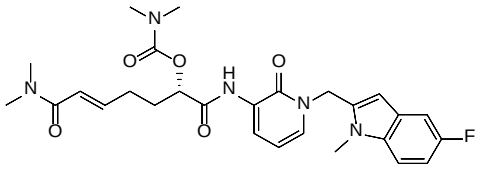
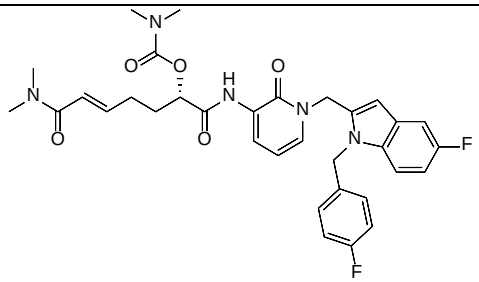
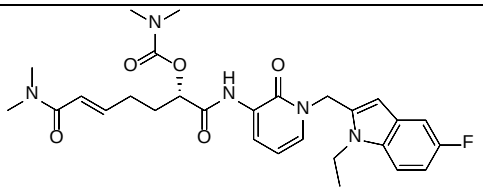
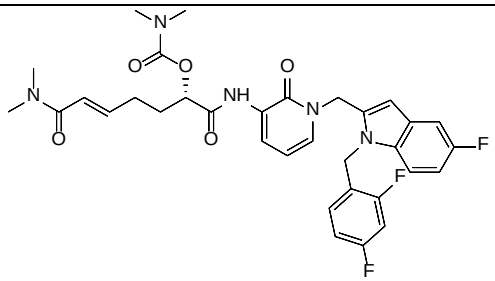
Ejemplo 45:



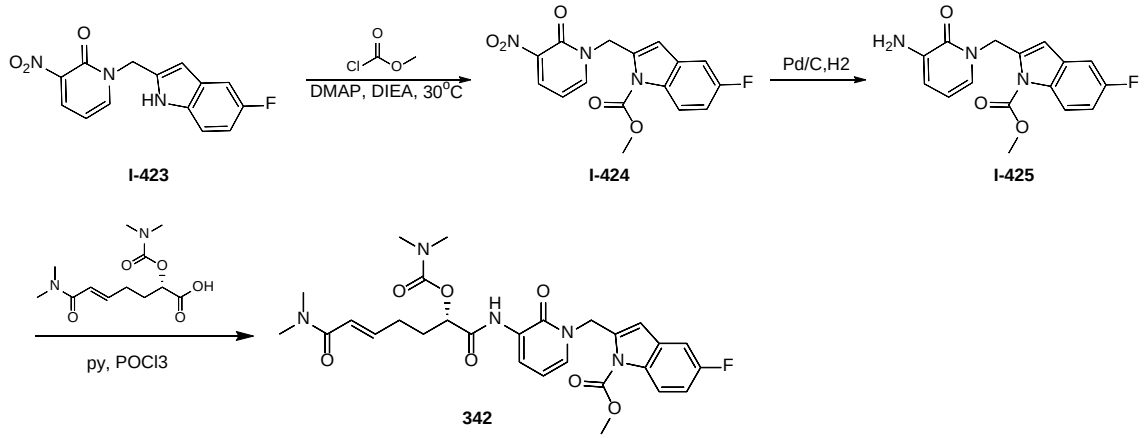
[00700] A una mezcla de compuesto **I-416** (85,5 mg, 272,84 umoles) y el compuesto **I-37** (111,44 mg, 409,26 umoles) en piridina (2 mL) se le añadió $POCl_3$ (83,67 mg, 545,68 umoles, 50,71 uL) en una porción a -30°C bajo N_2. La mezcla se agitó a -30°C durante 15 min. La mezcla de reacción se sofocó mediante la adición de agua 10 mL a -30°C, y a continuación se diluyó con 2 mL de EtOAc y se extrajo con 20 mL de EtOAc (10 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl ac. (1N) 10 mL y con salmuera (5 mL × 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. y se concentró mediante liofilización para proporcionar N,N-dimetilcarbamato de [(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(5-fluoro-1-isobutil-indol-2-il) metil]-6-oxo-pirimidin-5-il]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enilo] (**Compuesto 335**) (38,2 mg, 24% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 568,3 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400

MHz, DMSO-d_6) δ 9,48 (s, 1H), 8,30 (dd, J=1,8, 7,3 Hz, 1H), 7,58 - 7,49 (m, 2H), 7,31 (dd, J=2,4, 9,7 Hz, 1H), 7,02 (dt, J=2,5, 9,2 Hz, 1H), 6,77 - 6,66 (m, 1H), 6,53 - 6,37 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 5,17 (dd, J=4,6, 7,7 Hz, 1H), 4,12 (d, J=7,5 Hz, 2H), 3,08 - 3,00 (m, 6H), 2,93 - 2,84 (m, 6H), 2,42 - 2,30 (m, 2H), 2,10 (td, J=7,2, 14,2 Hz, 1H), 2,05 -1,94 (m, 1H), 0,90 (dd, J=3,7, 6,6 Hz, 6H).

[00701] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis del **Ejemplo 45** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	**Estructura**	**Datos de LCMS**
336		LCMS m/z 602,4 $(M+1)^+$
337		LCMS m/z 566,2 $(M+1)^+$
338		LCMS m/z 526,2 $(M+1)^+$
339		LCMS m/z 620,3 $(M+1)^+$
340		LCMS m/z 540,2 $(M+1)^+$
341		LCMS m/z 638,2 $(M+1)^+$

Ejemplo 46:



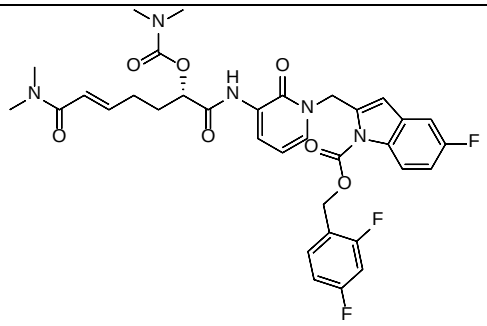
[00702] A una mezcla de 1-[(5-fluoro-1H-indol-2-il)metil]-3-nitro-piridin-2-ona (199,31 mg, 693,88 umoles, 1 eq) y DIEA (179,36 mg, 1,39 mmoles, 241,72 uL, 2 eq) en DCM (2 mL) se le añadió carbonohidrocloruro de metilo (98,35 mg, 1,04 mmoles, 80,61 uL, 1,5 eq) y DMAP (8,48 mg, 69,39 umoles, 0,1 eq) en porción a 0 °C bajo N_2. La mezcla se templó a 25 °C y se agitó durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió H_2O (10 mL), y se extrajo con EtOAc (15 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 5-fluoro-2-[(3-nitro-2-oxo-1-piridil)metil]indolo-1-carboxilato de metilo (**I-424**) (0,17 g) en forma de un sólido de color amarillo claro.

[00703] A una solución de Pd/C (200 mg, 10% de pureza) en EtOAc (5 mL) se le añadió 5-fluoro-2-[(3-nitro-2-oxo-1-piridil)metil]indolo-1-carboxilato de metilo (150 mg, 434,43 umoles, 1 eq) a 30 °C, la reacción se agitó a 30 °C bajo H_2 (1,03 bar) durante 15 min. La mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró a vacío para proporcionar 2-[(3-amino-2-oxo-1-piridil)metil]-5-fluoro-indolo-1-carboxilato de metilo (**I-425**) (150 mg) en forma de un aceite de color amarillo que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

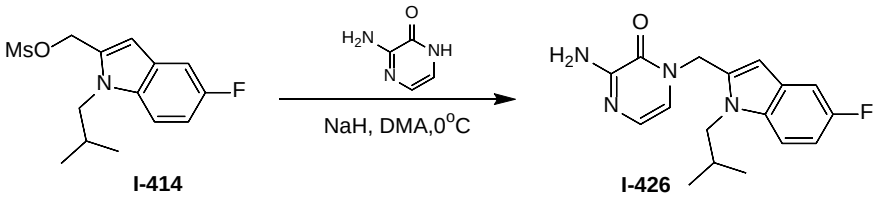
[00704] A una solución de 2-[(3-amino-2-oxo-1-piridil)metil]-5-fluoro-indolo-1-carboxilato de metilo (100 mg, 317,16 umoles, 1 *eq*) y ácido (E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(dimetilcarbamoiloxi)-7-oxo-hept-5-enoico (103,63 mg, 380,59 umoles, 1,2 *eq*) y DIEA (204,95 mg, 1,59 mmoles, 276,21 uL, 5 *eq*) en DMF (3 mL) se le añadió HATU (241,19 mg, 634,32 umoles, 2 *eq*) a 30 °C, la reacción se agitó a 30 °C durante 12h. La mezcla de reacción se vertió en agua 20 mL y se extrajo con EtOAc 40 mL (20 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera 20 mL (10 mL x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite. El aceite se purificó mediante TLC prep. para proporcionar un aceite que se liofilizó para proporcionar 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetilamino)-2-

(dimetilcarbamoiloxi)-7-oxo-hept-5-enoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metil]-5-fluoro-indolo-1-carboxilato de metilo (**Compuesto 342**) (33,3 mg, 17% de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,84 - 2,02 (m, 2 H) 2,22 - 2,33 (m, 2 H) 2,75 - 2,84 (m, 6 H) 2,87 - 3,02 (m, 6 H) 4,01 (s, 3 H) 5,09 (dd, *J*=7,61, 4,52 Hz, 1 H) 5,50 (s, 2 H) 6,03 (s, 1 H) 6,32 - 6,44 (m, 2 H) 6,57 - 6,69 (m, 1 H) 7,12 (td, *J*=9,26, 2,65 Hz, 1 H) 7,33 (dd, *J*=9,04, 2,65 Hz, 1 H) 7,45 (dd, *J*=6,95, 1,87 Hz, 1 H) 8,04 (dd, *J*=9,04, 4,63 Hz, 1 H) 8,28 (dd, *J*=7,50, 1,76 Hz, 1 H) 9,37 (s, 1 H).

[00705] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis del **Ejemplo 46** utilizando los intermedios apropiados

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
343		LCMS m/z 682,2 $(M+1)^+$

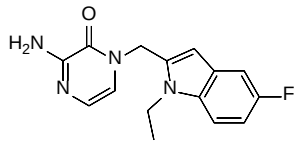
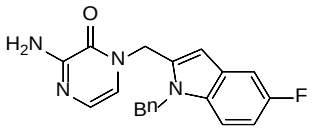
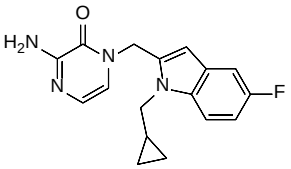
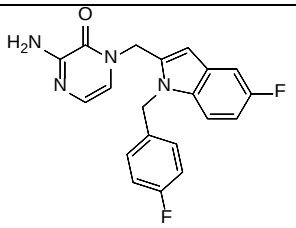
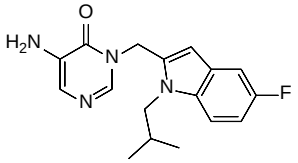
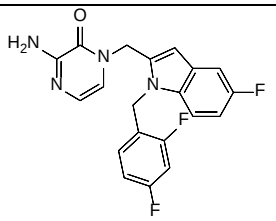
La síntesis del intermedio I-426:



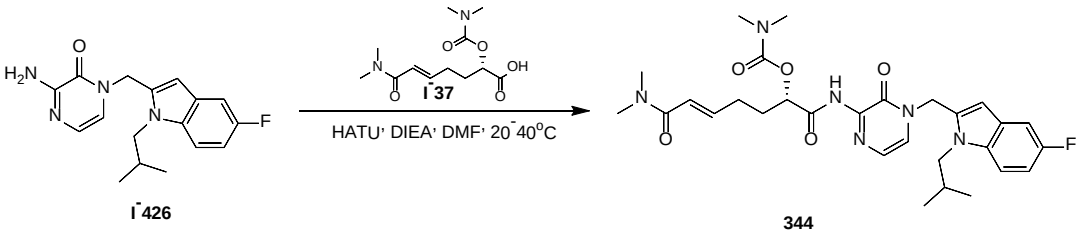
[00706] A una solución de 3-amino-1H-pirazin-2-ona (298,39 mg, 2,69 mmoles) en DMA (10 mL) se le añadió NaH (179,03 mg, 4,48 mmoles, 60% de pureza) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 h. Se añadió a la mezcla metanosulfonato de (5-fluoro-1-isobutil-indol-2-il)metilo (0,67 g, 2,24 mmoles), y la mezcla se agitó a 0°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl (5 mL) y se extrajo con EtOAc (5 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL × 2), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 3-amino-1-[(5-fluoro-1-isobutil-indol-2-il)metil]pirazin-2-ona (**I-426**) (0,2 g) en forma de una goma de color pardo.

[00707] Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en **I-426** utilizando los reactivos apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS

I-427		LCMS m/z 287,2 $(M+1)^+$
I-428		LCMS m/z 349,2 $(M+1)^+$
I-429		LCMS m/z 313,2 $(M+1)^+$
I-430		LCMS m/z 367,2 $(M+1)^+$
I-431		LCMS m/z 315,2 $(M+1)^+$
I-432		LCMS m/z 385,2 $(M+1)^+$

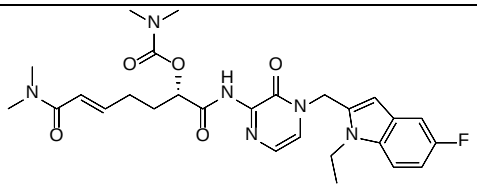
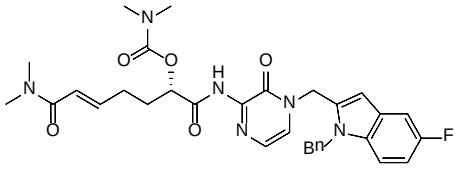
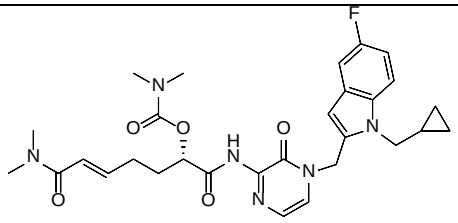
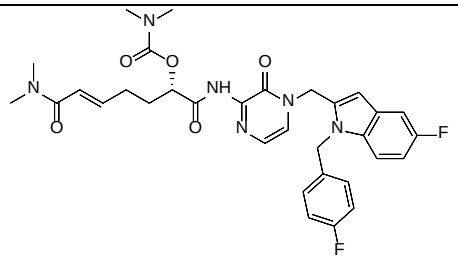
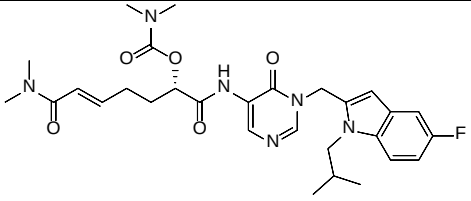
Ejemplo 47:

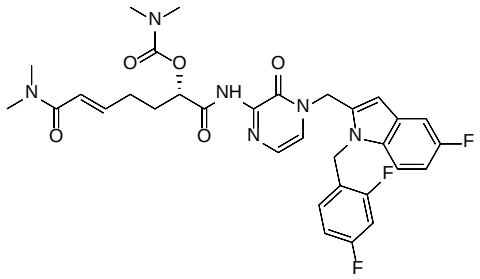


[00708] A una solución de 3-amino-1-[(5-fluoro-1-isobutil-indol-2-il)metil]pirazin-2-ona (0,2 g, 636,22 umoles) y ácido (E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(dimetilcarbamoiloxi)-7-oxo-hept-5-enoico (207,89 mg, 763,46 umoles) en DMF (5 mL) se le añadieron DIEA (164,45 mg, 1,27 mmoles, 221,63 uL) y HATU (435,44 mg, 1,15 mmoles) a 20°C. La mezcla se agitó a 40°C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL

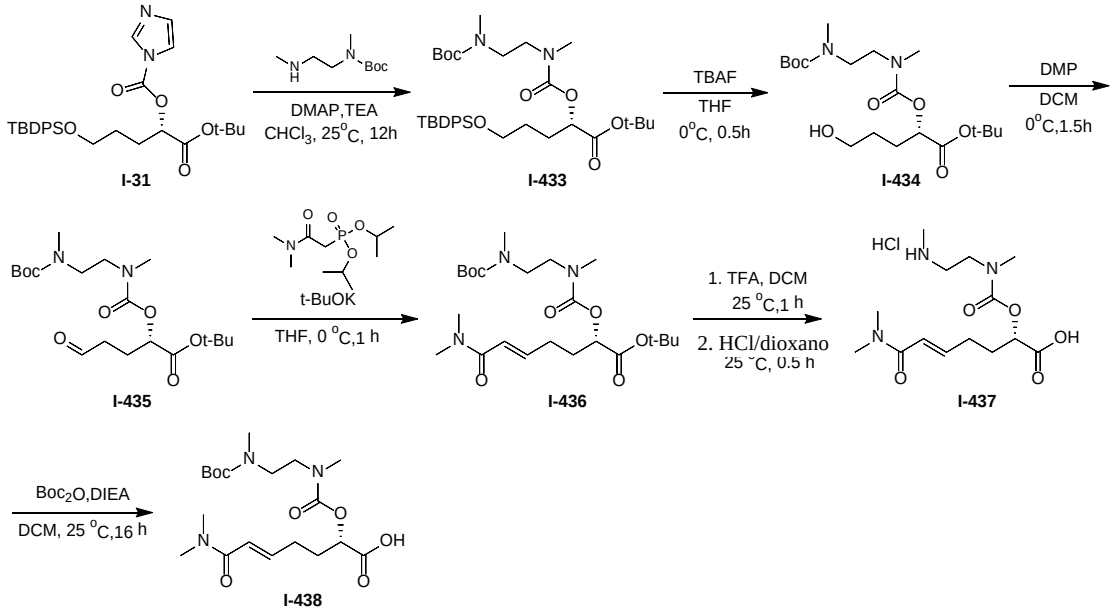
× 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL × 2), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y HPLC prep para proporcionar N,N-dimetilcarbamato de [(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[4-[(5-fluoro-1-isobutil-indol-2-il)metil]-3-oxo-pirazin-2-il]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enilo] (**Compuesto 344**) (19,9 mg, 5% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 569,3 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,99 (s, 1 H) 7,48 (dd, J=9,04, 4,41 Hz, 1 H) 7,41 (d, J=4,63 Hz, 1 H) 7,26 (br d, J=12,35 Hz, 1 H) 7,12 (d, J=4,41 Hz, 1 H) 6,93 - 7,00 (m, 1 H) 6,66 (d, J=15,21 Hz, 1 H) 6,41 (d, J=15,21 Hz, 1 H) 6,35 (s, 1 H) 5,34 (s, 2 H) 5,18 (s, 1 H) 4,03 (d, J=7,50 Hz, 2 H) 2,92 - 3,01 (m, 6 H) 2,79 - 2,85 (m, 6 H) 2,32 (s, 2 H) 1,83 - 2,09 (m, 2 H) 0,83 (dd, J=6,39, 2,21 Hz, 6 H).

[00709] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis del **Ejemplo 47** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	**Estructura**	**Datos de LCMS**
345		LCMS m/z 541,2 $(M+1)^+$
346		LCMS m/z 603,4 $(M+1)^+$
347		LCMS: 567,2 $(M+1)^+$
348		LCMS m/z 621,2 $(M+1)^+$
349		LCMS m/z 569,3 $(M+1)^+$

350		LCMS m/z 639,3 $(M+1)^+$

La síntesis del intermedio I-438:



[00710] A una solución de imidazol-1-carboxilato de [(1S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[terc-butil(difenil)silil]oxi-butilo] (6,05 g, 11,57 mmoles) en $CHCl_3$ (100 mL) se le añadió N-metil-N-[2-(metilamino)etil]carbamato de terc-butilo (2,61 g, 13,89 mmoles, 72,52 uL), DMAP (282,81 mg, 2,31 mmoles) y TEA (3,51 g, 34,72 mmoles, 4,83 mL) a 25°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 12 h. Se establecieron dos lotes en paralelo de la reacción. Los dos lotes en paralelo de la mezcla de reacción se combinaron y se lavaron con una solución saturada de NH4Cl (80 mL), salmuera (80 mL) y se separaron, la capa orgánica se concentró a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar (2S)-2-[2-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]etil-metil-carbamoil]oxi-5-[terc-butil(difenil)silil]oxi-pentanoato de terc-butilo (**I-433**) (8,2 g) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 665,4 $(M+23)^+$.

[00711] A una solución de (2S)-2-[2-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]etil-metil-carbamoil]oxi-5-[terc-butil(difenil)silil]oxi-pentanoato de terc-butilo (3,5 g, 5,44 mmoles) en THF (22 mL) se le añadió TBAF (1 M, 10,89 mL, 2 *eq*) a 25°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío para retirar la mayoría del THF, se diluyó con una solución de NH_4Cl (40 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL x 2). Las capas orgánicas

combinadas se lavaron salmuera (40 mL x 2), a continuación se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron y el producto filtrado se concentró a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar (2S)-2-[2-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]etil-metil-carbamoil]oxi-5-hidroxi-pentanoato de terc-butilo (**I-434**) (3,4 g) en forma de un aceite incoloro. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,75 - 5,03 (m, 1 H), 3,68 (br s, 2 H), 3,45 - 3,61 (m, 1 H), 3,09 - 3,44 (m, 2 H), 2,80 - 3,05 (m, 5 H), 1,84 - 2,00 (m, 2 H), 1,61 - 1,78 (m, 3 H), 1,39 - 1,48 (m, 18 H).

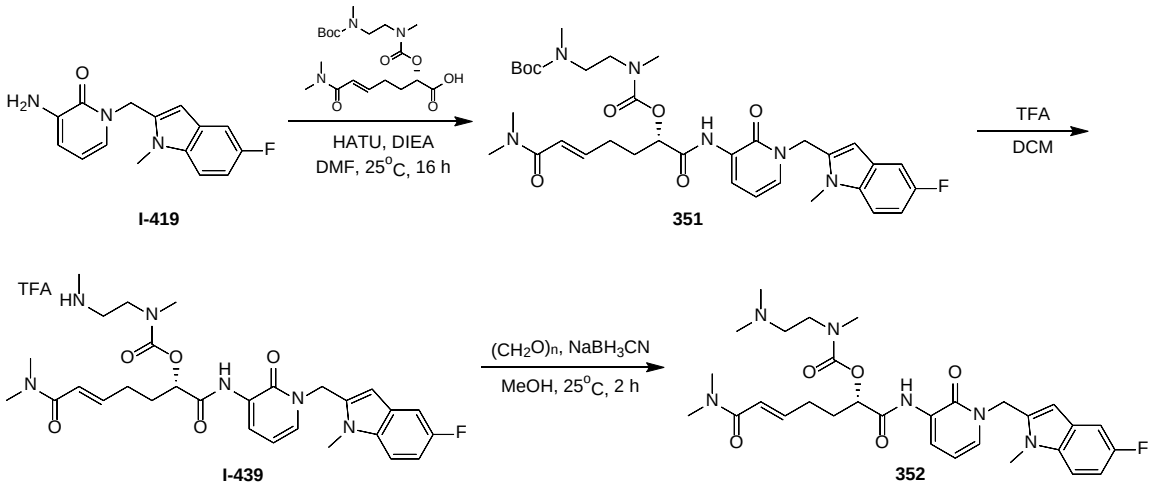
[00712] A una solución de (2S)-2-[2-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]etil-metil-carbamoil]oxi-5-hidroxi-pentanoato de terc-butilo (2,9 g, 7,17 mmoles) en CH_2Cl_2 (25 mL) se le añadió DMP (1,82 g, 4,30 mmoles, 1,33 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 h y se le añadió a la mezcla de reacción DMP adicional (1,82 g, 4,30 mmoles, 1,33 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y la torta del filtro se lavó con CH_2Cl_2 (20 mL x 3). El producto filtrado se lavó con una mezcla disolvente de $NaHCO_3$ (50 mL) y Na_2SO_3 (50 mL), se separó y la capa orgánica se lavó con salmuera (40 mL x 2), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el producto filtrado se concentró a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar (2S)-2-[2-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]etil-metil-carbamoil]oxi-5-oxo-pentanoato de terc-butilo (**I-435**) (1,4 g, 49% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

[00713] A una solución de 2-diisopropoxifosforil-N,N-dimetil-acetamida (786,59 mg, 3,13 mmoles) en THF (7 mL) se le añadió t-BuOK (292,74 mg, 2,61 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 h. A continuación se añadió una solución de (2S)-2-[2-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]etil-metil-carbamoil]oxi-5-oxo-pentanoato de terc-butilo (0,7 g, 1,74 mmoles, 1 *eq*) en THF (4 mL) al reactor anterior a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 h. Se establecieron dos lotes en paralelo de la reacción. Los dos lotes en paralelo de la mezcla de reacción se combinaron y se vertieron en una solución en agua helada de NH_4Cl (60 mL), se extrajeron con EtOAc (50 mL x 3) y separaron. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (70 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El producto filtrado se concentró a vacío para proporcionar un residuo. El residuo y el producto bruto del experimento preliminar se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar (E,2S)-2-[2-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]etil-metil-carbamoil]oxi-7-(dimetilamino)-7-oxo-hept-5-enoato de terc-butilo (**I-436**) (1,4 g, 85% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,77 - 6,91 (m, 1 H), 6,29 (br dd, *J*=15,10, 6,79 Hz, 1 H), 4,81 - 4,97 (m, 1 H), 3,16 - 3,59 (m, 4 H), 3,07 (s, 3 H), 2,93 - 3,03 (m, 6 H), 2,90 (br s, 3 H), 2,33 (q, *J*=7,13 Hz, 2 H), 1,91 - 2,02 (m, 2 H), 1,40 - 1,51 (m, 18 H).

[00714] A una solución de (E,2S)-2-[2-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]etil-metil-carbamoil]oxi-7-(dimetilamino)-7-oxo-hept-5-enoato de terc-butilo (1,5 g, 3,18 mmoles) en DCM (8 mL) se le añadió TFA (13,20 g, 115,77 mmoles, 8,57 mL) a 25°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío para proporcionar ácido (E,2S)-7-(dimetilamino)-2-[metil-[2-(metilamino)etil]carbamoil]oxi-7-oxo-hept-5-enoico (1,37 g, bruto, sal de TFA) en forma de un aceite de color rojo claro. Una mezcla de (E,2S)-7-(dimetilamino)-2-[metil-[2-(metilamino)etil]carbamoil]oxi-7-oxo-hept-5-enoato de terc-butilo (1,37 g, TFA) y HCl/dioxano (8 M, 150,55 mL) se agitó a 25°C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío para proporcionar (E,2S)-7-(dimetilamino)-2-[metil-[2-(metilamino)etil]carbamoil]oxi-7-oxo-hept-5-enoato de terc-butilo (**I-437**) (1,15 g, sal HCl) en forma de un aceite de color rojo claro. LCMS m/z 316,0 $(M+1)^+$.

[00715] A una solución de ácido (E,2S)-7-(dimetilamino)-2-[metil-[2-(metilamino)etil] carbamoil]oxi-7-oxo-hept-5-enoico (1,15 g, 3,27 mmoles, HCl) en CH_2Cl_2 (12 mL) se le añadieron Boc_2O (1,43 g, 6,54 mmoles, 1,50 mL) y DIEA (844,90 mg, 6,54 mmoles, 1,14 mL) a 25°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se diluyó con K_2CO_3 (2N, 25 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL). La fase acuosa se ajustó a pH=5 mediante una solución de HCl (1 N), a continuación se extrajo con EtOAc (25 mL x 3), se lavó con salmuera (40 mL x 2), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar ácido (E,2S)-2-[2-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]etil-metil-carbamoil]oxi-7-(dimetilamino)-7-oxo-hept-5-enoico (**I-438**) (1,17 g, 86% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS m/z 414,1 $(M-1)^+$.

Ejemplo 48:



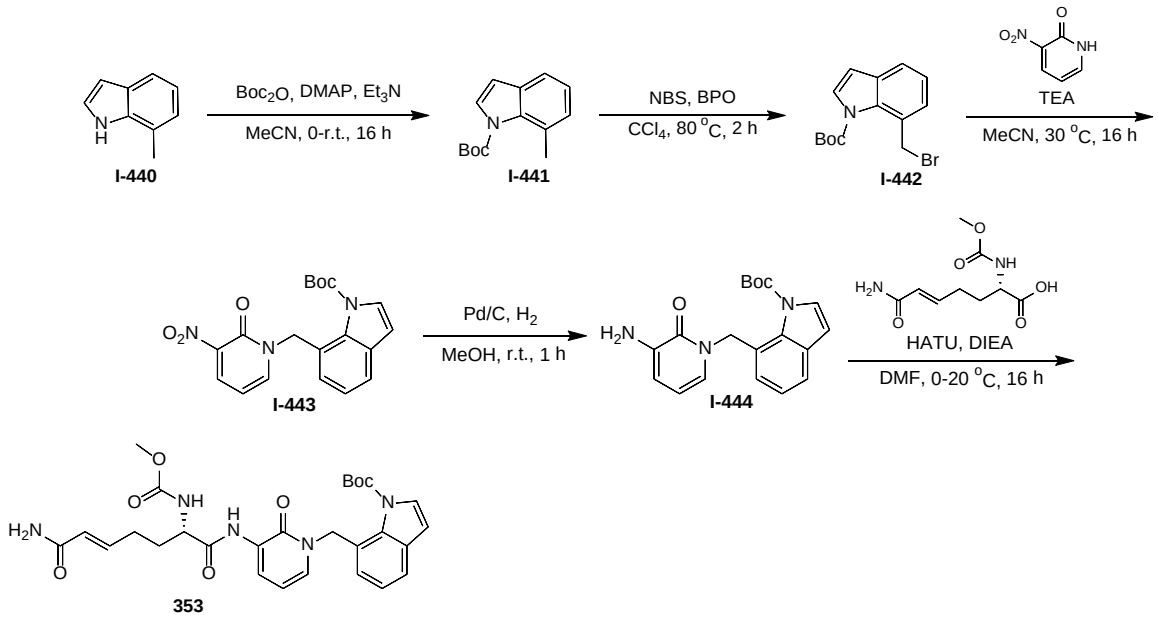
[00716] A una solución de 3-amino-1-[(5-fluoro-1-metil-indol-2-il)metil]piridin-2-ona (110 mg, 405,47 umoles) en DMF (4 mL) se le añadió ácido (E,2S)-2-[2-[terc-butoxicarbonilo (metil)amino]etil-metil-carbamoil] oxi-7-(dimetilamino)-7-oxo-hept-5-enoico (336,93 mg,

810,94 umoles), DIEA (262,02 mg, 2,03 mmoles, 353,13 uL) y HATU (308,34 mg, 810,94 umoles) a 25°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de NH_4Cl (25 mL) y se extrajo con EtOAc (15 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. para proporcionar [(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(5-fluoro-1-metil-indol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]N-[2-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]etil]-N-metil-carbamato (**Compuesto 351**) (27 mg, 9% de rendimiento) en forma de un sólido de color gris. LCMS m/z 669,2 $(M+1)^+$.

[00717] A una solución de [(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(5-fluoro-1-metil-indol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]N-[2-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]etil]-N-metil-carbamato (30 mg, 44,86 umoles) en DCM (2 mL) se le añadió TFA (2,89 mg, 25,32 umoles, 1,88 uL) a 25°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla se concentró a vacío para proporcionar [(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(5-fluoro-1-metil-indol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]N-metil-N-[2-(metilamino)etil]carbamato (**I-439**) (35 mg, sal de TFA) en forma de un aceite de color pardo claro.

[00718] A una solución de [(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(5-fluoro-1-metil-indol-2-il) metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]N-metil-N-[2-(metilamino)etil]carbamato (35 mg, 51,27 umoles, TFA) en MeOH (2 mL) se le añadió TEA (5,19 mg, 51,27 umoles, 7,14 uL) y paraformaldehído (4 mg) a 25°C. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 1 h. Se añadió a la mezcla de reacción $NaBH_3CN$ (6,44 mg, 102,54 umoles). La mezcla se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla de reacción se sofocó mediante la adición de H_2O (5 mL) y se concentró a vacío para retirar la mayoría del the MeOH. A continuación la mezcla se extrajo con EtOAc (4 mL x 3) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar [(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(5-fluoro-1-metil-indol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]N-2-(dimetilamino)etil]-N-metil-carbamato (**Compuesto 352**) (6,6 mg, 21% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 583,2 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,40 (br s, 1 H), 8,13-8,26 (m, 2 H), 7,45 (br d, *J*=3,53 Hz, 2 H), 7,25 (br d, *J*=8,82 Hz, 1 H), 6,93-7,03 (m, 1 H), 6,60-6,70 (m, 1 H), 6,31-6,44 (m, 2 H), 6,27 (br d, *J*=7,72 Hz, 1 H), 5,40 (br s, 2 H), 5,11 (br s, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 2,98 (br s, 4 H), 2,83 (br s, 4 H), 2,38 (br d, *J*=6,17 Hz, 1 H), 2,25-2,34 (m, 2 H), 2,18 (br d, *J*=16,32 Hz, 6 H), 1,95 (br s, 2 H).

Ejemplo 49:



[00719] A una solución de 7-metil-1H-indol (1,0 g, 7,62 mmoles), DMAP (931 mg, 7,62 mmoles,) y Et_3N (2,31 g, 22,9 mmoles) en MeCN (20 mL) se le añadió Boc_2O (1,83 g, 8,38 mmoles). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 16 h. La mezcla se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc (100 mL). La solución resultante se lavó con HCl (20 mL, 1M), $NaHCO_3$ (20 mL, 1M) y salmuera (20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar 7-metil-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo (**I-441**) (1,7 g) en forma de un aceite de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,52 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,19-7,08 (m, 2H), 6,53 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,64 (s, 9H).

[00720] A una solución de 7-metil-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo (800 mg, 3,46 mmoles,) y BPO (83,8 mg, 0,346 mmoles) en CCl_4 (10 mL) se le añadió NBS (615 mg, 3,46 mmoles). La mezcla se agitó a 80 ºC durante 2 h bajo atmósfera de N_2. La mezcla se concentró y purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar 7-(bromometil)-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo (**I-442**) (1,1 g) en forma de un aceite de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60-7,52 (m, 2H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 6,59 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 1,68 (s, 9H).

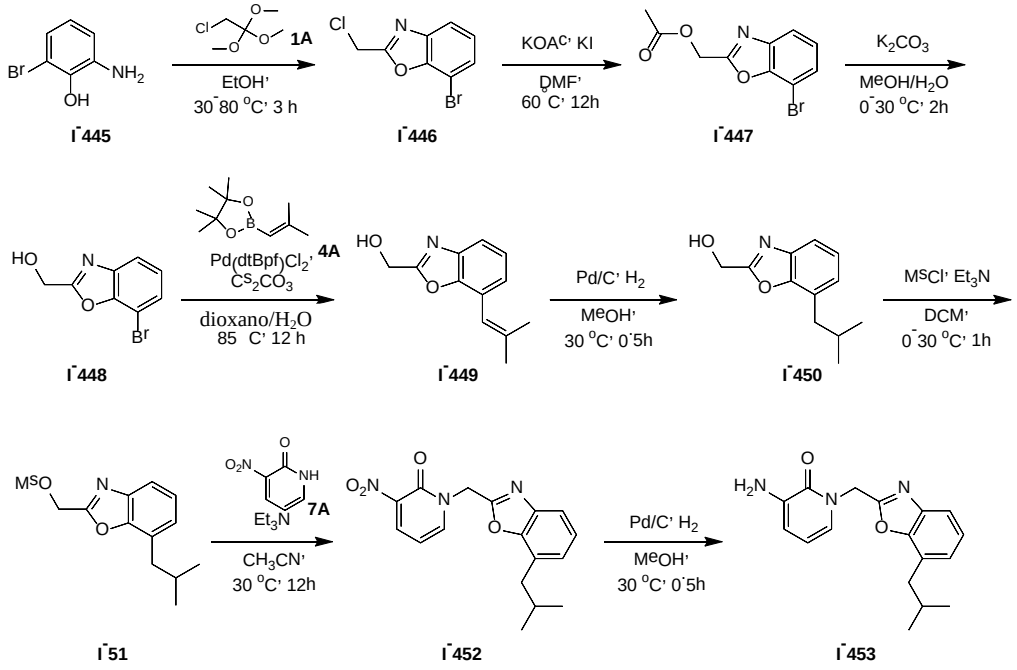
[00721] A una solución de 3-nitropiridin-2(1H)-ona (150 mg, 1,07 mmoles) y 7-(bromometil)-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo (332 mg, 1,07 mmoles) en DMF (5 mL) se le añadió $K2CO_3$ (444 mg, 3,21 mmoles). La mezcla se agitó a 30 ºC durante 16 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con salmuera (30 mL × 2). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante TLC prep. para proporcionar 7-((3-nitro-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-1H-indolo-1- carboxilato de terc-butilo (**I-443**) (300 mg, 76% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (dd, J = 7,8, 2,0 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz, 1H), 7,63-7,58 (m, 2H),

7,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,23 (dd, J = 7,6, 6,8 Hz, 1H), 5,77 (s, 2H), 1,60 (s, 9H).

[00722] A una solución de 7-((3-nitro-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,813 mmoles) en MeOH (10 mL) se le añadió Pd/C húmedo (100 mg, 10% de pureza) bajo atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 20 ºC durante 0,25 h bajo H_2 (1,03 bar). La mezcla de reacción se filtró y el filtro se concentró para proporcionar 7-((3-amino-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo (**I-444**) (300 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

[00723] A una solución de ácido (S,E)-7-amino-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enoico (100 mg, 0,434 mmoles) y 7-((3-amino-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo (147 mg, 0,434 mmoles) en DMF (2 mL) se le añadieron HATU (248 mg, 652 mmoles) y DIPEA (168 mg, 1,30 mmoles) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 20 ºC durante 16 h. La solución resultante se concentró y purificó mediante TLC prep. y HPLC prep para proporcionar 7-((3-(7-amino-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-1H-indolo-1-carboxilato de(S,E)-terc-butilo (**Compuesto 353**) (6,6 mg, 2% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 552,2 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,28 (s, 1H), 8,26 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,78-7,68 (m, 2H), 7,55 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,33 (br. s., 1H), 7,18 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,88 (br. s., 1H), 6,74 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,62-6,53 (m, 1H), 6,31 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,63-5,51 (m, 2H), 4,24-4,13 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,23-2,12 (m, 2H), 1,91-1,80 (m, 1H), 1,73-1,65 (m, 1H), 1,59 (s, 9H).

La síntesis del intermedio I-453:



[00724] A una solución de 2-amino-6-bromo-fenol (5,00 g, 26,6 mmoles) en EtOH (10 mL) se le añadió gota a gota 2-cloro-1,1,1-trimetoxietano (4,32 g, 27,9 mmoles) a 30 ºC. La mezcla se agitó a 80 ºC durante 3 h y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar 7-bromo-2-(clorometil)benzo[d]oxazol (**I-446**) (6,10 g, 93% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

[00725] A una solución de 7-bromo-2-(clorometil)benzo[d]oxazol (3,50 g, 14,2 mmoles) en DMF (20 mL) se le añadieron KOAc (2,09 g, 21,3 mmoles) y KI (236 mg, 1,42 mmoles). La mezcla se agitó a 60 ºC durante 12 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (40 mL) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se concentró a vacío para proporcionar acetato de (7-bromobenzo[d]oxazol-2-il)metilo (**I-447**) (3,70 g, 96% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

[00726] A una solución de acetato de (7-bromobenzo[d]oxazol-2-il)metilo (4,00 g, 14,8 mmoles) en MeOH (36 mL) y H_2O (4 mL) se le añadió K_2CO_3 (4,91 g, 35,5 mmoles) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 30 ºC durante 2 horas. La suspensión resultante se filtró y el producto filtrado se concentró para proporcionar (7-bromobenzo[d]oxazol-2-il)metanol (**I-448**) (3,10 g, 92% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,66 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,60-3,50 (s, 1H).

[00727] A una solución de (7-bromobenzo[d]oxazol-2-il)metanol (2,90 g, 12,7 mmoles) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metilprop-1-en-1-il)-1,3,2-dioxaborolano (4,63 g, 25,4 mmoles) en dioxano (40 mL) y H_2O (8 mL) se le añadieron Cs_2CO_3 (7,46 g, 22,9 mmoles) y di-terc-butil(ciclopentil)fosfano;dicloropaladio;hierro (829 mg, 1,27 mmoles,). La mezcla se agitó a 85 ºC durante 12 horas y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar (7-(2-metilprop-1-en-1-il)benzo[d]oxazol-2-il)metanol (**I-449**) (3,00 g) en forma de un aceite de color rojo.

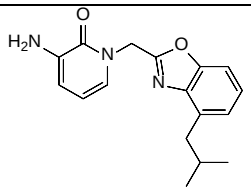
[00728] A una solución de (7-(2-metilprop-1-en-1-il)benzo[d]oxazol-2-il)metanol (1,00 g, 4,92 mmoles) en MeOH (20 mL) se le añadió Pd/C (400 mg, 10% de pureza) bajo atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con H_2 tres veces. La mezcla se agitó bajo atmósfera de H_2 (1,03 bar) a 30 ºC durante 30 min. La suspensión resultante se filtró y el producto filtrado se concentró para proporcionar (7-isobutilbenzo[d]oxazol-2-il)metanol (**I-450**) (1,00 g) en forma de un aceite de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,58 (dd, J = 7,6, 0,8 Hz, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,15 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,27 (s, 1H), 2,78 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,16-2,06 (m, 1H), 0,97 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

[00729] A una solución de (7-isobutilbenzo[d]oxazol-2-il)metanol (1,00 g, 4,87 mmoles) en DCM (10 mL) se le añadieron Et_3N (986 mg, 9,74 mmoles) y MsCl (660 mg, 5,76 mmoles) a 0 ^oC. La mezcla se agitó a 30 ^oC durante 1 hora y se concentró para proporcionar metanosulfonato de (7- isobutilbenzo[d]oxazol-2-il)metilo (**I-451**) (900 mg, 65% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

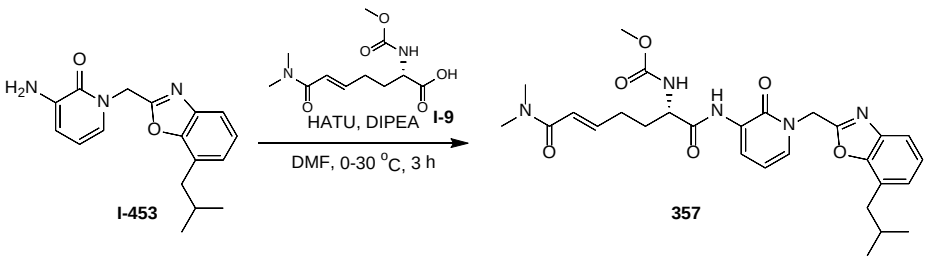
[00730] A una solución de metanosulfonato de (7-isobutilbenzo[d]oxazol-2-il)metilo (900 mg, 3,18 mmoles) y 3-nitropiridin-2(1H)-ona (668 mg, 4,77 mmoles) en CH_3CN (10 mL) se le añadió Et_3N (644 mg, 6,36 mmoles). La mezcla se agitó a 30 ^oC durante 12 horas y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar 1-((7-isobutilbenzo[d]oxazol-2-il)metil)-3-nitropiridin-2(1H)-ona (**I-452**) (300 mg, 29% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

[00731] A una solución de 1-((7-isobutilbenzo[d]oxazol-2-il)metil)-3-nitropiridin-2(1H)-ona (300 mg, 917 µmoles) en MeOH (10 mL) se le añadió Pd/C (100 mg, 10% de pureza) bajo atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con H_2 tres veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (1,03 bar) a 30 ^oC durante 0,5 h. La suspensión resultante se filtró y el producto filtrado se concentró para proporcionar 3-amino-1-((7-isobutilbenzo[d]oxazol-2-il)metil)piridin-2(1H)-ona (**I-453**) (220 mg, 81% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

[00732] El siguiente intermedio se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis de **I-453** utilizando los reactivos apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
I-454		LCMS m/z 298,0 $(M+1)^+$

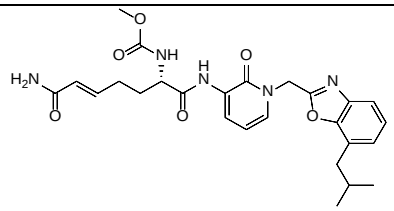
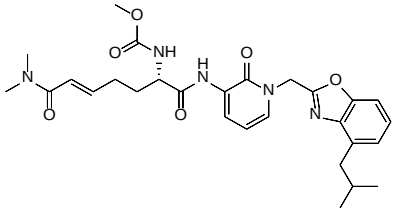
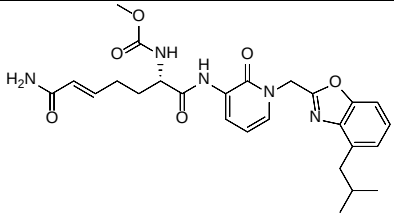
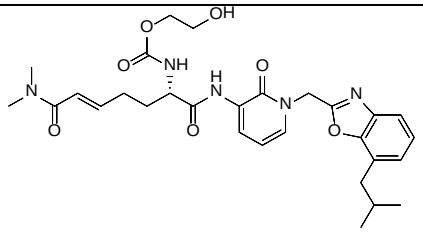
Ejemplo 50:



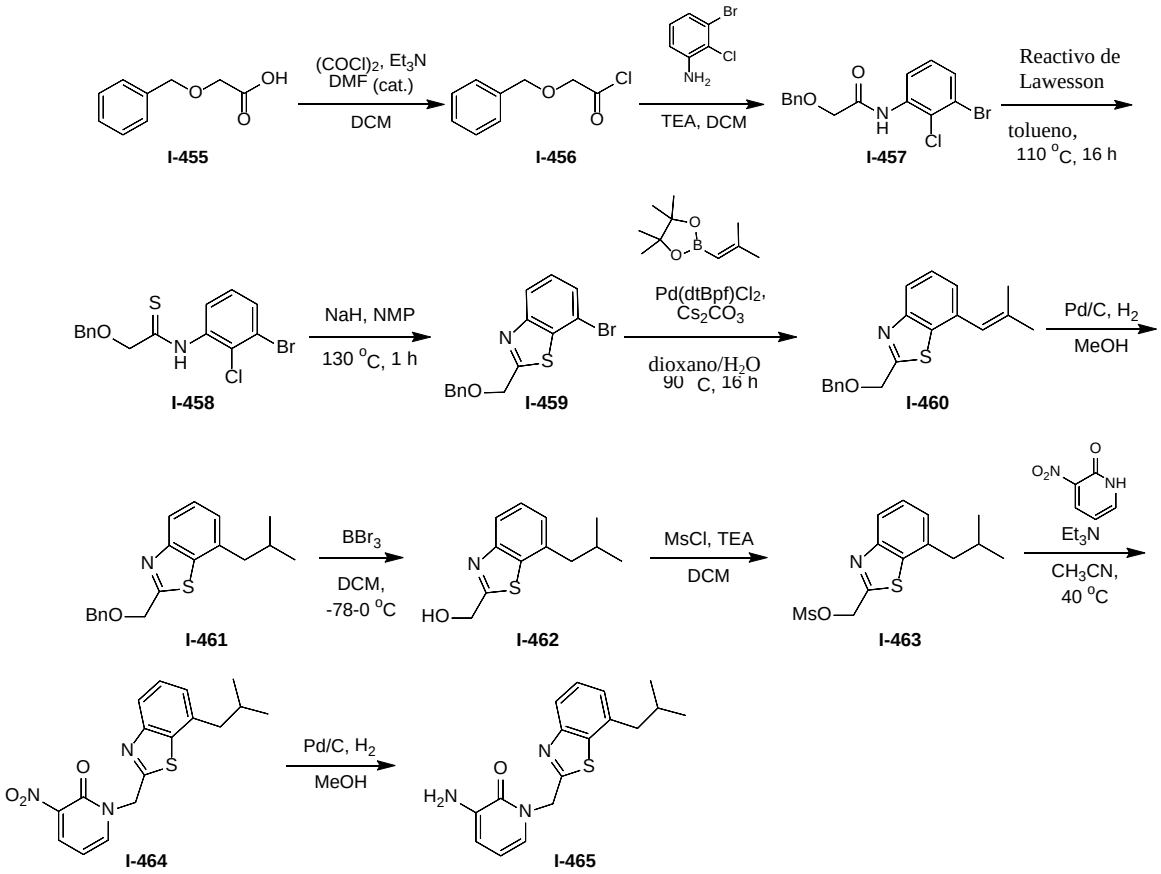
[00733] A una solución de 3-amino-1-((7-isobutilbenzo[d]oxazol-2-il)metil)piridin-2(1H)-ona (110 mg, 370 µmoles) y ácido (S,E)-7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enoico (191 mg, 740 µmoles) en DMF (3 mL) se le añadieron DIPEA (143 mg, 1,11 mmoles) y

HATU (352 mg, 925 µmoles) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 30 ºC durante 3 h. La solución resultante se diluyó con EtOAc (30 mL) y se lavó con salmuera (20 mL × 2). La fase orgánica se concentró a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. y TLC prep para proporcionar (7-(dimetilamino)-1-((1-((7-isobutilbenzo[d]oxazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de (S,E)-metilo (**Compuesto 357**) (15,0 mg, 7% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 538,1 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,28 (s, 1H), 8,28 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 6,8, 1,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,64-6,55 (m, 1H), 6,43-6,33 (m, 2H), 5,51 (s, 2H), 4,23-4,13 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,70 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,30-2,14 (m, 2H), 2,08-1,94 (m, 1H), 1,92-1,80 (m, 1H), 1,77-1,64 (m, 1H), 0,87 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

[00734] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 50** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
359		LCMS m/z 510,0 $(M+1)^+$
360		LCMS m/z 538,2 $(M+1)^+$
361		LCMS m/z 510,2 $(M+1)^+$
362		LCMS m/z 568,1 $(M+1)^+$

La síntesis del intermedio I-465:



[00735] A una solución de ácido 2-benciloxiacético (25,0 g, 150 mmoles) y DMF (219 mg, 3,01 mmoles) en DCM (250 mL) se le añadió $(COCl)_2$ (28,64 g, 225 mmoles) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La solución resultante se concentró a presión reducida a 20 °C para proporcionar cloruro de 2-benciloxiacetilo (**I-456**) (60,0 g, bruto, dos lotes) en forma de un aceite incoloro que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[00736] A una solución de 3-bromo-2-cloro-anilina (17,5 g, 84,7 mmoles) y Et_3N (17,1 g, 169 mmoles) en DCM (50 mL) se le añadió cloruro de 2-(benciloxi)acetilo (29,6 g, 144 mmoles) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. La solución resultante se sofocó con agua con hielo (100 mL) a 0 °C, y se extrajo con DCM (300 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de ácido cítrico (10%, 300 mL × 2) y salmuera (300 mL × 2). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(benciloxi)-N-(3-bromo-2-clorofenil)acetamida (**I-457**) (80,0 g, bruta, dos lotes) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS m/z 353,9, 355,9 $(M+1)^+$.

[00737] A una solución de 2-(benciloxi)-N-(3-bromo-2-clorofenil)acetamida (40,0 g, 112 mmoles) en tolueno (500 mL) se le añadió 2,4-bis(4-metoxifenil)-2,4-ditioxo-1,3,2,4ditiadifosfetano (41,0 g, 101 mmoles). La mezcla se agitó a 110 °C durante 16 h. La suspensión resultante se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 2-(benciloxi)-N-(3-bromo-2- clorofenil)etanotioamida (**I-458**) (52,0 g) en forma de un sólido de color verde. LCMS

m/z 371,8 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,48 (s, 1H), 8,91 (dd, *J* = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,42-7,34 (m, 5H), 7,23 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,52 (s, 2H).

[00738] A una solución de 2-(benciloxi)-N-(3-bromo-2-clorofenil)etanotioamida (42,0 g, 113 mmoles) en NMP (400 mL) se le añadió NaH (5,89 g, 147 mmoles) a 20 ºC. La mezcla se agitó a 130 ºC durante 1 h. La solución resultante se diluyó con agua (800 mL) y se extrajo con EtOAc (800 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (800 mL × 4), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 2-((benciloxi)metil)-7-bromobenzo[d]tiazol (**I-459**) (26,0 g, 69% de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,94 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,45-7,33 (m, 6H), 4,94 (s, 2H), 4,75 (s, 2H).

[00739] A una solución de 2-((benciloxi)metil)-7-bromobenzo[d]tiazol (6,80 g, 20,3 mmoles), 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metilprop-1-enil)-1,3,2-dioxaborolano (9,26 g, 50,88 mmoles) y Cs_2CO_3 (13,3 g, 40,7 mmoles) en dioxano (100 mL)/H_2O (10,0 mL) se le añadió di-terc-butil(ciclopentil)fosfano;dicloropaladio;hierro (1,33 g, 2,03 mmoles) bajo atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 90 ºC durante 16 h. La solución resultante se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con EtOAc (300 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 mL × 2), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 2-((benciloxi)metil)-7-(2-metilprop-1-en-1-il)benzo[d]tiazol (**I-460**) (3,80 g, 60 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 310,1 $(M+1)^+$.

[00740] A una solución de 2-((benciloxi)metil)-7-(2-metilprop-1-en-1-il)benzo[d]tiazol (3,80 g, 12,3 mmoles) en MeOH (40 mL) se le añadió Pd/C (400 mg, 12,3 mmoles). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 2 días bajo atmósfera de H_2 (1,03 bar). La mezcla de reacción se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar 2-((benciloxi)-metil)-7-isobutilbenzo[d]tiazol (**I-461**) (3,50 g, 91% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 312,0 $(M+1)^+$.

[00741] A una solución de 2-((benciloxi)metil)-7-isobutilbenzo[d]tiazol (3,50 g, 11,24 mmoles) en DCM (40 mL) se le añadió BBr_3 (5,63 g, 22,48 mmoles) a -78 ºC. La mezcla se agitó a -78 ºC durante 1,5 h bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se sofocó con agua (20 mL) a -78 ºC, y se extrajo con EtOAc (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ saturado (30 mL × 2), se lavaron con salmuera (30 mL × 2) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar (7-isobutilbenzo[d]tiazol-2-il)-metanol (**I-462**) (2,00 g, 80% de rendimiento) en forma de un aceite

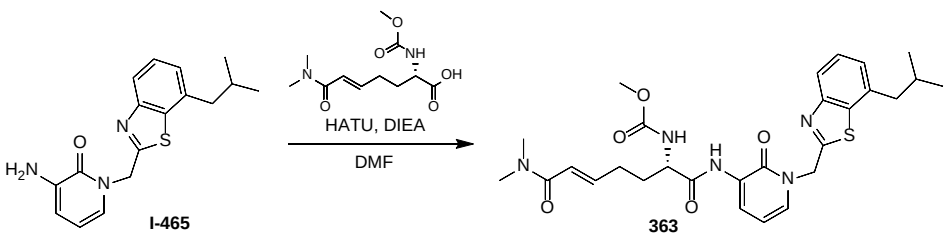
de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,08 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,18-3,12 (m, 1H), 2,74 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,17-2,08 (m, 1H), 0,96 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H).

[00742] A una solución de (7-isobutilbenzo[d]tiazol-2-il)metanol (2,00 g, 9,04 mmoles) y TEA (1,83 g, 18,08 mmoles) en DCM (30,0 mL) se le añadió MsCl (1,55 g, 13,56 mmoles) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera (20 mL) y se extrajo con DCM (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 3,00 g de metanosulfonato de (7-isobutilbenzo[d]tiazol-2-il)metilo (**I-463**) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[00743] A una solución de Et_3N (1,83 g, 18,0 mmoles) y 3-nitro-1H-piridin-2-ona (1,90 g, 13,5 mmoles) en MeCN (40 mL) se le añadió metanosulfonato de (7-isobutilbenzo[d]tiazol-2-il)metilo (3,00 g, 9,02 mmoles) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (60 mL) y se extrajo con EtOAc (80 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 mL × 2), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep para proporcionar 1-((7-isobutilbenzo[d]tiazol-2-il)metil)-3-nitropiridin-2(1H)-ona (**I-464**) (900 mg, 29% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 305,1 $(M+1)^+$.

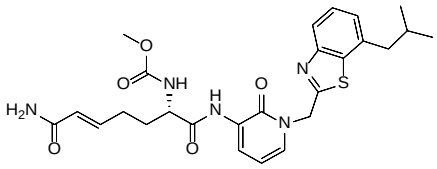
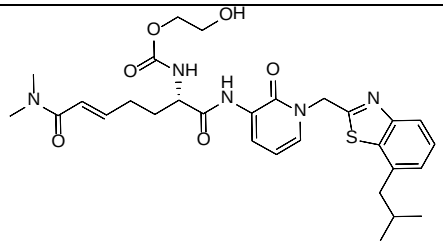
[00744] A una solución de 1-((7-isobutilbenzo[d]tiazol-2-il)metil)-3-nitropiridin-2(1H)-ona (900 mg, 2,62 mmoles) en MeOH (20 mL) se le añadió Pd/C (100 mg, 2,62 mmoles). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 0,5 h bajo H_2 (1,03 bar). La mezcla de reacción se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 3-amino-1-((7-isobutilbenzo[d]tiazol-2-il)metil)piridin-2(1H)-ona (**I-465**) (780 mg, 95% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 314,0 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (t, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J* = 6,8, 1,6 Hz, 1H), 6,56 (dd, *J* = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 6,13 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,32-4,26 (m, 2H), 2,69 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,13-2,06 (m, 1H), 0,92 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 51:

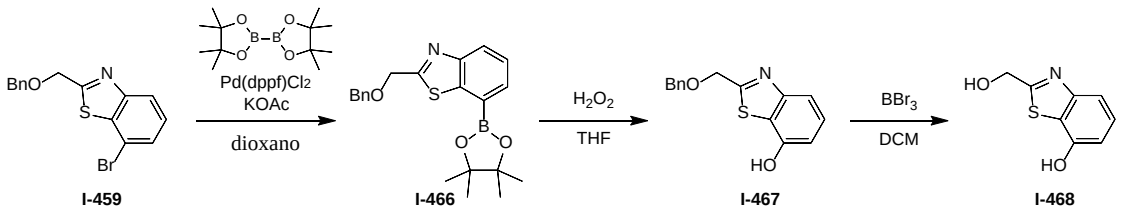


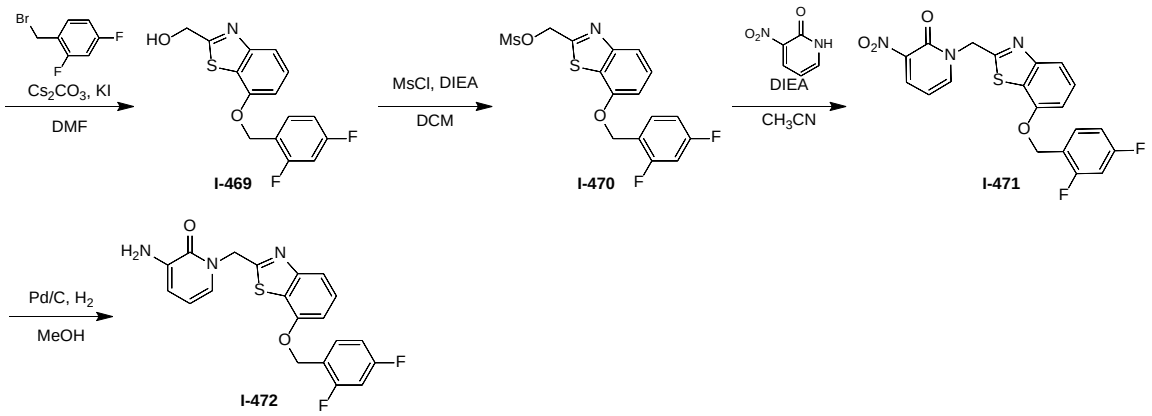
[00745] A una solución de ácido (S,E)-7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enoico (124 mg, 479 μmoles) y 3-amino-1-((7-isobutilbenzo[d]tiazol-2-il)metil)piridin-2(1H)-ona (100 mg, 319 μmoles) en DMF (3 mL) se le añadieron HATU (146 mg, 383 μmoles) y DIPEA (124 mg, 957 μmoles, 167 μL) a 0 °C. La solución se agitó a 25 °C durante 16 h. La solución resultante se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar (7-(dimetilamino)-1-((1-((7-isobutilbenzo[d]tiazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de (S,E)-metilo (**Compuesto 363**) (16,6 mg, 9% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 554,4 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,34 (s, 1H), 8,28 (dd, *J* = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 6,8, 1,6 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,66-6,56 (m, 1H), 6,42-6,34 (m, 2H), 5,67-5,55 (m, 2H), 4,26-4,16 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,67 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,30-2,16 (m, 2H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,92-1,80 (m, 1H), 1,79-1,63 (m, 1H), 0,87 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

[00746] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis del **Ejemplo 51** utilizando los reactivos apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
364		LCMS m/z 526,4 $(M+1)^+$
365		LCMS m/z 584,4 $(M+1)^+$

La síntesis del intermedio I-472:





[00747] Una mezcla de 2-((benciloxi)metil)-7-bromobenzo[d]tiazol (3 g, 8,9 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3,4 g, 13,5 mmoles), Pd(dppf)Cl_2 (656 mg, 897 μmoles), KOAc (1,8 g, 17,9 mmoles) en dioxano (20 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces. La mezcla se agitó a 90 ºC durante 2 h bajo atmósfera de N_2. La solución resultante se concentró a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 2-((benciloxi)metil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol (**I-466**) (3,1 g) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 382 $(M+1)^+$.

[00748] A una solución de 2-((benciloxi)metil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2–dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol (3,1 g, 8,1 mmoles) en THF (30 mL) se le añadió H_2O_2 (9,2 g, 81,3 mmoles, 7,8 mL, 30% de pureza) gota a gota a 0 ºC. La mezcla se agitó a 35 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se sofocó con $NaHSO_3$ saturado (50 mL) y se agitó a 35 ºC durante 30 min. La solución resultante se extrajo con DCM (50 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar 2-((benciloxi)metil) benzo[d]tiazol-7-ol (**I-467**) (2,6 g) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 272,1 $(M+1)^+$.

[00749] A una solución de 2-((benciloxi)metil)benzo[d]tiazol-7-ol (2,1 g, 7,6 mmoles) en DCM (20 mL) se le añadió una solución de BBr_3 (2,8 g, 11,3 mmoles) en DCM (5 mL) a -78 ºC. La mezcla se agitó a -78 ºC durante 2 h. La solución resultante se sofocó con agua (20 mL) a -78 ºC y se extrajo con $EtOA_C$ (50 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo 1. La fase acuosa se concentró a vacío para proporcionar un residuo 2. El residuo 1 y el residuo 2 se purificaron mediante cromatografía en columna para proporcionar 2-(hidroximetil)benzo[d]tiazol-7-ol (**I-468**) (400 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 182 $(M+1)^+$.

[00750] A una solución de 2-(hidroximetil)benzo[d]tiazol-7-ol (300 mg, 1,7 mmoles) y 1-(bromometil)-2,4-difluorobenceno (446 mg, 2,2 mmoles) en DMF (5 mL) se le añadieron Cs_2CO_3 (1,1 g, 3,3 mmoles) y KI (275 mg, 1,7 mmoles). La mezcla se agitó a 30 ºC durante 12

h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con $EtOA_C$ (10 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar (7-((2,4-difluorobencil)oxi)benzo[d]tiazol-2-il)metanol (**I-469**) (600 mg) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 308 $(M+1)^+$.

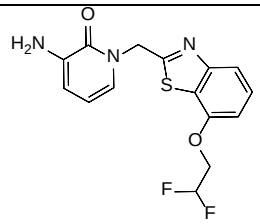
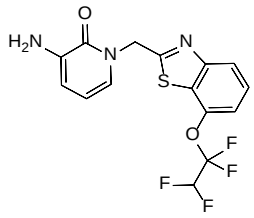
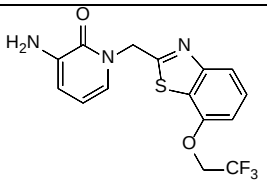
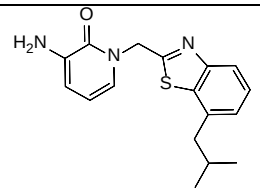
[00751] A una solución de (7-((2,4-difluorobencil)oxi)benzo[d]tiazol-2-il)metanol (400 mg, 1,3 mmoles) en DCM (5 mL) se le añadieron DIPEA (336 mg, 2,6 mmoles) y MsCl (194 mg, 1,69 mmoles) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 30 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se sofocó con agua (10 mL) a 0 ºC, y se extrajo con DCM (10 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (7-((2,4-difluorobencil)oxi)benzo[d]tiazol-2-il)metilo metanosulfonato de (**I-470**) (260 mg) en forma de un aceite de color pardo. LCMS m/z 386 $(M+1)^+$.

[00752] A una solución de (7-((2,4-difluorobencil)oxi)benzo[d]tiazol-2-il)metilo metanosulfonato de (260 mg, 674 μmoles) en CH_3CN (4 mL) se le añadieron 3-nitropiridin-2(1H)-ona (123 mg, 877 μmoles) y DIPEA (174 mg, 1,4 mmoles). La mezcla se agitó a 30 ºC durante 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)benzo[d]tiazol-2-il)metil)-3-nitropiridin-2(1H)-ona (**I-471**) (300 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 430 $(M+1)^+$.

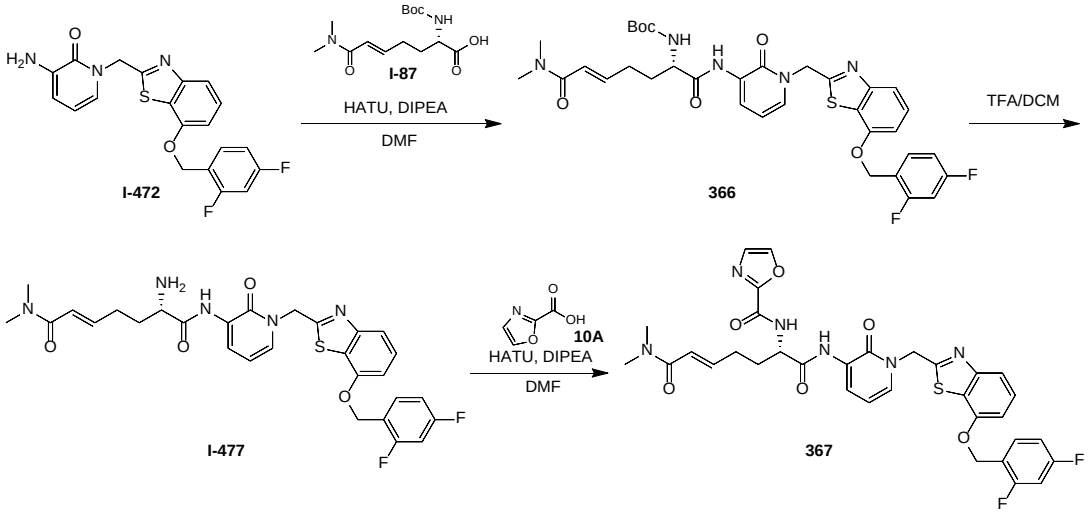
[00753] A una solución de 1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)benzo[d]tiazol-2-il)metil)-3-nitropiridin-2(1H)-ona (300 mg, 698,6 μmoles) en MeOH (10 mL) se le añadió Pd/C (10%, 30 mg) bajo atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con H_2 tres veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (1,03 bar) a 30 ºC durante 20 min. La suspensión resultante se filtró y el producto filtrado se concentró para proporcionar 3-amino-1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)benzo[d]tiazol-2-il)metil)piridin-2(1H)-ona (**I-472**) (120 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 400 $(M+1)^+$.

[00754] Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis de **I-472** utilizando los reactivos apropiados.

Compuesto	**Estructura**	**Datos de LCMS**

I-473		LCMS m/z 338,0 $(M+1)^+$
I-474		LCMS m/z 373,9 $(M+1)^+$
I-475		LCMS m/z 356,1 $(M+1)^+$
I-476		LCMS m/z 314,0 $(M+1)^+$

Ejemplo 52:



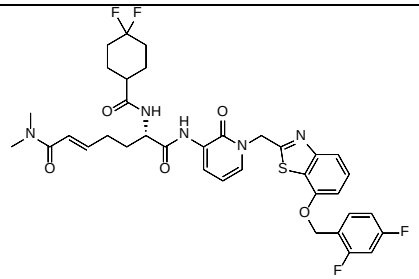
[00755] A una solución de 3-amino-1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi benzo[d]tiazol-2-il) metil)piridin-2(1H)-ona (130 mg, 293 μmoles) y ácido (S,E)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-7-(dimetilamino)-7-oxohept-5-enoico (176 mg, 586 μmoles) en DMF (3 mL) se le añadieron HATU (223 mg, 586 μmoles) y DIPEA (113 mg, 878 μmoles) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 30 ºC durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL × 3), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante

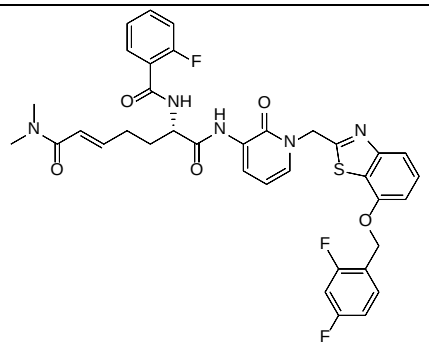
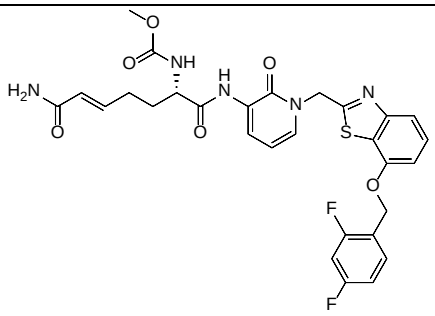
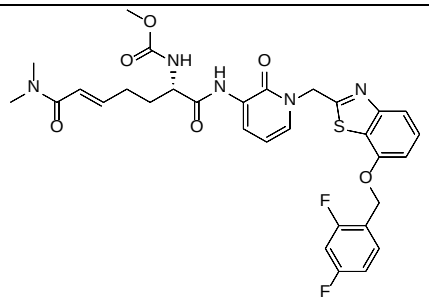
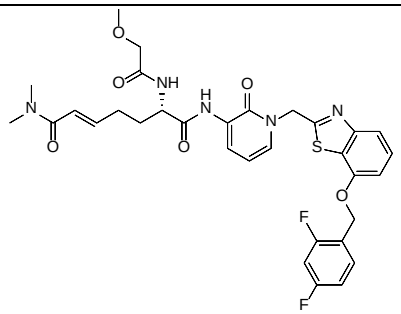
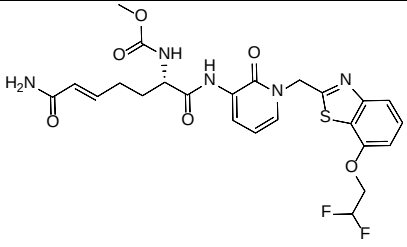
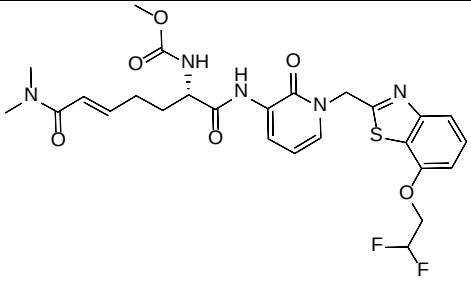
TLC prep. y HPLC prep para proporcionar (1-((1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)benzo[d]tiazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de (S,E)-terc-butilo (**Compuesto 366**) (18 mg) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 682,2 $(M+1)^+$.

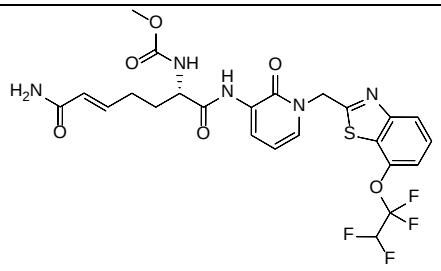
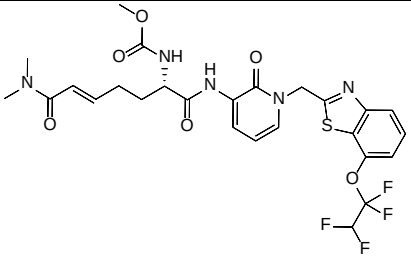
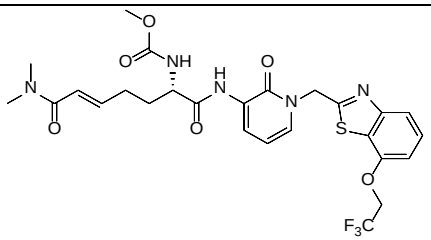
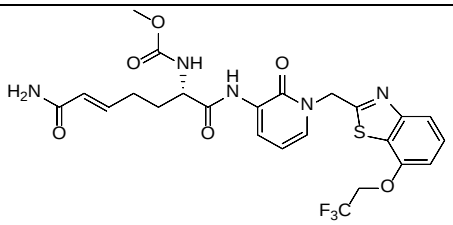
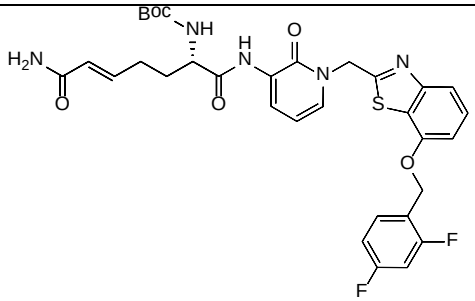
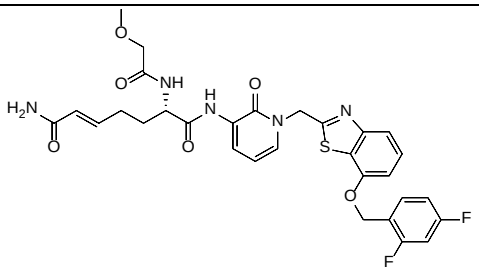
[00756] A una solución de (1-((1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)benzo[d] tiazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de (S,E)-terc-butilo (73 mg, 107 μmoles) en DCM (3 mL) se le añadió TFA (1,5 g, 13,5 mmoles, 1,00 mL) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 20 ºC durante 1 h. La mezcla se concentró a vacío para proporcionar (S,E)-6-amino-N7-(1-((7-((2,4-difluorobencil) oxi)benzo[d]tiazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1,N1-dimetilhept-2-enodiamida (**I-477**) (62 mg) en forma de un aceite de color pardo. LCMS m/z 582,2 $(M+1)^+$.

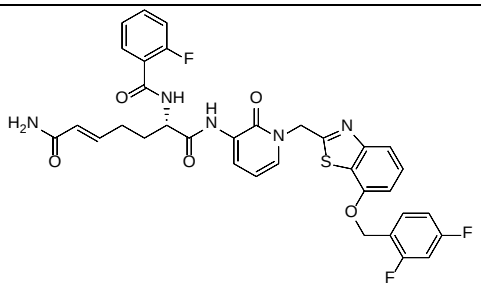
[00757] A una solución de ácido oxazol-2-carboxílico (18 mg, 160 μmoles) en DMF (2 mL) se le añadieron HATU (81 mg, 213 μmoles), DIPEA (41 mg, 320 μmoles) y (S,E)-6-amino-N7-(1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)benzo[d]tiazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1,N1-dimetilhept-2-enodiamida (62 mg, 106 μmoles) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 30 ºC durante 2 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar (S,E)-N7-(1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)benzo[d]tiazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1,N1-dimetil-6-(oxazol-2-carboxamido)hept-2-enodiamida (**Compuesto 367**) (39 mg) en forma de un sólido de color verde claro. LCMS m/z 677,1 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,51 (s, 1H), 9,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,26 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,68-7,57 (m, 3H), 7,52-7,43 (m, 2H), 7,37-7,27 (m, 1H), 7,30-7,12 (m, 2H), 6,66-6,59 (m, 1H), 6,39-6,36 (m, 2H), 5,59 (s, 2H), 5,31 (s, 2H), 4,72-4,64 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,35-2,16 (m, 2H), 2,06-1,91 (m, 2H).

[00758] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 52** utilizando los intermedios apropiados.

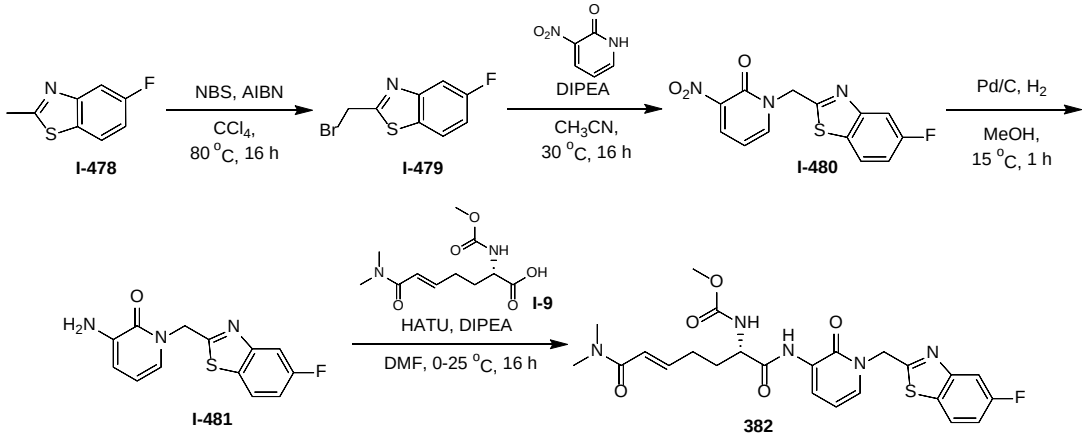
Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
368		LCMS m/z 728,2 $(M+1)^+$

369		LCMS m/z 704,2 $(M+1)^+$
370		LCMS m/z 612,2 $(M+1)^+$
371		LCMS m/z 640,2 $(M+1)^+$
372		LCMS m/z 654,2 $(M+1)^+$.
373		LCMS m/z 550,1 $(M+1)^+$
374		LCMS m/z 578,2 $(M+1)^+$

375		LCMS m/z 586,2 $(M+1)^+$.
376		LCMS m/z 614,1 $(M+1)^+$
377		LCMS m/z 596,2 $(M+1)^+$.
378		LCMS m/z 568,1 $(M+H)^+$
379		LCMS m/z 654,2 $(M+1)^+$
380		LCMS m/z 626,2 $(M+1)^+$

381		LCMS m/z 676,1 $(M+1)^+$

Ejemplo 53:



[00759] Una mezcla de 5-fluoro-2-metilbenzo[d]tiazol (1 g, 5,98 mmoles), NBS (958 mg, 5,38 mmoles), AIBN (250 mg, 1,52 mmoles) en CCl_4 (25 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y a continuación la mezcla se agitó a 80 ºC durante 16 h bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y TLC prep para proporcionar 2-(bromometil)-5-fluorobenzo[d]tiazol (**I-479**) (0,24 g,0, 917 mmoles, 15% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83-7,79 (m, 1H), 7,70 (dd, *J* = 9,2, 2,0 Hz, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 4,79 (s, 2H).

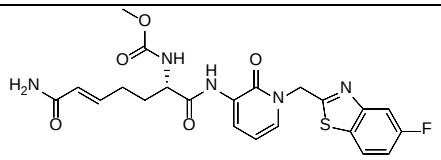
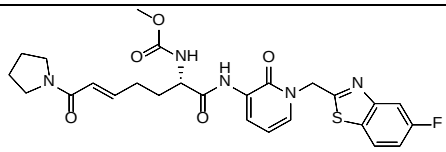
[00760] A una solución de 2-(bromometil)-5-fluorobenzo[d]tiazol (240 mg, 0,917 mmoles) y 3-nitro-1H-piridin-2-ona (193 mg, 1,38 mmoles) en CH_3CN (5 mL) se le añadió DIPEA (237 mg, 1,83 mmoles). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 16 horas. La reacción se concentró a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 1-((5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)metil)-3-nitropiridin-2(1H)-ona (**I-480**) (240 mg) en forma de un sólido de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) *δ* 8,38 (dd, *J* = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J* = 6,8, 1,6 Hz, 1H), 7,83-7,79 (m, 1H), 7,67 (dd, *J* = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 6,40 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,59 (s, 2H).

[00761] A una solución de 1-((5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)metil)-3-nitropiridin-2(1H)-ona (240 mg, 0,786 mmoles) en MeOH (50 mL) se le añadió Pd/C húmedo (100 mg, 10% de pureza). La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con H_2 3 veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (1,03 bar) a 15 ºC durante 0,5 h. La suspensión resultante se filtró y el producto filtrado se concentró a

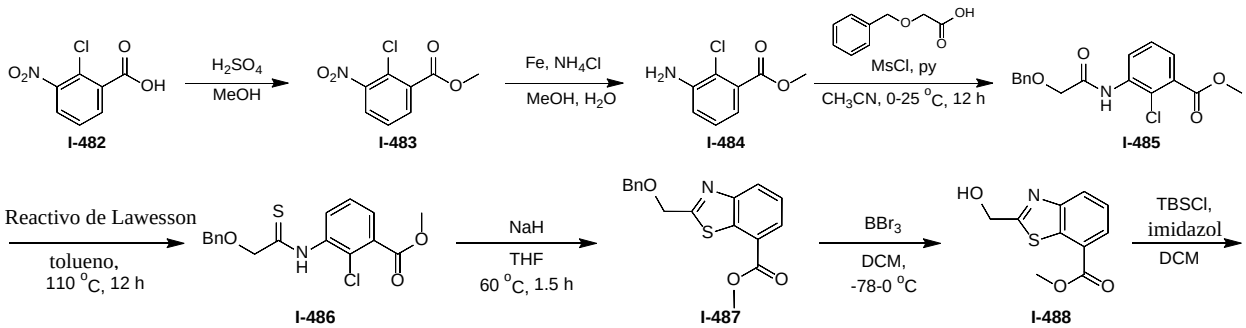
vacío para proporcionar 3-amino-1-((5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)metil)piridin-2(1H)-ona (**I-481**) (160 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 276,0 $(M+1)^+$.

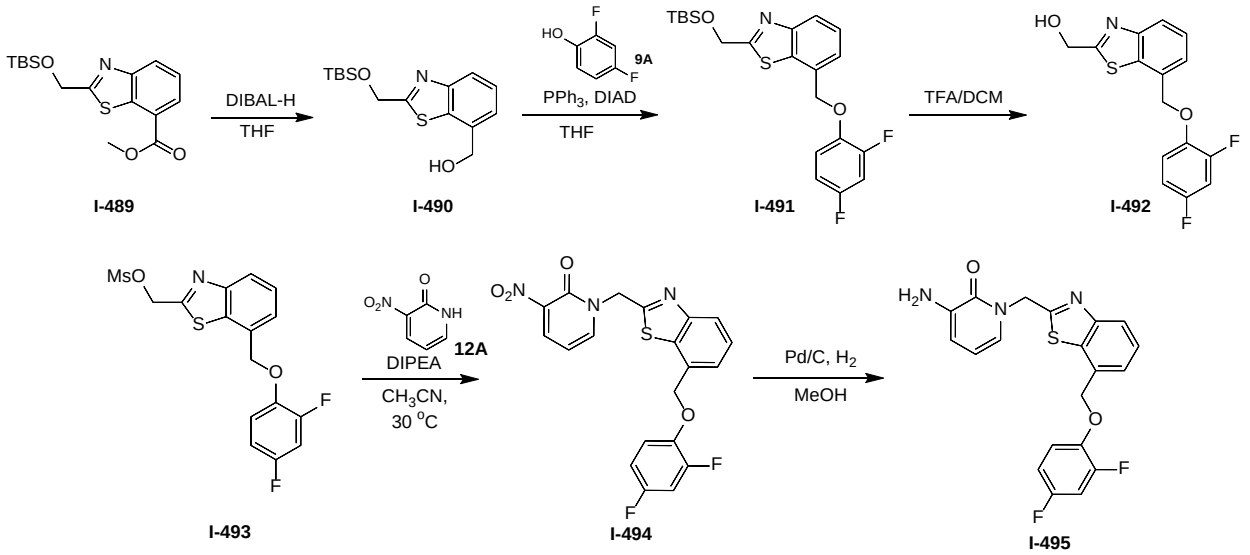
[00762] A una solución de 3-amino-1-((5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)metil)piridin-2(1H)-ona (100 mg, 0,363 mmoles) y ácido (S,E)-7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enoico (113 mg, 0,436 mmoles) en DMF (5 mL) se le añadieron HATU (276 mg, 0,726 mmoles) y DIPEA (141 mg, 1,09 mmoles) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar (7-(dimetilamino)-1-((1-((5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de (S,E)-metilo (**Compuesto 382**) (133,8 mg, 70% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 516,1 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,34 (s, 1H), 8,28 (dd, J = 7,2, 1,2 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 8,8, 5,2 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 9,6, 2,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 7,38-7,33 (m, 1H), 6,67-6,52 (m, 1H), 6,45-6,30 (m, 2H), 5,69-5,54 (m, 2H), 4,26-4,15 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,30-2,10 (m, 2H), 1,94-1,61 (m, 2H).

[00763] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para el **Ejemplo 53** utilizando los reactivos apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
383		LCMS m/z 488,1 $(M+1)^+$
384		LCMS m/z 542,1 $(M+1)^+$

La síntesis del intermedio I-495:





[00764] A una solución de ácido 2-cloro-3-nitrobenzoico (25,0 g, 124 mmoles) en MeOH (200 mL) se le añadió H_2SO_4 (9,20 g, 93,8 mmoles). La mezcla se agitó a 60 ºC durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con $NaHCO_3$ saturado (150 mL). La fase orgánica se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante MPLC para proporcionar 2-cloro-3-nitrobenzoato de metilo (**I-483**) (25,0 g) en forma de un sólido de color blanco.

[00765] A una solución de 2-cloro-3-nitrobenzoato de metilo (23,0 g, 107 mmoles) en MeOH (100 mL) y H_2O (20 mL) se le añadieron Fe (29,8 g, 533 mmoles) y NH_4Cl (45,7 g, 853 mmoles). La mezcla se agitó a 80 ºC durante 2 horas. La mezcla se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar 3-amino-2- clorobenzoato de metilo (**I-484**) (19,0 g) en forma de un aceite de color amarillo.

[00766] A una solución de ácido 2-benciloxiacético (18,7 g, 113 mmoles) y 3-amino-2-clorobenzoato de metilo (19,0 g, 102 mmoles) en CH_3CN (100 mL) se le añadieron piridina (32,4 g, 409 mmoles) y MsCl (18,4 g, 161 mmoles). La mezcla se agitó a 15 ºC durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar 3-(2-(benciloxi)acetamido)-2-clorobenzoato de metilo (**I-485**) (30,0 g) en forma de un aceite de color amarillo.

[00767] A una solución de 3-(2-(benciloxi)acetamido)-2-clorobenzoato de metilo (2,00 g, 5,99 mmoles) en tolueno (20 mL) se le añadió reactivo de Lawesson (2,42 g, 5,99 mmoles). La mezcla se agitó a 110 ºC durante 12 horas. La mezcla se concentró a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar 3-(2-(benciloxi)etanotioamido)-2-clorobenzoato de metilo (**I-486**) en forma de un sólido de color amarillo.

[00768] A una solución de 3-[(2-benciloxietanotioil)amino]-2-cloro-benzoato de metilo (7,5 g, 21,4 mmoles) en THF (30 mL) se le añadió NaH (1,1 g, 27,5 mmoles, 60% de pureza) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 60 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se sofocó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (120 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 2-((benciloxi)metil)benzo[d]tiazol-7-carboxilato de metilo (**I-487**) (2,5 g) en forma de un sólido de color amarillo.

[00769] A una solución de 2-((benciloxi)metil)benzo[d]tiazolo-7-carboxilato de metilo (3,5 g, 11,1 mmoles) en DCM (20 mL) se le añadió BBr_3 (5,6 g, 22,3 mmoles). La mezcla se agitó a -70 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se sofocó con agua (100 mL) seguido de $NaHCO_3$ saturado (80 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 2-(hidroximetil)-1,3-benzotiazolo-7-carboxilato de metilo (**I-488**) (2,0 g) en forma de un sólido de color amarillo.

[00770] A una mezcla de 2-(hidroximetil)-1,3-benzotiazolo-7-carboxilato de metilo (2,0 g, 8,9 mmoles) en DCM (30 mL) se le añadieron imidazol (731 mg, 10,7 mmoles) y TBS-Cl (1,6 g, 10,7 mmoles). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se sofocó con agua (100 mL) y se extrajo con DCM (100 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)benzo[d]tiazolo-7-carboxilato de metilo (**I-489**) (2,4 g) en forma de un aceite de color amarillo.

[00771] A una solución de 2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)benzo[d]tiazolo-7-carboxilato de metilo (1,0 g, 2,9 mmoles) en THF (3,0 mL) se le añadió DIBAL-H (1 M, 5,9 mL) a -70 ºC. La mezcla se agitó a 20 ºC durante 0,5 h. La mezcla de reacción se sofocó con NH4Cl saturado (80 mL) y tartrato de sodio y potasio tetrahidratado (80 mL). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 0,5 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (100 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar (2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)benzo[d]tiazol-7-il)metanol (**I-490**) (500 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

[00772] A una solución de (2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)benzo[d]tiazol-7-il)metanol (400 mg, 1,3 mmoles) y 2,4-difluorofenol (201 mg, 1,6 mmoles) en THF (10 mL) se le añadió

PPh_3 (406 mg, 1,6 mmoles) a 0 ºC seguido de DIAD (313 mg, 1,6 mmoles). La mezcla se agitó a 0-20 ºC durante 1 h. La solución resultante se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-((2,4-difluorofenoxi)metil)benzo[d]tiazol (**I-491**) (400 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

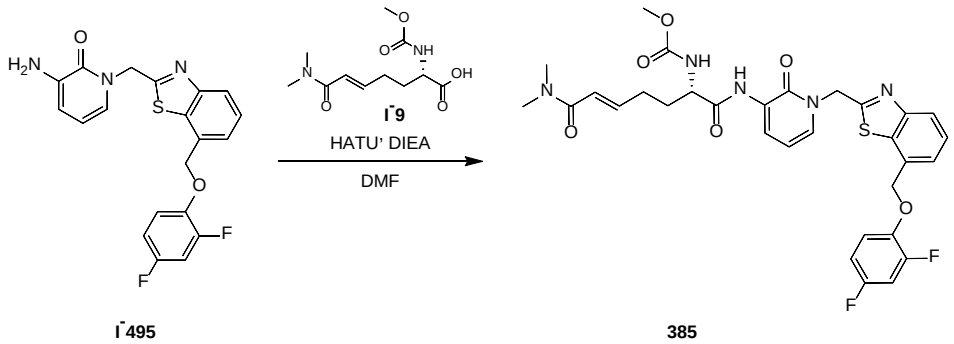
[00773] A una solución de 2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-((2,4-difluorofenoxi) metil)benzo[d]tiazol (440 mg, 1,0 mmoles) en DCM (2,0 mL) se le añadió TFA (3,0 mL). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 10 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar (7-((2,4-difluorofenoxi)metil)benzo[d]tiazol-2-il)metanol (**I-492**) (319 mg) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 308,0 $(M+1)^+$.

[00774] A una mezcla de (7-((2,4-difluorofenoxi)metil)benzo[d]tiazol-2-il)metanol (340 mg, 1,1 mmoles) en DCM (10,0 mL) se le añadieron MsCl (253 mg, 2,2 mmoles) y DIPEA (286 mg, 2,2 mmoles) en una porción a 0 ºC bajo atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 0-30 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (80 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar metanosulfonato de (7-((2,4-difluorofenoxi)metil)benzo[d]tiazol-2-il)metilo (**I-493**) (420 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

[00775] A una mezcla de metanosulfonato de (7-((2,4-difluorofenoxi)metil)benzo[d]tiazol-2-il)metilo (100 mg, 306 μmoles) y 3-nitro-1H-piridin-2-ona (64 mg, 460 μmoles) en DMF (1,0 mL) se le añadió DIPEA (79 mg, 614 μmoles) en una porción a 30 ºC. La mezcla se agitó a 70 ºC durante 10 h. La mezcla de reacción se sofocó con la adición de agua (80 mL) y se extrajo con acetato de etilo (80 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. para proporcionar 1-((7-((2,4-difluorofenoxi)metil) benzo[d]tiazol-2-il)metil)-3-nitropiridin-2(1H)-ona (**I-494**) (120 mg, 271 μmoles) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 430,0 $(M+1)^+$.

[00776] A una solución de 1-((7-((2,4-difluorofenoxi)metil)benzo[d]tiazol-2-il)metil)-3-nitropiridin-2(1H)-ona (80 mg, 186 μmoles) en MeOH (10 mL) se le añadió Pd/C (30 mg, 10% de humedad). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 1 h bajo atmósfera de H_2 (1,03 bar). Después de la filtración, el producto filtrado se concentró para proporcionar 3-amino-1-[[7-[(2,4-difluorofenoxi)metil]-1,3-benzotiazol-2-il] metil]piridin-2-ona (**I-495**) (70 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 400,0 $(M+1)^+$.

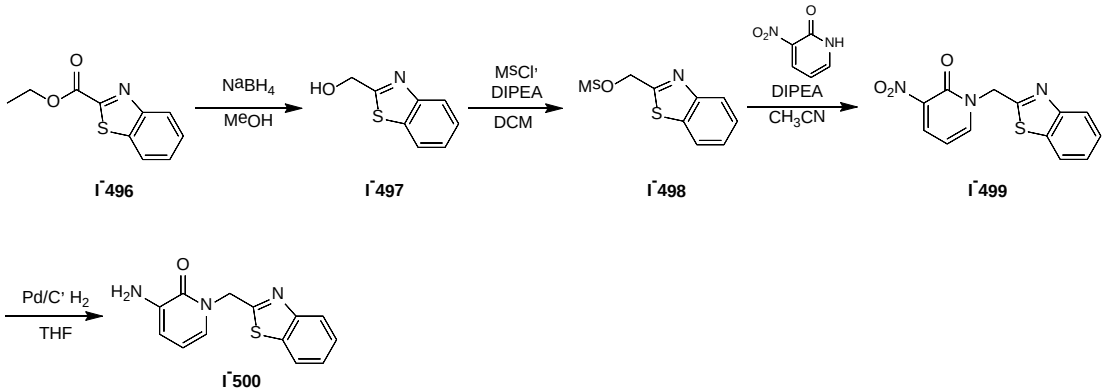
Ejemplo 54:



I-495 385

[00777] A una solución de 3-amino-1-((7-((2,4-difluorofenoxi)metil)benzo[d]tiazol-2-il)metil)piridin-2(1H)-ona (70 mg, 175 μmoles) y ácido (S,E)-7-(dimetilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enoico (68 mg, 263 μmoles) en DMF (1,0 mL) se le añadieron HATU (100 mg, 263 μmoles) y DIPEA (68 mg, 525 μmoles). La mezcla se agitó a 0-20 ºC durante 10 h. El producto filtrado se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar (S,E)-metilo (1-((1-((7-((2,4-difluorofenoxi)metil)benzo[d]tiazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo (**Compuesto 385**) (35 mg, 53 μmoles) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 640,2 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,34 (s, 1H), 8,28 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 6,8, 2,4 Hz, 1H), 7,76-7,71 (m, 1H), 7,65 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,59-7,51 (m, 2H), 7,35-7,25 (m, 2H), 7,04-6,96 (m, 1H), 6,69-6,56 (m, 1H), 6,43-6,31 (m, 2H), 5,70-5,57 (m, 2H), 5,43 (s, 2H), 4,26-4,15 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,30-2,16 (m, 2H), 1,91-1,83 (m, 1H), 1,76-1,65 (m, 1H).

La síntesis del intermedio I-500:



I-496 I-497 I-498 I-499 I-500

[00778] A una solución de benzo[d]tiazolo-2-carboxilato de etilo (2,5 g, 12,1 mmoles) en MeOH (10 mL) se le añadió $NaBH_4$ (1,0 g, 26,5 mmoles). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 2 h. La mezcla se concentró para proporcionar un residuo. El pH de el residuo se ajustó a 4~5 con HCl (1M) y el resultante se extrajo con EtOAc (20 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se concentraron para proporcionar un residuo. El residuo se

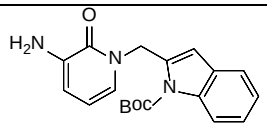
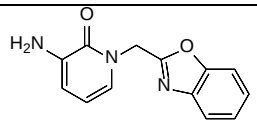
purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar benzo[d]tiazol-2-ilmetanol (**I-497**) (2,0 g) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 166,0$(M+1)^+$.

[00779] A una solución de benzo[d]tiazol-2-ilmetanol (2,0 g, 12,1 mmoles) en DCM (20 mL) se le añadieron DIPEA (3,91 g, 30,3 mmoles) y MsCl (2,77 g, 24,2 mmoles) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 20 ºC durante 12 h. La solución resultante se vertió en agua (30 mL) y se extrajo con DCM (30 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar metanosulfonato de benzo[d]tiazol-2-ilmetilo (**I-498**) (3,0 g) en forma de un aceite de color pardo. LCMS m/z 244 $(M+1)^+$.

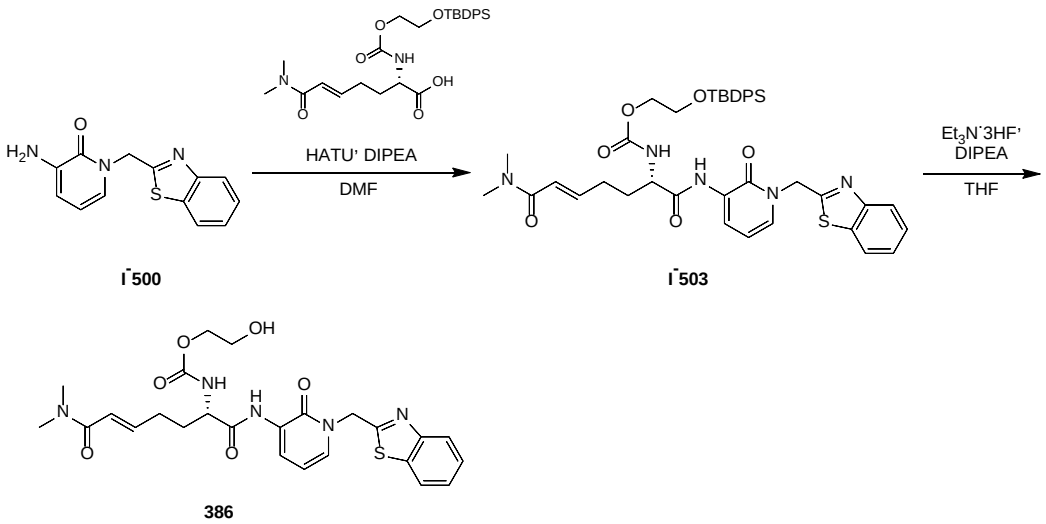
[00780] A una solución de metanosulfonato de benzo[d]tiazol-2-ilmetilo (3,0 g, 12,3 mmoles) y 3-nitropiridin-2(1H)-ona (2,25 g, 16,0 mmoles) en CH_3CN (20 mL) se le añadió DIPEA (4,78 g, 37,0 mmoles). La mezcla se agitó a 30 ºC durante 12 h. La mezcla se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 1-(benzo[d]tiazol-2-ilmetil)-3-nitropiridin-2(1H)-ona (**I-499**) (2,0 g) en forma de un sólido de color pardo. LCMS m/z 287,9 $(M+1)^+$.

[00781] A una solución de 1-(benzo[d]tiazol-2-ilmetil)-3-nitropiridin-2(1H)-ona (2,0 g, 6,96 mmoles) en MeOH (30 mL) se le añadió Pd/C (10%, 300 mg) bajo atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 3 veces. La mezcla se agitó bajo una atmósfera de H_2 (1,03 bar) a 20 ºC durante 0,5 h. La suspensión resultante se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar 3-amino-1-(benzo[d]tiazol-2-ilmetil)piridin-2(1H)-ona (**I-500**) (300 mg) en forma de un sólido de color pardo. LCMS m/z 258,1 $(M+1)^+$.

[00782] Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis de **I-500** utilizando los reactivos apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
I-501		LCMS m/z 340,1 $(M+1)^+$
I-502		LCMS m/z 242,1 $(M+1)^+$

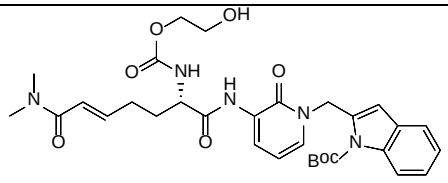
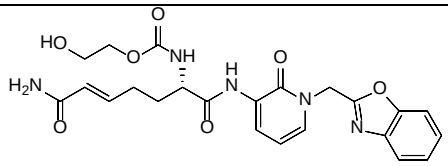
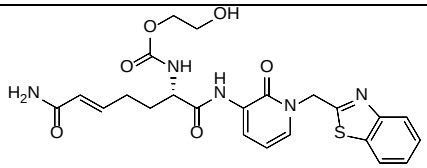
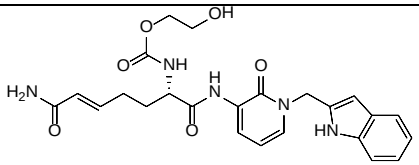
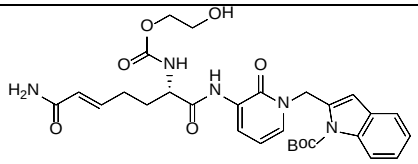
Ejemplo 55:



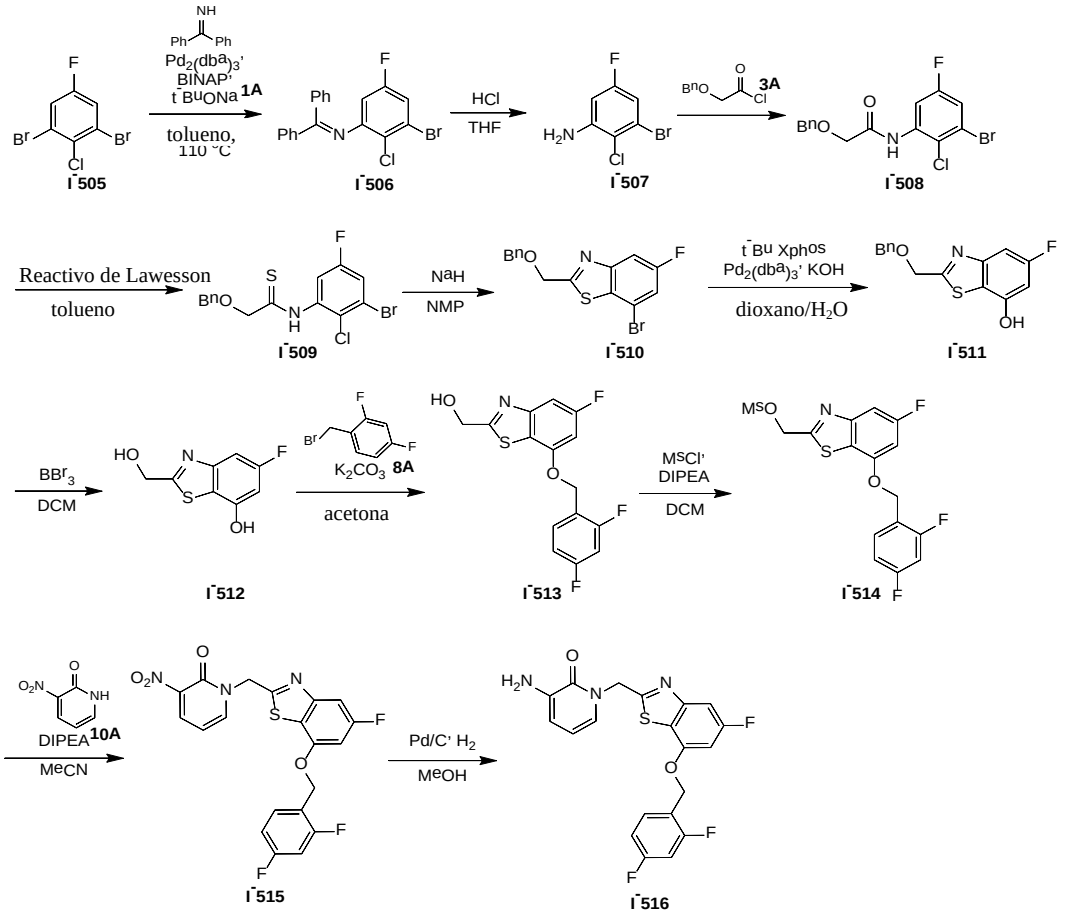
[00783] A una solución de 3-amino-1-(benzo[d]tiazol-2-ilmetil)piridin-2(1H)-ona (65 mg, 253 μmoles) y ácido (S,E)-10-(5-(dimetilamino)-5-oxopent-3-en-1-il)-2,2-dimetil-8-oxo-3,3-difenil-4,7-dioxa-9-aza-3-silaundecan-11-oico (133 mg, 253 μmoles) en DMF (0,5 mL) se le añadieron HATU (144 mg, 379 μmoles) y DIPEA (97,9 mg, 759 μmoles) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La solución resultante se diluyó con EtOAc (30 mL) y se lavó con salmuera (10 mL × 4). La fase orgánica se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. para proporcionar (1-((1-(benzo[d]tiazol-2-ilmetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de (S,E)-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)etilo (**I-503**) (90 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 766,3 $(M+1)^+$.

[00784] A una solución de (1-((1-(benzo[d]tiazol-2-ilmetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de (S,E)-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)etilo (85 mg, 111 μmoles) en THF (5 mL) se le añadieron $Et_3N.3HF$ (107 mg, 666 μmoles) y Et_3N (28 mg, 277 μmoles). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla (combinada con otro lote de 5 mg) se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar (1-((1-(benzo[d]tiazol-2-ilmetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(dimetilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de (S,E)-2-hidroxietilo (**Compuesto 386**) (28,4 mg, 48% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 528,0 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,34 (s, 1H), 8,28 (dd, J = 7,6, 1,6Hz, 1H), 8,06 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 6,8, 1,6 Hz, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,45-7,42 (m, 1H), 6,65-6,58 (m, 1H), 6,41-6,36 (m, 2H), 5,67-5,58 (m, 2H), 4,76-4,74 (m, 1H), 4,23-4,18 (m, 1H), 4,03-3,93 (m, 2H), 3,56-3,54 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,83 (m, 3H), 2,33-2,19 (m, 2H), 1,88-1,68 (m, 2H).

[00785] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 55** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
387		LCMS m/z 610,1 $(M+1)^+$
388		LCMS m/z 484,1$(M+1)^+$
389		LCMS m/z 500,1 $(M+1)^+$
390		LCMS m/z 482,3 $(M+1)^+$
391		LCMS m/z 582,3 $(M+1)^+$

La síntesis del intermedio I-516:



[00786] A una solución de 1,3-dibromo-2-cloro-5-fluoro-benceno (20 g, 69,4 mmoles) y difenilmetanimina (11,3 g, 62,4 mmoles, 10,5 mL) en tolueno (200 mL) se le añadieron t-BuONa (13 g, 135 mmoles), $Pd_2(dba)_3$ (3,18 g, 3,47 mmoles) y BINAP (3,46 g, 5,55 mmoles). La mezcla se agitó a 100 ºC durante 2 horas. La suspensión resultante se filtró y el producto filtrado se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 3-bromo-2-cloro-N-(difenilmetileno)-5-fluoroanilina (**I-506**) (10 g, 13,9 mmoles) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 389,9 $(M+1)^+$.

[00787] A una solución de 3-bromo-2-cloro-N-(difenilmetileno)-5-fluoroanilina (10 g, 13,9 mmoles) en THF (100 mL) se le añadió HCl (3 M, 20 mL). La mezcla se agitó a 30 ºC durante 1 hora. Se añadió Na_2CO_3 saturado para ajustar a pH~8. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (100 mL × 2), se lavó con salmuera (100 mL), se seco sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 3-bromo-2-cloro-5-fluoroanilina (**I-507**) (7,6 g) en forma de un aceite de color amarillo.

[00788] A una solución de ácido 2-benciloxiacético (2,9 g, 17,5 mmoles, 2,5 mL), 3-bromo-2-cloro-5-fluoroanilina (7,60 g, 14,6 mmoles) y piridina (5,88 g, 74,3 mmoles, 6 mL) en MeCN (50 mL) se le añadió MsCl (2 g, 17,5 mmoles, 1,35 mL) a 0-10 ºC. La mezcla se agitó a 30 ºC

durante 12 horas. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con HCl (30 mL × 2, 1M) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 2-(benciloxi)-N-(3-bromo-2-cloro-5-fluorofenil)acetamida (**I-508**) (4,5 g, 66,4% de rendimiento) en forma de un sólido incoloro.

[00789] A una solución de 2-(benciloxi)-N-(3-bromo-2-cloro-5-fluorofenil)acetamida (1g, 2,68 mmoles) en Tol. (10 mL) se le añadió reactivo de Lawesson (976 mg, 2,41 mmoles). La mezcla se agitó a 110 ºC durante 12 horas. La solución resultante se concentró a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar 2-(benciloxi)-N-(3-bromo-2-cloro-5-fluorofenil)etanotioamida (**I-509**) (670 mg) en forma de un sólido de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,63 (br s, 1H), 9,10 (dd, J = 10,8, 3,2 Hz, 1H), 7,44-7,34 (m, 5H), 7,31 (dd, J = 7,2, 2,8 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,50 (s, 2H).

[00790] A una mezcla de 2-(benciloxi)-N-(3-bromo-2-cloro-5-fluorofenil)etanotioamida (7,2 g, 18,5 mmoles) en NMP (60 mL) se le añadió NaH (963 mg, 24,1 mmoles, 60% de pureza). La mezcla se agitó a 130 ºC durante 3 horas bajo atmósfera de N_2. La mezcla se sofocó con agua (60 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL × 3), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar 2-((benciloxi) metil)-7-bromo-5-fluorobenzo[d]tiazol (**I-510**) (2,9 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,63 (dd, J = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 7,45-7,33 (m, 6H), 4,92 (s, 2H), 4,75 (s, 2H).

[00791] A una mezcla de 2-((benciloxi)metil)-7-bromo-5-fluorobenzo[d]tiazol (2,3 g, 6,53 mmoles) en dioxano (10 mL) y H_2O (10 mL) se le añadieron di-terc-butil-[2-(2,4,6-triisopropilfenil)fenil]fosfano (111 mg, 0,261 mmoles), $Pd_2(dba)_3$ (120 mg, 0,131 mmoles) y KOH (1,1 g, 19,6 mmoles). La mezcla se agitó a 100 ºC durante 12 h bajo atmósfera de N_2. La mezcla se diluyó con HCl (5 mL, 2M) y H_2O (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar 2-((benciloxi)metil)-5-fluorobenzo[d]tiazol-7-ol (**I-511**) (730 mg) en forma de un sólido de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,50-7,26 (m, 5H), 7,14 (dd, J = 9,2, 2,0 Hz, 1H), 6,69-6,54 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,72 (s, 2H).

[00792] A una mezcla de 2-((benciloxi)metil)-5-fluorobenzo[d]tiazol-7-ol (730 mg, 2,52 mmoles) en DCM (10 mL) se le añadió BBr_3 (2,21 g, 8,82 mmoles, 0,850 mL) a -65 ºC. La mezcla se agitó a -65 ºC durante 3 h bajo atmósfera de N_2. La mezcla se sofocó con $NaHCO_3$ saturado (20 mL) y se agitó durante 30 min. La mezcla se lavó con DCM (20 mL) y se extrajo

con una solución de acetato de etilo y isopropanol (20 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar 5-fluoro-2-(hidroximetil) benzo[d]tiazol-7-ol (**I-512**) (380 mg) en forma de un sólido de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,11 (dd, J = 9,6, 2,4 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 10,8, 2,4 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H).

[00793] A una solución de 5-fluoro-2-(hidroximetil)benzo[d]tiazol-7-ol (356 mg, 1,72 mmoles) en acetona (10 mL) se le añadió K_2CO_3 (527 mg, 3,82 mmoles). La mezcla se agitó a 55 ºC durante 1 h bajo atmósfera de N_2. La mezcla se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar (7-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)metanol (**I-513**) (430 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,65-7,52 (m, 1H), 7,27 (dd, J = 9,2, 2,0 Hz, 1H), 7,11-6,90 (m, 3H), 5,32 (s, 2H), 4,92 (s, 2H).

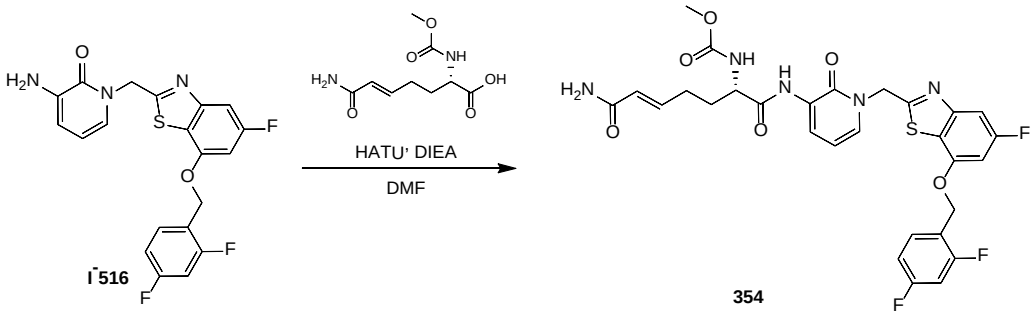
[00794] A una mezcla de (7-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)metanol (430 mg, 1,32 mmoles) y DIEA (341 mg, 2,64 mmoles, 0,461 mL) en DCM (10 mL) se le añadió MsCl (302 mg, 2,64 mmoles, 0,204 mL) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 15 ºC durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con DCM (20 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar metanosulfonato de (7-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il) metilo (**I-514**) (532 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

[00795] A una mezcla de metanosulfonato de (7-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)metilo (532 mg, 1,32 mmoles) y 3-nitropiridin-2(1H)-ona (277 mg, 1,98 mmoles) en CH_3CN (10 mL) se le añadió DIEA (341 mg, 2,64 mmoles, 0,461 mL). La mezcla se agitó a 30 ºC durante 12 h. La mezcla se filtró, la torta del filtro se lavó con acetato de etilo (10 mL × 2) y se concentró a vacío para proporcionar 1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)metil)-3-nitropiridin-2(1H)-ona (**I-515**) (320 mg) en forma de un sólido de color gris. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 6,4, 2,0 Hz, 1H), 7,73-7,62 (m, 1H), 7,49 (dd, J = 9,6, 2,0 Hz, 1H), 7,39-7,23 (m, 2H), 7,21-7,12 (m, 1H), 6,61-6,53 (m, 1H), 5,68 (s, 2H), 5,35 (s, 2H).

[00796] A una mezcla de 1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il) metil)-3-nitropiridin-2(1H)-ona (320 mg, 0,715 mmoles) en MeOH (10 mL) se le añadió Pd/C (160 mg, 10% de pureza). La mezcla se agitó a 30 ºC durante 1 h bajo atmósfera de H_2 (1,03 bar). La suspensión resultante se filtró, el producto filtrado se concentró a vacío para proporcionar 3-amino-1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)metil)piridin-2(1H)-ona (**I-**

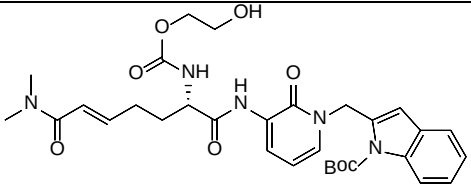
516) (290 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,70-7,59 (m, 1H), 7,48 (dd, *J* = 9,6, 2,0 Hz, 1H), 7,37-7,28 (m, 1H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,19-7,11 (m, 1H), 7,09-7,03 (m, 1H), 6,52-6,45 (m, 1H), 6,13 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,33 (s, 2H), 5,22-5,12 (m, 1H).

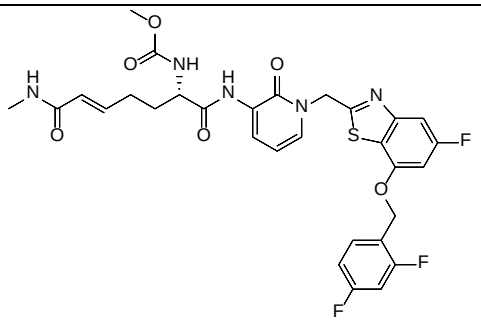
Ejemplo 56:



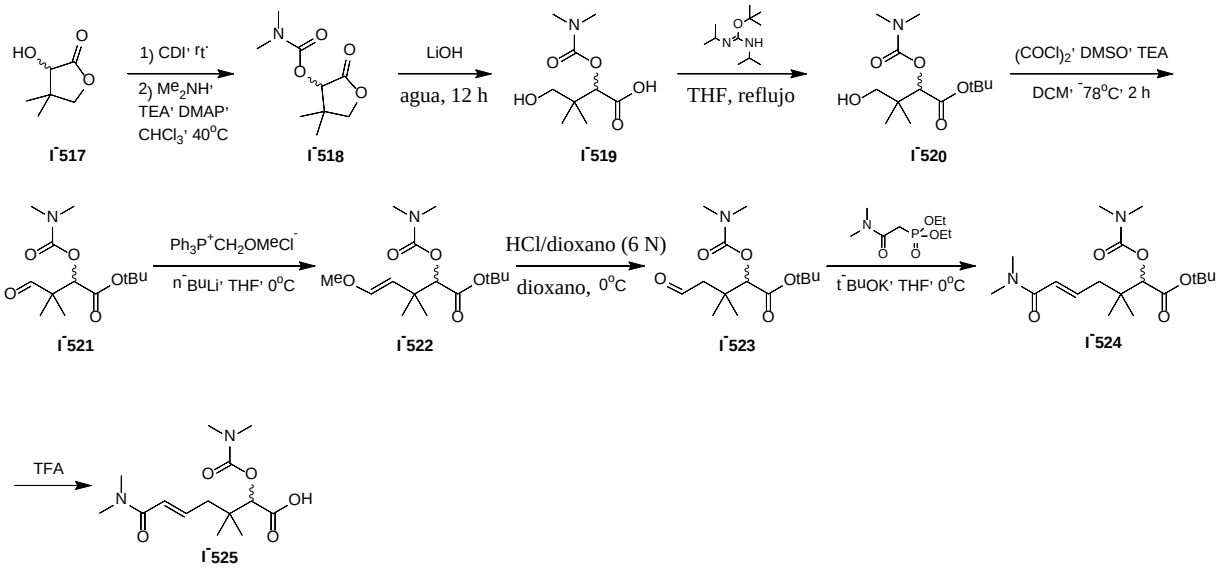
[00797] A una solución de 3-amino-1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluorobenzo[d] tiazol-2-il)metil)piridin-2(1H)-ona (180 mg, 0,431 mmoles) y ácido (S,E)-7-amino-2-((metoxicarbonil)amino)-7-oxohept-5-enoico (199 mg, 0,862 mmoles) en DMF (2 mL) se le añadieron HATU (394 mg, 1,03 mmoles) y DIEA (334 mg, 2,59 mmoles, 0,452 mL) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 30 ºC durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 mL × 3), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar (7-amino-1-((1-((7-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de (S,E)-metilo (**Compuesto 354**) (54,7 mg, 20% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación mediante cromatografía de gel de sílice y HPLC prep. LCMS m/z 630,2 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,34 (s, 1H), 8,26 (dd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,80-7,58 (m, 3H), 7,49 (dd, *J* = 9,6, 2,4 Hz, 1H), 7,42-7,22 (m, 3H), 7,19-7,11 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,66-6,51 (m, 1H), 6,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,90-5,78 (m, 1H), 5,65-5,51 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 4,28-4,11 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,23-2,09 (m, 2H), 1,91-1,76 (m, 1H), 1,75-1,58 (m, 1H).

[00798] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 56** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
355		LCMS m/z 658,2 $(M+1)^+$

356		LCMS m/z 644,2 $(M+1)^+$

La síntesis del intermedio I-525:



[00799] Una mezcla de 3-hidroxi-4,4-dimetil-tetrahidrofuran-2-ona (25 g, 192,10 mmoles), CDI (37,38 g, 230,52 mmoles) en $CHCl_3$ (250 mL) se agitó a 20°C durante 1,5 h, a continuación se añadieron N-metilmetanamina (23,50 g, 288,15 mmoles, 26,40 mL, HCl) y TEA (58,32 g, 576,30 mmoles, 80,21 mL) y DMAP (2,35 g, 19,21 mmoles) y a continuación la mezcla se agitó a 40°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con una solución sat. de NH4Cl 500 mL. La fase orgánica ($CHCl_3$) se recogió y se lavó con salmuera (200 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro mientras la fase acuosa se extrajo con EtOAc 200 mL (100 mL × 2). La fase orgánica combinada (EtOAc) se lavó con salmuera (100 mL), a continuación se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar N,N-dimetilcarbamato de (4,4-dimetil-2-oxo-tetrahidrofuran-3-il) (**I-518**) (86,4 g) en forma de un sólido de color blanco.

[00800] Una mezcla de N,N-dimetilcarbamato de (4,4-dimetil-2-oxo-tetrahidrofuran-3-il) (86,4 g, 429,38 mmoles), $LiOH.H_2O$ (36,04 g, 858,76 mmoles) en agua (500 mL) se agitó a 20°C durante 12 h. La mezcla de reacción se lavó con DCM 400 mL (200 mL × 2). La fase acuosa se ajustó a pH~1 mediante una solución de HCl 12 N y se extrajo con EtOAc 1000 mL (200 mL × 5). La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 2-

(dimetilcarbamoiloxi)-4-hidroxi-3,3-dimetil-butanoico (**I-519**) (50 g) en forma de un aceite de color amarillo claro.

[00801] A una solución de ácido 2-(dimetilcarbamoiloxi)-4-hidroxi-3,3-dimetil-butanoico (20 g, 91,23 mmoles) en THF (200 mL) se le añadió 2-terc-butil-1,3-diisopropil-isourea (49,34 g, 246,31 mmoles). La mezcla se agitó a 60°C durante 3 h bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 2-(dimetilcarbamoiloxi)-4-hidroxi-3,3-dimetil-butanoato de terc-butilo (**I-520**) (10 g, 40% de rendimiento) en forma de un líquido de color amarillo claro.

[00802] Una solución de $(COCl)_2$ (10,60 g, 83,53 mmoles, 7,31 mL) se añadió gota a gota a una solución de DMSO (13,05 g, 167,07 mmoles, 13,05 mL) en DCM seco (100 mL) bajo una atmósfera de argón a -65°C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. A continuación se añadió gota a gota 2-(dimetilcarbamoiloxi)-4-hidroxi-3,3-dimetil-butanoato de terc-butilo (10 g, 36,32 mmoles) en DCM (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a -65°C durante 30 min. Con posterioridad, se añadió gota a gota TEA (32,34 g, 319,60 mmoles, 44,49 mL) a la mezcla de reacción seguido de agitación durante 1 h a -65°C. La mezcla de reacción se diluyó con una solución sat. de NH_4Cl (200 mL) y se extrajo con DCM 100 mL (50 mL × 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 2-(dimetilcarbamoiloxi)-3,3-dimetil-4-oxo-butanoato de terc-butilo (**I-521**) (6,8 g, 69% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

[00803] A una mezcla de cloruro de metoximetil(trifenil)fosfonio; (12,79 g, 37,32 mmoles) en THF (35 mL) se le añadió n-BuLi (2,5 M, 12,44 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 h. Se añadió 2-(dimetilcarbamoiloxi)-3,3-dimetil-4-oxo-butanoato de terc-butilo (3,4 g, 12,44 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 h bajo atmósfera de N_2. La reacción se añadió a una solución sat. fría de NH4Cl (100 mL) y a continuación se extrajo con EtOAc (50 mL × 2). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar (E)-2-(dimetilcarbamoiloxi)-5-metoxi-3,3-dimetil-pent-4-enoato de y terc-butilo (Z)-2-(dimetilcarbamoiloxi)-5-metoxi-3,3-dimetil-pent-4-enoato de terc-butilo (**I-522**) (4,5 g) en forma de un aceite de color amarillo.

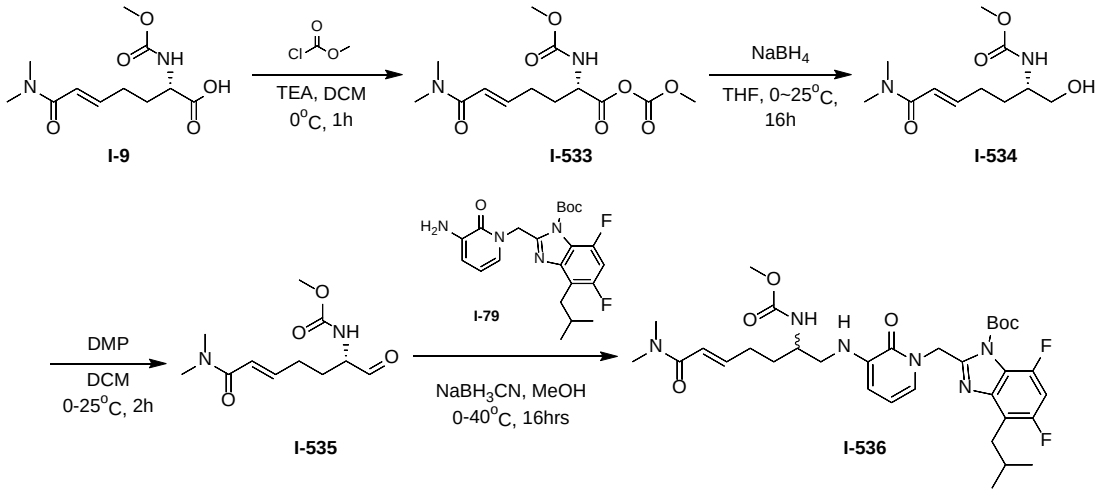
[00804] A una mezcla de (E)-2-(dimetilcarbamoiloxi)-5-metoxi-3,3-dimetil-pent-4-enoato de terc-butilo (1 g, 3,32 mmoles), (Z)-2-(dimetilcarbamoiloxi)-5-metoxi-3,3-dimetil-pent-4-enoato de terc-butilo (1,00 g, 3,32 mmoles) en (HCl/dioxano (10 mL,6M) y dioxano (2 mL)) se le

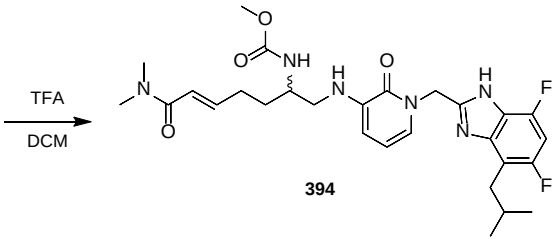
añadió agua (478,21 mg, 26,54 mmoles, 478,21 uL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. A la reacción se añadió una solución sat. fría de $NaHCO_3$ (10 mL) y a continuación se extrajo con EtOAc 10 mL (5 mL × 2). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 2-(dimetilcarbamoiloxi)-3,3-dimetil-5-oxo-pentanoato de terc-butilo (**I-523**) (0,35 g, 37% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

[00805] A una mezcla de 2-dietoxifosforil-N,N-dimetil-acetamida (466,06 mg, 2,09 mmoles) en THF (4 mL) se le añadió t-BuOK (234,30 mg, 2,09 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 h. Se añadió 2-(dimetilcarbamoiloxi)-3,3-dimetil-5-oxo-pentanoato de terc-butilo (0,3 g, 1,04 mmoles), y a continuación la mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h. La mezcla se agitó a 25°C durante 11 h. La mezcla de reacción se diluyó con una solución sat. de NH4Cl (20 mL) y se extrajo con EtOAc (6 mL × 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. y SFC para proporcionar (E)-7-(dimetilamino)-2-(dimetilcarbamoiloxi)-3,3-dimetil-7-oxo-hept-5-enoato de terc-butilo (**I-524**) (380 mg) en forma de una goma de color blanquecino.

[00806] A una solución de (E)-7-(dimetilamino)-2-(dimetilcarbamoiloxi)-3,3-dimetil-7-oxo-hept-5-enoato de terc-butilo (0,38 g, 1,07 mmoles) en DCM (3 mL) se le añadió TFA (3,65 g, 31,98 mmoles, 2,37 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (TFA) para proporcionar ácido (E)-7-(dimetilamino)-2-(dimetilcarbamoiloxi)-3,3-dimetil-7-oxo-hept-5-enoico (**I-525**) (0,14 g, 44% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

Ejemplo 58:





[00807] A una solución de ácido (E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoico (1 g, 3,87 mmoles, 1 eq) en DCM (10 mL) se le añadió TEA (1,18 g, 11,62 mmoles, 1,62 mL, 3 eq) y carbonohidrocloruro de metilo (548,83 mg, 5,81 mmoles, 449,86 uL, 1,5 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua (20 mL) y diclorometano (20 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoato de metoxicarbonilo (**I-533**) (910 mg) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional en forma de un aceite de color amarillo.

[00808] A una solución de (E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoato de metoxicarbonilo (910 mg, 2,88 mmoles, 1 eq) en THF (10 mL) se le añadió $NaBH_4$ (544,21 mg, 14,38 mmoles, 5 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre sat. NH_4Cl (20 mL) y acetato de etilo (20 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. para proporcionar N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-(hidroximetil)-6-oxo-hex-4-enil]carbamato (**I-534**) (220 mg, 31% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS: $[M+1]^+$ = 245,2,

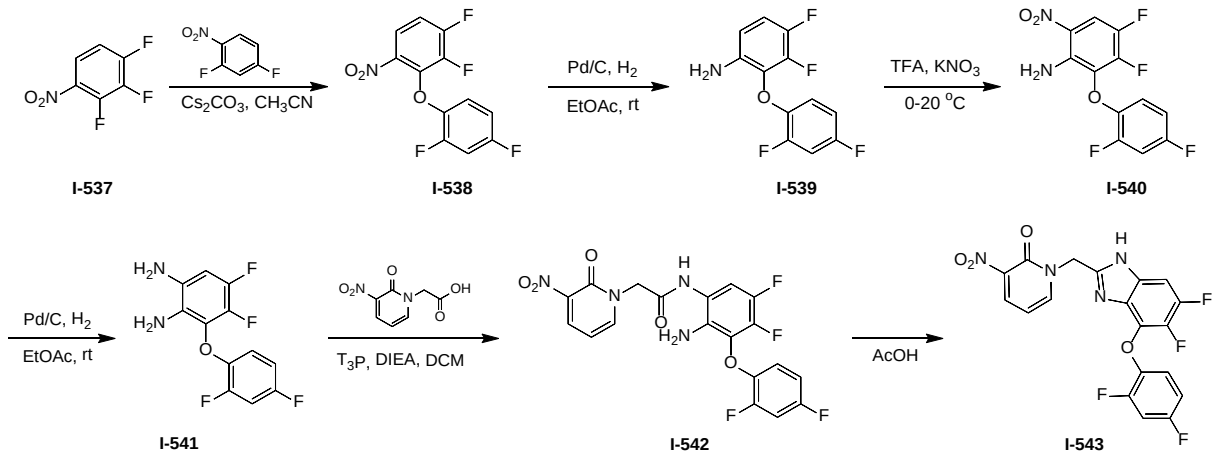
[00809] A una solución de N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-(hidroximetil)-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo (200 mg, 818,71 umoles, 1 eq) en DCM (2 mL) se le añadió DMP (208,35 mg, 491,23 umoles, 152,08 uL, 0,6 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 0,5 h a la misma temperatura. Se añadió DMP adicional (208,35 mg, 491,23 umoles, 152,08 uL, 0,6 eq) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se filtró y concentró a presión reducida para retirar el disolvente para proporcionar un aceite. El producto bruto N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-formil-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo (**I-535**) (200 mg) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional en forma de un aceite de color amarillo. LCMS: $[M+1]^+$ = 243,2

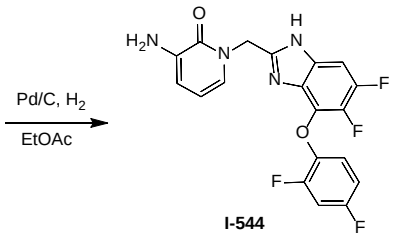
[00810] Una mezcla de N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-formil-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo (67,23 mg, 277,48 umoles), 2-[(3-amino-2-oxo-1-piridil)metil]-5,7-difluoro-4-isobutil-benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (0,08 g, 184,99 umoles), AcOH (5,55 mg, 92,49 umoles, 5,29 uL) en MeOH (2 mL) se agitó a 40 °C durante 1 hora, a continuación se añadió

$NaBH_3CN$ (23,25 mg, 369,97 umoles) a 20°C y a continuación la mezcla se agitó a 20 °C durante 11 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua 10 mL y a continuación se extrajo con EtOAc (8 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera 10 mL, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el producto filtrado se concentró para proporcionar el residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. y HPLC prep. para proporcionar 2-[[3-[[(E)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enil]amino]-2-oxo-1-piridil]metil]-5,7-difluoro-4-isobutil-benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (**I-536**) (38 mg, 27% de rendimiento) en forma de una goma de color pardo. LCMS m/z 659,4 $(M+1)^+$.

[00811] Una mezcla de 2-[[3-[[(E)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo- hept-5-enil]amino]-2-oxo-1-piridil]metil]-5,7-difluoro-4-isobutil-benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (35 mg, 45,16 umoles) en TFA (0,5 mL) y DCM (2 mL) se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en sat. $NaHCO_3$ (10 mL) y se extrajo con DCM (8 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar N-[(E)-1-[[[1-[(5,7-difluoro-4-isobutil-1H-benzimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]amino]metil]-6-(dimetilamino)-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo (**Compuesto 394**) (23,6 mg, 92% de rendimiento) en forma de un sólido de color verde. LCMS m/z 559,3 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,96 (br s, 1 H) 7,16 (br d, J=8,44 Hz, 1 H) 7,04 (br d, J=5,87 Hz, 1 H) 6,95 (t, J=10,82 Hz, 1 H) 6,56 - 6,65 (m, 1 H) 6,31 - 6,40 (m, 2 H) 6,19 (t, J=7,03 Hz, 1 H) 5,49 (br t, J=5,56 Hz, 1 H) 5,27 - 5,36 (m, 2 H) 3,64 (br d, J=3,67 Hz, 1 H) 3,51 (s, 3 H) 3,00 - 3,12 (m, 2 H) 2,98 (s, 3 H) 2,83 (s, 3 H) 2,69 (br d, J=7,21 Hz, 2 H) 2,11 - 2,28 (m, 2 H) 1,92 (dt, J=13,42, 6,68 Hz, 1 H) 1,49 - 1,69 (m, 2 H) 0,83 - 0,92 (m, 6 H).

La síntesis del intermedio I-544:





[00812] A una mezcla de 1,2,3-trifluoro-4-nitro-benceno (5 g, 28,24 mmoles, 3,25 mL) en MeCN (100 mL) se le añadió Cs_2CO_3 (18,40 g, 56,47 mmoles) y 2,4-difluorofenol (3,67 g, 28,24 mmoles), a continuación la mezcla se agitó a 15°C durante 16 h. La mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró para proporcionar el producto bruto 3-(2,4-difluorofenoxi)-1,2-difluoro-4-nitro-benceno (**I-538**) (8,0 g) en forma de un aceite de color rojo.

[00813] A una solución de 3-(2,4-difluorofenoxi)-1,2-difluoro-4-nitro-benceno (8 g, 27,86 mmoles) en EtOAc (80 mL) se le añadió Pd/C (3 g, 27,86 mmoles, 10% de pureza). La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (1,03 bar) a 20°C durante 0,5 horas. La mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró para proporcionar 2-(2,4-difluorofenoxi)-3,4-difluoro-anilina (**I-539**) (7,1 g) en forma de un aceite de color pardo que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS m/z 258,1 $(M+1)^+$.

[00814] A una solución de 2-(2,4-difluorofenoxi)-3,4-difluoro-anilina (3,5 g, 13,61 mmoles) en TFA (35 mL) se le añadió KNO_3 (1,65 g, 16,33 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó a 20°C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en $NaHCO_3$ ac. sat. frío (300 mL), y se extrajo con acetato de etilo (100 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL*2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 2-(2,4-difluorofenoxi)-3,4-difluoro-6-nitro-anilina (**I-540**) (6 g, 73% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,73 - 7,91 (m, 1 H) 6,81 - 6,96 (m, 2 H) 6,74 (dddd, *J*=9,11, 7,61, 2,84, 1,71 Hz, 1 H) 6,30 (br s, 2 H).

[00815] A una solución de 2-(2,4-difluorofenoxi)-3,4-difluoro-6-nitro-anilina (2 g, 6,62 mmoles) en EtOAc (20 mL) se le añadió Pd/C (0,6 g, 10% de pureza). La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (1,03 bar) a 20°C durante 0,5 horas. La mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró para proporcionar 3-(2,4-difluorofenoxi)-4,5-difluoro-benceno-1,2-diamina (**I-541**) (1,5 g) en forma de un sólido de color blanco.

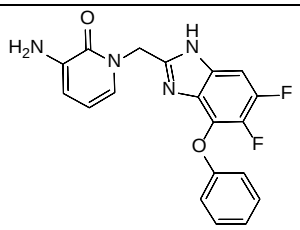
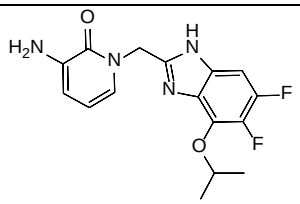
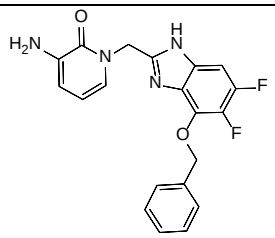
[00816] A una solución de ácido 3-(2,4-difluorofenoxi)-4,5-difluoro-benceno-1,2-diamina (500 mg, 1,84 mmoles) y 2-(3-nitro-2-oxo-1-piridil)acético (545,93 mg, 2,76 mmoles) en DCM (5 mL) se le añadió T_3P (1,40 g, 2,20 mmoles, 1,31 mL, 50% de pureza) y DIEA (474,80 mg, 3,67

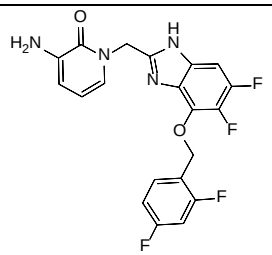
mmoles, 639,89 uL). La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar a N-[2-amino-3-(2,4-difluorofenoxi)-4,5-difluoro-fenil]-2-(3-nitro-2-oxo-1-piridil)acetamida (**I-542**) (3 g) en forma de un aceite de color pardo. LCMS m/z 453,1 $(M+1)^+$.

[00817] Una mezcla de N-[2-amino-3-(2,4-difluorofenoxi)-4,5-difluoro-fenil]-2-(3-nitro-2-oxo-1-piridil)acetamida (2,8 g, 6,19 mmoles) en AcOH (30 mL) se agitó a 80°C durante 1 h. Se añadió agua (20 mL) a la mezcla y la 1-[[4-(2,4-difluorofenoxi)-5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il]metil]-3-nitro-piridin-2-ona (**I-543**) (800 mg, 30% de rendimiento) obtenida en forma de un sólido de color blanco se recogió mediante filtración.

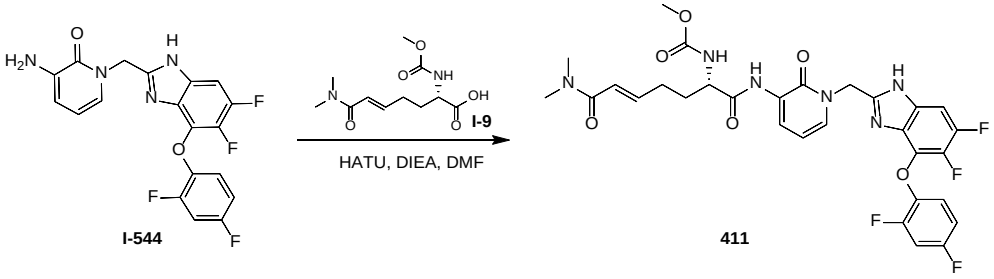
[00818] A una solución de 1-[[4-(2,4-difluorofenoxi)-5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il] metil]-3-nitro-piridin-2-ona (100 mg, 230,26 umoles) en EtOAc (1 mL) se le añadió Pd/C (30 mg, 10% de pureza) bajo N_2. La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (1,03 bar) a 20°C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se filtró y el producto filtrado se concentró para proporcionar 3-amino-1-[[4-(2,4-difluorofenoxi)-5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il]metil]piridin-2-ona (**I-544**) (100 mg) en forma de un sólido de color blanco que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS m/z 405,1 $(M+1)^+$.

[00819] Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis de **I-544** utilizando los reactivos apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
I-557		LCMS m/z 369,1 $(M+1)^+$
I-558		LCMS m/z 335,1 $(M+1)^+$
I-559		LCMS m/z 383,1 $(M+1)^+$

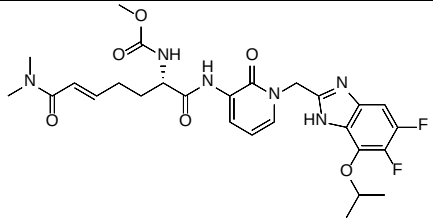
I-560		LCMS m/z 419,1 $(M+1)^+$

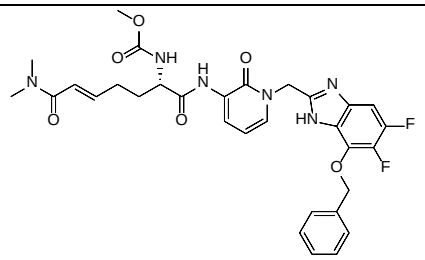
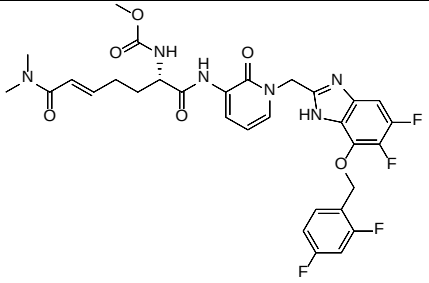
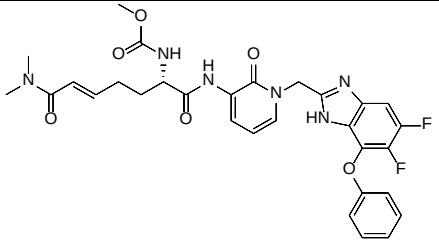
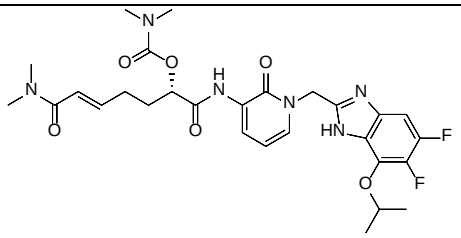
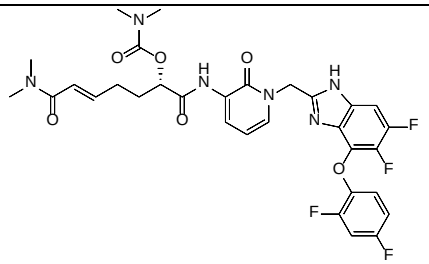
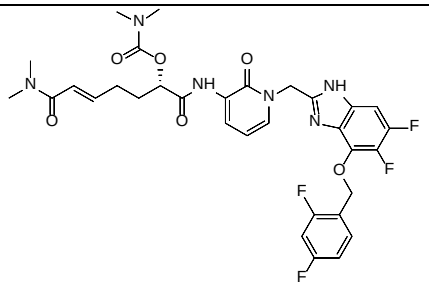
Ejemplo 59:



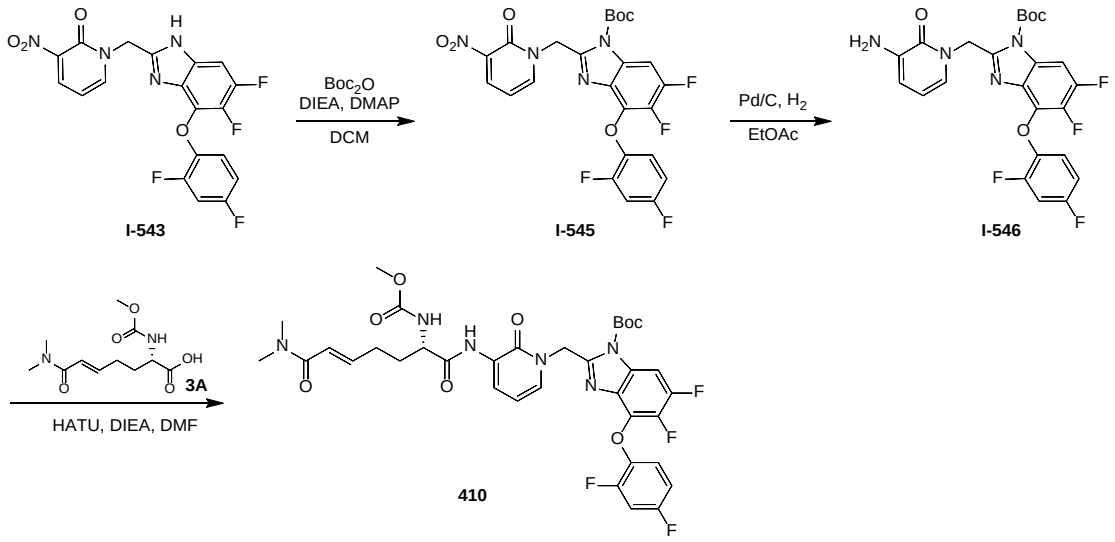
[00820] A una solución de 3-amino-1-[[4-(2,4-difluorofenoxi)-5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il]metil]piridin-2-ona (100 mg, 247,33 umoles) y ácido (E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoico (63,88 mg, 247,33 umoles) en DMF (1 mL) se le añadió HATU (141,06 mg, 371,00 umoles) y DIEA (63,93 mg, 494,66 umoles, 86,16 uL). La mezcla se agitó a 40 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se filtró. El producto filtrado se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar N-[(E,1S)-1-[[1-[[4-(2,4-difluorofenoxi)-5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il]metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-(dimetilamino)-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo (**Compuesto 411**) (23,9 mg, 15% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 645,2 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,87 (br s, 1 H) 9,24 (s, 1 H) 8,18 - 8,28 (m, 1 H) 7,73 (br d, *J*=7,58 Hz, 1 H) 7,49 (br s, 3 H) 6,87 - 7,01 (m, 2 H) 6,54 - 6,65 (m, 1 H) 6,28 - 6,41 (m, 2 H) 5,33 (s, 2 H) 4,13 - 4,22 (m, 1 H) 3,54 (s, 3 H) 2,98 (s, 3 H) 2,83 (s, 3 H) 2,14 - 2,31 (m, 2 H) 1,88 (br d, *J*=6,85 Hz, 1 H) 1,65 - 1,78 (m, 1 H).

[00821] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis del **Ejemplo 59** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	**Estructura**	**Datos de LCMS**
409		LCMS m/z 575,3 $(M+1)^+$

416		LCMS m/z 622,2 $(M+1)^+$
417		LCMS m/z 659,2 $(M+1)^+$
420		LCMS: $[M+1]^+$ = 609,2
445		LCMS m/z 589,3 $(M+1)^+$
449		LCMS m/z 659,3 $(M+1)^+$
458		LCMS m/z 673,2 $(M+1)^+$

Ejemplo 60:

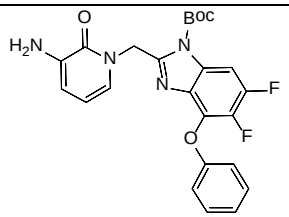
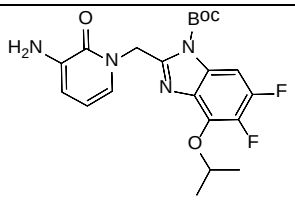
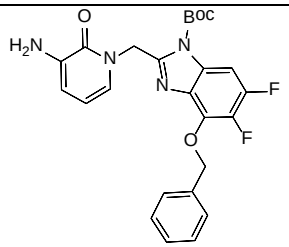
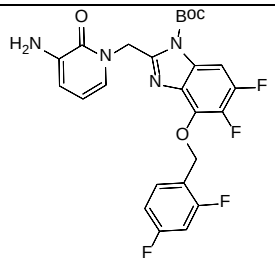


[00822] A una solución de 1-[[4-(2,4-difluorofenoxi)-5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il] metil]-3-nitro-piridin-2-ona (100 mg, 230,26 umoles) y carbonato de terc-butoxicarbonil-terc-butilo (60,30 mg, 276,31 umoles, 63,48 uL) en DCM (0,5 mL) se le añadieron DIEA (59,52 mg, 460,51 umoles, 80,21 uL) y DMAP (2,81 mg, 23,03 umoles). La mezcla se agitó a 20 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se añadió con una solución saturada de NH4Cl (5 mL), y se extrajo con acetato de etilo (3 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL*2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante TLC prep. para proporcionar 4-(2,4-difluorofenoxi)-5,6-difluoro-2-[(3-nitro-2-oxo-1-piridil)metil]benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (**I-545**) (70 mg, 57% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 535,3 $(M+1)^+$.

[00823] A una solución de 4-(2,4-difluorofenoxi)-5,6-difluoro-2-[(3-nitro-2-oxo -1-piridil)metil]benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 130,98 umoles) en EtOAc (0,5 mL) se le añadió Pd/C (10 mg, 10% de pureza) bajo N_2. La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (1,03 bar) a 20°C durante 10 min. La mezcla de reacción se filtró y el producto filtrado se concentró para proporcionar 2-[(3-amino-2-oxo-1-piridil)metil]-4-(2,4-difluorofenoxi)-5,6-difluoro-benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (**I-546**) (50 mg) en forma de un sólido de color blanco que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS m/z 527,0 $(M+23)^+$.

[00824] Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis de **I-546** utilizando los reactivos apropiados.

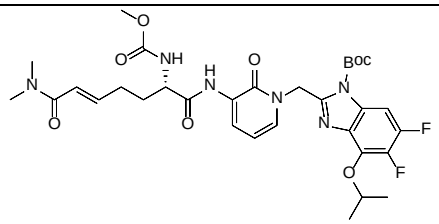
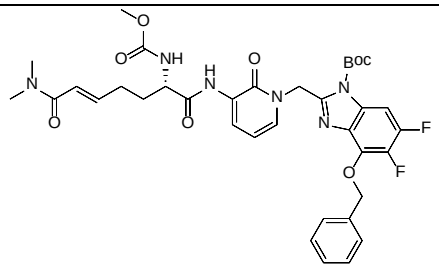
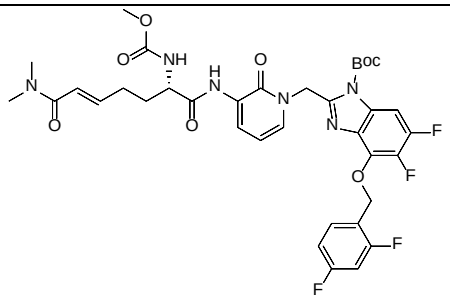
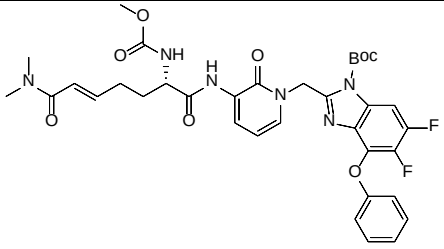
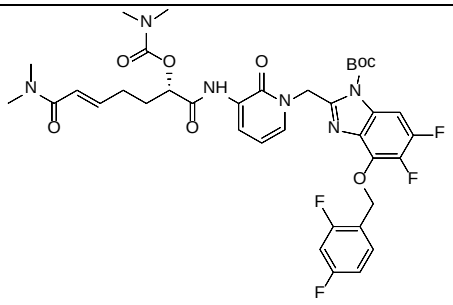
Compuesto	Estructura	Datos de LCMS

I-561		LCMS m/z 469,1 $(M+1)^+$
I-562		LCMS m/z 435,1 $(M+1)^+$
I-563		LCMS m/z 483,1 $(M+1)^+$
I-564		LCMS m/z 519,1 $(M+1)^+$

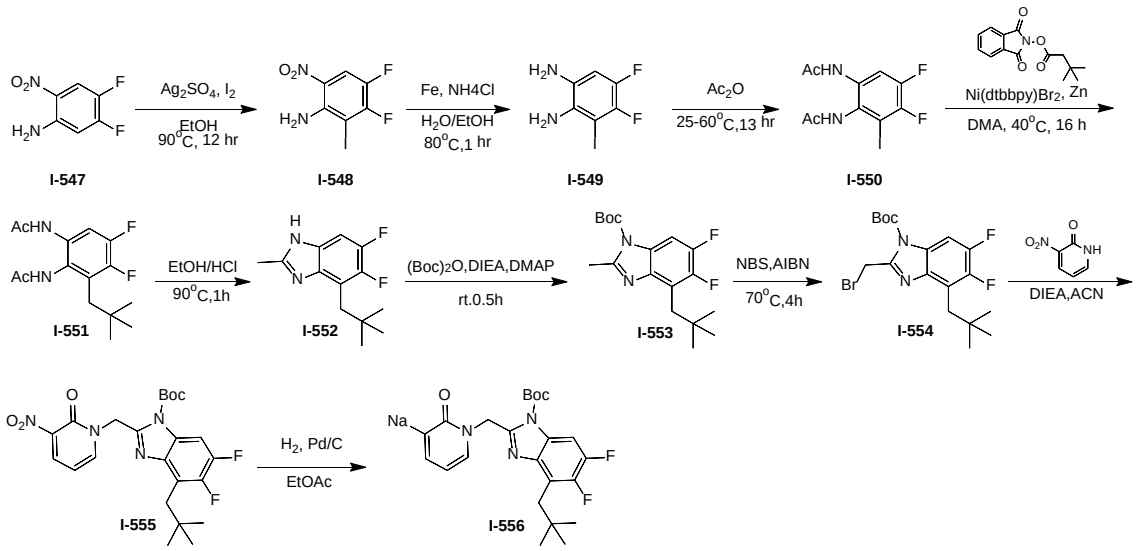
[00825] Una mezcla de 2-[(3-amino-2-oxo-1-piridil)metil]-4-(2,4-difluorofenoxi)-5,6-difluoro-benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 99,12 umoles), ácido (E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoico (25,60 mg, 99,12 umoles), HATU (56,53 mg, 148,68 umoles) y DIEA (25,62 mg, 198,24 umoles, 34,53 uL) en DMF (1 mL) y a continuación la mezcla se agitó a 40 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar 4-(2,4-difluorofenoxi)-2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metil]-5,6-difluoro-benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (**Compuesto 410**) (14,8 mg, 19% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 645,2 $(M+1)^+$.RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,18 (s, 1 H) 8,24 (br d, *J*=7,02 Hz, 1 H) 7,80 (br d, *J*=8,33 Hz, 1 H) 7,66 - 7,75 (m, 1 H) 7,28 (br d, *J*=6,58 Hz, 1 H) 7,11 (br d, *J*=9,65 Hz, 2 H) 6,79 (br s, 1 H) 6,55 - 6,68 (m, 1 H) 6,39 (br d, *J*=14,91 Hz, 1 H) 6,22 (t, *J*=7,02 Hz, 1 H) 5,50 (s, 2 H) 4,18 (br s, 1 H) 3,55 (s, 3 H) 2,99 (s, 3 H) 2,84 (s, 3 H) 2,25 (br d, *J*=7,02 Hz, 2 H) 1,72 - 2,00 (m, 2 H) 1,69 (s, 9 H).

[00826]

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis del **Ejemplo 60** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
408		LCMS m/z 675,3 $(M+1)^+$
412		LCMS m/z 723,3 $(M+1)^+$
418		LCMS m/z 758,2 $(M+1)^+$
429		LCMS m/z 709,3 $(M+1)^+$
454		LCMS m/z 773,2 $(M+1)^+$

La síntesis del intermedio I-556:



[00827] Se añadió en una porción 4,5-difluoro-2-nitro-anilina (5 g, 28,72 mmoles, 1 *eq*) a I_2 (21,87 g, 86,16 mmoles, 17,35 mL, 3 *eq*) disuelto en EtOH (50 mL) seguido de Ag_2SO_4 (22,39 g, 71,80 mmoles, 12,17 mL, 2,5 *eq*). La mezcla se calentó a 90°C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 4-difluoro-2-yodo-6-nitro-anilina (**I-548**) (15 g, 87 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

[00828] A una solución de 3,4-difluoro-2-yodo-6-nitro-anilina (7,45 g, 24,83 mmoles, 1 eq) en H_2O (20 mL) y EtOH (100 mL) se le añadió Fe (6,93 g, 124,17 mmoles, 5 eq) y NH_4Cl (13,28 g, 248,33 mmoles, 8,68 mL, 10 eq) bajo N_2 a 25°C. La mezcla se templó y se agitó a 80°C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y concentró a presión reducida para retirar el EtOH, a continuación se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc 100 mL (50 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 5-difluoro-3-yodo-benceno-1,2-diamina (**I-549**) (14 g) en forma de un aceite de color pardo. LCMS m/z 271,0 $(M+1)^+$.

[00829] Una mezcla de 4,5-difluoro-3-yodo-benceno-1,2-diamina (13,9 g, 51,48 mmoles, 1 eq) en Ac_2O (30 mL) se agitó a 25°C durante 1hr y a continuación la mezcla se agitó a 60°C durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (100 mL). La mezcla se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar N-(2-acetamido-4,5-difluoro-3-yodo-fenil)acetamida (**I-550**) (12,5 g) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 355,1 $(M+1)^+$.

[00830] A una solución de N-(2-acetamido-4,5-difluoro-3-yodo-fenil)acetamida (7 g, 19,77 mmoles, 1 eq), 3,3-dimetilbutanoato de (1,3-dioxoisoindolin-2-ilo) (7,75 g, 29,65 mmoles, 1,5 eq), y Zn (2,59 g, 39,54 mmoles, 2 eq) en DMA (42 mL) se le añadió (dtbbpy)NiBr (4,81 g, 9,88 mmoles, 0,5 eq) a 20 °C, a continuación la reacción se agitó a 40 °C durante 12h. La mezcla de reacción se vertió en agua 50 mL y se extrajo con EtOAc (25 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL *2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se

concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. para proporcionar N-[2-acetamido-3-(2,2-dimetilpropil)-4,5-difluoro-fenil]acetamida (**I-551**) (330 mg, 5% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 0,94 (d, J=0,98 Hz, 9 H) 2,16 (d, J=6,97 Hz, 6 H) 2,64 (d, J=2,69 Hz, 2 H) 7,53 (dd, J=11,74, 8,31 Hz, 1 H).

[00831] Una solución de N-[2-acetamido-3-(2,2-dimetilpropil)-4,5-difluoro-fenil]acetamida (330 mg, 1,11 mmoles, 1 eq) y HCl (6 M, 5 mL, 27,12 eq) en EtOH (5 mL) se agitó a 90 °C durante 1h. La mezcla se concentró a vacío para proporcionar un sólido. Al sólido se le añadió $NaHCO_3$ ac. sat. a pH=7 y la mezcla se extrajo con EtOAc (10 mL*2), se lavó con salmuera (5 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró a vacío para proporcionar 4-(2,2-dimetilpropil)-5,6-difluoro-2-metil-1H-benzimidazol (**I-552**) (320 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 238,9 $(M+1)^+$.

[00832] A una solución de 4-(2,2-dimetilpropil)-5,6-difluoro-2-metil-1H-benzimidazol (320 mg, 1,34 mmoles, 1 eq), DIEA (347,13 mg, 2,69 mmoles, 467,84 uL, 2 eq) y DMAP (16,41 mg, 134,30 umoles, 0,1 eq) en DCM (5 mL) se le añadió Boc_2O (381,04 mg, 1,75 mmoles, 401,09 uL, 1,3 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 0,5 h y a continuación se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 4-(2,2-dimetilpropil)-5,6-difluoro-2-metil-benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (**I-553**) (360 mg, 79% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 282,9 $(M+1)^+$.

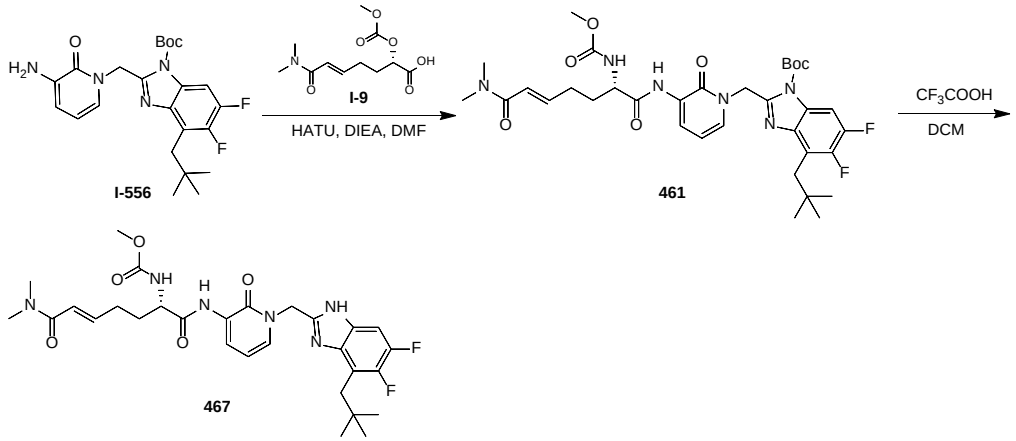
[00833] A una solución de 4-(2,2-dimetilpropil)-5,6-difluoro-2-metil-benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (360 mg, 1,06 mmoles, 1 eq) en CCl_4 (10 mL) se le añadió AIBN (40,18 mg, 244,69 umoles, 0,23 eq) y NBS (189,35 mg, 1,06 mmoles, 1 eq) a 20°C. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a vacío para proporcionar 2-(bromometil)-4-(2,2-dimetilpropil)-5,6-difluoro-benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (**I-554**) (710 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

[00834] Una solución de 2-(bromometil)-4-(2,2-dimetilpropil)-5,6-difluoro-benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (710 mg, 1,70 mmoles, 1 eq), 3-nitro-1H-piridin-2-ona (286,04 mg, 2,04 mmoles, 1,2 eq), y DIEA (329,85 mg, 2,55 mmoles, 444,54 uL, 1,5 eq) en ACN (5 mL) se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 4-(2,2-dimetilpropil)-5,6-difluoro-2-[(3-nitro-2-oxo-1-piridil)metil]benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (**I-555**) (460 mg, 57% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 376,9 $(M+1-100)^+$.

[00835] Una solución de 4-(2,2-dimetilpropil)-5,6-difluoro-2-[(3-nitro-2-oxo-1-piridil)metil]benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 629,63 umoles, 1 eq) y Pd/C

(260 mg, 10% de pureza) en EtOAc (10 mL) se agitó a 20 °C durante 1h bajo H_2 (1,03 bar). La mezcla se concentró a vacío y el producto filtrado se concentró a vacío para proporcionar terc 2-[(3-amino-2-oxo-1-piridil)metil]-4-(2,2-dimetilpropil)-5,6-difluoro-benzimidazol-1-carboxilato de -butilo (**I-556**) (270 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 447,0 $(M+1)^+$.

Ejemplo 61:

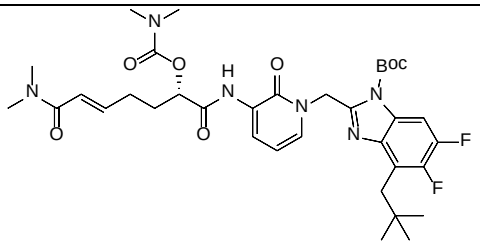
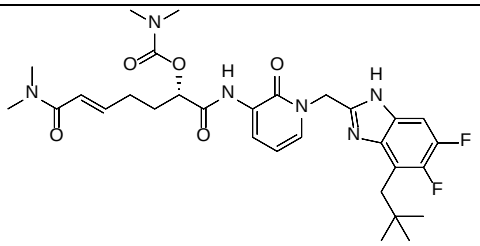


[00836] A una solución de 2-[(3-amino-2-oxo-1-piridil)metil]-4-(2,2-dimetilpropil)-5,6-difluoro-benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 89,59 umoles, 1 eq), ácido (E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoico (23,14 mg, 89,59 umoles, 1 eq) y DIEA (57,89 mg, 447,95 umoles, 78,02 uL, 5 eq) en DMF (1 mL) se le añadió HATU (68,13 mg, 179,18 umoles, 2 eq) a 20 °C, a continuación la reacción se agitó a 20 °C durante 12h. La mezcla de reacción se vertió en agua 10 mL y se extrajo con EtOAc 10 mL (5 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera 5 mL (5 mL x 1), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. y HPLC prep. para proporcionar 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metil]-4-(2,2-dimetilpropil)-5,6-difluoro-benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (**Compuesto 461**) (3,1 mg, 5% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 687,3 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,68 (s, 9 H) 1,64 (s, 10 H) 1,80 (br s, 1 H) 2,09 - 2,22 (m, 2 H) 2,57 - 2,67 (m, 2 H) 2,78 (s, 3 H) 2,93 (s, 3 H) 3,47 (s, 3 H)4,10 (br s, 1 H) 5,55 (s, 2 H) 6,23 - 6,36 (m, 2 H) 6,48 - 6,62 (m, 1 H) 7,41 (dd, J=6,91, 1,65 Hz, 1 H) 7,57 - 7,75 (m, 2 H) 8,22 (dd, J=7,40, 1,65 Hz, 1 H) 9,12 (s, 1H).

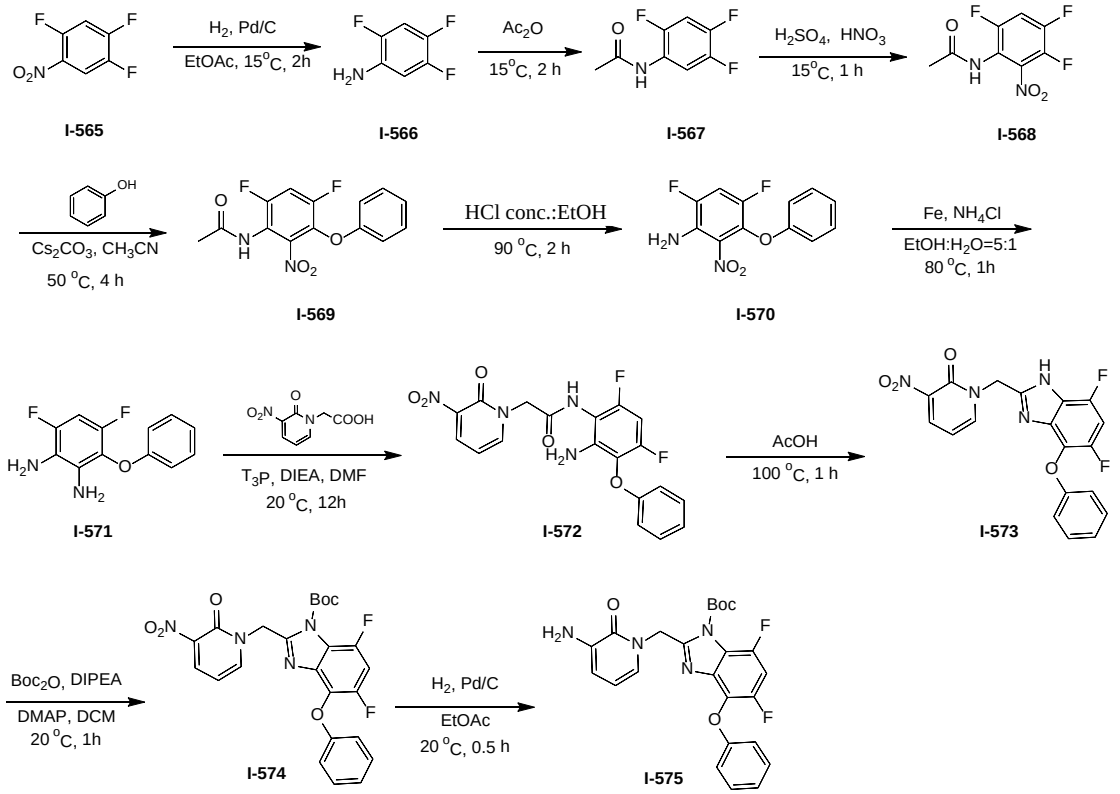
[00837] Una solución de 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metil]-4-(2,2-dimetilpropil)-5,6-difluoro-benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 436,84 umoles, 1 eq) y CF_3COOH (924 mg, 8,10 mmoles, 600 uL, 18,55 eq) en DCM (2,4 mL) se agitó a 20 °C durante 0,5 h. La mezcla se concentró a vacío para proporcionar un aceite. El aceite se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[[4-(2,2-dimetilpropil)-5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-

il]metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo (**Compuesto 467**) (74,3 mg, 29% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 587,3 $(M+1)^+$. ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,93 (s, 9 H) 1,64 - 1,78 (m, 1 H) 1,87 (br d, J=6,72 Hz, 1 H) 2,16 - 2,30 (m, 2 H) 2,84 (s, 5 H) 2,99 (s, 3 H) 3,54 (s, 3 H) 4,10 - 4,23 (m, 1 H) 5,40 (s, 2 H) 6,30 - 6,44 (m, 2 H) 6,53 - 6,68 (m, 1 H) 7,38 - 7,49 (m, 1 H) 7,52 - 7,60 (m, 1 H) 7,74 (br d, J=7,58 Hz, 1 H) 8,26 (dd, J=7,34, 1,22 Hz, 1 H) 9,26 (s, 1 H).

[00838] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis del **Ejemplo 61** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
488		LCMS m/z 701,3 $(M+1)^+$
465		LCMS m/z 601,3 $(M+1)^+$

La síntesis del intermedio I-575:



[00839] A una solución de 1,2,4-trifluoro-5-nitro-benceno (23 g, 130 mmoles, 15 mL, 1 eq) en MeOH (250 mL) se le añadió Pd/C (10 g, 10% de pureza) bajo N_2. La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (1,03 bar) a 15 °C durante 13 hora. La mezcla se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar 2,4,5-trifluoroanilina (**I-566**) (18 g, 122 mmoles, 94,2% de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[00840] Una solución de 2,4,5-trifluoroanilina (18 g, 122 mmoles, 12 mL, 1 eq) en Ac_2O (100 mL) se agitó a 15 °C durante 1 h. El producto precipitado se filtró para proporcionar un sólido de color blanco. El producto bruto N-(2,4,5-trifluorofenil)acetamida (**I-567**) (21 g) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional en forma de un sólido de color blanco.

[00841] A una solución de N-(2,4,5-trifluorofenil)acetamida (10 g, 53 mmoles, 1 eq) en H_2SO_4 (100 mL) se le añadió HNO_3 (3,33 g, 53 mmoles, 2,4 mL, 1 eq) a 0°C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo, a continuación la mezcla se extrajo con EtOAc (200 mL). La capa orgánica se lavó con sat. $NaHCO_3$ (500 mL) y salmuera (250 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar un producto bruto. La N-(3,4,6-trifluoro-2-nitro-fenil)acetamida bruta (**I-568**) (7,2 g, 30,7 mmoles, 58% de rendimiento) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional en forma de un sólido de color amarillo .

[00842] Una mezcla de N-(3,4,6-trifluoro-2-nitro-fenil)acetamida (1 g, 4,3 mmoles, 1 *eq*), fenol (442 mg, 4,70 mmoles, 413 Ul, 1,1 *eq*) y Cs_2CO_3 (2,09 g, 6,41 mmoles, 1,5 *eq*) en CH_3CN (10 mL) se agitó a 55°C durante 4h. Se añadió agua (5 mL) a la mezcla. La mezcla se extrajo con EtOAc (10 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar N-(4,6-difluoro-2-nitro-3-fenoxi-fenil) acetamida (**I-569**) (0,95 g, 72% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 307,9 $(M+1)^+$.

[00843] Una solución de N-(4,6-difluoro-2-nitro-3-fenoxi-fenil)acetamida (0,95 g, 3,08 mmoles, 1 *eq*) en HCl(12M) (5 mL) y EtOH (5 mL) se calentó a 90°C durante 2h. La mezcla se concentró para retirar el EtOH, a continuación se extrajo con EtOAc (10 mL). La capa orgánica se lavó con sat.$NaHCO_3$ (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 4,6-difluoro-2-nitro-3-fenoxi-anilina (**I-570**) (0,715 g, 87% de rendimiento) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional en forma de un sólido de color amarillo.

RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,28 – 7,36 (m, 2 H) 7,06 – 7,19 (m, 2 H) 6,94 (d, J=8,60 Hz, 2 H) 5,12 (s, 2 H).

[00844] Una mezcla de 4,6-difluoro-2-nitro-3-fenoxi-anilina (0,7 g, 2,63 mmoles, 1 *eq*), Fe(734 mg, 13,2 mmoles, 5 *eq*) y NH_4Cl (1,41 g, 26,3 mmoles, 919 Ul, 10 *eq*) en EtOH/H_2O(5:1) (10 mL) se calentó a 80°C durante 1h. La mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró para proporcionar 4,6-difluoro-3-fenoxi-benceno-1,2-diamina (**I-571**) (0,61 g) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional en forma de un sólido de color pardo.

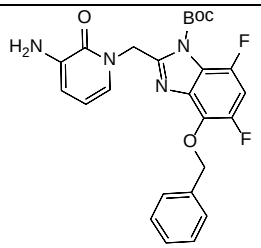
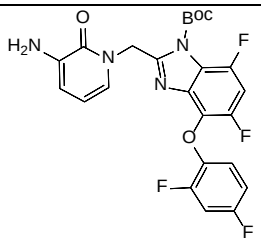
[00845] A una mezcla de 4,6-difluoro-3-fenoxi-benceno-1,2-diamina (0,61 g, 2,58 mmoles, 1 *eq*), ácido 2-(3-nitro-2-oxo-1-piridil)acético (563 mg, 2,84 mmoles, 1,1 *eq*) y DIPEA (667 mg, 5,16 mmoles, 900 Ul, 2 *eq*) en DCM (6 mL) se le añadió T_3P (2,46 g, 3,87 mmoles, 2,30 mL, 50% de pureza, 1,5 *eq*) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20°C durante 12h. La mezcla se concentró para proporcionar un producto bruto. El producto bruto N-(2-amino-4,6-difluoro-3-fenoxi-fenil)-2-(3-nitro-2-oxo-1-piridil)acetamida (**I-572**) (1,08 g) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional en forma de un sólido de color pardo. LCMS m/z 417,0 $(M+1)^+$.

[00846] Una solución de N-(2-amino-4,6-difluoro-3-fenoxi-fenil)-2-(3-nitro-2-oxo-1-piridil) acetamida (1,08 g, 2,6 mmoles, 1 *eq*) en HOAc (10 mL) se calentó a 100°C durante 1h. La mezcla se concentró para proporcionar un producto bruto. El residuo bruto se diluyó en EtOAc (50 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ sat. (10 mL* 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar 1-[(5,7-difluoro-4-fenoxi-1H-benzimidazol-2-il)metil]-3-nitro-piridin-2-ona (**I-573**) (450 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 399,0 $(M+1)^+$.

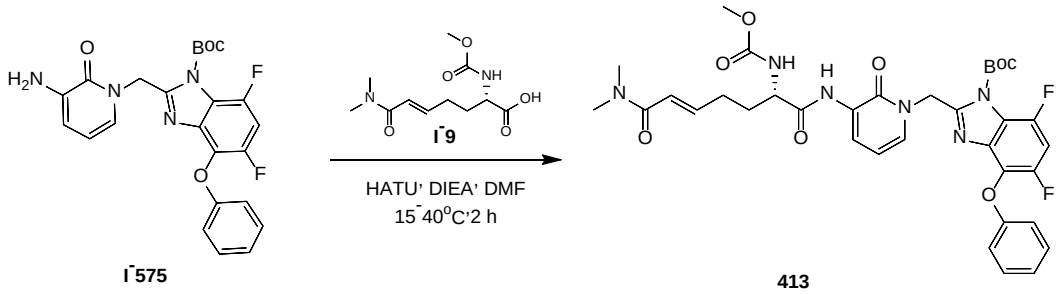
[00847] A una solución de 1-[(5,7-difluoro-4-fenoxi-1H-benzimidazol-2-il)metil]-3-nitro – piridin-2-ona (0,08 g, 201 umoles, 1 *eq*), DIPEA (51,9 mg, 402 umoles, 70 Ul, 2 *eq*), DMAP (2,5 mg, 20 umoles, 0,1 *eq*) en DCM (1 mL) se le añadió Boc_2O (52,6 mg, 241 umoles, 55 Ul, 1,2 *eq*) a 20°C bajo N_2. La mezcla se agitó a 20°C durante 1 hora. La mezcla se concentró para proporcionar un producto bruto a 20°C a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC prep. para proporcionar 5,7-difluoro-2-[(3-nitro-2-oxo-1-piridil)metil]-4-fenoxi-benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (**I-574**) (0,08 g, 161 umoles, 79,9% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

[00848] A una solución de 5,7-difluoro-2-[(3-nitro-2-oxo-1-piridil)metil]-4-fenoxi-benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 161 umoles, 1 *eq*) en EtOAc (2 mL) se le añadió Pd/C (50 mg, 10% de pureza) bajo N_2. La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (1,03 bar) a 20°C durante 0,5 horas. La mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró para proporcionar [(3-amino-2-oxo-1-piridil)metil]-5,7-difluoro-4-fenoxi-benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (**I-575**) (53 mg) en forma de un sólido de color pardo.

[00849] Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis de **I-575** utilizando los reactivos apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
I-576		LCMS m/z 483,2 $(M+1)^+$
I-577		LCMS m/z 505,2 $(M+1)^+$

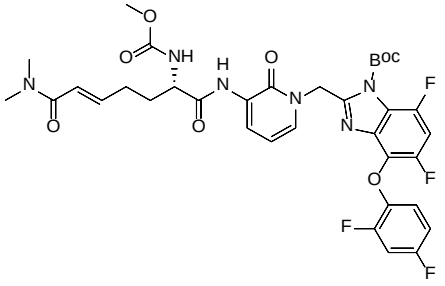
Ejemplo 62:



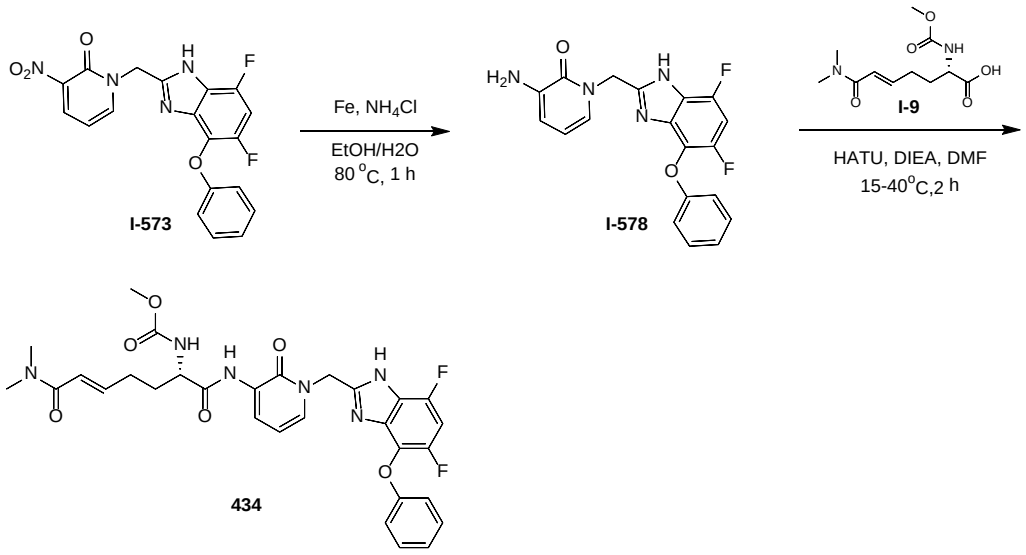
I-575 I-9 413

[00850] Se añadió HATU (64,5 mg, 170 umoles, 1,5 *eq*) a una mezcla de 2-[(3-amino-2-oxo-1-piridil)metil]-5,7-difluoro-4-fenoxi-benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (53 mg, 113 umoles, 1 *eq*), ácido (E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoico (31 mg, 119 umoles, 1,05 *eq*) y DIPEA (29 mg, 226 umoles, 2 *eq*) en DMF (1 mL) a 15°C. A continuación la mezcla se calentó a 40°C y se agitó durante 2h. La mezcla se extrajo con EtOAc (10 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metil]-5,7-difluoro-4-fenoxi-benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (**Compuesto 413**) (5,8 mg, 7% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 709,3 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,12 – 9,29 (m, 1 H) 8,14 – 8,32 (m, 1 H) 7,72 (br s, 1 H) 7,39 – 7,60 (m, 2 H) 7,17 – 7,35 (m, 2 H) 6,97 – 7,08 (m, 1 H) 6,79 – 6,90 (m, 2 H) 6,54 – 6,66 (m, 1 H) 6,21 – 6,42 (m, 2 H) 5,46 – 5,57 (m, 1 H) 5,28 (s, 1 H) 4,16 (br s, 1 H) 3,53 (s, 3 H) 2,97 (s, 3 H) 2,82 (s, 3 H) 2,15 – 2,30 (m, 2 H) 1,69 – 1,94 (m, 2 H) 1,65 (s, 4 H) 1,34 – 1,42 (m, 5 H).

[00851] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis del **Ejemplo 62** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
407		LCMS m/z 645,3 (M+1-100)$^+$

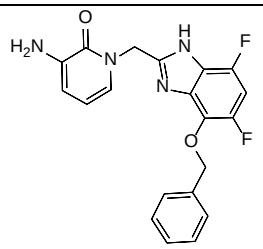
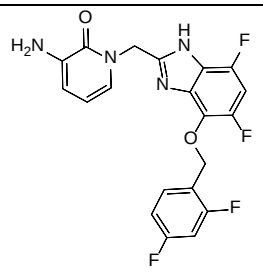
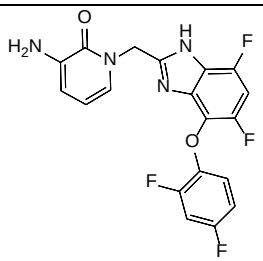
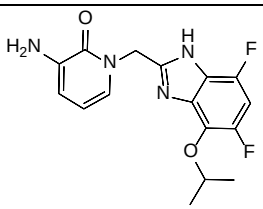
Ejemplo 63:



[00852] A una solución de 1-[(5,7-difluoro-4-fenoxi-1H-benzimidazol-2-il)metil]-3-nitro-piridin-2-ona (0,2 g, 502,11 umoles, 1 *eq*) en EtOH/H_2O(5:1) (2 mL) se le añadieron Fe (140 mg, 2,51 mmoles, 5 *eq*), NH_4Cl (269 mg, 5,02 mmoles, 10 *eq*) bajo N_2. La mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora. La mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró para proporcionar 3-amino-1-((5,7-difluoro-4-fenoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piridin-2(1H)-ona (**I-578**) (185 mg) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional en forma de un sólido de color pardo. LCMS m/z 368,9 $(M+1)^+$.

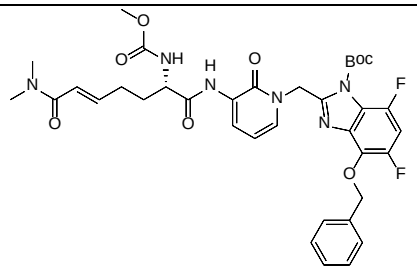
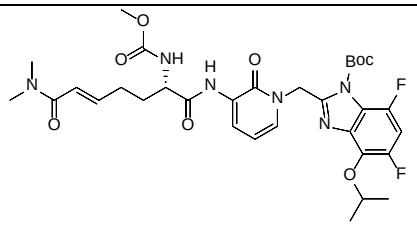
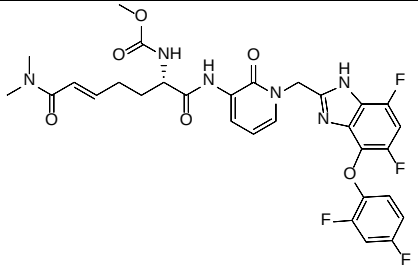
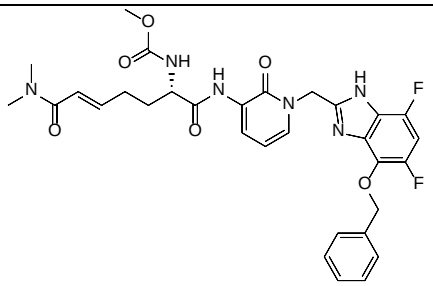
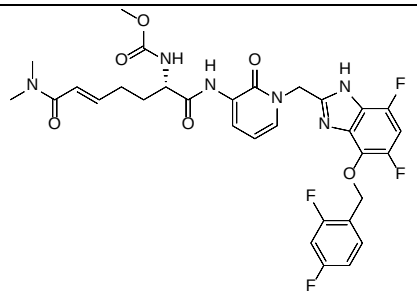
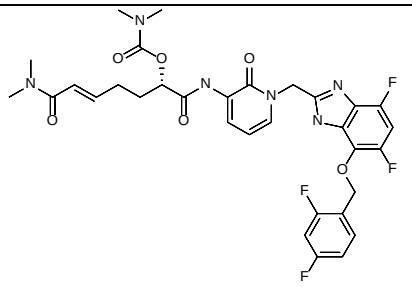
[00853] Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis de **I-578** utilizando los reactivos apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS

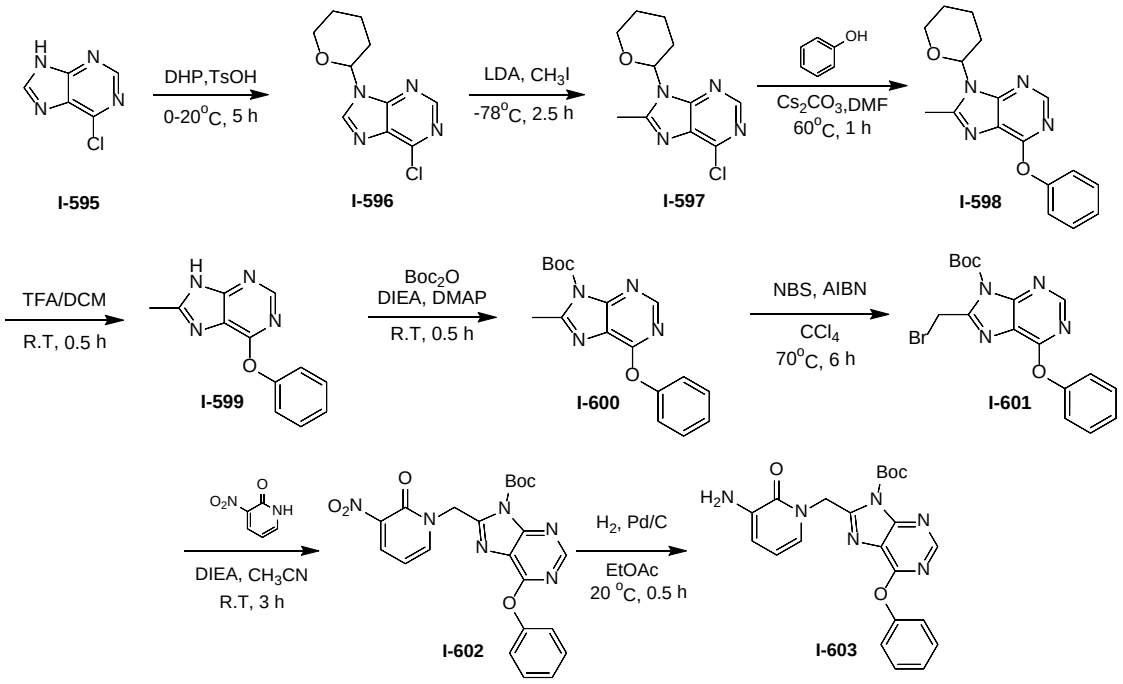
I-579		LCMS m/z 383,2 $(M+1)^+$
I-580		LCMS m/z 419,2 $(M+1)^+$
I-581		LCMS m/z 405,2 $(M+1)^+$
I-582		LCMS m/z 335,2 $(M+1)^+$

[00854] Se añadió HATU (286 mg, 753 umoles, 1,5 *eq*) a una mezcla de 3-amino-1-[(5,7-difluoro-4-fenoxi-1H-benzimidazol-2-il)metil]piridin-2-ona (185 mg, 502 umoles, 1 *eq*), ácido (E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoico (143 mg, 552 umoles, 1,1 *eq*) y DIPEA (130 mg, 1,00 mmoles, 2 *eq*) en DMF (5 mL) a 15°C. La mezcla se calentó a 40°C y se agitó durante 2h. La mezcla se filtró el producto filtrado se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar N-[(E,1S)-1-[[1-[(5,7-difluoro-4-fenoxi-1H-benzimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-(dimetilamino)-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo (**Compuesto 434**) (101,2 mg, 33% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 609,3 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,25 (s, 1 H) 8,25 (br d, J=6,11 Hz, 1 H) 7,72 (br d, J=7,70 Hz, 1 H) 7,56 (br d, J=6,85 Hz, 1 H) 7,20 – 7,41 (m, 3 H) 7,08 (br t, J=7,27 Hz, 1 H) 6,92 (br d, J=8,07 Hz, 2 H) 6,53 – 6,66 (m, 1 H) 6,30 – 6,43 (m, 2 H) 5,36 (s, 2 H) 4,17 (br s, 1 H) 3,54 (s, 3 H) 2,99 (s, 3 H) 2,84 (s, 3 H) 2,17 – 2,31 (m, 2 H) 1,64 – 1,93 (m, 2 H).

[00855] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis del **Ejemplo 63** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
433		LCMS m/z 723,3 $(M+1)^+$
432		LCMS m/z 575,2 $(M+1)^+$
437		LCMS m/z 645,2 $(M+1)^+$
438		LCMS m/z 623,2 $(M+1)^+$
439		LCMS m/z 659,3 $(M+1)^+$
453		LCMS m/z 673,2 $(M+1)^+$

La síntesis del intermedio I-603:



[00856] Se añadió DHP (4,79 g, 56,9 mmoles, 5,2 mL, 1,1 *eq*) a una mezcla de 6-cloro-9H-purine (8 g, 51,7 mmoles, 1 *eq*) y TsOH.H_2O (984 mg, 5,18 mmoles, 0,1 *eq*) en $CHCl_3$ (80 mL) a 0°C gota a gota. La mezcla se agitó a 20°C durante 5h. Se añadió agua (100 mL) a la mezcla y la mezcla se extrajo con DCM (100 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se agitó en éter de petróleo (100 mL) durante 2 h, el precipitado se filtró y se secó para proporcionar 6-cloro-9-tetrahidropiran-2-il-purina (**I-596**) (11,3 g, 92% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,75 (s, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 5,79 (dd, J=10,36, 2,43 Hz, 1 H) 4,13 – 4,25 (m, 1 H) 3,73 – 3,84 (m, 1 H) 2,00 – 2,21 (m, 3 H) 1,65 – 1,87 (m, 3 H).

[00857] A una solución de 6-cloro-9-tetrahidropiran-2-il-purina (3 g, 12,6 mmoles, 1 *eq*) en THF (30 mL) se le añadió LDA (2 M, 8,8 mL, 1,40 *eq*) a -78°C gota a gota. La mezcla se agitó a -78°C durante 0,5h, a continuación se añadió a la mezcla CH_3I (17,8 g, 126 mmoles, 7,8 mL, 10 *eq*) y se agitó durante otras 2 h. La reacción se sofocó con NH_4Cl sat. (20 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 6-cloro-8-metil-9-tetrahidropiran-2-il-purina (**I-597**) (3,5 g) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional en forma de un aceite de color rojo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,68 (s, 1 H) 5,78 (dd, J=10,36, 2,43 Hz, 1 H) 4,20 – 4,24 (m, 1 H) 3,72 – 3,78 (m, 1 H) 2,82(s, 3 H) 2,49 – 2,54 (m, 1 H) 2,12 – 2,14 (m, 1 H) 1,92-1,95 (m, 1 H) 1,76-1,81 (m, 2 H)1,66 – 1,68 (m, 1 H).

[00858] Una mezcla de 6-cloro-8-metil-9-tetrahidropiran-2-il-purina (1 g, 3,96 mmoles, 1 *eq*), fenol (447 mg, 4,75 mmoles, 1,2 *eq*) y Cs_2CO_3 (2,58 g, 7,91 mmoles, 2 *eq*) en DMF (10 mL) se agitó a 60°C durante 1h. Se añadió agua (10 mL) a la mezcla. La mezcla se extrajo con EtOAc (10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo.

El producto bruto 8-metil-6-fenoxi-9-tetrahidropiran-2-il-purina (**I-598**) (1,2 g) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional en forma de un aceite de color rojo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39 – 7,47 (m, 2 H) 7,23 – 7,28 (m, 3 H) 5,77 (dd, J=11,25, 2,43 Hz, 1 H) 4,20 (dd, J=10,47, 3,20 Hz, 1 H) 3,69 – 3,78 (m, 1 H) 2,78 (s, 3 H) 2,44 – 2,57 (m, 1 H) 2,09-2,11 (m, 1 H) 1,90-1,93 (m, 1 H) 1,74 – 1,82 (m, 2 H) 1,63-1,65(m, 1 H).

[00859] Se añadió TFA (8,08 g, 70,9 mmoles, 5,3 mL, 20 *eq*) a una solución de 8-metil-6-fenoxi-9-tetrahidropiran-2-il-purina (1,1 g, 3,54 mmoles, 1 *eq*) en DCM (10 mL) a 20°C y se agitó durante 0,5h. A la mezcla se le añadió $NaHCO_3$ sat. hasta pH=7. La mezcla se extrajo con DCM (20 mL*3) y las capas orgánicas se concentraron para proporcionar 8-metil-6-fenoxi-9H-purina (**I-599**) (0,61 g) en forma de un aceite de color amarillo que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[00860] A una mezcla de 8-metil-6-fenoxi-9H-purina (0,61 g, 2,70 mmoles, 1 *eq*), DIPEA (697 mg, 5,39 mmoles, 2 *eq*) y DMAP (33 mg, 270 umoles, 0,1 *eq*) en DCM (10 mL) se le añadió Boc_2O (706 mg, 3,24 mmoles, 1,2 *eq*) a 20°C, la mezcla se agitó a 20°C durante 20 min. La mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 8-metil-6-fenoxi-purino-9-carboxilato de terc-butilo (**I-600**) (0,46 g, 1,41 mmoles, 52% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1 H) 7,33-7,41 (m, 2 H) 7,13-7,24 (m, 3 H) 2,74 (s, 3 H) 1,62 (s, 9 H).

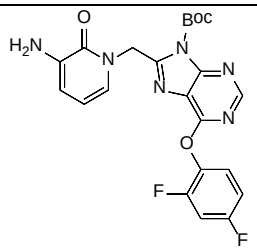
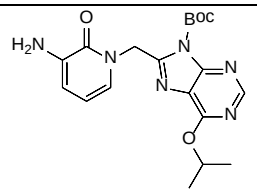
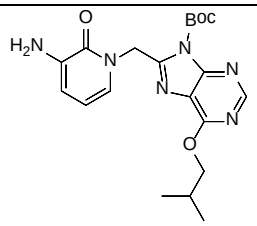
[00861] Se añadió AIBN (34 mg, 207 umoles, 0,25 *eq*) y NBS (162 mg, 91 umoles, 1,1 *eq*) a una solución de 8-metil-6-fenoxi-purino-9-carboxilato de terc-butilo (270 mg, 827 umoles, 1 *eq*) en CCl_4 (1 mL) a 70°C bajo N_2. La reacción se agitó a 70°C durante otras 3h. Se añadió agua (2 mL) a la mezcla y la mezcla se extrajo con DCM (5 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 8-(bromometil)-6-fenoxi-purino-9-carboxilato de terc-butilo (**I-601**) (335 mg) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional en forma de un sólido de color amarillo.

[00862] Una mezcla de 8-(bromometil)-6-fenoxi-purino-9-carboxilato de terc-butilo (335 mg, 827 umoles, 1 *eq*), 3-nitro-1H-piridin-2-ona (139 mg, 992 umoles, 1,2 *eq*) y DIPEA (213 mg, 1,65 mmoles, 2 *eq*) en CH_3CN (1 mL) se agitó a 20°C durante 3 h. La mezcla se concentró para proporcionar un producto bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para

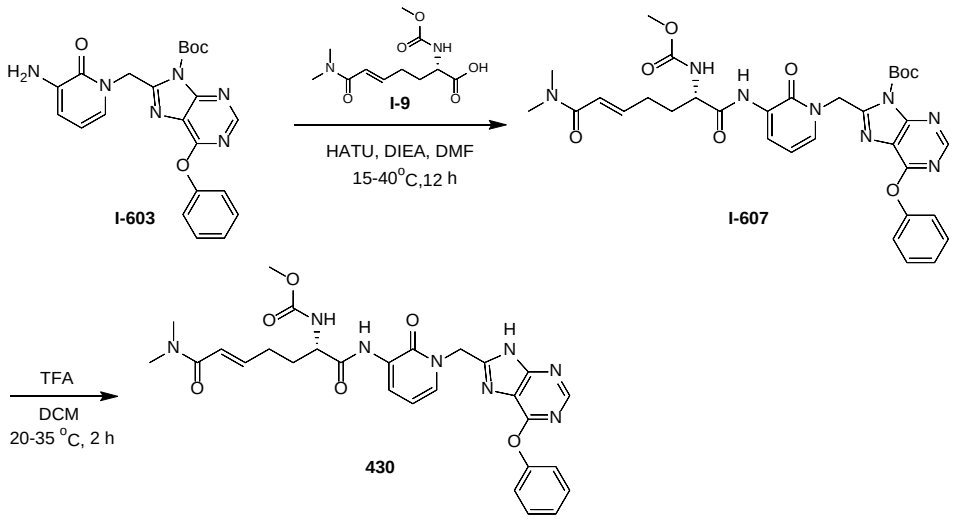
proporcionar 8-[(3-nitro-2-oxo-1-piridil)metil]-6-fenoxi-purino-9-carboxilato de terc-butilo (**I-602**) (163 mg, 43% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

[00863] A una solución de 8-[(3-nitro-2-oxo-1-piridil)metil]-6-fenoxi-purino-9- carboxilato de terc-butilo (150 mg, 323 umoles, 1 *eq*) en EtOAc (5 mL) se le añadió Pd/C (50 mg, 10% de pureza) bajo N_2. La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (1,03 bar) a 20°C durante 0,5 horas. La mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró para proporcionar 8-[(3-amino-2-oxo-1-piridil)metil]-6-fenoxi-purino-9-carboxilato de terc-butilo (**I-603**) (130 mg, 79% de rendimiento) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 435,0 $(M+1)^+$.

[00864] Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis de **I-603** utilizando los reactivos apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
I-604		LCMS m/z 471,2 $(M+1)^+$
I-605		LCMS m/z 401,2 $(M+1)^+$
I-606		LCMS m/z 415,2 $(M+1)^+$

Ejemplo 64:

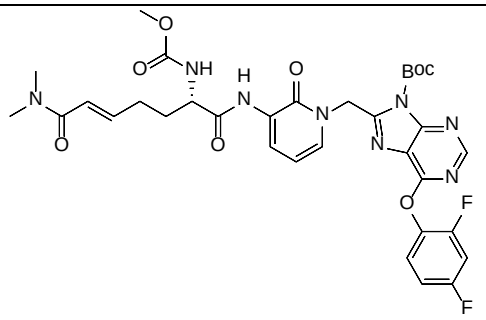
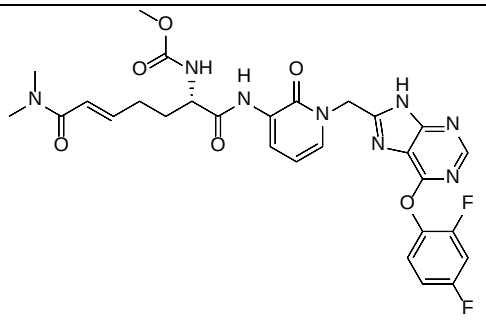
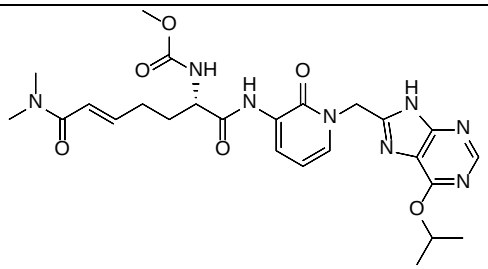
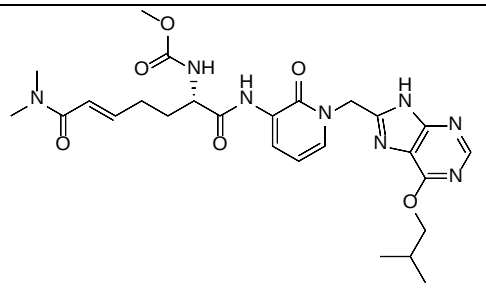


[00865] Se añadió HATU (131 mg, 345 umoles, 1,5 *eq*) a una mezcla de 8-[(3-amino-2-oxo-1-piridil)metil]-6-fenoxi-purino-9-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 230 umoles, 1 *eq*), ácido (E, 2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoico (62,4 mg, 242 umoles, 1,05 *eq*) y DIPEA (59,5 mg, 460 umoles, 2 *eq*) en DMF (2 mL) a 15°C. La mezcla se calentó a 40°C y se agitó durante 12h. La mezcla se extrajo con EtOAc (10 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 8-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metil]-6-fenoxi-purino-9-carboxilato de terc-butilo (**I-607**) (155 mg) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 675,3 $(M+1)^+$.

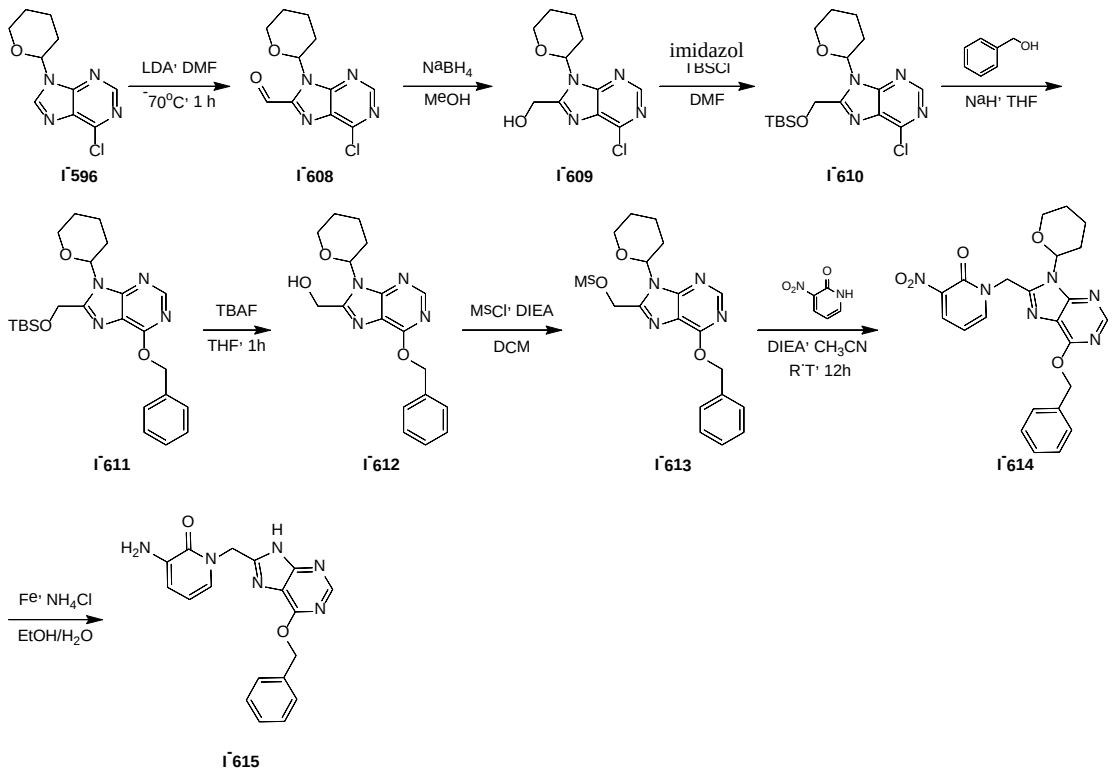
[00866] Se añadió TFA (524 mg, 4,59 mmoles, 20 *eq*) a una mezcla de 8-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metil]-6-fenoxi-purino-9-carboxilato de terc-butilo (155 mg, 230 umoles, 1 *eq*) en DCM (3 mL) a 20°C y se agitó durante 2h. La mezcla se concentró para proporcionar un producto bruto. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-6-oxo-1-[[2-oxo-1-[(6-fenoxi-9H-purin-8-il)metil]-3-piridil]carbamoil]hex-4-enil]carbamato de metilo (**Compuesto 607**) (35,1 mg, 27% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 575,2 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,27(s, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,27-8,29 (m, 1H) 7,62-7,74(m, 1H) 7,61-7,62 (m, 1 H) 7,44-7,48 (m, 2 H) 7,26-7,31 (m, 3 H) 6,59-6,62 (m, 1 H) 6,36-6,41 (m, 2 H) 5,46 (s, 2 H) 4,16-4,21 (m, 1 H) 3,55 (s, 3 H) 2,99 (s, 3 H) 2,80 (s, 3 H) 2,20-2,27 (m, 2 H) 1,71-1,89 (m, 2 H).

[00867] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis del **Ejemplo 64** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	**Estructura**	**Datos de LCMS**

435		LCMS m/z 611,3 (M+1-100) $^{+}$
436		LCMS m/z 611,3 $(M+1)^{+}$
440		LCMS m/z 541,3 $(M+1)^{+}$
452		LCMS m/z 554,2 $(M+1)^{+}$

La síntesis del intermedio I-615:



[00868] A una solución de 6-cloro-9-tetrahidropiran-2-il-purina (1 g, 4,19 mmoles, 1 eq) en THF (10 mL) se le añadió LDA (2 M, 3,14 mL, 1,5 eq) a -70 °C, y la mezcla de reacción se agitó a -70 °C durante 0,5 h. A continuación se añadió DMF (918,75 mg, 12,57 mmoles, 967,11 uL, 3 eq) a -70 °C, y la mezcla se agitó a -70 °C durante 0,5 h adicionales. La mezcla de reacción se sofocó mediante la adición de agua 10 mL a 0°C, y a continuación se diluyó con 10 mL de acetato de etilo y se extrajo con 10 mL de acetato de etilo (10 mL x 1). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL x 2), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite. El aceite se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 6-cloro-9-tetrahidropiran-2-il-purino-8-carbaldehído (**I-608**) (900 mg) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 183,0 $(M-84+1)^+$.

[00869] A una solución de 6-cloro-9-tetrahidropiran-2-il-purino-8-carbaldehído (900 mg, 3,37 mmoles, 1 eq) en MeOH (10 mL) se le añadió $NaBH_4$ (255,35 mg, 6,75 mmoles, 2 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se sofocó mediante la adición de agua (5 mL) a 0 °C, y a continuación se diluyó con acetato de etilo (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (5 mL x 1). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (6-cloro-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8-il)metanol (**I-609**) (880 mg) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS m/z 185,0 $(M-84+1)^+$.

[00870] A una solución de (6-cloro-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8-il)metanol (830 mg, 3,09 mmoles, 1 eq) en DMF (10 mL) se le añadieron imidazol (420,58 mg, 6,18 mmoles, 2 eq) y TBSCl (558,69 mg, 3,71 mmoles, 454,22 uL, 1,2 eq) a 15 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua (10 mL) y acetato de etilo (10 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar terc-butil-[(6-cloro-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8-il)metoxi]-dimetil-silano (**I-610**) (300 mg, 25% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS m/z 383,0 $(M+1)^+$.

[00871] A una solución de fenilmetanol (211,78 mg, 1,96 mmoles, 203,63 uL, 3 eq) en THF (3 mL) se le añadió NaH (52,22 mg, 1,31 mmoles, 60% de pureza, 2 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 0,5 h. A continuación se añadió terc-butil-[(6-cloro-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8-il)metoxi]-dimetil-silano (250 mg, 652,81 umoles, 1 eq), y la mezcla de reacción resultante se agitó a 15 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se sofocó mediante la adición de agua 5 mL a 0 °C, y a continuación se diluyó con acetato de etilo 5 mL y se extrajo con acetato de etilo 5 mL (5 mL x 1). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera 5 mL (5 mL x 1), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite. El aceite se purificó mediante TLC prep. para proporcionar (6-benciloxi-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8-il)metoxi-terc-butil-dimetilsilano (**I-611**) (240 mg, 527,89 umoles, 81% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 455,1 $(M+1)^+$.

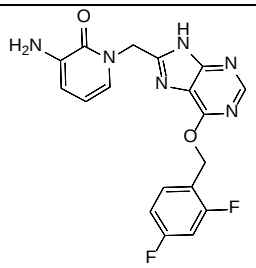
[00872] A una solución de (6-benciloxi-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8-il)metoxi-terc-butil-dimetilsilano (230 mg, 505,90 umoles, 1 eq) en THF (3 mL) se le añadió TBAF (1 M, 1,01 mL, 2 eq) a 15 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente para proporcionar un aceite de color amarillo. El aceite se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar (6-benciloxi-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8-il)metanol (**I-612**) (130 mg, 76% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 341,1 $(M+1)^+$.

[00873] A una solución de (6-benciloxi-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8-il)metanol (130 mg, 381,93 umoles, 1 eq) en DCM (2 mL) se le añadieron DIEA (148,09 mg, 1,15 mmoles, 199,58 uL, 3 eq) y MsCl (87,50 mg, 763,86 umoles, 59,12 uL, 2 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua (2 mL) y diclorometano (2 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (2 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar metanosulfonato de (6-benciloxi-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8-il)metilo (**I-613**) (180 mg) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional en forma de un aceite de color naranja.

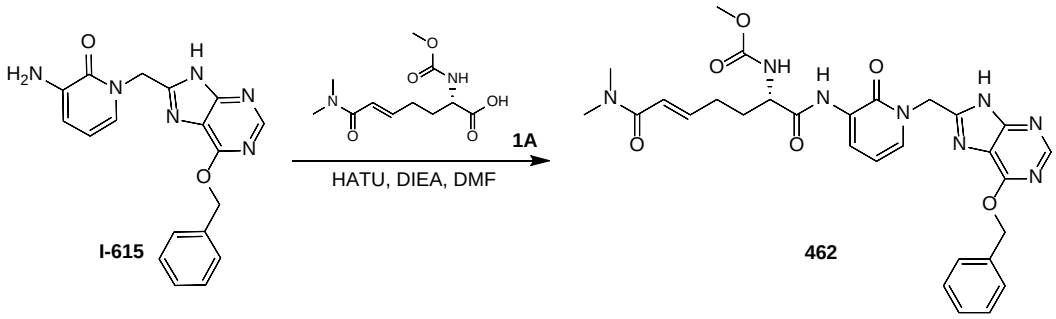
[00874] A una solución de 3-nitro-1H-piridin-2-ona (60,26 mg, 430,14 umoles, 1 eq) en ACN (2 mL) se le añadieron DIEA (111,19 mg, 860,28 umoles, 149,85 uL, 2 eq) y metanosulfonato de (6-benciloxi-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8-il)metilo (180 mg, 430,14 umoles, 1 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente para proporcionar un aceite de color pardo. El aceite se purificó mediante TLC prep. para proporcionar 1-[(6-benciloxi-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8-il)metil]-3-nitro-piridin-2-ona (**I-614**) (70 mg, 35% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS m/z 463,0 $(M+1)^+$.

[00875] A una solución de 1-[(6-benciloxi-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8-il)metil]-3-nitro-piridin-2-ona (65 mg, 140,55 umoles, 1 eq) en EtOH (1 mL) y H_2O (0,2 mL) se le añadieron Fe (39,25 mg, 702,77 umoles, 5 eq) y NH_4Cl (75,18 mg, 1,41 mmoles, 49,14 uL, 10 eq) a 15 °C. La mezcla se agitó a 90 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se filtró y concentró a presión reducida para retirar el disolvente para proporcionar 3-amino-1-[(6-benciloxi-9H-purin-8-il)metil]piridin-2-ona (**I-615**) (50 mg) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 349,0 $(M+1)^+$.

[00876] El siguiente intermedio se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis de **I-615** utilizando los reactivos apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
I-616		LCMS m/z 385,2 $(M+1)^+$

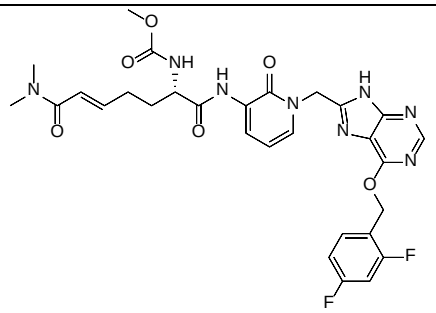
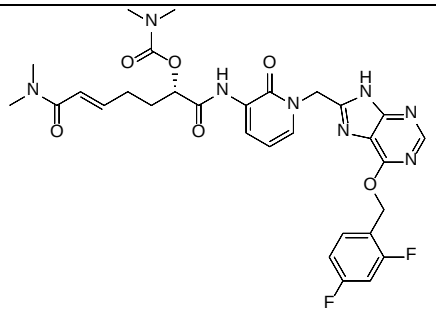
Ejemplo 65:



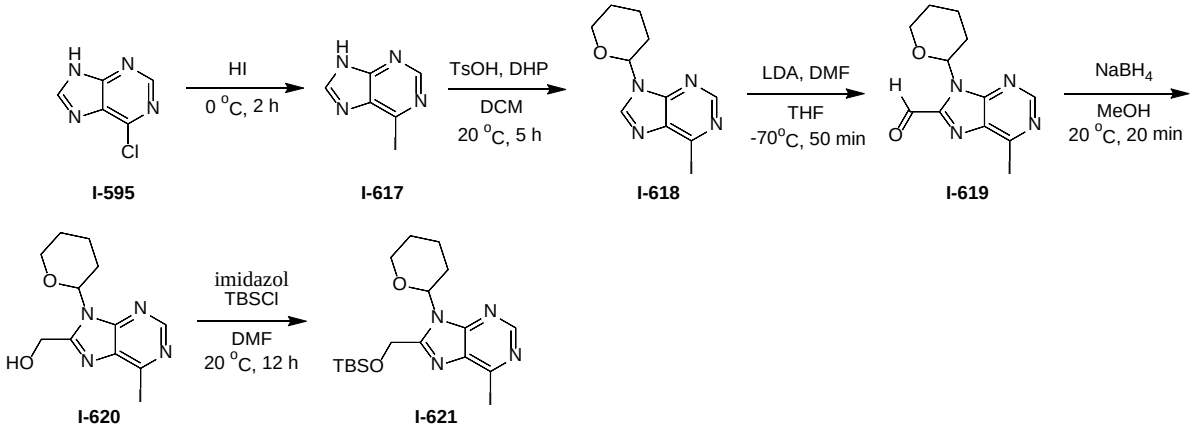
[00877] A una solución de 3-amino-1-[(6-benciloxi-9H-purin-8-il)metil]piridin-2-ona (45 mg, 129,18 umoles, 1 eq) y ácido (E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoico (33,36 mg, 129,18 umoles, 1 eq) en DMF (1 mL) se le añadieron HATU (58,94 mg, 155,01 umoles, 1,2 eq) y DIEA (33,39 mg, 258,35 umoles, 45,00 uL, 2 eq) a 15 °C. La mezcla

se agitó a 15 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar N-[(E,1S)-1-[[1-[(6-benciloxi-9H-purin-8-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-(dimetilamino)-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo (**Compuesto 462**) (18,7 mg, 22% de rendimiento) en forma de un sólido de color naranja. LCMS m/z 589,2 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,23 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,22 (dd, J=1,4, 7,4 Hz, 1H), 7,71 (br d, J=7,7 Hz, 1H), 7,54 (dd, J=1,7, 6,9 Hz, 1H), 7,47 (br d, J=6,8 Hz, 2H), 7,42 - 7,26 (m, 4H), 6,64 - 6,49 (m, 1H), 6,40 - 6,28 (m, 2H), 5,55 (s, 2H), 5,37 (s, 2H), 4,20 - 4,10 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,28 - 2,13 (m, 2H), 1,91 - 1,61 (m, 2H).

[00878] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis del **Ejemplo 65** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
476		LCMS m/z 625,2 $(M+1)^+$
477		LCMS m/z 639,2 $(M+1)^+$

La síntesis del intermedio I-621:



[00879] A HI（47%）(150 mL) en un baño de hielo se le añadió 6-cloro-9H-purina (20 g, 129 mmoles, 1 *eq*) lentamente agitando a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas. La mezcla

se templó a 20°C y se agitó durante otras 2h. La mezcla se filtró. La torta del filtro se suspendió en 100 mL de agua fría y se ajustó a pH 7 mediante la adición de $NH_3.H_2O$. El producto precipitado se filtró, se lavó con agua fría (50 mL) y se secó a vacío para proporcionar 6-yodo-9H-purina (**I-617**) (23 g, 72% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,85 (br s, 1 H) 8,64 (s, 1 H) 8,59 (s, 1 H).

[00880] Se añadió DHP (6,84 g, 81,3 mmoles, 2 *eq*) a una mezcla de 6-yodo-9H-purina (10 g, 40,7 mmoles, 1 *eq*) y $TsOH.H_2O$ (773 mg, 4,06 mmoles, 0,1 *eq*) en DCM (150 mL) a 0°C gota a gota. La mezcla se agitó a 20°C durante 5 h. Se añadió agua (100 mL) se le añadió a la mezcla y la mezcla se extrajo con DCM (100 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 6-yodo-9-tetrahidropiran-2-il-purina (**I-618**) (11 g, 31,5 mmoles, 78% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,62 (s, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 5,75 (dd, J=10,4, 2,4 Hz, 1 H) 4,16 - 4,19 (m, 1 H) 3,74 - 3,84 (m, 1 H) 2,03 - 2,21 (m, 3 H) 1,68 - 1,79 (m, 3 H).

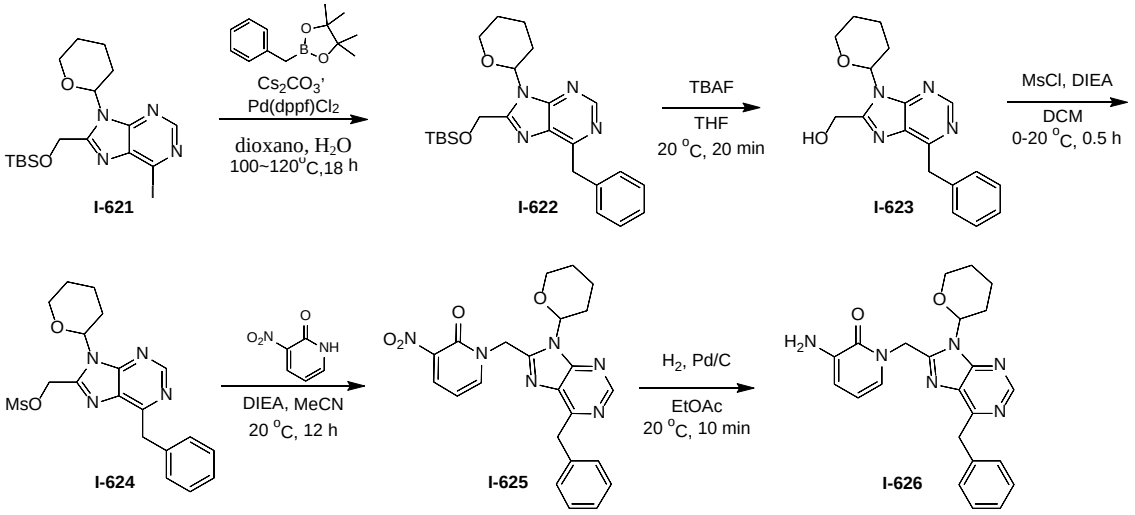
[00881] Se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M, 13,6 mL, 1,25 *eq*) a una solución de diisopropilamina (3,59 g, 35,4 mmoles, 5,01 mL, 1,3 *eq*) en THF (30 mL) a -70°C bajo N_2. La mezcla se agitó durante 10 min. La mezcla se añadió gota a gota a una solución de 6-yodo-9-tetrahidropiran-2-il-purina (9 g, 27,3 mmoles, 1 *eq*) en THF (100 mL) a -70°C bajo N_2 y se agitó durante 20 min. Se añadió a la mezcla DMF (5,98 g, 81,8 mmoles, 3 *eq*) a -70°C y se agitó durante 20 min. La reacción se sofocó la reacción con NH_4Cl sat. (100 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (100 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL*2), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 6-yodo-9-tetrahidropiran-2-il-purino-8-carbaldehído (**I-619**) (8,75 g) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional en forma de un sólido de color amarillo.

[00882] Se añadió $NaBH_4$ (1,39 g, 36,6 mmoles, 1,5 *eq*) a una solución de 6-yodo-9-tetrahidropiran-2-il-purino-8-carbaldehído (8,75 g, 24,4 mmoles, 1 *eq*) en MeOH (100 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 20°C durante 20 min. La reacción se sofocó con agua (100 mL) y se concentró. La mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (6-yodo-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8-il)metanol (**I-620**) (8,54 g) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional en forma de un sólido de color amarillo.

[00883] Se añadió TBSCl (4,29 g, 28,5 mmoles, 1,2 *eq*) a una mezcla de (6-yodo-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8-il)metanol (8,54 g, 23,7 mmoles, 1 *eq*) e imidazol (2,42 g, 35,6

mmoles, 1,5 *eq*) en DMF (100 mL) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20°C durante 12 h. Se añadió agua (100 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (100 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL*2), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar terc-butil-[(6-yodo-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8-il)metoxi]-dimetil-silano (**I-621**) (4,5 g, 37% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS m/z 475,0 $(M+1)^+$.

La síntesis del intermedio I-626:



[00884] Se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (77,1 mg, 105 umoles, 0,05 *eq*) a una mezcla de terc-butil-[(6-yodo-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8-il)metoxi]-dimetilsilano (1 g, 2,11 mmoles, 1 *eq*), 2-bencil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (598 mg, 2,74 mmoles, 1,3 *eq*) y Cs_2CO_3 (1,37 g, 4,22 mmoles, 2 *eq*) en dioxano/H_2O(10:1) (15 mL) bajo N_2. La mezcla se agitó a 100°C durante 18 h. La mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar (6-bencil-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8-il)metoxi-terc-butil-dimetilsilano (**I-622**) (170 mg, 16% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 439,1 $(M+1)^+$.

[00885] Se añadió TBAF (1 M, 775 uL, 2 *eq*) a una solución de (6-bencil-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8-il)metoxi-terc-butil-dimetilsilano (170 mg, 388 umoles, 1 *eq*) en THF (3 mL) a 20°C y se agitó durante 20 min. Se añadió salmuera (5 mL) a la mezcla y la mezcla se extrajo con EtOAc (5 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (6-bencil-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8-il)metanol (**I-623**) (90 mg) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional en forma de un aceite de color amarillo.

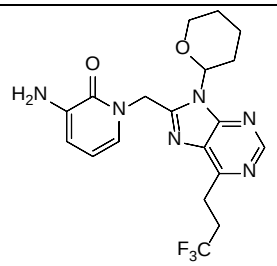
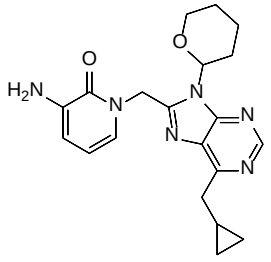
[00886] Se añadió MsCl (38,1 mg, 333 umoles, 1,2 *eq*) a una mezcla de (6-bencil-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8-il)metanol (90 mg, 277 umoles, 1 *eq*) y DIPEA (71,7 mg, 555

umoles, 2 *eq*) en DCM (2 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se sofocó la reacción con agua (5 mL), se extrajo con DCM (5 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar metanosulfonato de (6-bencil-9-tetrahidropiran -2-il-purin-8-il)metilo (**I-624**) (111 mg) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional en forma de un aceite de color amarillo.

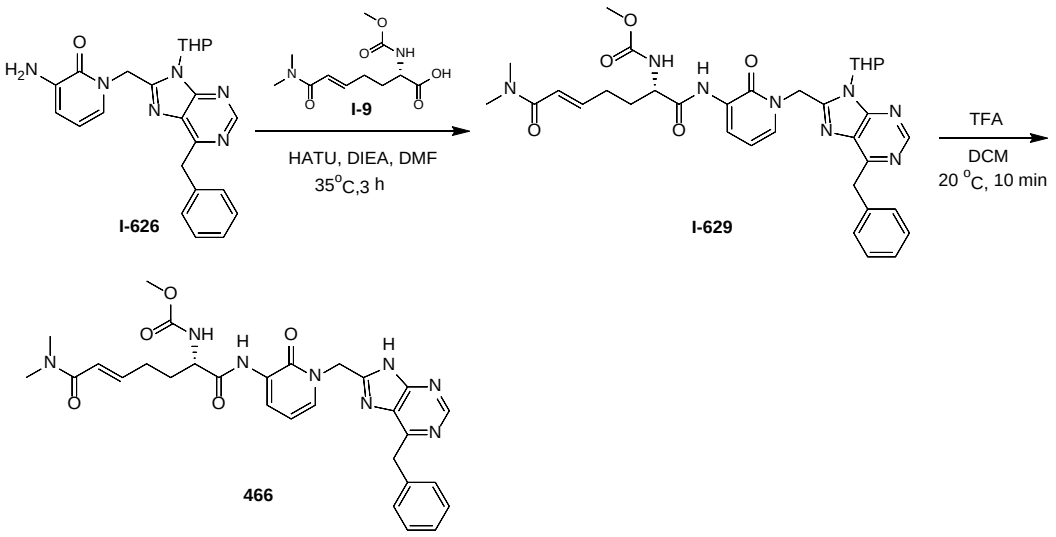
[00887] Una mezcla de metanosulfonato de (6-bencil-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8-il)metilo (111 mg, 276 umoles, 1 *eq*), 3-nitro-1H-piridin-2-ona (46,4 mg, 331 umoles, 1,2 *eq*) y DIPEA (71,3 mg, 552 umoles, 2 *eq*) en CH_3CN (3 mL) se agitó a 20°C durante 12 h. La mezcla se concentró para proporcionar un producto bruto. El residuo se purificó mediante TLC prep. para proporcionar 1-[(6-bencil-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8-il)metil]-3-nitro-piridin-2-ona (**I-625**) (60 mg, 49% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 447,1 $(M+1)^+$.

[00888] A una solución de 1-[(6-bencil-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8-il)metil]-3-nitro-piridin -2-ona (60 mg, 134 umoles, 1 *eq*) en EtOAc (2 mL) se le añadió Pd/C (30 mg, 10% de pureza) bajo N_2. La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (1,03 bar) a 20°C durante 10 min. La mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró para proporcionar 3-amino-1-[(6-bencil-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8-il)metil]piridin-2-ona (**I-626**) (40 mg, 69% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 417,1 $(M+1)^+$.

[00889] Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis de **I-626** utilizando los reactivos apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
I-627		LCMS m/z 423,1 $(M+1)^+$
I-628		LCMS m/z 380,2 $(M+1)^+$

Ejemplo 66:

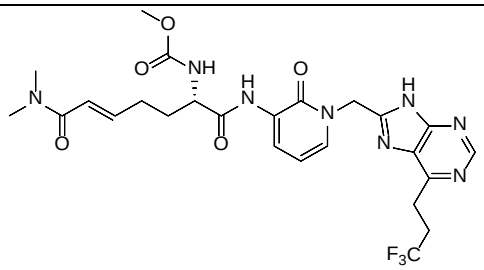
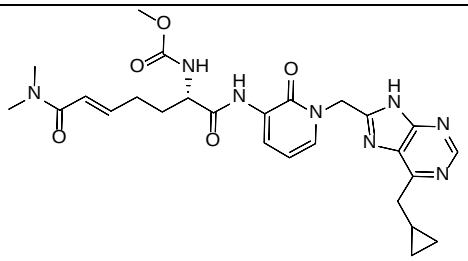
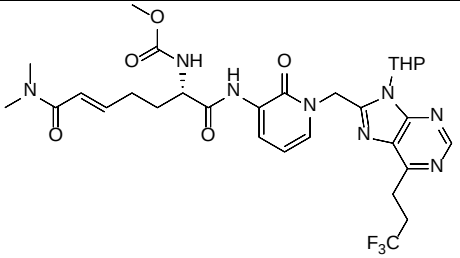
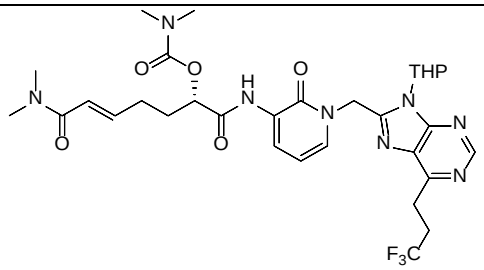
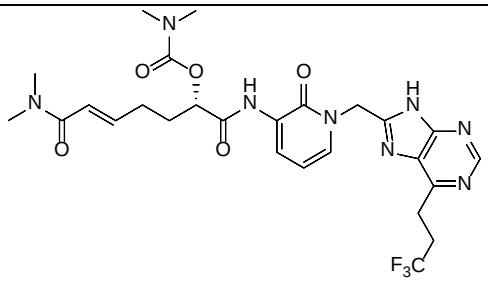
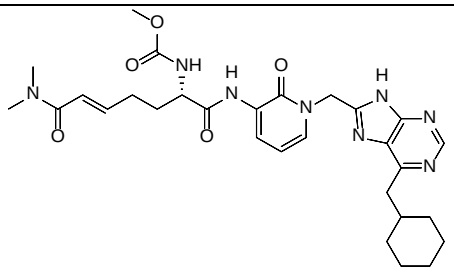


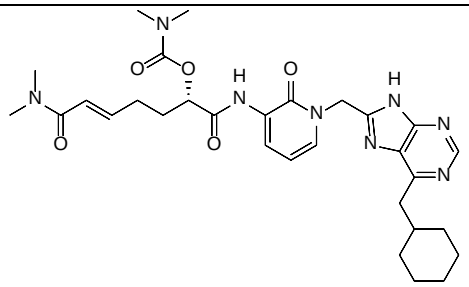
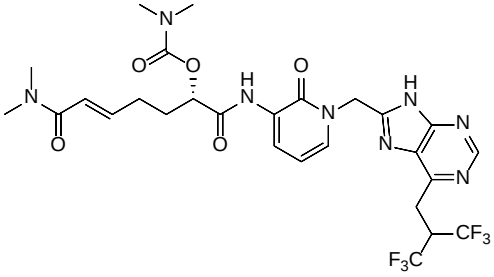
[00890] Se añadió HATU (54,8 mg, 144 umoles, 1,5 *eq*) a una mezcla de 3-amino-1-[(6-bencil-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8-il)metil]piridin-2-ona (40 mg, 96,0 umoles, 1 *eq*), ácido (E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoico (27,3 mg, 106 umoles, 1,1 *eq*) y DIPEA (24,8 mg, 192 umoles, 2 *eq*) en DMF (1 mL). La mezcla se agitó a 35°C durante 3 h. Se añadió agua (3 mL) a la mezcla y la mezcla se extrajo con EtOAc (5 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar N-[(E,1S)-1-[[1-[(6-bencil-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-(dimetilamino)-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo (**I-629**) (60 mg) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional en forma de un aceite de color pardo. LCMS m/z 657,3 $(M+1)^+$.

[00891] Se añadió TFA (208 mg, 1,83 mmoles, 20 *eq*) a una solución de N-[(E,1S)-1-[[1-[(6-bencil-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-(dimetilamino)-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo (60 mg, 91,4 umoles, 1 *eq*) en DCM (1 mL) a 20°C. La mezcla se agitó durante 10 min. La mezcla se concentró para proporcionar un producto bruto que se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar N-[(E,1S)-1-[[1-[(6-bencil-9H-purin-8-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-(dimetilamino)-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo (**Compuesto 466**) (18,6 mg, 33% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 573,2 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,24 (s, 1 H) 8,73 (s, 1 H) 8,26 (dd, J=7,39, 1,65 Hz, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 7,69 (br d, J=7,94 Hz, 1 H) 7,59 (dd, J=6,95, 1,65 Hz, 1 H) 7,27 - 7,31 (m, 2 H) 7,22 (t, J=7,39 Hz, 2 H) 7,12 - 7,18 (m, 1 H) 6,52 - 6,63 (m, 1 H) 6,29 - 6,41 (m, 2 H) 5,45 (s, 2 H) 4,31 (s, 2 H) 4,11 - 4,19 (m, 1 H) 3,50 - 3,54 (m, 3 H) 2,95 (s, 3 H) 2,78 - 2,84 (m, 3 H) 2,12 - 2,27 (m, 2 H) 1,84 (br d, J=7,28 Hz, 1 H) 1,62 - 1,75 (m, 1 H).

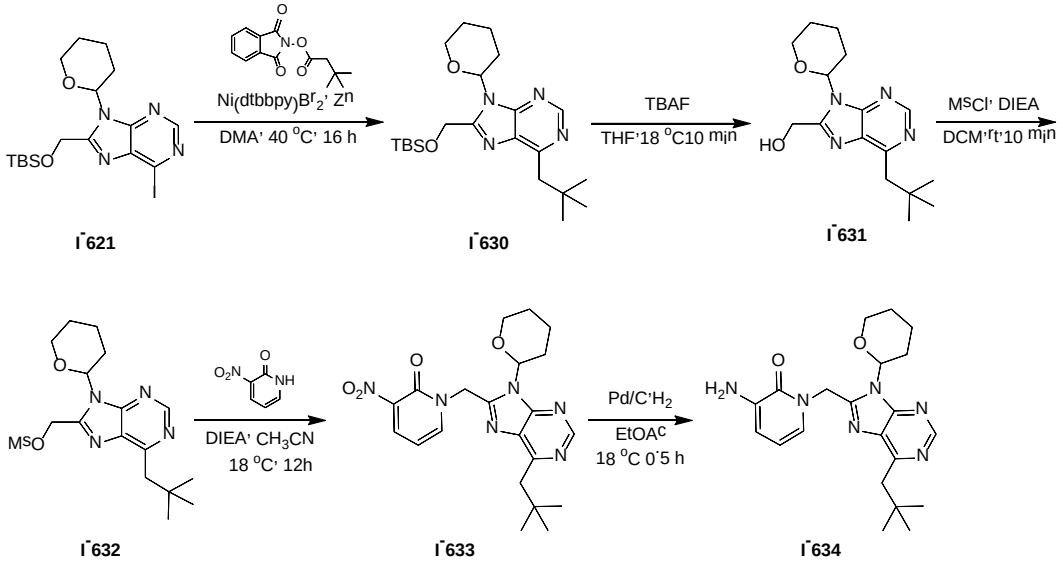
[00892] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis del **Ejemplo 66** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS

470		LCMS m/z 579,2 $(M+1)^+$
478		LCMS m/z 537,2 $(M+1)^+$
484		LCMS m/z 663,2 $(M+1)^+$
485		LCMS m/z 677,2 $(M+1)^+$
486		LCMS m/z 593,2 $(M+1)^+$
495		LCMS m/z 579,3 $(M+1)^+$

496		LCMS m/z 593,3 $(M+1)^+$
499		LCMS m/z 661,2 $(M+1)^+$

La síntesis del intermedio I-634:



[00893] A una solución de (1,3-dioxoisoindolin-2-il) 3,3-dimetilbutanoato de (660,88 mg, 2,53 mmoles, 1,2 eq), terc-butil-[(6-yodo-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8-il)metoxi]-dimetil-silano (1 g, 2,11 mmoles, 1 eq) y Zn (275,67 mg, 4,22 mmoles, 2 eq) en DMA (4 mL) se le añadió (dtbbpy)NiBr (153,95 mg, 316,18 umoles, 0,15 eq) a 20 °C. La reacción se agitó a 40 °C durante 12h. La mezcla se vertió en agua (2 mL) y se filtró, el producto filtrado se extrajo con EtOAc (3 mL*2), se lavó con salmuera (2 mL), se secó con Na_2SO_4, y se concentró a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. para proporcionar 8-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-neopentil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (**I-630**) (0,56 g, 32% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

[00894] Una solución de 8-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-neopentil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (560 mg, 1,34 mmoles, 1 eq) y TBAF (1 M, 668,82 uL, 0,5 eq) en THF (5

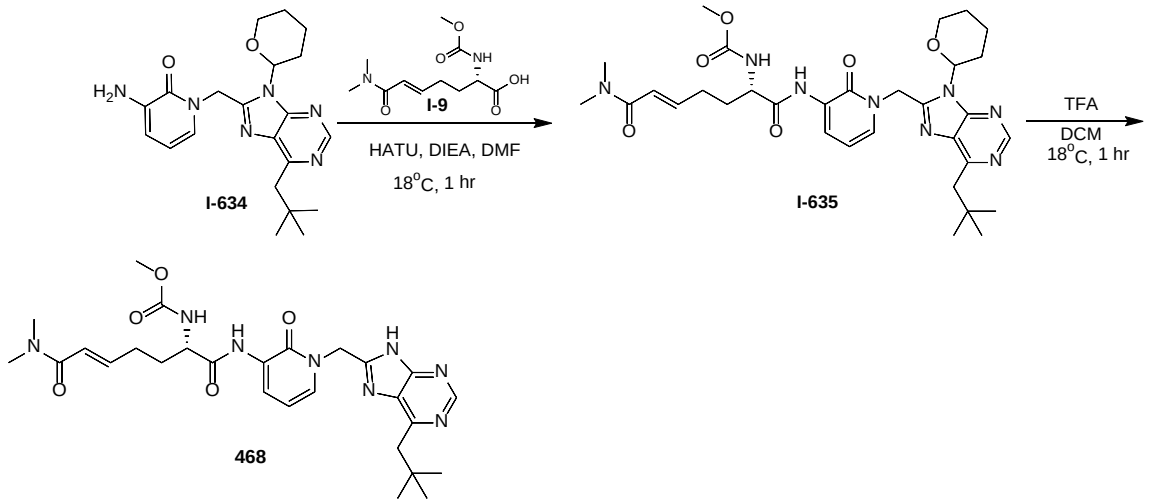
mL) se agitó a 18 °C durante 0,5h. La mezcla se concentró a vacío para proporcionar un aceite que se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar [6-(2,2-dimetilpropil)-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8-il]metanol (**I-631**) (360 mg) en forma de un aceite incoloro.

[00895] Una solución de N-[5-amino-6-[(E)-2-ciclopropilvinil]pirimidin-4-il]-2-(3-nitro-2-oxo-1-piridil)acetamida (780 mg, 2,19 mmoles, 1 eq) en AcOH (20 mL) se agitó a 120 °C durante 12h. La mezcla se concentró a vacío para proporcionar un aceite que se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar 1-[[6-[(E)-2-ciclopropilvinil]-9H-purin-8-il]metil]-3-nitro-piridin-2-ona (**I-632**) (440 mg, 59% de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo.

[00896] Una solución de metanosulfonato de [6-(2,2-dimetilpropil)-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8-il]metilo (500 mg, 1,31 mmoles, 1 eq), 3-nitro-1H-piridin-2-ona (183,53 mg, 1,31 mmoles, 1 eq), y DIEA (203,17 mg, 1,57 mmoles, 273,81 uL, 1,2 eq) en ACN (5 mL) se agitó a 18 °C durante 2h. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 1-[[6-(2,2-dimetilpropil)-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8-il]metil]-3-nitro-piridin-2-ona (**I-633**) (210 mg, 38% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 427,2 $(M+1)^+$.

[00897] Una solución de 1-[[6-(2,2-dimetilpropil)-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8-il]metil]-3-nitro-piridin-2-ona (210 mg, 492,42 umoles, 1 eq) y Pd/C (0,2 g, 10% de pureza) en EtOAc (5 mL) se agitó a 18 °C bajo H_2 1,03 bar durante 5min. La mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró a vacío para proporcionar 3-amino-1-[[6-(2,2-dimetilpropil)-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8-il]metil]piridin-2-ona (**I-634**) (0,23 g) en forma de un aceite de color verde que se utilizó en la siguiente etapa.

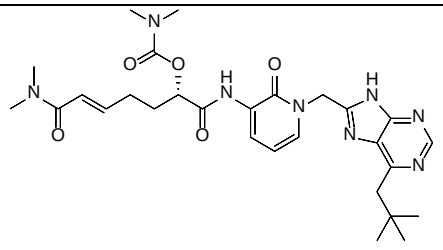
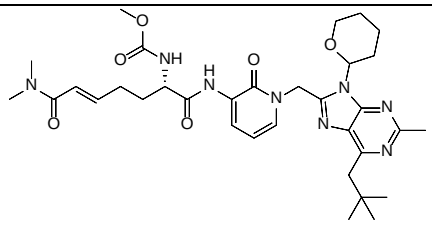
Ejemplo 67:

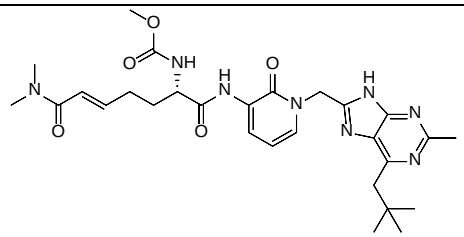
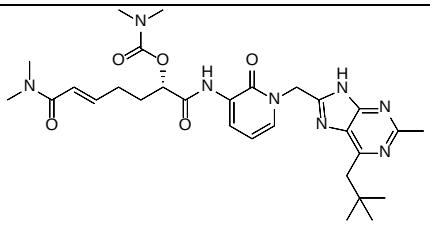


[00898] A una solución de 3-amino-1-[[6-(2,2-dimetilpropil)-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8-il] metil]piridin-2-ona (110 mg, 277,44 umoles, 1 *eq*), ácido (E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoico (85,98 mg, 332,93 umoles, 1,2 *eq*), y DIEA (71,71 mg, 554,88 umoles, 96,65 uL, 2 *eq*) en DMF (1 mL) se le añadió HATU (126,59 mg, 332,93 umoles, 1,2 *eq*) a 18 °C. La reacción se agitó a 40 °C durante 1h. La mezcla de reacción se vertió en agua 5 mL y se extrajo con EtOAc (4 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (4 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[[6-(2,2-dimetilpropil)-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8-il]metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo (**I-635**) (250 mg) en forma de un aceite de color negro.

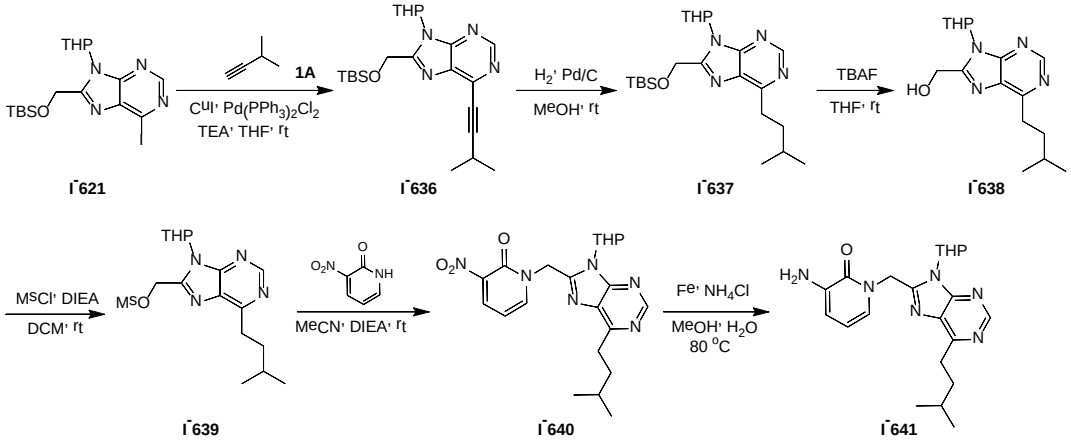
[00899] Una solución de N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[[6-(2,2-dimetilpropil)-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8-il]metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo (250 mg, 392,62 umoles, 1 *eq*) y CF_3COOH (525 mg, 8,74 mmoles, 500 uL, 22,27 *eq*) en DCM (2 mL) se agitó a 18 °C durante 0,5h. La mezcla se concentró a vacío para proporcionar un aceite que se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[[6-(2,2-dimetilpropil)-9H-purin-8-il]metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo (**Compuesto 468**) (101,2 mg, 46% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 553,1 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,88 - 1,04 (m, 9 H) 1,62 - 1,79 (m, 1 H) 1,87 (br d, *J*=6,72 Hz, 1 H) 2,15 - 2,31 (m, 2 H) 2,84 (s, 3 H) 2,90 (s, 2 H) 2,99 (s, 3 H) 3,54 (s, 3 H) 4,13 - 4,23 (m, 1 H) 5,46 (br d, *J*=18,46 Hz, 2 H) 6,29 - 6,43 (m, 2 H) 6,53 - 6,70 (m, 1 H) 7,51 - 7,66 (m, 1 H) 7,72 (br s, 1 H) 8,27 (br t, *J*=7,34 Hz, 1 H) 8,62 - 8,90 (m, 1 H) 9,26 (s, 1 H) 13,16 - 13,57 (m, 1 H).

[00900] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis del **Ejemplo 67** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
469		LCMS m/z 567,3 $(M+1)^+$
492		LCMS m/z 651,4 $(M+1)^+$

493		LCMS m/z 567,3 $(M+1)^+$
494		LCMS m/z 581,3 $(M+1)^+$

La síntesis del intermedio I-641:



[00901] A una solución de terc-butil-[(6-yodo-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8-il)metoxi]-dimetilsilano (800 mg, 1,69 mmoles) en THF (10 mL) se le añadieron CuI (80,29 mg, 421,58 umoles) y Et_3N (511,91 mg, 5,06 mmoles, 704,14 uL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (118,36 mg, 168,63 umoles), y 3-metilbut-1-ino (287,16 mg, 4,22 mmoles, 431,18 uL). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h bajo N_2. La mezcla se vertió en agua (10 mL) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 mL*3). La fase orgánica combinada se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar terc-butil-dimetil-[[6-(3-metilbut-1-inil)-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8-il]metoxi]silano (**I-636**) (800 mg) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 415,0 $(M+1)^+$.

[00902] A una solución de terc-butil-dimetil-[[6-(3-metilbut-1-inil)-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8-il]metoxi]silano (800 mg, 1,93 mmoles) en EtOAc (15 mL) se le añadió Pd/C (300 mg, 10% de pureza). La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (1,03 bar) a 20°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y el producto filtrado se concentró para proporcionar terc-butil-[(6-isopentil-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8-il)metoxi]-dimetilsilano (**I-637**) (700 mg) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 419,1 $(M+1)^+$.

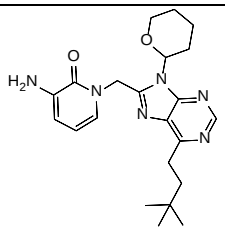
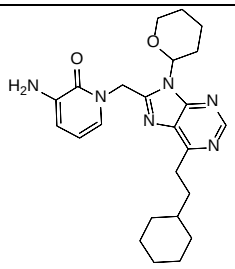
[00903] A una solución de terc-butil-[(6-isopentil-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8-il) metoxi]-dimetil-silano (700 mg, 1,67 mmoles) en THF (10 mL) se le añadió TBAF (1 M, 2,01 mL). La mezcla se agitó a 18 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el THF. El residuo se diluyó con H_2O (5 mL) y se extrajo con EtOAc (5 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para proporcionar (6-isopentil-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8-il) metanol (**I-638**) (600 mg) en forma de un aceite de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,74 (s, 1H), 5,83 (dd, J=2,6, 11,1 Hz, 1H), 5,00 - 4,82 (m, 2H), 4,20 - 4,08 (m, 1H), 3,69 (dt, J=2,6, 11,7 Hz, 1H), 3,11 - 3,04 (m, 2H), 2,20 - 2,10 (m, 1H), 1,99 (br d, J=9,5 Hz, 1H), 1,90 (br d, J=13,1 Hz, 1H), 1,75 - 1,62 (m, 5H), 1,62 - 1,53 (m, 2H), 0,89 (d, J=6,5 Hz, 6H).

[00904] A una solución de (6-isopentil-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8-il)metanol (550 mg, 1,81 mmoles) en DCM (4 mL) se le añadió DIPEA (700,59 mg, 5,42 mmoles, 944,20 uL). Se añadió gota a gota MsCl (310,48 mg, 2,71 mmoles, 209,78 uL) gota a gota a 18°C. La mezcla se agitó a 18 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en agua (5 mL) y la fase orgánica se concentró a vacío a 20°C para proporcionar metanosulfonato (6-isopentil-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8-il)metilo de (**I-639**) (680 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

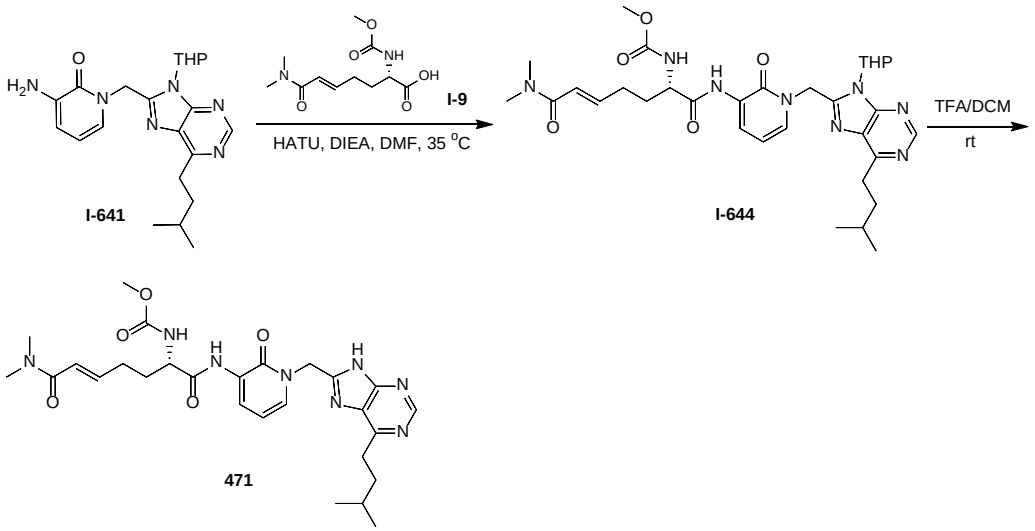
[00905] A una solución de 3-nitro-1H-piridin-2-ona (273,98 mg, 1,96 mmoles) en MeCN (12 mL) se le añadieron DIPEA (459,55 mg, 3,56 mmoles, 619,34 uL) y metanosulfonato de (6-isopentil-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8-il)metilo (680 mg, 1,78 mmoles) a 0°C, la mezcla se agitó a 18 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en agua (5 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 mL*3) y la fase orgánica combinada se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 1-[(6-isopentil-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8-il)metil]-3-nitro-piridin-2-ona (**I-640**) (400 mg) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 449,0 $(M+23)^+$.

[00906] A una solución de 1-[(6-isopentil-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8-il)metil]-3-nitro-piridin-2-ona (200 mg, 468,97 umoles) en MeOH (2 mL) y H_2O (0,5 mL) se le añadió Fe (340,46 mg, 6,10 mmoles) y NH_4Cl (326,12 mg, 6,10 mmoles, 213,15 uL). La mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y el producto filtrado se concentró. El residuo se vertió en agua (2 mL) y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 mL*3). La fase orgánica combinada se concentró a vacío para proporcionar 3-amino-1-[(6-isopentil-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8-il)metil]piridin-2-ona (**I-641**) (157 mg) en forma de un sólido de color negro-pardo. LCMS m/z 397,4 $(M+1)^+$.

[00907] Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis de **I-641** utilizando los reactivos apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
I-642		LCMS m/z 411,2 $(M+1)^+$
I-643		LCMS m/z 437,2 $(M+1)^+$

Ejemplo 68:

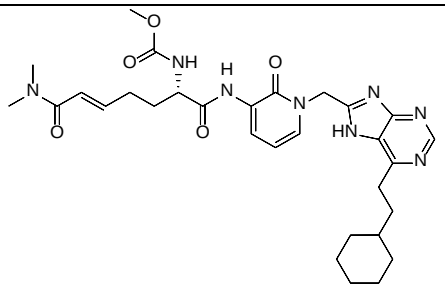
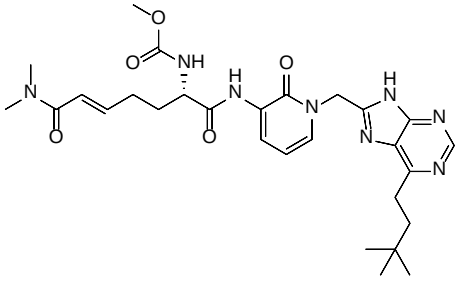
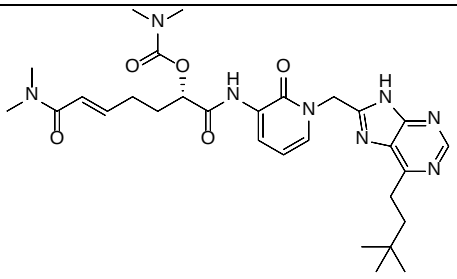


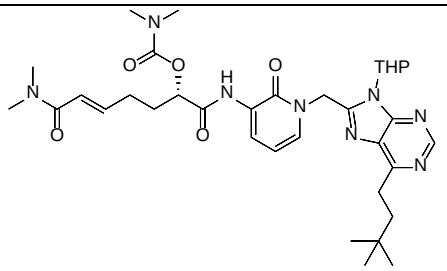
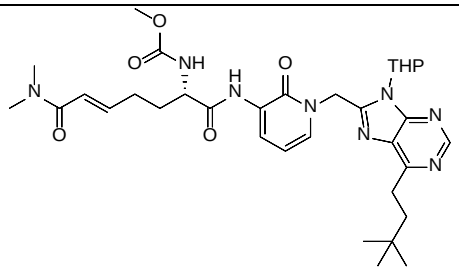
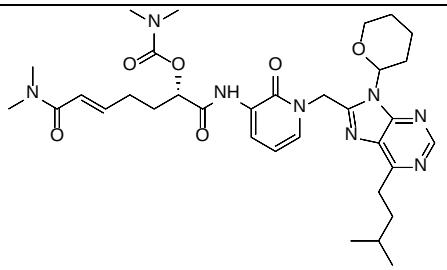
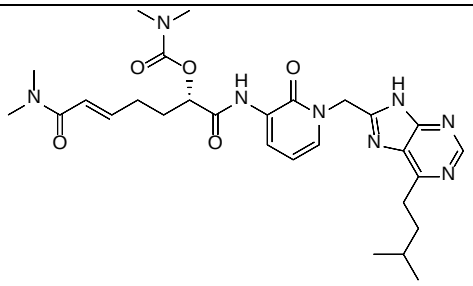
[00908] A una solución de 3-amino-1-[(6-isopentil-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8-il) metil]piridin-2-ona (157 mg, 395,98 umoles) en DMF (0,5 mL) se le añadieron ácido (E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoico (122,72 mg, 475,18 umoles) y DIPEA (102,36 mg, 791,96 umoles, 137,95 uL) y HATU (225,85 mg, 593,97 umoles). La mezcla se agitó a 35 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en agua (4 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (5 mL*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL*3), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(6-isopentil-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8-il) metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo (**I-644**) (180 mg) en forma de un aceite de color negro-pardo. LCMS m/z 637,1 $(M+1)^+$.

[00909] A una solución de N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(6-isopentil-9- tetrahidropiran-2-il-purin-8-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo (173 mg,

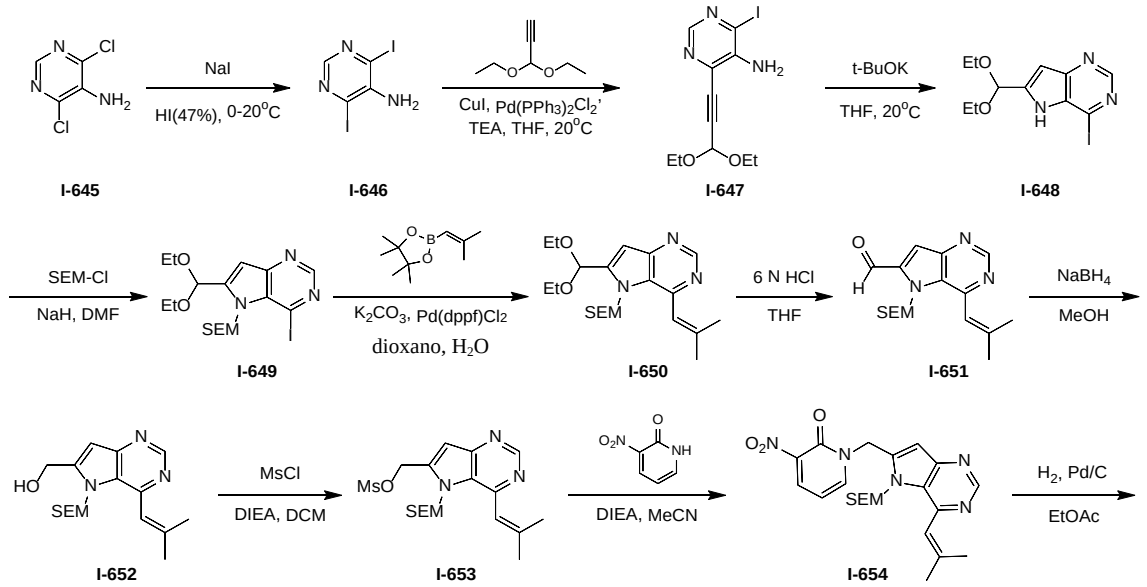
271,70 umoles) en DCM (1,5 mL) se le añadió TFA (464,69 mg, 4,08 mmoles, 301,75 uL). La mezcla se agitó a 18 °C durante 0,5 h. La mezcla se vertió en una solución sat. de $NaHCO_3$ (5 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (3 mL*2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar (S,E)-(7-(dimetilamino)-1-((1-((6-isopentil-9H-purin-8-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)carbamato de metilo (**Compuesto 471**) (51,1 mg, 33% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,50 (br s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,28 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,73 (br d, J=7,7 Hz, 1H), 7,60 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,65 - 6,54 (m, 1H), 6,44 - 6,31 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 4,18 (br s, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,03 - 2,95 (m, 5H), 2,84 (s, 3H), 2,30 - 2,13 (m, 2H), 1,87 (br d, J=7,7 Hz, 1H), 1,76 - 1,63 (m, 3H), 1,56 (br s, 1H), 0,91 (br d, J=6,1 Hz, 6H). LCMS m/z 553,2 $(M+1)^+$.

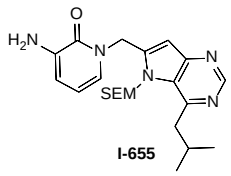
[00910] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis del **Ejemplo 68** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
456		LCMS m/z 593,3 $(M+1)^+$
472		LCMS m/z 567,3 $(M+1)^+$
473		LCMS m/z 581,3 $(M+1)^+$

475		LCMS m/z 665,4 $(M+1)^+$
481		LCMS m/z 651,4(M+1)
482		LCMS m/z 651,4 $(M+1)^+$
483		LCMS m/z 567,3 $(M+1)^+$

La síntesis del intermedio I-655:





I-655

[00911] Se añadió 4,6-dicloropirimidin-5-amina (5 g, 30,49 mmoles) en una porción a HI (47%) (60 mL) a 0°C, seguido de NaI (22,85 g, 152,45 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó a 20°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua 100 mL y se extrajo con DCM (50 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con $NaHCO_3$ sat. (40 mL), $Na_2S_2O_3$ sat. (40 mL) y salmuera (40 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 4,6-diyodopirimidin-5-amina (**I-646**) (5,8 g, 55% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

[00912] Una mezcla de 4,6-diyodopirimidin-5-amina (3,8 g, 10,95 mmoles), 3,3-dietoxiprop-1-ine (1,54 g, 12,05 mmoles, 1,73 mL), CuI (521,56 mg, 2,74 mmoles), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (768,88 mg, 1,10 mmoles) y TEA (5,54 g, 54,77 mmoles, 7,62 mL) en THF (45 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y a continuación la mezcla se agitó a 20°C durante 12 h bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar 4-(3,3-dietoxiprop-1-inil)-6-yodo-pirimidin-5-amina (**I-647**) (1,8 g) en forma de un aceite de color amarillo.

[00913] A una mezcla de 4-(3,3-dietoxiprop-1-inil)-6-yodo-pirimidin-5-amina (1,8 g, 5,19 mmoles) en THF (20 mL) se le añadió t-BuOK (727,28 mg, 6,48 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó a 20°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl sat. (30 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 6-(dietoximetil)-4-yodo-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina (**I-648**) (1,7 g, 94% de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo.

[00914] Una mezcla de 6-(dietoximetil)-4-yodo-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina (1,7 g, 4,90 mmoles) en DMF (20 mL) se le añadió NaH (254,64 mg, 6,37 mmoles, 60% de pureza) a 0°C, y a continuación la mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 horas, a continuación se añadió SEM-Cl (1,06 g, 6,37 mmoles, 1,13 mL) a 0°C, y a continuación la mezcla se agitó a 20°C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl sat. (40 mL) y se extrajo con EtOAc (15 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 2-[[6-(dietoximetil)-4-

yodo-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il]metoxi]etil-trimetil-silano (**I-649**) (1,2 g, 2,51 mmoles, 51,33% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

[00915] Una mezcla de 2-[[6-(dietoximetil)-4-yodo-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il]metoxi]etil-trimetil-silano (0,7 g, 1,47 mmoles), 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metilprop-1-enil)-1,3,2-dioxaborolano (400,43 mg, 2,20 mmoles), K_2CO_3 (405,29 mg, 2,93 mmoles), $Pd(dppf)Cl_2$ (107,29 mg, 146,62 umoles) en dioxano (8 mL) y H_2O (1,6 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces. La mezcla se agitó a 100°C durante 12 horas bajo atmósfera de N_2. A la mezcla de reacción se le añadió NH_4Cl sat. (20 mL). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (10 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 2-[[6-(dietoximetil)-4-(2-metilprop-1-enil)pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il]metoxi]etil-trimetilsilano (**I-650**) (0,29 g, 49% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

[00916] A una mezcla de 2-[[6-(dietoximetil)-4-(2-metilprop-1-enil)pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il]metoxi]etil-trimetil-silano (0,29 g, 714,98 umoles) en THF (2 mL) se le añadió HCl (2 mL, 6N) a 45°C. La mezcla se agitó a 45°C durante 1,5 h. A la mezcla de reacción se le añadió NaOH (sólido) a 0°C hasta pH~8, La mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (8 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 4-(2-metilprop-1-enil)-5-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-d] pirimidine-6-carbaldehído (**I-651**) (0,16 g) en forma de un aceite de color pardo.

[00917] A una mezcla de 4-(2-metilprop-1-enil)-5-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-d] pirimidine-6-carbaldehído (0,16 g, 482,68 umoles) en MeOH (2 mL) se le añadió $NaBH_4$ (36,52 mg, 965,36 umoles) a 0°C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua (5 mL) para sofocar el $NaBH_4$, y a continuación la mezcla se concentró a presión reducida para retirar el MeOH. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (4 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó mediante TLC prep. para proporcionar [4-(2-metilprop-1-enil)-5-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol (**I-652**) (0,04 g, 119,94 umoles, 25% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

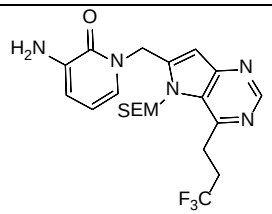
[00918] A una mezcla de [4-(2-metilprop-1-enil)-5-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-d] pirimidin-6-il]metanol (0,04 g, 119,94 umoles), DIEA (46,50 mg, 359,82 umoles, 62,67 uL) en DCM (1 mL) se le añadió MsCl (27,48 mg, 239,88 umoles, 18,57 uL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con una solución sat. de NH4Cl (3 mL) y se

extrajo con DCM (2 mL x 2). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar metanosulfonato de [4-(2-metilprop-1-enil)-5-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il]metilo (**I-653**) (0,065 g) en forma de un aceite de color pardo.

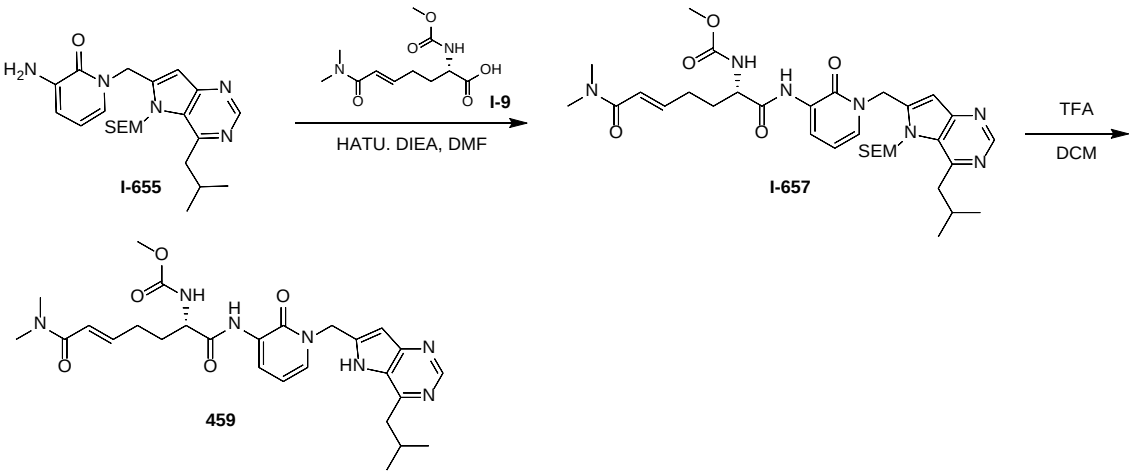
[00919] A una mezcla de 3-nitro-1H-piridin-2-ona (22,12 mg, 157,92 umoles), DIEA (40,82 mg, 315,85 umoles, 55,02 uL) en ACN (1 mL) se le añadió una solución de metanosulfonato de [4-(2-metilprop-1-enil)-5-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il]metilo (0,065 g, 157,92 umoles) en ACN (1 mL) a 0°C, y a continuación la mezcla se agitó a 20°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite que se purificó mediante TLC prep. para proporcionar 1-[[4-(2-metilprop-1-enil)-5-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il]metil]-3-nitro-piridin-2-ona (**I-654**) (0,05 g) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 458,3 $(M+1)^+$.

[00920] Una mezcla de 1-[[4-(2-metilprop-1-enil)-5-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il]metil]-3-nitro-piridin-2-ona (0,05 g, 109,75 umoles), Pd/C (0,05 g, 10% de pureza) en EtOAc (10 mL) se desgasificó y se purgó con H_2 3 veces, y a continuación la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h bajo atmósfera de H_2 (1,03 bar). La mezcla de reacción se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 3-amino-1-[[4-isobutil-5-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il]metil]piridin-2-ona (**I-655**) (0,047 g) en forma de un aceite de color verde. LCMS m/z 428,4 $(M+1)^+$.

[00921] El siguiente intermedio se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis de **I-655** utilizando los reactivos apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
I-656		LCMS m/z 468,3 $(M+1)^+$

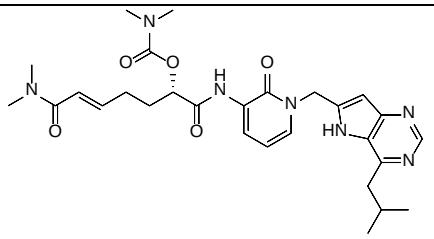
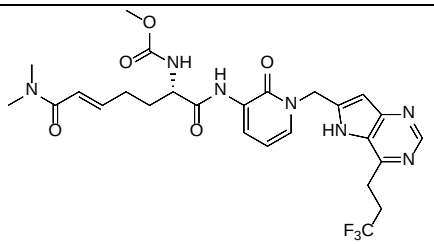
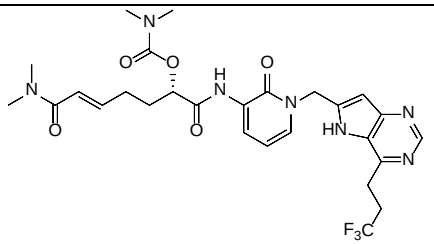
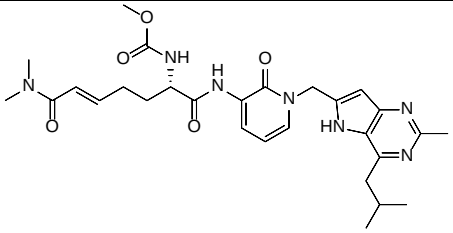
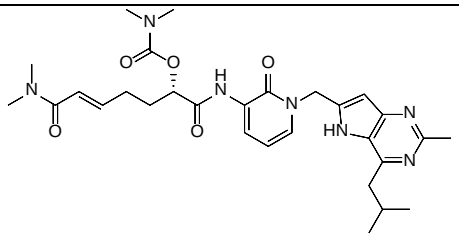
Ejemplo 69:



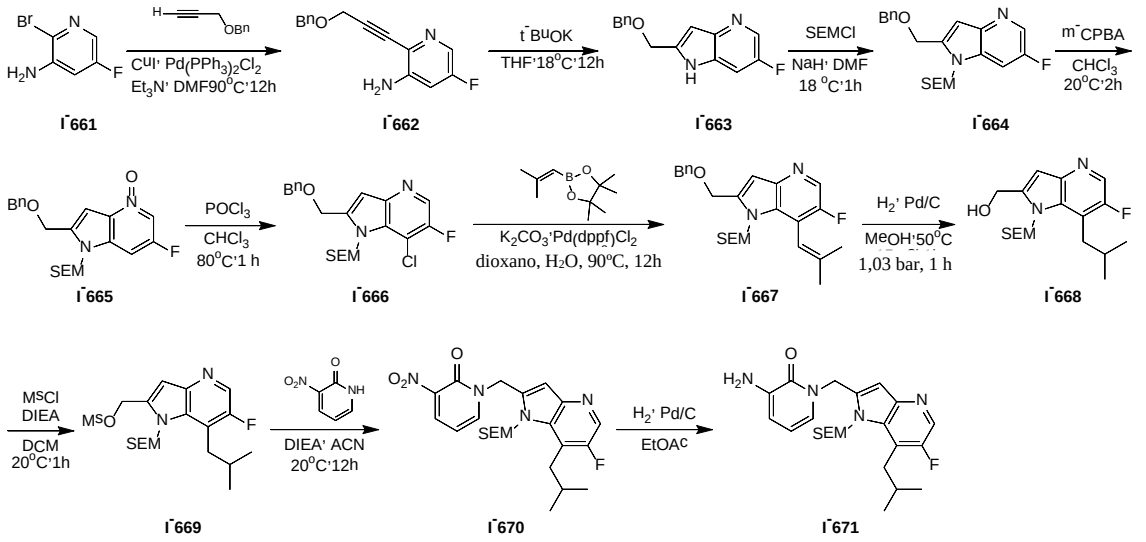
[00922] A una mezcla de 3-amino-1-[[4-isobutil-5-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-d] pirimidin-6-il]metil]piridin-2-ona (0,047 g, 109,91 umoles), ácido (E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoico (34,06 mg, 131,89 umoles), y DIEA (28,41 mg, 219,82 umoles, 38,29 uL) en DMF (1,5 mL) se le añadió HATU (50,15 mg, 131,89 umoles) a 30°C. La mezcla se agitó a 30°C durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (8 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL) y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. para proporcionar N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[[4-isobutil-5-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il]metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo (**I-657**) (40 mg, 54% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 668,5 $(M+1)^+$.

[00923] Una mezcla de N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[[4-isobutil-5-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il]metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo (35 mg, 52,41 umoles) en DCM (1,5 mL) y TFA (1,5 mL), y a continuación la mezcla se agitó a 35°C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en $NaHCO_3$ ac. sat. (10 mL) y se extrajo con DCM (8 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera 10 mL, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo (**Compuesto 459**) (13,9 mg, 49% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,08 (br s, 1 H) 9,32 (s, 1 H) 8,69 (s, 1 H) 8,26 (dd, J=7,34, 1,34 Hz, 1 H) 7,75 (br d, J=7,70 Hz, 1 H) 7,55 (br d, J=5,50 Hz, 1 H) 6,57 - 6,66 (m, 1 H) 6,34 - 6,43 (m, 2 H) 6,30 (s, 1 H) 5,41 (s, 2 H) 4,15 - 4,25 (m, 1 H) 3,56 (s, 3 H) 2,99 (s, 3 H) 2,88 (d, J=7,34 Hz, 2 H) 2,84 (s, 3 H) 2,17 - 2,33 (m, 3 H) 1,67 - 1,94 (m, 2 H) 0,93 (d, J=6,60 Hz, 6 H). LCMS m/z 538,3 $(M+1)^+$.

[00924] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis del **Ejemplo 69** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
474		LCMS m/z 552,2 $(M+1)^+$
490		LCMS m/z 578,2 $(M+1)^+$
491		LCMS m/z 592,3 $(M+1)^+$
497		LCMS m/z 552,3 $(M+1)^+$
498		LCMS m/z 566,3 $(M+1)^+$

Síntesis de intermedio I-671:



[00925] A una solución de 2-bromo-5-fluoro-piridin-3-amina (5,6 g, 29,32 mmoles, 1 eq),prop-2-inoximetilbenceno (6,43 g, 43,98 mmoles, 58,39 uL, 1,5 eq), CuI (1,40 g, 7,33 mmoles, 0,25 eq), y TEA (10,38 g, 102,62 mmoles, 14,28 mL, 3,5 eq) en DMF (60 mL) se le añadió dicloropaladiotrifenilfosfano (2,06 g, 2,93 mmoles, 0,1 eq) a 18 °C. La reacción se agitó a 18 °C durante 12h. La mezcla de reacción se vertió en agua 60 mL y se extrajo con EtOAc 60 mL (30 mL *2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2) para proporcionar 2-(3-benciloxiprop-1-inil)-5-fluoro-piridin-3-amina (**I-662**) (4,24 g, 56% de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo. LCMS m/z 257 $(M+1)^+$.

[00926] A una solución de 2-(3-benciloxiprop-1-inil)-5-fluoro-piridin-3-amina (4,24 g, 16,54 mmoles, 1 eq) en THF (50 mL) se le añadió t-BuOK (2,23 g, 19,85 mmoles, 1,2 eq) a 0 °C, a continuación la reacción se agitó a 20 °C durante 3h. La mezcla de reacción se vertió en agua 60 mL y se extrajo con EtOAc 60 mL (30 mL * 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera 30 mL (30 mL * 1), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2) para proporcionar 2-(benciloximetil)-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (**I-663**) (3 g, 71% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 256,8 $(M+1)^+$.

[00927] A una solución de 2-(benciloximetil)-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (3 g, 11,03 mmoles, 1 eq) en DMF (30 mL) se le añadió NaH (661,57 mg, 16,54 mmoles, 60% de pureza, 1,5 eq) a 0 °C. La solución se agitó a 0 °C durante 0,5h y a continuación se añadió SEM-Cl (2,21 g, 13,23 mmoles, 2,34 mL, 1,2 eq) a la solución a 0 °C. La solución se agitó a 0 °C durante 0,5h. La mezcla de reacción se vertió en agua 60 mL y se extrajo con EtOAc 60 mL (30 mL * 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera 30 mL (30 mL * 1), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El

residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2) para proporcionar 2-[[2-(benciloximetil)-6-fluoro-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (**I-664**) (2,5 g, 59% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 387,4 $(M+1)^+$.

[00928] A una solución de 2-[[2-(benciloximetil)-6-fluoro-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (2,5 g, 6,47 mmoles, 1 eq) en $CHCl_3$ (25 mL) se le añadió m-CPBA (2,09 g, 9,70 mmoles, 80% de pureza, 1,5 eq) a 0 °C. La reacción se agitó a 20 °C durante 2h. La mezcla de reacción se vertió en sat. ac. Na_2SO_3 (30 mL) y $NaHCO_3$ ac. sat. (30 mL), y a continuación se extrajo con EtOAc (30 mL * 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL * 1), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-[[2-(benciloximetil)-6-fluoro-4-oxido-pirrolo[3,2-b]piridin-4-io-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (**I-665**) (3 g) en forma de un aceite de color amarillo que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

[00929] A una solución de 2-[[2-(benciloximetil)-6-fluoro-4-oxido-pirrolo[3,2-b]piridin-4-io-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (0,1 g, 248,43 umoles, 1 eq) en $CHCl_3$ (1 mL) se le añadió $POCl_3$ (495,00 mg, 3,23 mmoles, 0,3 mL, 12,99 eq) a 80 °C. La reacción se agitó a 80 °C durante 0,5h. La mezcla de reacción se sofocó con agua helada (20 mL) a 0°C, y a continuación se ajustó con $NaHCO_3$ ac. sat. a pH=7, y se extrajo con EtOAc (25 mL * 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL * 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar 2-[[2-(benciloximetil)-7-cloro-6-fluoro-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (**I-666**) (0,78 g, 25% de rendimiento) en forma de un aceite de color verde.

[00930] A una solución de 2-[[2-(benciloximetil)-7-cloro-6-fluoro-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (780 mg, 1,85 mmoles, 1 eq), 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metilprop-1-enil)-1,3,2-dioxaborolano (404,81 mg, 2,22 mmoles, 1,2 eq), y K_2CO_3 (768,21 mg, 5,56 mmoles, 3 eq) en dioxano (8 mL) y H_2O (1,6 mL) se le añadió $Pd(dppf)Cl_2,CH_2Cl_2$ (181,57 mg, 222,34 umoles, 0,12 eq). La mezcla se agitó a 110 °C bajo N_2 durante 12h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar 2-[[2-(benciloximetil)-6-fluoro-7-(2-metilprop-1-enil)pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (**I-667**) (550 mg, 67% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 441,4 $(M+1)^+$.

[00931] Una solución de 2-[[2-(benciloximetil)-6-fluoro-7-(2-metilprop-1-enil)pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (550 mg, 1,25 mmoles, 1 eq) y Pd/C (550 mg, 10% de pureza) en MeOH (10 mL) se agitó a 50 °C bajo H_2 (1,03 bar) durante 2h. La mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró a vacío para proporcionar [6-fluoro-7-isobutil-1-(2-

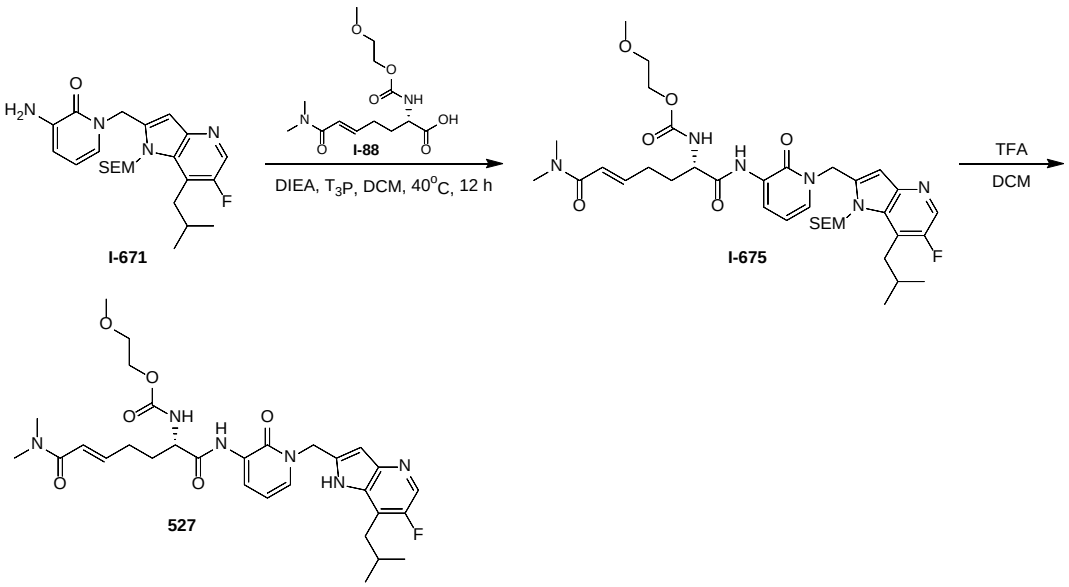
trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metanol bruto (**I-668**) (460 mg) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 352,9 $(M+1)^+$.

[00932] A una solución de [6-fluoro-7-isobutil-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metanol (0,25 g, 709,18 umoles, 1 eq) y DIEA (183,31 mg, 1,42 mmoles, 247,05 uL, 2 eq) en DCM (2 mL) se le añadió MsCl (121,86 mg, 1,06 mmoles, 82,33 uL, 1,5 eq) gota a gota a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 1h. La mezcla de reacción se vertió en agua 5 mL y se extrajo con DCM (10 mL * 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL * 1), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar metanosulfonato de [6-fluoro-7-isobutil-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metilo bruto (**I-669**) (750 mg) en forma de un aceite de color negro.

[00933] Una solución de 3-nitro-1H-piridin-2-ona (292,81 mg, 2,09 mmoles, 1,2 eq), metanosulfonato de [6-fluoro-7-isobutil-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metilo (750 mg, 1,74 mmoles, 1 eq), y DIEA (337,66 mg, 2,61 mmoles, 455,07 uL, 1,5 eq) en ACN (7 mL) se agitó a 30 °C durante 12h. La mezcla de reacción se vertió en agua (40 mL), y se extrajo con EtOAc (20 mL * 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL * 2), se secaron sobre Na_2SO_4, filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2) para proporcionar 1-[[6-fluoro-7-isobutil-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil]-3-nitro-piridin-2-ona (**I-670**) (0,36 g, 44% de rendimiento) en forma de un aceite de color negro. LCMS m/z 475,0 $(M+1)^+$.

[00934] A una solución de 1-[[6-fluoro-7-isobutil-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil]-3-nitro-piridin-2-ona (0,36 g, 758,53 umoles, 1 eq) y Pd/C (200 mg, 10% de pureza) en EtOAc (5 mL) se agitó a 20 °C durante 0,5 h bajo H_2(1,03 bar). La mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró a vacío para proporcionar 3-amino-1-[[6-fluoro-7-isobutil-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil]piridin-2-ona (**I-671**) (0,36 g) en forma de un aceite de color verde. LCMS m/z 445,0 $(M+1)^+$.

Ejemplo 70:

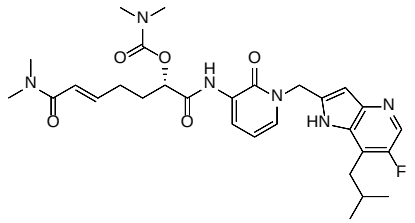
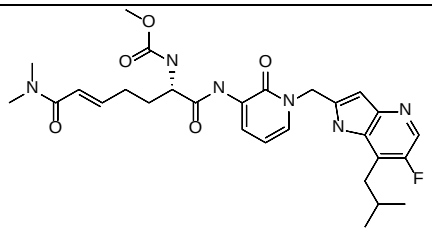
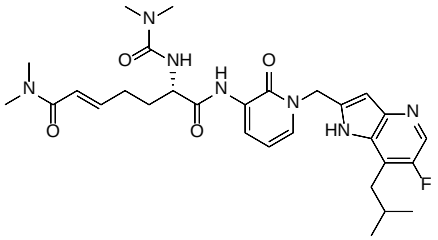


[00935] Una solución de 3-amino-1-[[6-fluoro-7-isobutil-1-(2-trimetilsililetoximetil) pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil]piridin-2-ona (80 mg, 180 umoles, 1 eq), ácido (E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(2-metoxietoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoico (109 mg, 360 umoles, 2 eq), DIEA (233 mg, 1,80 mmoles, 10 eq), y T_3P (573 mg, 900 umoles, 50% de pureza, 5 eq) en DCM (3 mL) se agitó a 30°C durante 12h. Se añadió a la mezcla $NaHCO_3$ ac. sat. (5 mL), y la mezcla se extrajo con DCM (5 mL * 3). La capa orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[[6-fluoro-7-isobutil-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de 2-metoxietilo (**I-675**) (131 mg) en forma de un aceite de color pardo que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS m/z 729,4 $(M+1)^+$.

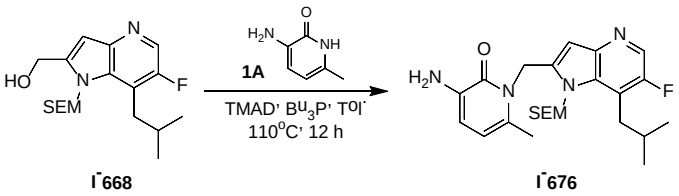
[00936] Se añadió TFA (1,54 g, 13,5 mmoles, 1 mL) a una solución de N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[[6-fluoro-7-isobutil-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de 2-metoxietilo (131 mg, 180 umoles, 1 eq) en DCM (2 mL) a 25°C y se agitó durante 12,5h. La mezcla se concentró para retirar el DCM, a continuación se disolvió en MeOH (2 mL) y se alcalinizó a pH 7 con $NaHCO_3$, se añadió KOAc (35,3 mg, 359 umoles, 2 eq) a la mezcla y se agitó a 25°C durante 1h. La mezcla se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(6-fluoro-7-isobutil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de 2-metoxietilo (**Compuesto 527**) (37,4 mg, 34% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 599,4 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,56 (s, 1 H) 9,31 (s, 1 H) 8,16 - 8,30 (m, 2 H) 7,85 (br d, J=7,6 Hz, 1 H) 7,48 (br d, J=5,4 Hz, 1 H) 6,55 - 6,68 (m, 1 H) 6,28 - 6,43 (m, 3 H) 5,33 (s, 2 H) 4,14 - 4,23 (m, 1 H) 4,08 (br d, J=2,8 Hz, 2 H) 3,50 (br t, J=4,4 Hz, 2 H) 3,25 (s,

3 H) 2,99 (s, 3 H) 2,83 (s, 3 H) 2,77 (br d, J=7,2 Hz, 2 H) 2,17 - 2,30 (m, 2 H) 2,01 (dt, J=13,6, 6,8 Hz, 1 H) 1,66 - 1,92 (m, 2 H) 0,91 (d, J=6,4 Hz, 6 H).

[00937] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis del **Ejemplo 70** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
500		LCMS m/z 569,4 $(M+1)^+$
520		LCMS m/z 554,6$(M+1)^+$
521		LCMS m/z 568,3 $(M+1)^+$

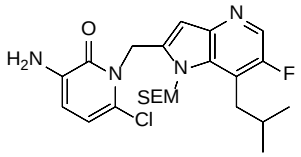
La síntesis del intermedio I-676:



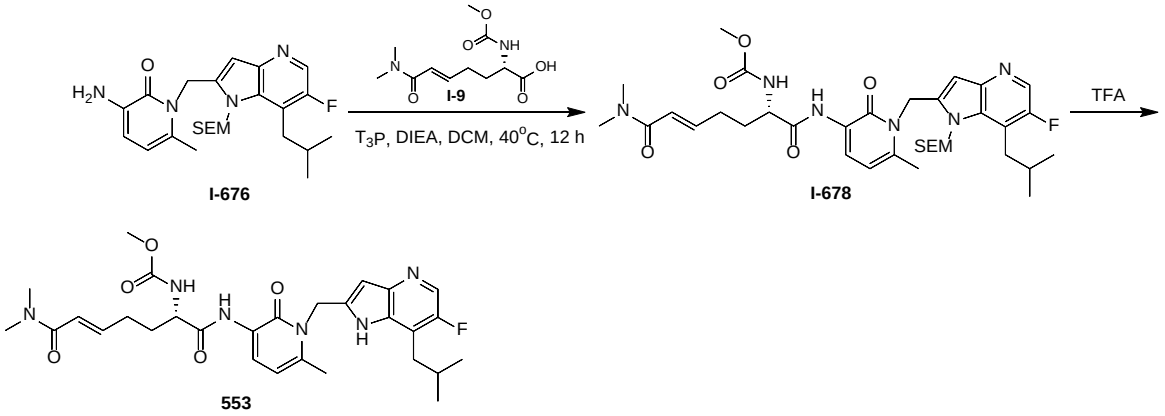
I-668 I-676

[00938] A la mezcla de [6-fluoro-7-isobutil-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2 -b]piridin-2-il]metanol (500 mg, 1,42 mmoles), 3-amino-6-metil-1H-piridin-2-ona (352,15 mg, 2,84 mmoles), y tributilfosfano (573,93 mg, 2,84 mmoles, 699,91 uL) en tolueno (10 mL) se le añadió TMAD (488,46 mg, 2,84 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 12 horas bajo N_2. La reacción se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2) y a continuación se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar 3-amino-1-[[6-fluoro-7-isobutil-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil]-6-metil-piridin-2-ona (**I-676**) (0,11 g, 239,84 umoles, 16,91% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

[00939] El siguiente intermedio se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis de **I-676** utilizando los reactivos apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de LCMS
I-677		LCMS m/z 479,4 $(M+H)^+$

Ejemplo 71:

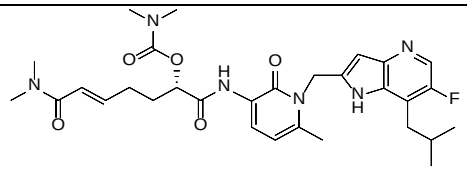
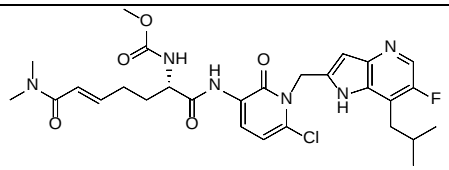
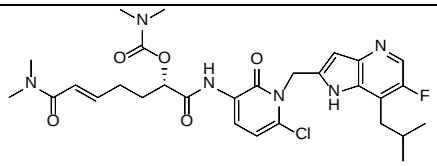


[00940] A la mezcla de 3-amino-1-[[6-fluoro-7-isobutil-1-(2 -trimetilsililetoximetil)pirrolo [3,2-b]piridin-2-il]metil]-6-metil-piridin-2-ona (45 mg, 98,12 umoles), ácido (E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7 -oxo-hept-5-enoico (32,94 mg, 127,55 umoles) y DIEA (25,36 mg, 196,23 umoles, 34,18 uL) en DCM (2 mL) se le añadió T_3P (124,87 mg, 196,23 umoles, 116,70 uL, 50% de pureza) (in EtOAc), y a continuación la mezcla se agitó a 40°C durante 12 horas. La mezcla se añadió NH4Cl saturado (10 mL) y se extrajo con DCM (3 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL*1), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[[6-fluoro-7-isobutil-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil]-6-metil-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo (**I-678**) (80 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro.

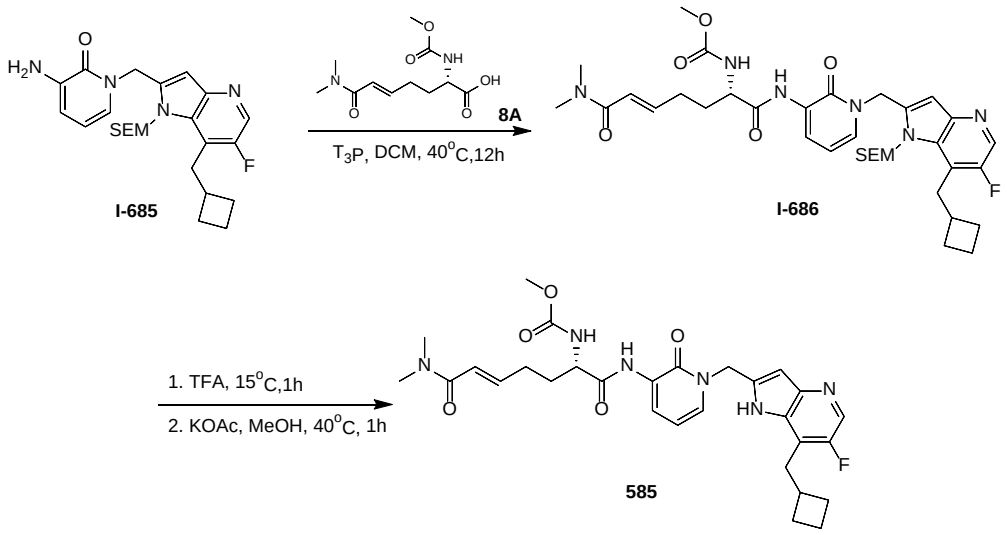
[00941] La mezcla de N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[[6-fluoro-7-isobutil-1-(2 -trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil]-6-metil-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo (80 mg, 114,47 umoles) en TFA (2 mL) se agitó a 30°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se secó con una corriente de N_2. a continuación se añadió MeOH (2 mL), se ajustó con $NaHCO_3$ (sólido) a pH~7, a continuación se añadió KOAc (22,47 mg, 228,93 umoles) a la mezcla, y se agitó a 40°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró. El producto filtrado se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar N-[(E,1S)-6-

(dimetilamino)-1-[[1-[(6-fluoro-7-isobutil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil]-6-metil-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo (**Compuesto 553**) (29,0 mg, 40% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS m/z 569,3 (M+1)LCMS m/z 569,3 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,61 (br s, 1 H) 9,23 (br s, 1 H) 8,12 - 8,23 (m, 2 H) 7,75 (br d, J=7,28 Hz, 1 H) 6,55 - 6,66 (m, 1 H) 6,38 (br d, J=15,21 Hz, 1 H) 6,25 (br d, J=7,50 Hz, 1 H) 5,95 (br s, 1 H) 5,45 (br s, 2 H) 4,18 (br s, 1 H) 3,55 (br s, 3 H) 2,99 (s, 3 H) 2,75 - 2,88 (m, 5 H) 2,37 (br s, 3 H) 2,23 (br d, J=6,17 Hz, 2 H) 1,98 - 2,09 (m, 1 H) 1,65 - 1,94 (m, 2 H) 0,93 (br d, J=5,95 Hz, 6 H).

[00942] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis del **Ejemplo 71** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
564		LCMS m/z 583,4 $(M+1)^+$
554		LCMS m/z 589,2 $(M+1)^+$
563		LCMS m/z 603,2 $(M+1)^+$

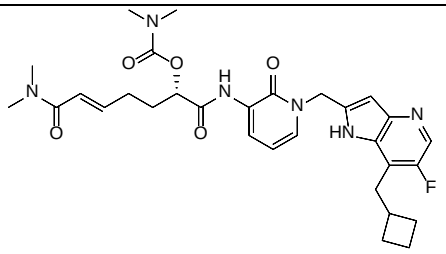
Ejemplo 72:



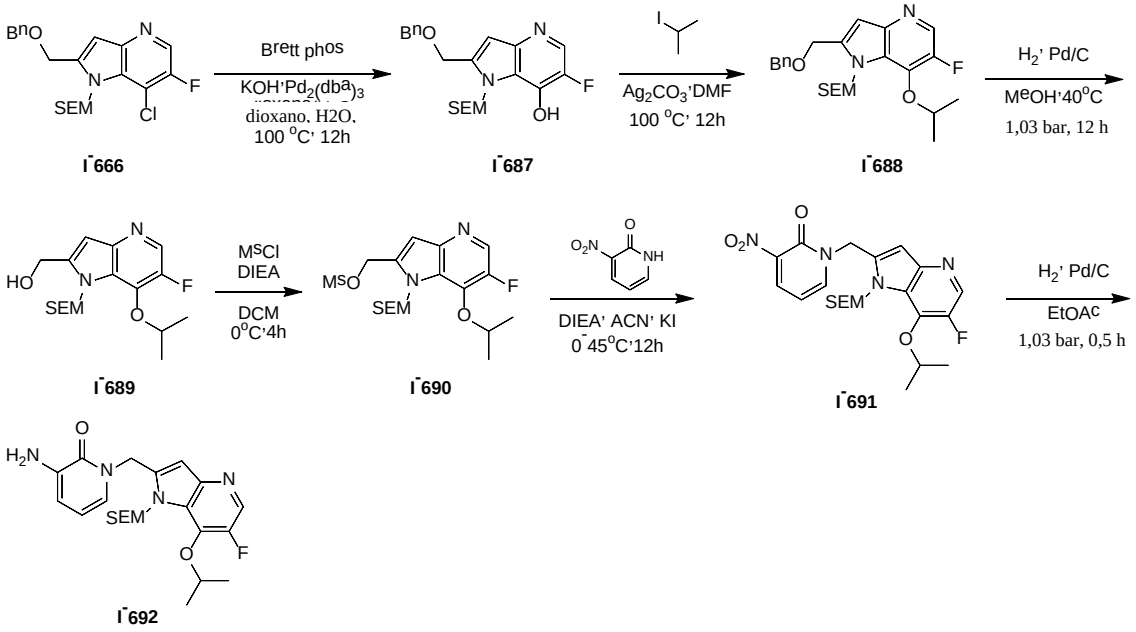
[00943] El **Compuesto 585** se preparó de acuerdo con los procedimientos para los **Ejemplos 70 y 71** utilizando los intermedios apropiados. LCMS m/z 567,2 $(M+1)^+$.RMN H^1 (400 MHz,

DMSO-d_6) δ 11,61 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,28 - 8,14 (m, 2H), 7,76 (br d, J=7,7 Hz, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 6,67 - 6,52 (m, 1H), 6,41 - 6,27 (m, 3H), 5,32 (s, 2H), 4,24 - 4,13 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,98 (s, 5H), 2,82 (s, 3H), 2,70 - 2,58 (m, 1H), 2,23 (td, J=7,2, 14,2 Hz, 2H), 1,95 - 1,68 (m, 8H).

[00944] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 72** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
588		LCMS m/z 581,4 $(M+1)^+$

Síntesis de intermedio I-692:



[00945] Una mezcla de 2-[[2-(benciloximetil)-7-cloro-6-fluoro-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (0,1 g, 237,54 umoles, 1 eq), diciclohexil-[2-(2,4,6-triisopropilfenil)fenil]fosfano (13,59 mg, 28,50 umoles, 0,12 eq), KOH (39,98 mg, 712,62 umoles, 3 eq) en dioxano (1 mL) y H_2O (1 mL), a continuación se añadió $Pd_2(dba)_3$ (6,53 mg, 7,13 umoles, 0,03 eq) bajo N_2. a continuación la mezcla se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y a continuación la mezcla se agitó a 100°C durante 12hr bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2) para

proporcionar 2-(benciloximetil)-6-fluoro-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-b]piridin-7-ol (**I-687**) (60 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

[00946] A una solución de 2-(benciloximetil)-6-fluoro-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-b]piridin-7-ol (0,8 g, 1,99 mmoles, 1 eq) y 2-yodopropano (506,76 mg, 2,98 mmoles, 298,10 uL, 1,5 eq) en DMF (10 mL) se le añadió Ag_2CO_3 (1,10 g, 3,97 mmoles, 180,27 uL, 2 eq). La mezcla se agitó a100°C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua 20 mL y se extrajo con EtOAc 30 mL. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera 20 mL, se secaron sobre, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2) para proporcionar 2-[[2-(benciloximetil)-6-fluoro-7-isopropoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (**I-688**) (570 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

[00947] A una solución de 2-[[2-(benciloximetil)-6-fluoro-7-isopropoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (520 mg, 1,17 mmoles, 1 eq) en MeOH (20 mL) se le añadió Pd/C (500 mg, 10% de pureza). La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 3 veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (1,03 bar) a 40 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (6-fluoro-7-isopropoxi-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil) -1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metanol (**I-689**) (300 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro.

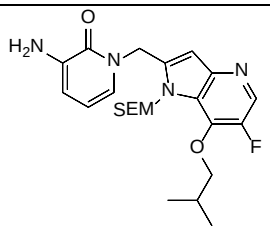
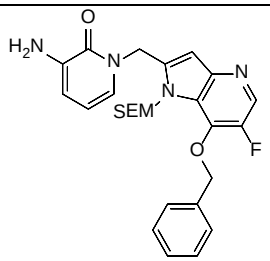
[00948] A una solución de [6-fluoro-7-isopropoxi-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metanol (300 mg, 846,28 umoles, 1 eq) y DIEA (218,75 mg, 1,69 mmoles, 294,81 uL, 2 eq) en DCM (5 mL) se le añadió MsCl (145,41 mg, 1,27 mmoles, 98,25 uL, 1,5eq) gota a gota a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 7 h. La mezcla se vertió en agua 10 mL, y a continuación se extrajo con DCM 20 mL. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera 20 mL, se secaron sobre Na_2SO_4, a continuación se filtraron y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar metanosulfonato de [6-fluoro-7-isopropoxi-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-b] piridin-2-il]metilo (**I-690**) (400 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

[00949] A una solución de 3-nitro-1H-piridin-2-ona (129,54 mg, 924,68 umoles, 1 eq) y DIEA (179,26 mg, 1,39 mmoles, 241,59 uL, 1,5 eq) y KI (15,35 mg, 92,47 umoles, 0,1 eq) en MeCN (3 mL) se le añadió metanosulfonato de [6-fluoro-7-isopropoxi-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metilo (400 mg, 924,68 umoles, 1 eq) en MeCN (2 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 45°C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua 25 mL y se extrajo con EtOAc 40 mL . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera 30 mL, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. (SiO_2) para

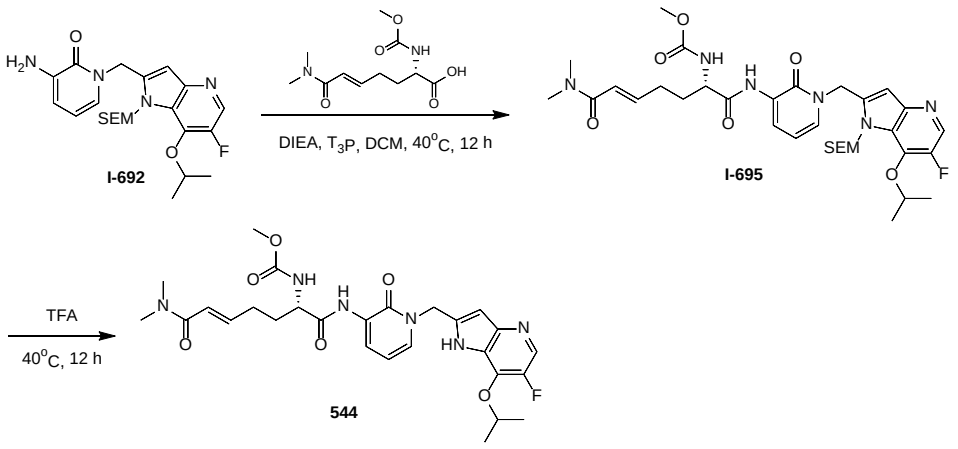
proporcionar 1-[[6-fluoro-7-isopropoxi-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-b] piridin-2-il]metil]-3-nitro-piridin-2-ona (**I-691**) (150 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

[00950] A una solución de 1-[[6-fluoro-7-isopropoxi-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil]-3-nitro-piridin-2-ona (150 mg, 314,75 umoles, 1 eq) en EtOAc (20 mL) se le añadió Pd/C (150 mg, 10% de pureza). La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 3 veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (1,03 bar) a 30 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 3-amino-1-[[6-fluoro-7-isopropoxi-1 -(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil]piridin-2-ona (**I-692**) (140 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

[00951] Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis de **I-692** utilizando los reactivos apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
I-693		LCMS m/z 461,2$(M+1)^+$
I-694		LCMS m/z 494,2$(M+1)^+$

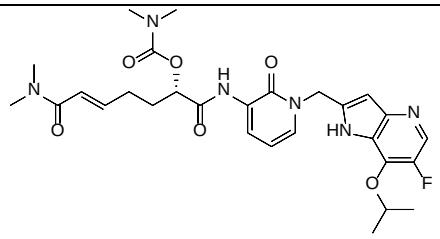
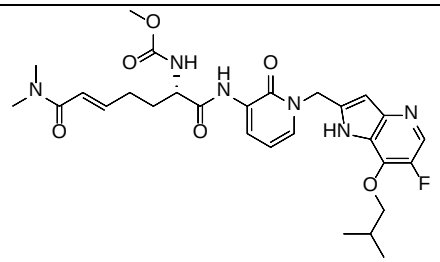
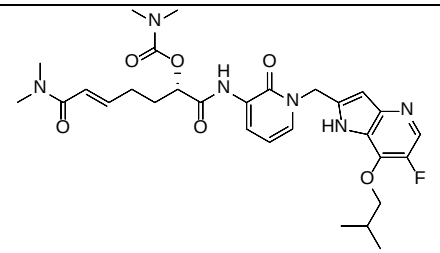
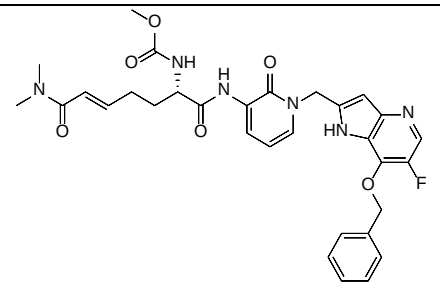
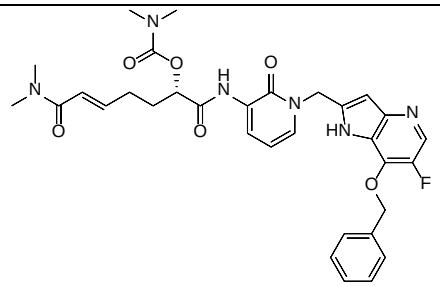
Ejemplo 73:



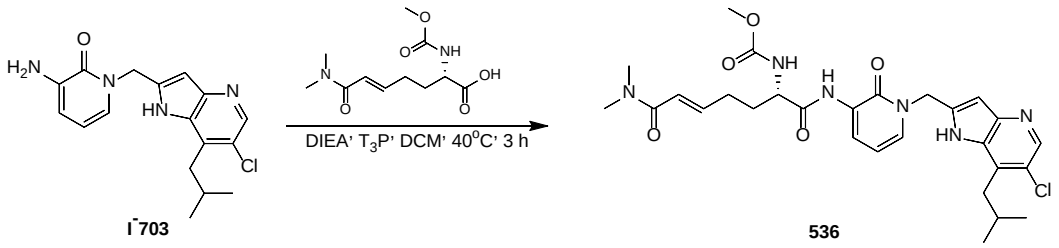
[00952] **Compuesto 544** se preparó de acuerdo con los procedimientos para **Ejemplo 71** utilizando los intermedios apropiados. LCMS m/z 557,6$(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,58 (br s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,20 (br d, J=5,7 Hz, 2H), 7,73 (br d, J=8,2 Hz, 1H), 7,48 (br

d, J=6,8 Hz, 1H), 6,58 (td, J=7,0, 14,4 Hz, 1H), 6,38 - 6,26 (m, 3H), 5,28 (s, 2H), 4,85 - 4,79 (m, 1H), 4,17 (br s, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,21 (br d, J=7,3 Hz, 2H), 1,88 - 1,66 (m, 2H), 1,32 (br d, J=6,0 Hz, 6H).

[00953] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis de los **Ejemplos 72 y 73** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
549		LCMS m/z 571,6 $(M+1)^+$
538		LCMS m/z 571,2 $(M+1)^+$
551		LCMS m/z 585,3 $(M+1)^+$
548		LCMS m/z 605,2 $(M+1)^+$
550		LCMS m/z 619,2 $(M+1)^+$

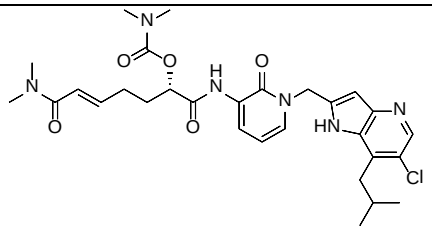
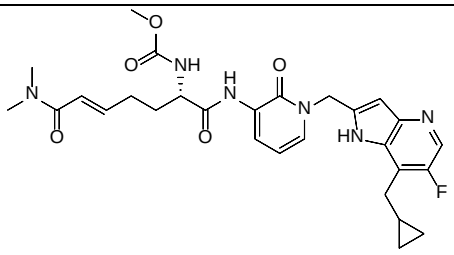
Ejemplo 74:



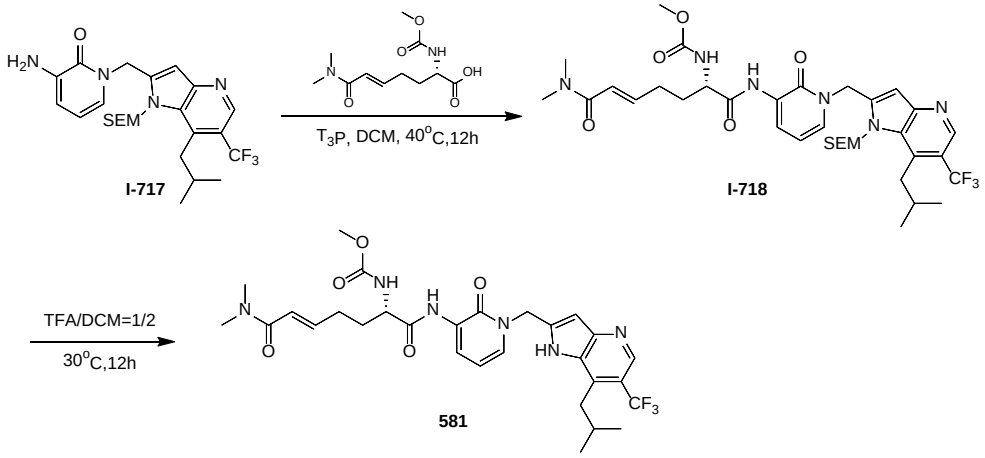
I-703 536

[00954] A una solución de 3-amino-1-[(6-cloro-7-isobutil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil]piridin-2-ona (54 mg, 163,24 umoles, 1 eq), ácido (E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoico (42,16 mg,163,24 umoles,1 eq) y DIEA (63,29 mg, 489,71 umoles, 85,30 uL, 3 eq) en DCM (2 mL) se le añadió T_3P (311,63 mg, 489,71 umoles, 291,24 uL, 50% de pureza, 3 eq) (50% en EtOAc) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 3h. La mezcla se concentró a vacío para proporcionar un aceite. El aceite se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar N-[(E,1S)-1-[[1-[(6-cloro-7-isobutil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-(dimetilamino)-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo (31,5 mg, 34% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 571,1 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,93 (d, *J*=6,60 Hz, 6 H) 1,64 - 1,81 (m, 1 H) 1,89 (br d, *J*=6,97 Hz, 1 H) 2,09 (dt, *J*=13,36, 6,83 Hz, 1 H) 2,18 - 2,32 (m, 2 H) 2,79 - 2,94 (m, 5 H) 3,00 (s, 3 H) 3,56 (s, 3 H) 4,15 - 4,27 (m, 1 H) 5,36 (br s, 2 H) 6,26 - 6,46 (m, 3 H) 6,57 - 6,70 (m, 1 H) 7,52 (br s, 1 H) 7,76 (br d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,19 - 8,29 (m, 2 H) 9,33 (s, 1 H) 11,64 (br s, 1 H).

[00955] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 74** utilizando los intermedios apropiados.

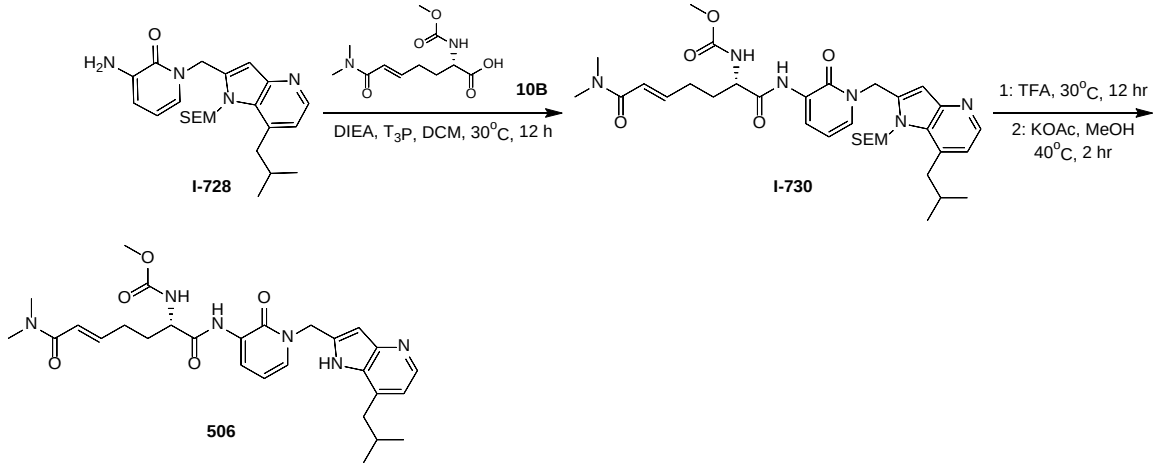
Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
539		LCMS m/z 584,9 $(M+1)^+$
537		LCMS m/z 553,2 $(M+1)^+$

Ejemplo 75:



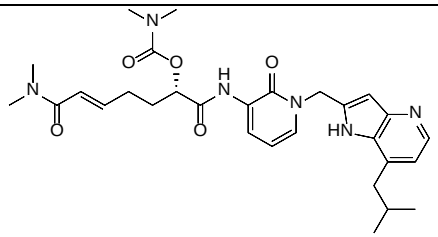
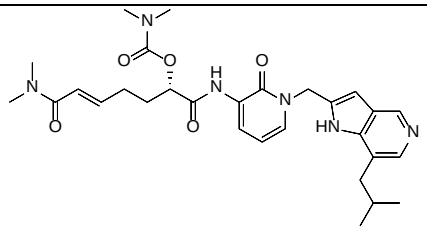
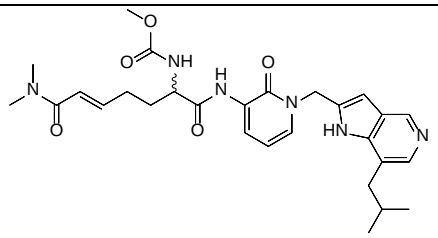
[00956] El **Compuesto 581** se preparó de acuerdo con los procedimientos para el **Ejemplo 71** utilizando los intermedios apropiados. LCMS m/z 605,3 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,87 (d, J=6,39 Hz, 6 H) 1,71 (br s, 1 H) 1,86 (br s, 1 H) 2,05 - 2,14 (m, 1 H) 2,22 (dt, J=14,55, 7,28 Hz, 2 H) 2,81 (s, 3 H) 2,92 (br d, J=7,06 Hz, 2 H) 2,97 (s, 3 H) 3,53 (s, 3 H) 4,10 - 4,24 (m, 1 H) 5,39 (s, 2 H) 6,26 - 6,40 (m, 3 H) 6,50 - 6,67 (m, 1 H) 7,52 (d, J=5,51 Hz, 1 H) 7,74 (br d, J=7,50 Hz, 1 H) 8,18 - 8,30 (m, 1 H) 8,18 - 8,30 (m, 1 H) 8,18 - 8,30 (m, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 9,31 (s, 1 H) 11,87 (s, 1 H).

Ejemplo 76:

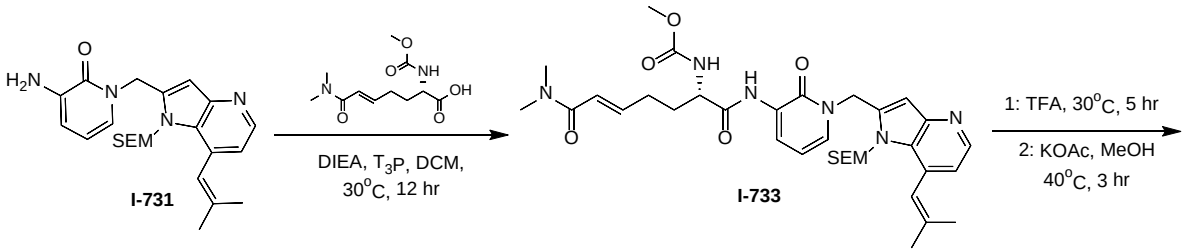


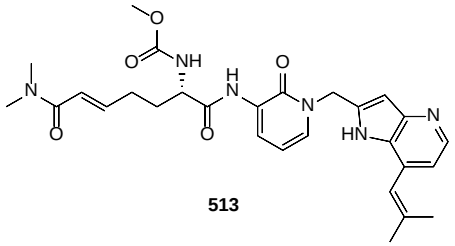
[00957] El **Compuesto 506** se preparó de acuerdo con los procedimientos para el **Ejemplo 71** utilizando los intermedios apropiados. LCMS m/z 537,3 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,49 (br s, 1 H) 9,32 (s, 1 H) 8,21 - 8,26 (m, 2 H) 8,17 (d, *J*=4,63 Hz, 1 H) 7,77 (br d, *J*=7,50 Hz, 1 H) 7,54 (d, *J*=6,61 Hz, 1 H) 6,87 (d, *J*=4,85 Hz, 1 H) 6,56 - 6,65 (m, 1 H) 6,27 - 6,41 (m, 3 H) 5,35 (s, 2 H) 4,15 - 4,23 (m, 1 H) 3,56 (s, 3 H) 2,99 (s, 3 H) 2,83 (s, 3 H) 2,71 (d, *J*=7,28 Hz, 2 H) 2,24 (dt, *J*=14,55, 7,28 Hz, 2 H) 2,02 (dt, *J*=13,62, 6,75 Hz, 1 H) 1,66 - 1,93 (m, 1 H) 1,64 - 1,91 (m, 1 H) 0,90 (d, *J*=6,62 Hz, 6 H).

[00958] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 76** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
503		LCMS m/z 551,3 $(M+1)^+$
505		LCMS m/z 551,2 $(M+1)^+$
509		LCMS m/z 537,2 $(M+1)^+$

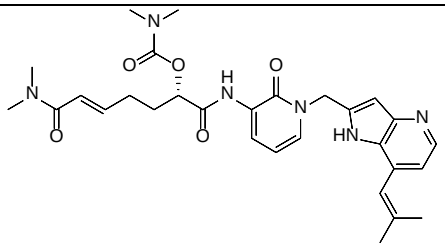
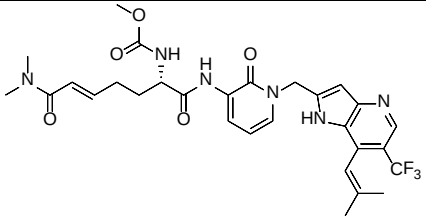
Ejemplo 77:



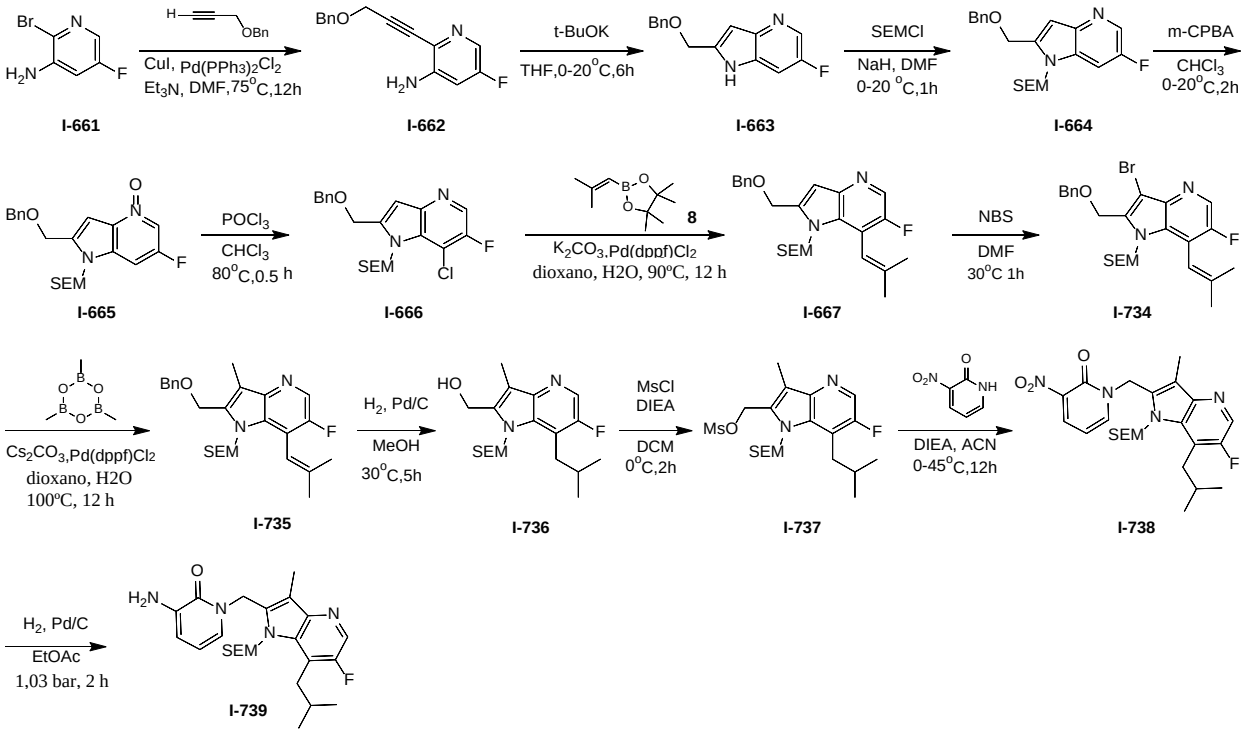


[00959] El **Compuesto 513** se preparó de acuerdo con los procedimientos para el **Ejemplo 71** utilizando los intermedios apropiados. LCMS m/z 535,3 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,39 (br s, 1 H) 9,32 (s, 1 H) 8,16 - 8,28 (m, 3 H) 7,77 (br d, *J*=7,70 Hz, 1 H) 7,51 (br d, *J*=5,62 Hz, 1 H) 6,94 (d, *J*=4,89 Hz, 1 H) 6,56 - 6,67 (m, 1 H) 6,52 (s, 1 H) 6,29 - 6,42 (m, 3 H) 5,33 (s, 2 H) 4,14 - 4,24 (m, 1 H) 3,52 - 3,59 (m, 3 H) 2,97 - 3,02 (m, 3 H) 2,82 - 2,86 (m, 3 H) 2,24 (dt, *J*=14,00, 6,94 Hz, 2 H) 1,99 (s, 3 H) 1,86 (s, 3 H) 1,57 - 1,81 (m, 2 H).

[00960] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 77** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
511		LCMS m/z 549,3 $(M+1)^+$
530		LCMS m/z 603,3 $(M+1)^+$

Síntesis de intermedio I-739:



[00961] Una solución de 2-bromo-5-fluoro-piridin-3-amina (5 g, 26,18 mmoles, 1 *eq*), prop-2-inoximetilbenceno (5,74 g, 39,27 mmoles, 1,5 eq) CuI (1,25 g, 6,54 mmoles, 0,25 eq) y TEA (9,27 g, 91,62 mmoles, 12,75 mL, 3,5 eq) en DMF (50 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces. A continuación se añadió $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1,84 g, 2,62 mmoles, 0,1 eq) a 20°C, a continuación la mezcla se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces. La mezcla se agitó a 75°C durante 12hr bajo N_2. Se elaboraron 2 lotes juntos. La mezcla se filtró y el producto filtrado se diluyó con agua 300 mL y se extrajo con EtOAC 400 mL. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera 400 mL, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía

ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar 2-(3-benciloxiprop-1-inil)-5-fluoro-piridin-3-amina (**I-662**) (10,81 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,78 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,33 - 7,23 (m, 6H), 7,19 (s, 1H), 6,65 (dd, J=2,4, 9,8 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,28 (br s, 1H), 4,32 - 4,21 (m, 1H).

[00962] A una solución de 2-(3-benciloxiprop-1-inil)-5-fluoro-piridin-3-amina (5,5 g, 21,46 mmoles, 1 eq) en THF (60 mL) se le añadió t-BuOK (3,61 g, 32,19 mmoles, 1,5 eq) a 0°C. La mezcla se agitó a 20°C durante 6 h. Los dos lotes se elaboraron juntos. La mezcla de reacción se diluyó con 100 mL de una solución sat. de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc 300 mL. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera 200 mL, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El producto bruto se trituró con EtOAc (50 mL) a 20ºC durante 30min. A continuación la mezcla se filtró y la torta del filtro se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de dolor amarillo. Se obtuvo 2-(benciloximetil)-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (**I-663**) (8,5 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,47 (br s, 1H), 7,33 - 7,24 (m, 6H), 6,53 (br s, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,51 (s, 2H).

[00963] A una solución de 2-(benciloximetil)-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (11 g, 42,92 mmoles, 1eq) en DMF (100 mL) se le añadió NaH (2,58 g, 64,38 mmoles, 60% de pureza, 1,5 eq) a 0°C en varias porciones, la mezcla se agitó a 0°Cfor 0,5 h. A continuación se añadió SEM-Cl (8,59 g, 51,51 mmoles, 9,12 mL, 1,2 eq) a la solución a 0°C. La mezcla se agitó a 20°C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución sat. de NH_4Cl (200 mL) y se extrajo con EtOAc (300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 200 mL de salmuera , se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2) para proporcionar 2-[[2-(benciloximetil)-6-fluoro-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (**I-664**) (11 g) en forma de un aceite de color pardo.

LCMS m/z 387,3 $(M+1)^+$.

[00964] A una solución de 2-[[2-(benciloximetil)-6-fluoro-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (5,25 g, 13,58 mmoles, 1 eq) en $CHCl_3$ (60 mL) se le añadió m-CPBA (4,39 g, 20,37 mmoles, 80% de pureza, 1,5 eq) a 0°C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. Se elaboraron dos lotes juntos. La mezcla se vertió en 200 mL de una solución sat. de Na_2SO_3, a continuación se extrajo con 300 mL de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 200 mL de salmuera , se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2) para proporcionar 2-[[2-(benciloximetil)-6-fluoro-4-oxido-pirrolo[3,2-b]piridin-4-ium-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (**I-665**) (8,78 g) en forma de un aceite de color pardo.

RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,23 (dd, J=1,8, 5,2 Hz, 1H), 7,47 - 7,36 (m, 5H), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,56 - 3,46 (m, 2H), 0,97 - 0,87 (m, 2H), 0,04 - -0,05 (m, 9H).

[00965] A una solución de 2-[[2-(benciloximetil)-6-fluoro-4-oxido-pirrolo[3,2-b]piridin-4-ium-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (3 g, 7,45 mmoles, 1 eq) en $CHCl_3$ (30 mL) se le añadió $POCl_3$ (9,90 g, 64,57 mmoles, 6,00 mL, 8,66 eq)at 80°C. La mezcla se agitó a 80°C durante 0,5h. Se elaboraron dos lotes juntos. La reacción se vertió en agua helada 100 mL para sofocar el $POCl_3$, a continuación se ajustó con $NaHCO_3$ sat. a pH~7, a continuación se extrajo con 200 mL de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 100 mL de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2) para proporcionar 2-[[2-(benciloximetil)-7-cloro-6-fluoro-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (**I-666**) (2,57 g) en forma de un aceite de color amarillo.

[00966] A una solución de 2-[[2-(benciloximetil)-7-cloro-6-fluoro-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (2,9 g, 6,89 mmoles, 1 eq) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metilprop-1-enil)-1,3,2-dioxaborolano (1,51 g, 8,27 mmoles, 1,2 eq) en dioxano (30 mL) y H_2O (6 mL) se le añadieron K_2CO_3 (2,86 g, 20,67 mmoles, 3 eq) y $Pd(dppf)Cl_2$ (604,86 mg, 826,64 umoles, 0,12 eq), se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y a continuación la mezcla se agitó a 90 °C durante 12 $_h$ bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró a continuación se diluyó con agua 100 mL y se extrajo con 200 mL de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 100 mL de salmuera , se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar 2-[[2-(benciloximetil)-6-fluoro-7-(2-metilprop-1-enil)pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (**I-667**) (2 g) en forma de un aceite de color amarillo.

[00967] A una solución de 2-[[2-(benciloximetil)-6-fluoro-7-(2-metilprop-1-enil)pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (0,3 g, 680,85 umoles, 1 eq) en DMF (5 mL) se le añadió NBS (133,30 mg, 748,94 umoles, 1,1 eq). La mezcla se agitó a 30°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua 15 mL y se extrajo con EtOAc 20 mL. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 mL de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 2-[[2-(benciloximetil)-3-bromo-6-fluoro-7-(2-metilprop-1-enil)pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (**I-734**) (400 mg) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 519,2$(M+1)^+$.

[00968] Una mezcla de 2-[[2-(benciloximetil)-3-bromo-6-fluoro-7-(2-metilprop-1-enil)pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (400 mg, 769,94 umoles, 1 eq), 2,4,6-

trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (231,97 mg, 923,93 umoles, 258,32 uL, 1,2 eq) (50% de pureza), $Cs2CO_3$ (501,72 mg, 1,54 mmoles, 2 eq) y Pd(dppf)Cl2 (56,34 mg, 76,99 umoles, 0,1 eq) en dioxano (6 mL) y H_2O (1,2 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y a continuación la mezcla se agitó a 100°C durante 12hr bajo atmósfera de N_2. A continuación se añadió 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinane (231,97 mg, 923,93 umoles, 258,32 uL, 1,2 eq), la mezcla se agitó a 100°C durante otras 12 h. La mezcla de reacción se filtró y a continuación se diluyó con agua 25 mL y se extrajo con 50 mL de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 30 mL de salmuera , se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. (SiO_2) para proporcionar 2-[[2-(benciloximetil)-6-fluoro-3-metil-7-(2-metilprop-1-enil)pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (**I-735**) (200 mg) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 455,2 $(M+1)^+$.

[00969] A una solución de 2-[[2-(benciloximetil)-6-fluoro-3-metil-7-(2-metilprop-1-enil)pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (200 mg, 439,90 umoles, 1 eq) en MeOH (20 mL) se le añadió Pd/C (200 mg, 10% de pureza). La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 3 veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (1,03 bar) a 30°C durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar [6-fluoro-7-isobutil-3-metil-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metanol (**I-736**) (200 mg) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 367,2 $(M+1)^+$.

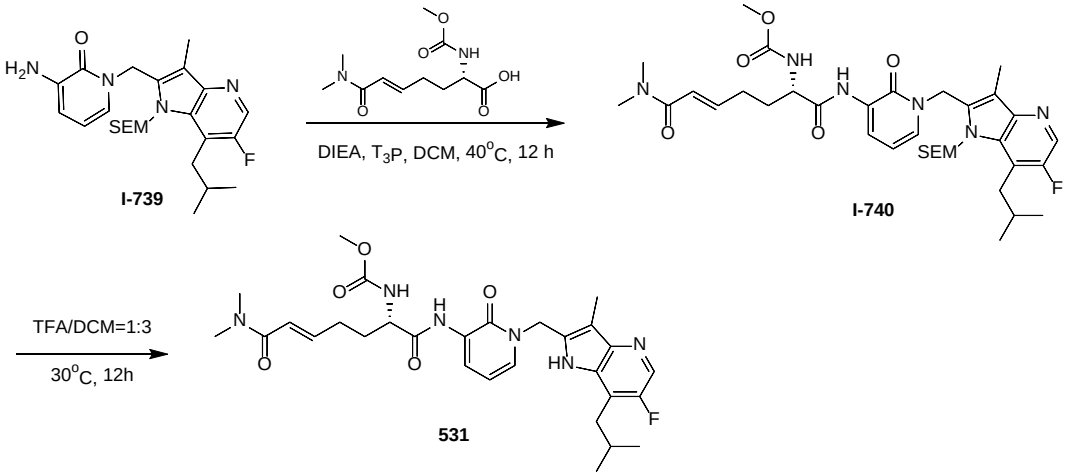
[00970] A una solución de [6-fluoro-7-isobutil-3-metil-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metanol (200 mg, 545,64 umoles, 1 eq) y DIEA (141,04 mg, 1,09 mmoles, 190,08 uL, 2 eq) en DCM (5 mL) se le añadió MsCl (93,75 mg, 818,45 umoles, 63,35 uL, 1,5 eq) gota a gota a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. La mezcla se vertió en agua 20 mL, a continuación se extrajo con 25 mL de DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 25 mL de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar metanosulfonato de [6-fluoro-7-isobutil-3-metil-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metilo (**I-737**) (250 mg) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 381,4 $(M+1)^+$.

[00971] A una solución de 3-nitro-1H-piridin-2-ona (78,77 mg, 562,26 umoles, 1 eq) y DIEA (109,00 mg, 843,39 umoles, 146,90 uL, 1,5 eq) en MeCN (4 mL) se le añadió metanosulfonato de [6-fluoro-7-isobutil-3-metil-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metilo (250 mg, 562,26 umoles, 1 eq) en MeCN (3 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 45°C durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua 20 mL y se extrajo con EtOAc 30 mL. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera 20 mL, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se

purificó mediante TLC prep. (SiO_2) para proporcionar 1-[[6-fluoro-7-isobutil-3-metil-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil]-3-nitro-piridin-2-ona (**I-738**) (60 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 489,3 $(M+1)^+$.

[00972] A una solución de 1-[[6-fluoro-7-isobutil-3-metil-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil]-3-nitro-piridin-2-ona (130 mg, 266,05 umoles, 1 eq) en EtOAc (20 mL) se le añadió Pd/C (150 mg, 10% de pureza). La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 3 veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (1,03 bar) a 30 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 3-amino-1-[[6-fluoro-7-isobutil-3-metil-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil]piridin-2-ona (**I-739**) (150 mg) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 459,4 $(M+1)^+$.

Ejemplo 78:

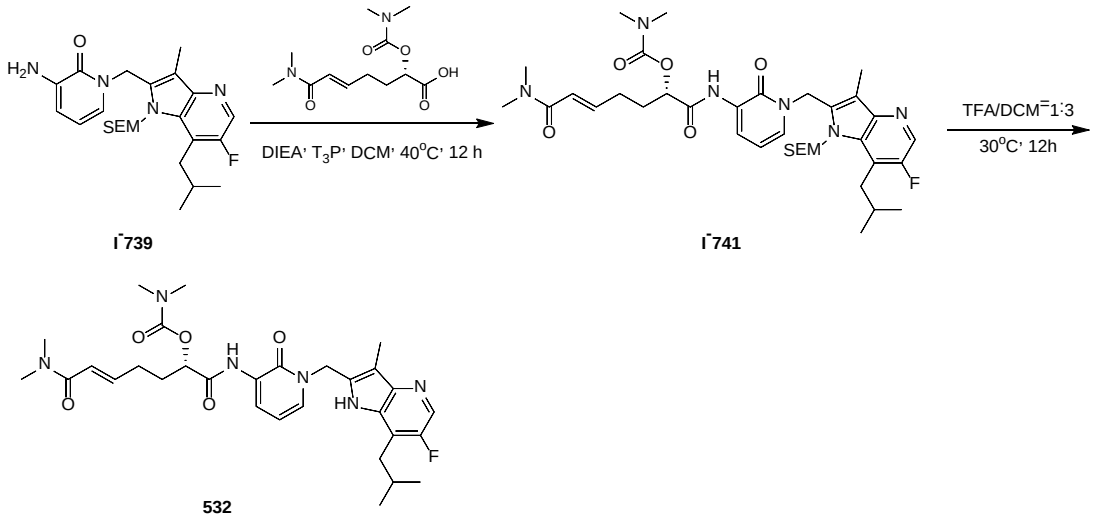


[00973] Una mezcla de 3-amino-1-[[6-fluoro-7-isobutil-3-metil-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil]piridin-2-ona (**I-739**) (75 mg, 163,53 umoles, 1 eq), ácido (E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoico (**I-9**) (42,23 mg, 163,53 umoles, 1 eq), T_3P (135,28 mg, 212,58 umoles, 126,43 uL, 50% de pureza, 1,3 eq) y DIEA (31,70 mg, 245,29 umoles, 42,72 uL, 1,5 eq) en DCM (3 mL) y a continuación la mezcla se agitó a 40°C durante 12 h. La mezcla se vertió en agua 10 mL, a continuación se extrajo con DCM 20 mL. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 mL de salmuera , se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[[6-fluoro-7-isobutil-3-metil-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo (**I-740**) (100 mg) en forma de un aceite de color pardo.

[00974] A una solución de N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[[6-fluoro-7-isobutil-3-metil-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo (100 mg, 143,08 umoles, 1 eq) en DCM (3 mL) se le añadió TFA (1

mL). La mezcla se agitó a 30°C durante 12 h. La mezcla se vertió en una solución sat. $NaHCO_3$ para ajustar a pH~7, a continuación se diluyó con agua 20 mL y se extrajo con DCM (25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera 15 mL, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(6-fluoro-7-isobutil-3-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo (**Compuesto 531**) (15,5 mg, 18% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS m/z 568,6$(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,20 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,21 - 8,16 (m, 2H), 7,74 (br d, J=7,9 Hz, 1H), 7,37 (br d, J=5,5 Hz, 1H), 6,64 - 6,55 (m, 1H), 6,36 (d, J=15,2 Hz, 1H), 6,28 (t, J=7,2 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,17 (br s, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,74 (d, J=7,5 Hz, 2H), 2,26 - 2,18 (m, 5H), 2,02 - 1,93 (m, 1H), 1,91 - 1,64 (m, 2H), 0,88 (d, J=6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 79:

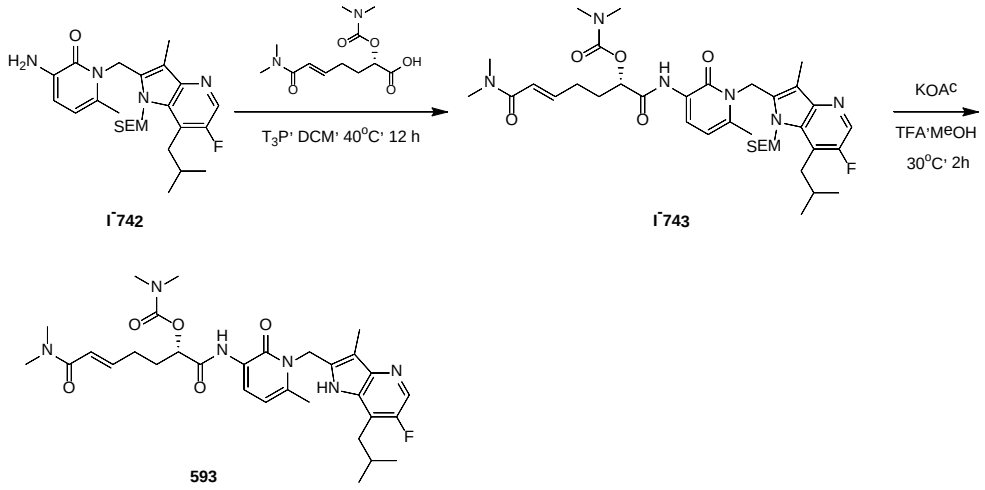


[00975] Una mezcla de 3-amino-1-[[6-fluoro-7-isobutil-3-metil-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil]piridin-2-ona (75 mg, 163,53 umoles, 1 *eq*), ácido (E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(dimetilcarbamoiloxi)-7-oxo-hept-5-enoico (44,53 mg, 163,53 umoles, 1 *eq*), T_3P (135,28 mg, 212,59 umoles, 126,43 uL, 50% de pureza, 1,3 *eq*) y DIEA (31,70 mg, 245,30 umoles, 42,72 uL, 1,5 *eq*) en DCM (3 mL) y a continuación la mezcla se agitó a 40°C durante 20 h. La mezcla se vertió en agua 10 mL, y a continuación se extrajo con DCM 20 mL. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera 20 mL, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar N,N-dimetilcarbamato de [(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[[6-fluoro-7-isobutil-3-metil-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enilo] (**I-741**) (100 mg) en forma de un aceite de color pardo. LCMS m/z 713,4 $(M+1)^+$.

[00976] A una solución de N,N-dimetilcarbamato de [(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[[6-fluoro-

7-isobutil-3-metil-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enilo] (100 mg, 140,27 umoles, 1 *eq*) en DCM (3 mL) se le añadió TFA (1 mL). La mezcla se agitó a 30°C durante 17 h. La mezcla se vertió en una solución sat. de $NaHCO_3$ para ajustar a pH~7, a continuación se diluyó con agua 20 mL y se extrajo con DCM 25 mL. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 15 mL de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar N,N-dimetilcarbamato de [(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(6-fluoro-7-isobutil-3-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enilo] (**Compuesto 532**) (14,2 mg, 17% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 582,6$(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,18 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,21 - 8,15 (m, 2H), 7,36 (dd, J=1,7, 6,9 Hz, 1H), 6,67 - 6,59 (m, 1H), 6,38 (d, J=15,2 Hz, 1H), 6,28 (t, J=7,2 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 5,09 (dd, J=4,5, 7,6 Hz, 1H), 2,96 (s, 6H), 2,81 (s, 6H), 2,73 (br d, J=7,3 Hz, 2H), 2,29 - 2,23 (m, 5H), 2,05 (s, 1H), 2,00 - 1,88 (m, 3H), 0,88 (d, J=6,6 Hz, 5H).

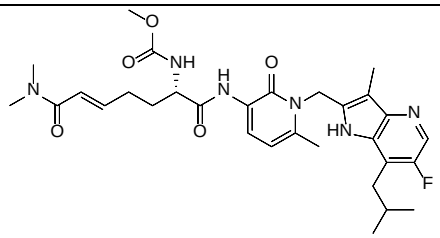
Ejemplo 80:



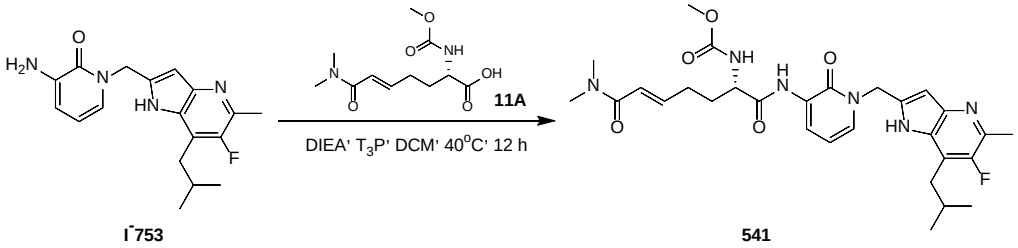
[00977] El **Compuesto 593** se preparó de acuerdo con los procedimientos para el **Ejemplo 71** utilizando los intermedios apropiados. LCMS m/z 597,6$(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,98 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,19 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,16 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,70 - 6,63 (m, 1H), 6,41 (d, J=15,2 Hz, 1H), 6,23 (d, J=7,9 Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 5,12 (dd, J=4,5, 7,7 Hz, 1H), 3,01 - 2,98 (m, 6H), 2,84 (s, 6H), 2,78 (br d, J=7,2 Hz, 2H), 2,35 - 2,30 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,03 - 1,97 (m, 2H), 1,96 (s, 4H), 0,90 (d, J=6,6 Hz, 6H).

[00978] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 80** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	**Estructura**	**Datos de Caracterización**

592		LCMS m/z 583,6(M+1)$^+$

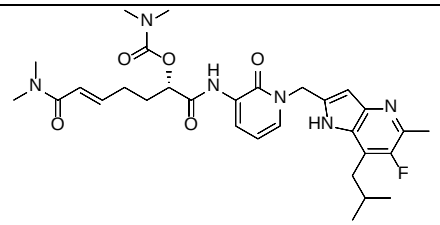
Ejemplo 81:



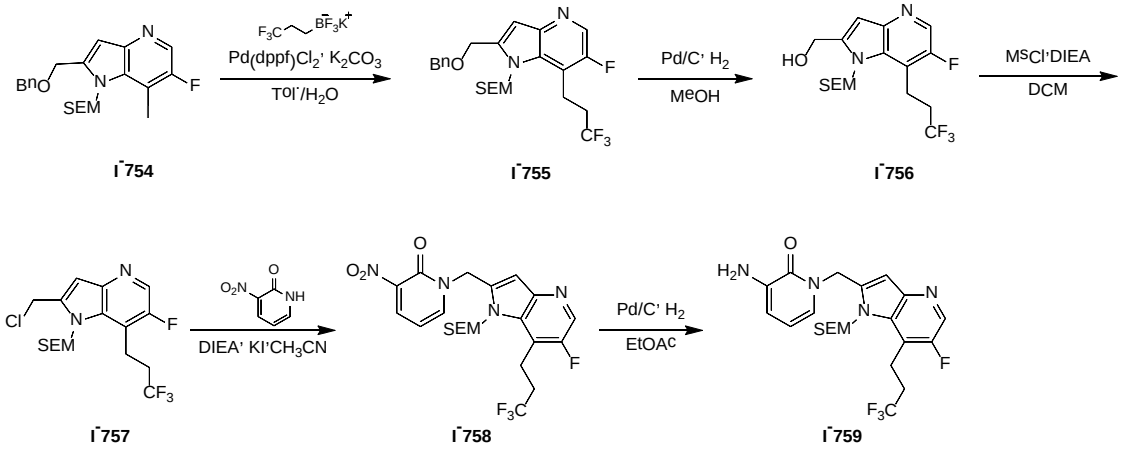
I-753 541

[00979] El **Compuesto 541** se preparó de acuerdo con los procedimientos para el **Ejemplo 80** utilizando los intermedios apropiados. LCMS m/z 569,3 (M+1)$^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 11,40 (br s, 1 H) 9,32 (s, 1 H) 8,23 (d, J=6,39 Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 7,76 (br d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,46 (br d, J=6,17 Hz, 1 H) 6,57 - 6,65 (m, 1 H) 6,29 - 6,42 (m, 2 H) 6,25 (s, 1 H) 5,31 (br s, 2 H) 4,14 - 4,24 (m, 1 H) 3,56 (s, 3 H) 2,95 - 3,03 (m, 3 H) 2,83 (s, 3 H) 2,74 (br d, J=7,28 Hz, 2 H) 2,43 (d, J=3,31 Hz, 3 H) 2,24 (dt, J=14,06, 6,75 Hz, 2 H) 1,99 (dt, J=13,51, 6,81 Hz, 1 H) 1,66 - 1,93 (m, 2 H) 0,91 (d, J=6,62 Hz, 6 H).

[00980] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 81** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	**Estructura**	**Datos de Caracterización**
546		LCMS m/z 292,1 (m/2 +1)$^+$

Síntesis de intermedio I-759:



[00981] Se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (42,8 mg, 58,5 umoles, 0,1 eq) a una mezcla de 2-[[2-(benciloximetil)-6-fluoro-7-yodo-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (0,3 g, 585 umoles, 1 eq), hidruro de potasio; trifluoro (3,3,3-trifluoropropil)boro (167 mg, 820 umoles, 1,4 eq) y K_2CO_3 (162 mg, 1,17 mmoles, 2 eq) en Tol./H_2O(10:1) (5 mL) bajo N_2. A continuación la mezcla se calentó a 100°C durante 12h. Tres reacciones se combinaron y se elaboraron juntas. La mezcla se filtró y el producto filtrado se extrajo entre EtOAc (30 mL) y agua (30 mL), la capa orgánica se concentró para proporcionar un producto bruto. El residuo se purificó mediante una columna (SiO_2) para proporcionar 2-[[2-(benciloximetil)-6-fluoro-7-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (**I-755**) (828 mg, 1,61 mmoles, 92% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

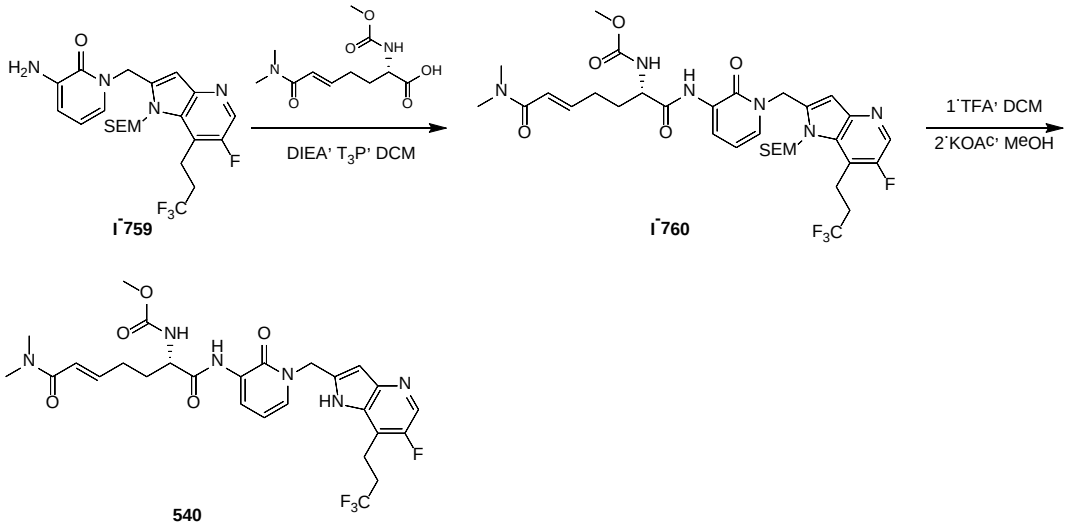
[00982] A una solución de 2-[[2-(benciloximetil)-6-fluoro-7-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolo [3,2-b]piridin-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (800 mg, 1,66 mmoles, 1eq) en MeOH (30 mL) se le añadió Pd/C (300 mg, 10% de pureza) bajo N_2. La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (1,03 bar) a 50°C durante 12 horas. La mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró para proporcionar [6-fluoro-7-(3,3,3-trifluoropropil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirrol[3,2-b]piridin-2-il]metanol (**I-756**) (676 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

[00983] Se añadió MsCl (587 mg, 5,12 mmoles, 3 eq) a una mezcla de [6-fluoro-7-(3,3,3-trifluoropropil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metanol (670 mg, 1,71 mmoles, 1 eq) y DIEA (882 mg, 6,83 mmoles, 4 eq) en DCM (10 mL) a 0°C, a continuación se agitó a 25°C durante 0,5h. Se añadió agua (10 mL) a la mezcla. La mezcla se extrajo con DCM (10 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El producto bruto 2-[[2-(clorometil)-6-fluoro-7-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]metoxi] etil-trimetil-silano (**I-757**) (701 mg) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional en forma de un aceite de color amarillo.

[00984] A una mezcla de 3-nitro-1H-piridin-2-ona (262 mg, 1,87 mmoles, 1,1 eq), KI (282 mg, 1,70 mmoles, 1 eq) y DIEA (329 mg, 2,55 mmoles, 1,5 eq) en CH_3CN (10 mL) se le añadió 2-[[2-(clorometil)-6-fluoro-7-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (700 mg, 1,70 mmoles, 1 eq) a 25°C. A continuación la mezcla se agitó a 40°C durante 12h. La mezcla se concentró para proporcionar un producto bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2) para proporcionar 1-[[6-fluoro-7-(3,3,3-trifluoropropil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil]-3-nitro-piridin-2-ona (**I-758**) (590 mg, 1,15 mmoles, 67,5% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 - 8,50 (m, 1 H) 8,36 - 8,41 (m, 1 H) 8,15 - 8,20 (m, 1 H) 6,67 - 6,72 (m, 1 H) 6,47 - 6,54 (m, 1 H) 5,49 - 5,60 (m, 4 H) 3,49 (br t, *J*=8,05 Hz, 2 H) 3,20 - 3,27 (m, 2 H) 2,64 - 2,75 (m, 2 H) 0,71 - 0,80 (m, 2 H) -0,07 (s, 9 H)

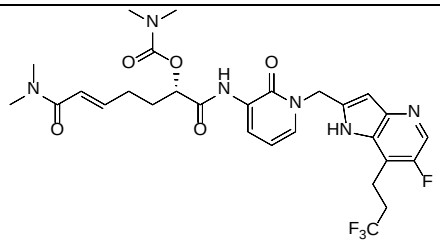
[00985] A una solución de 1-[[6-fluoro-7-(3,3,3-trifluoropropil)-1-(2-trimetilsililetoximetil) pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil]-3-nitro-piridin-2-ona (300 mg, 583 umoles, 1 *eq*) en EtOAc (10 mL) se le añadió Pd/C (100 mg, 10% de pureza) bajo N_2. La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (1,03 bar) a 25°C durante 0,5 horas. La mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró para proporcionar 3-amino-1-[[6-fluoro-7-(3,3,3-trifluoropropil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil]piridin-2-ona (**I-759**) (280 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

Ejemplo 82:

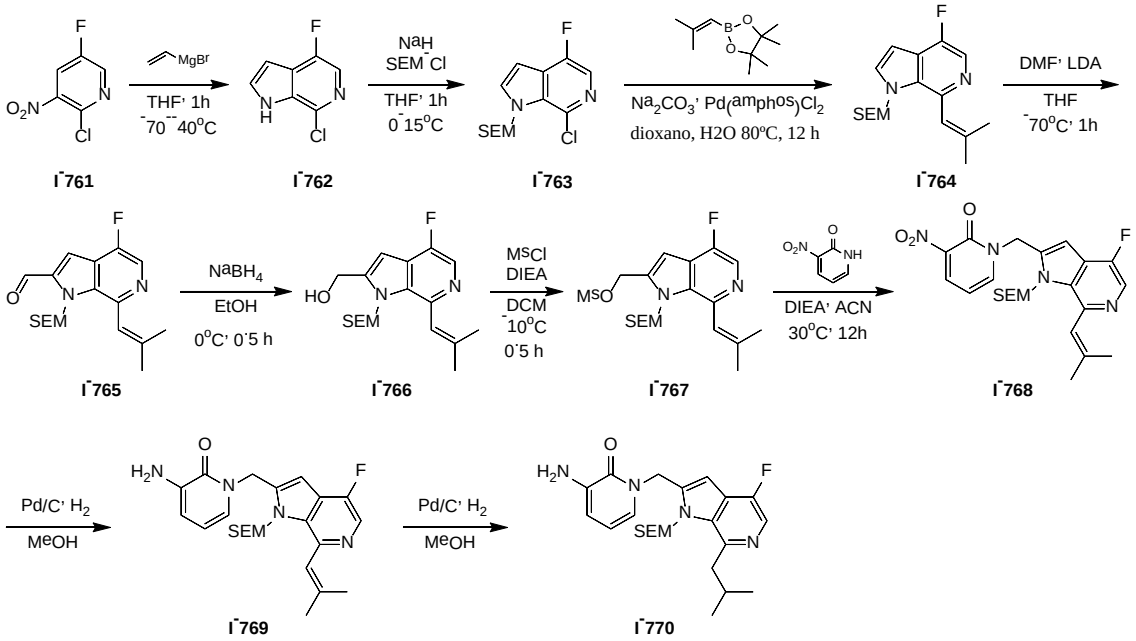


[00986] El **Compuesto 540** se preparó de acuerdo con los procedimientos para el **Ejemplo 71** utilizando los intermedios apropiados. LCMS m/z 595,2 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,78 (br s, 1 H) 9,33 (s, 1 H) 8,21 - 8,28 (m, 2 H) 7,77 (br d, J=7,6 Hz, 1 H) 7,51 (dd, J=6,8, 1,54 Hz, 1 H) 6,56 - 6,67 (m, 1 H) 6,31 - 6,42 (m, 3 H) 5,35 (s, 2 H) 4,13 - 4,25 (m, 1 H) 3,56 (s, 3 H) 3,10 - 3,21 (m, 2 H) 3,00 (s, 3 H) 2,84 (s, 3 H) 2,66 (dt, J=10,8, 8,0 Hz, 2 H) 2,25 (dt, J=14,4, 7,2 Hz, 2 H) 1,82 - 1,95 (m, 1 H) 1,65 - 1,79 (m, 1 H).

[00987] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis del **Ejemplo 82** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
542		LCMS m/z 609,2(M+1)$^+$

Síntesis de intermedio I-770:



[00988] Se llevaron a cabo dos reacciones en paralelo: A una solución de 2-cloro-5-fluoro-3-nitro-piridina (5 g, 28,32 mmoles, 1 eq) en THF (50 mL) se le añadió bromo(vinil)magnesio (1 M, 90,63 mL, 3,2 eq) a -78 °C. La mezcla se agitó a -40 °C durante 1 h. Se combinaron dos reacciones para la elaboración. La mezcla de reacción se repartió entre 100 mL de NH_4Cl (ac.) sat. y 100 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con 100 mL de salmuera (100 mL * 1), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2) para proporcionar 7-cloro-4-fluoro- 1H-pirrolo[2,3-c]piridina (**I-762**) (5,6 g, 58% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 171,2 (M+1)$^+$.

[00989] A una solución de 7-cloro-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (5,6 g, 32,83 mmoles, 1 eq) en DMF (60 mL) se le añadió NaH (1,97 g, 49,25 mmoles, 60% de pureza, 1,5 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h. A continuación se añadió gota a gota SEM-Cl (7,12 g, 42,68 mmoles, 7,55 mL, 1,3 eq), y la mezcla de reacción resultante se dejó agitando a 20 °C

durante 0,5 h. La mezcla de reacción se sofocó mediante la adición de 50 mL de NH_4Cl (ac.) sat. a 0 °C, y a continuación se diluyó con acetato de 50 mL de etilo y se extrajo con 50 mL de acetato de etilo (50 mL * 1). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 50 mL de salmuera (50 mL * 1), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2) para proporcionar 2-[(7-cloro-4-fluoro-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)metoxi]etil-trimetil- silano (**I-763**) (3,6 g, 36% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 301,1 $(M+1)^+$.

[00990] Una mezcla de 2-[(7-cloro-4-fluoro-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)metoxi]etil- trimetil-silano (3,6 g, 11,97 mmoles, 1 eq), 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metilprop-1- enil)-1,3,2-dioxaborolano (2,40 g, 13,16 mmoles, 1,1 eq), Na_2CO_3 (2,54 g, 23,93 mmoles, 2 eq), 4-diterc-butilfosphanil-N,N-dimetil-anilina;dicloropaladio (847,34 mg, 1,20 mmoles, 847,34 uL, 0,1 eq) en dioxano (40 mL) y H_2O (4 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y a continuación la mezcla se agitó a 90 °C durante 12 h bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente para proporcionar un aceite de color negro. El aceite se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2) para proporcionar 2-[[4-fluoro-7-(2-metilprop-1-enil)pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (**I-764**) (2,2 g, 57% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 321,1 $(M+1)^+$.

[00991] A una solución de 2-[[4-fluoro-7-(2-metilprop-1-enil)pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (2,2 g, 6,86 mmoles, 1 eq) en THF (25 mL) se le añadió LDA (2 M, 5,15 mL, 1,5 eq) a -70 °C. La mezcla se agitó a -70 °C durante 0,5 h. A continuación se añadió DMF (1,51 g, 20,59 mmoles, 1,58 mL, 3 eq) a -70 °C, y la mezcla de reacción resultante se agitó a -70 °C durante 0,5 h adicionales. La mezcla de reacción se sofocó mediante la adición de 20 mL de NH_4Cl (ac.) sat. a 0°C, y a continuación se diluyó con 20 mL de acetato de etilo y se extrajo con 20 mL de acetato de etilo (20 mL * 1). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 mL de salmuera (20 mL * 1), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2) para proporcionar 4-fluoro-7-(2-metilprop-1-enil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[2,3-c]piridin-2-carbaldehído (**I-765**) (350 mg, 1,00 mmoles, 14,57% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 349,1 $(M+1)^+$.

[00992] A una solución de 4-fluoro-7-(2-metilprop-1-enil)-1-(2-trimetilsililetoximetil) pirrolo[2,3-c]piridin-2-carbaldehído (350 mg, 1,00 mmoles, 1 eq) en MeOH (4 mL) se le añadió $NaBH_4$ (57,00 mg, 1,51 mmoles, 1,5 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se sofocó mediante la adición de 5 mL de NH_4Cl (ac.) sat. a 0°C, y a continuación se diluyó con 5 mL de acetato de etilo y se extrajo con acetato de etilo 5 mL (5 mL

* 1). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 5 mL de salmuera (5 mL * 1), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. (SiO_2) para proporcionar [4-fluoro-7-(2-metilprop-1-enil)-1-(2-trimetilsililetoximetil) pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]metanol (**I-766**) (150 mg, 43% de rendimiento) se obtuvo en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 350,9 $(M+1)^+$.

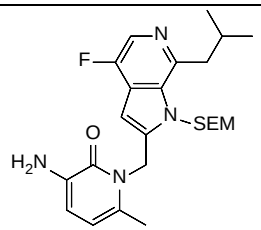
[00993] A una solución de [4-fluoro-7-(2-metilprop-1-enil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]metanol (340 mg, 970,04 umoles, 1 eq) en DCM (4 mL) se le añadieron MsCl (166,68 mg, 1,46 mmoles, 112,62 uL, 1,5 eq) y DIEA (250,74 mg, 1,94 mmoles, 337,93 uL, 2 eq) a -10 °C. La mezcla se agitó a -10 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se sofocó mediante la adición de 5 mL de NH_4Cl (ac.) sat. a 0°C, y a continuación se diluyó con 5 mL de diclorometano y se extrajo con 5 mL de diclorometano (5 mL * 1). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 5 mL de salmuera (5 mL * 1), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El producto bruto metanosulfonato de [4-fluoro-7-(2-metilprop-1-enil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]metilo (**I-767**) (420 mg) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional en forma de un aceite de color pardo. LCMS m/z 429,1 $(M+1)^+$.

[00994] A una solución de 3-nitro-1H-piridin-2-ona (164,75 mg, 1,18 mmoles, 1,2 eq) en MeCN (5 mL) se le añadieron DIEA (189,98 mg, 1,47 mmoles, 256,03 uL, 1,5 eq) y metanosulfonato de [4-fluoro-7-(2-metilprop-1-enil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]metilo (420 mg, 979,95 umoles, 1 eq) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La fase orgánica se separó, se lavó con 10 mL de salmuera (10 mL * 1), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. (SiO_2) para proporcionar 1-[[4-fluoro-7-(2-metilprop-1-enil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]metil]-3-nitro-piridin-2-ona (**I-768**) (280 mg, 592,49 umoles, 60,46% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS m/z 473,3 $(M+1)^+$.

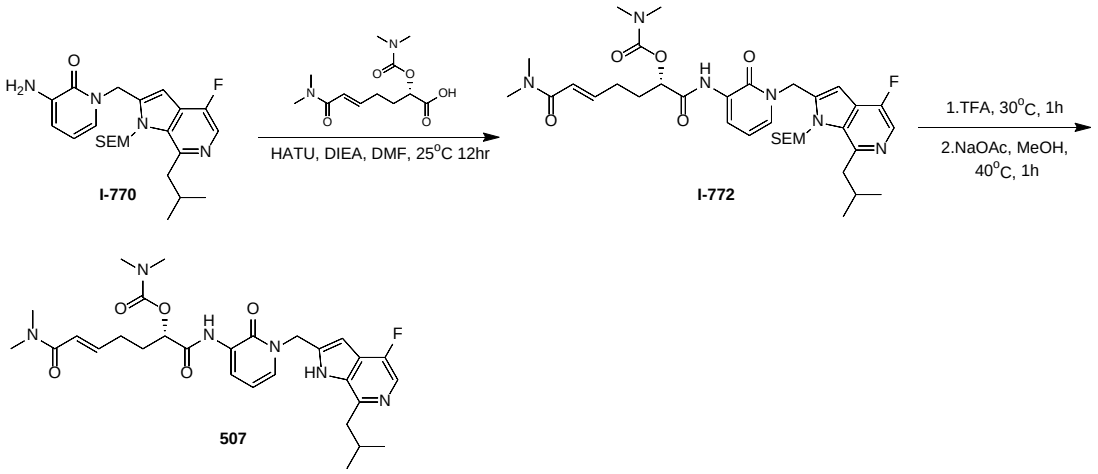
[00995] A una solución de 1-[[4-fluoro-7-(2-metilprop-1-enil)-1-(2-trimetilsililetoxi metil)pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]metil]-3-nitro-piridin-2-ona (250 mg, 529,01 umoles, 1 eq) en MeOH (5 mL) se le añadió Pd/C (20 mg, 529,01 umoles, 10% de pureza, 1,00 eq) bajo N_2. La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (1,03 bar) a 15 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida para retirar el disolvente para proporcionar el producto bruto 3-amino-1-[[4-fluoro-7-(2- metilprop-1-enil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]metil]piridin-2-ona (**I-769**) (220 mg) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS m/z 443,3 $(M+1)^+$.

[00996] A una solución de 3-amino-1-[[4-fluoro-7-(2-metilprop-1-enil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]metil]piridin-2-ona (190 mg, 429,28 umoles, 1 eq) en MeOH (5 mL) se le añadió Pd/C (20 mg, 10% de pureza) bajo N_2. La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (1,03 bar) a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida para retirar el disolvente para proporcionar un aceite de color amarillo. El producto bruto 3-amino-1-[[4-fluoro-7-isobutil-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]metil]piridin-2-ona (**I-770**) (160 mg) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS m/z 445,2 $(M+1)^+$.

[00997] El siguiente intermedio se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis de **I-770** utilizando los reactivos apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
I-771		LCMS m/z 464,2 $(M+H)^+$

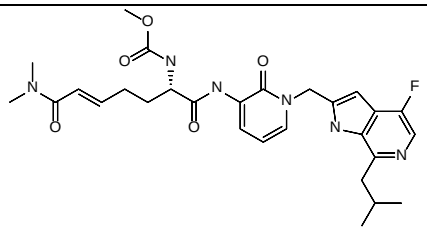
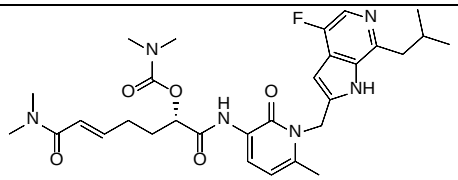
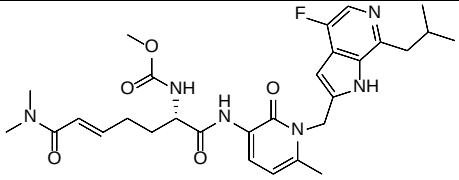
Ejemplo 83:



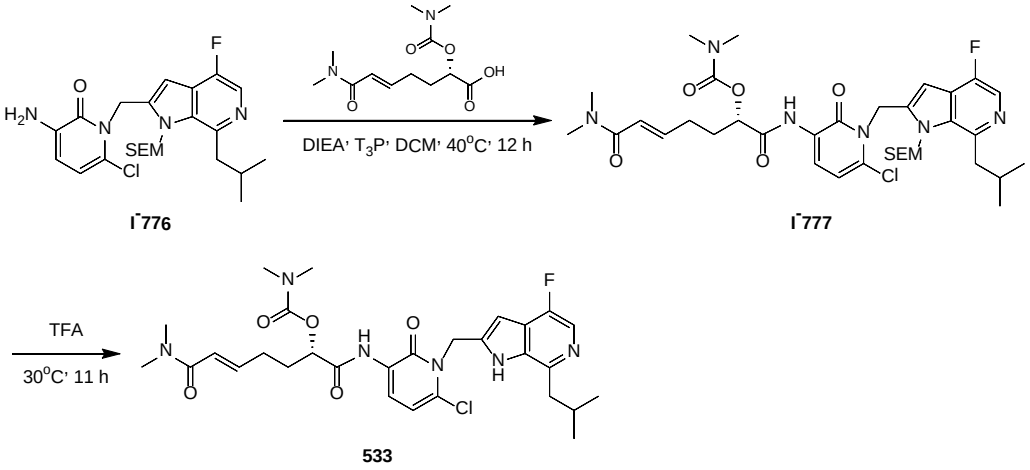
[00998] El **Compuesto 507** se preparó de acuerdo con los procedimientos para el **Ejemplo 71** utilizando los intermedios apropiados. LCMS m/z 569,2 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,94 (br s, 1H), 9,33 (br s, 1H), 8,21 (br d, J=7,3 Hz, 1H), 7,90 (br s, 1H), 7,52 (br d, J=6,8 Hz, 1H), 6,69 – 6,56 (m, 1H), 6,44 – 6,23 (m, 3H), 5,35 (br s, 2H), 5,08 (br d, J=4,4 Hz, 1H), 2,95 (br s, 6H), 2,86 – 2,73 (m, 8H), 2,33 – 2,11 (m, 3H), 1,92 (br s, 2H), 0,91 – 0,86 (m, 6H).

[00999] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos

en el **Ejemplo 83** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
508		LCMS m/z 584,9 $(M+1)^+$
518		LCMS m/z 583,2 (M+1)
519		LCMS m/z 569,2 (M+1)

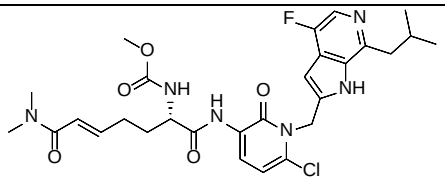
Ejemplo 84:



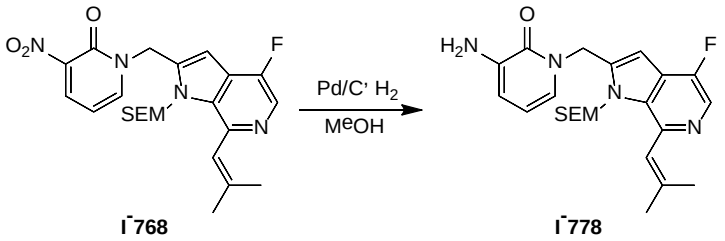
[001000]El **Compuesto 533** se preparó de acuerdo con los procedimientos para el **Ejemplo 71** utilizando los intermedios apropiados. LCMS m/z 603,2 $(M+1)^+$. ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,06 (br s, 1 H) 9,42 (s, 1 H) 8,25 (d, *J*=8,07 Hz, 1 H) 7,87 - 7,95 (m, 1 H) 6,58 - 6,71 (m, 2 H) 6,40 (br d, *J*=15,16 Hz, 1 H) 6,11 (s, 1 H) 5,62 (s, 2 H) 5,12 (dd, *J*=7,52, 4,46 Hz, 1 H) 2,92 - 3,01 (m, 6 H) 2,78 - 2,88 (m, 8 H) 2,29 (q, *J*=6,85 Hz, 2 H) 2,13 - 2,24 (m, 1 H) 1,85 - 2,03 (m, 2 H) 0,91 (d, *J*=6,60 Hz, 6 H).

[001001]El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 84** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización

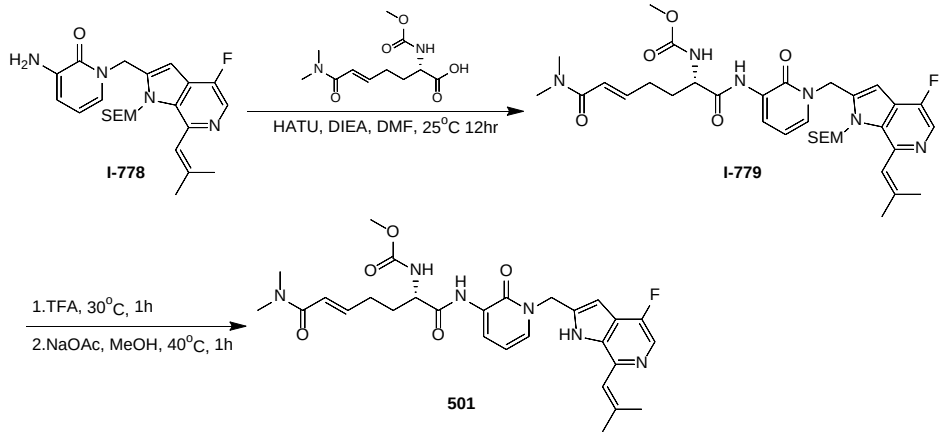
534		LCMS m/z 589,2 $(M+1)^+$

Síntesis de intermedio I-778:



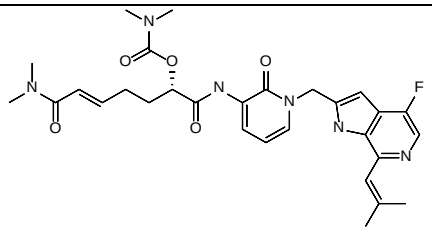
[001002] A una solución de 1-[[4-fluoro-7-(2-metilprop-1-enil)-1-(2-trimetilsililetoxi metil)pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]metil]-3-nitro-piridin-2-ona (**I-768**) (250 mg, 529,01 umoles, 1 eq) en MeOH (5 mL) se le añadió Pd/C (20 mg, 529,01 umoles, 10% de pureza, 1,00 eq) bajo N_2. La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (1,03 bar) a 15 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida para retirar el disolvente para proporcionar el producto bruto 3-amino-1-[[4-fluoro-7-(2- metilprop-1-enil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]metil]piridin-2-ona (**I-778)**) (220 mg) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS m/z 443,3 $(M+1)^+$.

Ejemplo 85:

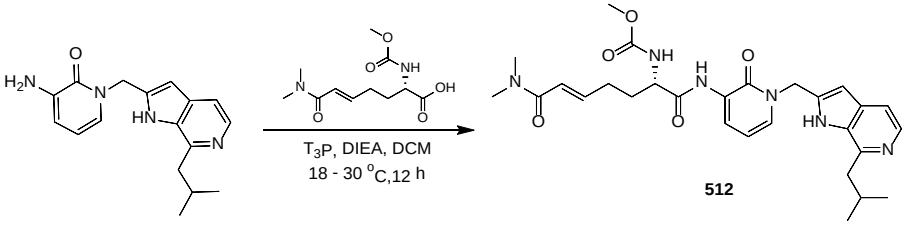


[001003] El **Compuesto 501** se preparó de acuerdo con los procedimientos para el **Ejemplo 71** utilizando los intermedios apropiados. LCMS m/z 553,3 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,97 (br s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,22 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,97 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,73 (br d, J=7,7 Hz, 1H), 7,55 - 7,46 (m, 1H), 6,67 - 6,51 (m, 2H), 6,40 - 6,26 (m, 3H), 5,34 (s, 2H), 4,17 (br s, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,30 - 2,16 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,91 - 1,64 (m, 2H).

[001004] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 85** utilizando los intermedios apropiados.

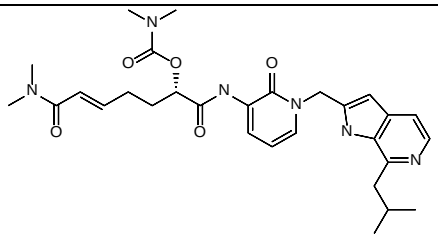
Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
502		LCMS m/z 567,3 $(M+1)^+$

Ejemplo 86:

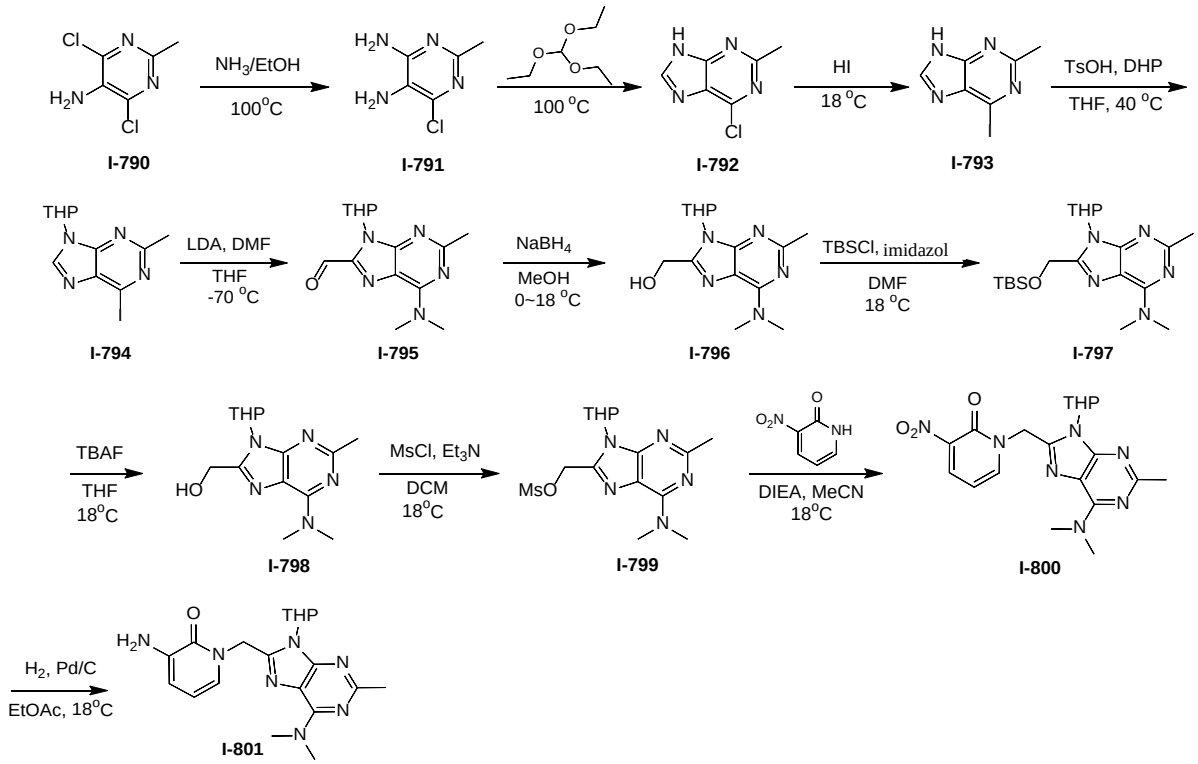


[001005] Se añadió T_3P (172 mg, 270 umoles, 50% de pureza, 2 eq) a una solución de 3-amino-1-[(7-isobutil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)metil]piridin-2-ona (40 mg, 135 umoles, 1 eq), ácido (E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept -5-enoico (41,8 mg, 162 umoles, 1,2 eq) y DIEA (34,9 mg, 270 umoles, 2 eq) en DCM (2 mL) a 18°C. A continuación la mezcla se agitó a 30°C durante 12h. La mezcla se concentró para proporcionar un producto bruto. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(7-isobutil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo (**Compuesto 512**) (17,1 mg, 22% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 537,3 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,58 (br s, 1 H) 9,31 (s, 1 H) 8,24 (dd, J=7,2, 1,8 Hz, 1 H) 7,97 (d, J=5,6 Hz, 1 H) 7,75 (br d, J=7,2 Hz, 1 H) 7,52 (dd, J=6,8, 1,8 Hz, 1 H) 7,26 (d, J=5,6 Hz, 1 H) 6,56 - 6,65 (m, 1 H) 6,31 - 6,42 (m, 2 H) 6,19 (s, 1 H) 5,35 (s, 2 H) 4,14 - 4,24 (m, 1 H) 3,56 (s, 3 H) 2,99 (s, 3 H) 2,78 - 2,89 (m, 5 H) 2,19-2,28 (m, 3 H) 1,75-1,89 (m, 1 H) 1,71-1,75 (m, 1 H) 0,91 (d, J=6,6 Hz, 6 H).

[001006] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 86** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
515		LCMS m/z 551,3 $(M+1)^+$

Síntesis de intermedio I-801:



[001007] Se hizo burbujear NH_3 (g) en EtOH (60 mL) a -40 °C durante 0,5 h (1,03 bar). A continuación se añadió 4,6-dicloro-2-metil-pirimidin-5-amina (5 g, 28,09 mmoles, 1 eq) a 18 °C, y la mezcla de reacción resultante se agitó a 120 °C durante 13,5 h (1,03 bar). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el EtOH. El compuesto 6-cloro-2-metil-pirimidine -4, 5-diamina (**I-791**) (5,8g) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 158,8 $(M+1)^+$.

[001008] Una mezcla de 6-cloro-2-metil-pirimidine-4,5-diamina (4,8 g, 30,27 mmoles, 1 eq), dietoximetoxietano (13,46 g, 90,80 mmoles, 15,10 mL, 3 eq), y a continuación la mezcla se agitó a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y se obtuvo la torta del filtro, el producto filtrado se diluyó con agua 5 mL se extrajo con EtOAc 15 mL (5 mL * 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo, combinado con la torta del filtro, el compuesto 6-cloro-2-metil-9H-purina (**I-792**) (5,3 g) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 168,8 $(M+1)^+$.

[001009] Una solución de 6-cloro-2-metil-9H-purina (4,1 g, 24,32 mmoles, 1 eq) en HI (15 mL) (pureza 47%) la mezcla se agitó a 18 °C durante 0,2 h. La mezcla de reacción se filtró y la torta del filtro 6-yodo-2-metil-9H-purina (**I-793**) (5,3 g) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 260,8 $(M+1)^+$.

[001010] A una solución de 6-yodo-2-metil-9H-purina (2,4 g, 9,23 mmoles, 1 eq) en THF (25

mL) se le añadió TsOH.H_2O (175,56 mg, 922,95 umoles, 0,1 eq) y DHP (1,55 g, 18,46 mmoles, 1,69 mL, 2 eq) a 18°C. La mezcla se agitó a 40°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (SiO_2) para proporcionar 6-yodo-2-metil-9-tetrahidropiran-2-il-purina (**I-794**) (1,3 g, 41% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 345,0 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,19 (s, 1H), 5,68 (dd, J=2,2, 10,6 Hz, 1H), 4,15 - 4,08 (m, 1H), 3,72 (dt, J=2,6, 11,7 Hz, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,09 - 1,94 (m, 3H), 1,77 - 1,60 (m, 3H).

[001011] A una solución de 6-yodo-2-metil-9-tetrahidropiran-2-il-purina (1,2 g, 3,49 mmoles, 1 eq) en THF (15 mL) se le añadió gota a gota LDA (2 M, 2,62 mL, 1,5 eq) a -70 °C bajo N_2. Después de la adición, la mezcla se agitó a esta temperatura (-70°C) durante 20 min, y a continuación se añadió DMF (764,60 mg, 10,46 mmoles, 804,84 uL, 3 eq) a la mezcla de reacción a -70°C bajo N_2. La mezcla resultante se agitó a -70°C durante 20 min. La reacción se sofocó con 5 mL de agua a 0°C, a continuación se añadió una solución al 15% de NaOH (5 mL) y se extrajo con EtOAc (10 ml *3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secó sobre con Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar un producto bruto. Se obtuvieron 1,7 g de la mezcla de 6-yodo-2-metil-9-tetrahidropiran -2-il-purino-8-carbaldehído (bruto) y 6-(dimetilamino)-2-metil-9-tetrahidropiran-2-il-purino-8-carbaldehído (**I-795**) (bruto) en forma de un aceite de color amarillo.

[001012] A una solución de 6-yodo-2-metil-9-tetrahidropiran-2-il-purino-8-carbaldehído (4,57 mmoles, 1 *eq*) y 6-(dimetilamino)-2-metil-9-tetrahidropiran-2-il-purino-8- carbaldehído (4,57 mmoles, 1 *eq*) (1,7 g bruto) en MeOH (10 mL) se le añadió $NaBH_4$ (207,38 mg, 5,48 mmoles, 1,2 *eq*) a 0°C. La mezcla se agitó a 18°C durante 0,5 h. La mezcla se vertió en agua (5 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 mL*5). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Se obtuvieron 0,9 g de la mezcla de (6-yodo-2-metil-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8-il)metanol y [6-(dimetilamino)-2-metil-9- tetrahidropiran-2-il-purin-8-il]metanol (**I-796**) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 291,9 $(M+1)^+$.

[001013] A una solución de (6-yodo-2-metil-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8-il)metanol (2,41 mmoles, 1 eq) y [6-(dimetilamino)-2-metil-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8- il]metanol (2,41 mmoles, 1 eq) (0,9 g) en DMF (10 mL) se le añadieron terc-butil-cloro-dimetil-silano (544,86 mg, 3,62 mmoles, 442,98 uL, 1,5 eq) e imidazol (410,16 mg, 6,03 mmoles, 2,5 eq). La mezcla se agitó a 18 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (15 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL*2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante

cromatografía en columna (SiO_2) para proporcionar 8-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-N,N,2-trimetil-9- tetrahidropiran-2-il-purin-6-amina (**I-797**) (320 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,72 (dd, J=2,3, 11,1 Hz, 1H), 4,93 - 4,89 (m, 1H), 4,80 - 4,76 (m, 1H), 3,73 - 3,56 (m, 2H), 3,40 (br s, 6H), 2,46 (s, 3H), 1,77 - 1,68 (m, 3H), 1,64 - 1,51 (m, 3H), 0,82 (s, 9H), 0,05 - 0,01 (m, 6H).

[001014] A una solución de 8-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-N,N,2-trimetil-9-tetrahidropiran-2-il-purin-6-amina (0,32 g, 788,94 umoles, 1 eq) en THF (5 mL) se le añadió TBAF (1 M, 946,73 uL, 1,2 eq) a 18°C, la mezcla se agitó a 18 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el THF. El residuo se diluyó con H_2O (5 mL) y se extrajo con EtOAc (5 mL * 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El Compuesto [6-(dimetilamino)-2-metil-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8- il]metanol (**I-798**) (240 mg) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 292,2 $(M+1)^+$.

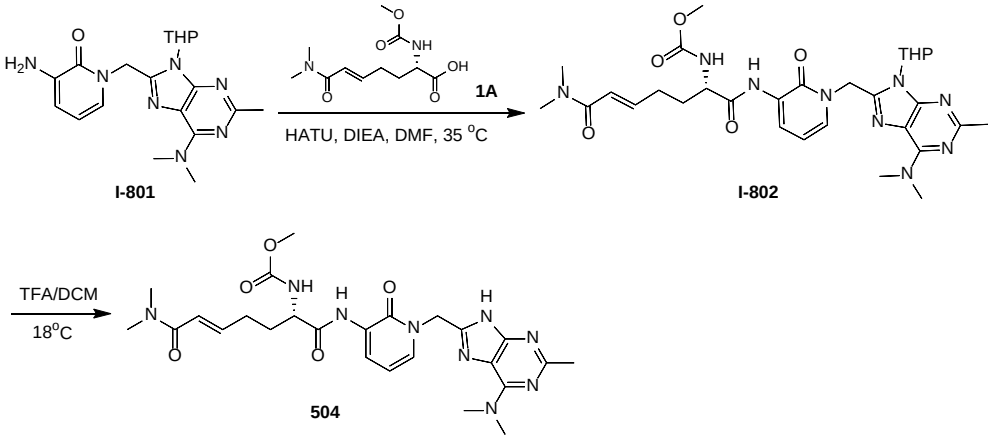
[001015] A una solución de [6-(dimetilamino)-2-metil-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8- il]metanol (220 mg, 755,11 umoles, 1 eq) en DCM (5 mL) se le añadió DIPEA (292,77 mg, 2,27 mmoles, 394,57 uL, 3 eq) y MsCl (129,75 mg, 1,13 mmoles, 87,67 uL, 1,5 eq) a 0°C. La mezcla se agitó a 18°C durante 1 h. El residuo se vertió en agua (3 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 mL*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (3 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el producto filtrado se sometió a evaporación del disolvente. El Compuesto 8-(clorometil)-N,N,2-trimetil-9-tetrahidropiran-2-il-purin-6-amina (**I-799**) (290 mg) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 310,1 $(M+1)^+$.

[001016] A una solución de 8-(clorometil)-N,N,2-trimetil-9-tetrahidropiran-2-il-purin -6-amina (290 mg, 936,11 umoles, 1 eq) en CH_3CN (5,0 mL) se le añadieron DIPEA (241,97 mg, 1,87 mmoles, 326,11 uL, 2 eq) y 3-nitro-1H-piridin-2-ona (144,26 mg, 1,03 mmoles, 1,1 eq) a 18°C. La mezcla se agitó a 18 °C durante 16 h. La mezcla se vertió en agua (5 mL). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el CH_3CN. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (8 mL*3) y la fase orgánica combinada se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante TLC prep. para proporcionar 1-[[6-(dimetilamino)-2-metil-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8-il]metil]-3-nitro-piridin-2-ona (**I-800**) (130 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 414,0 $(M+1)^+$.

[001017] A una solución de 1-[[6-(dimetilamino)-2-metil-9-tetrahidropiran-2-il-purin-8-il]metil]-3-nitro-piridin-2-ona (80 mg, 193,50 umoles, 1 eq) en EtOAc (5 mL) se le añadió Pd/C (40 mg, 10% de pureza) a 18°C. La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (1,03 bar) a 18°C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el producto filtrado se concentró. El Compuesto 3-amino-1-[[6- (dimetilamino)-2-metil-9-

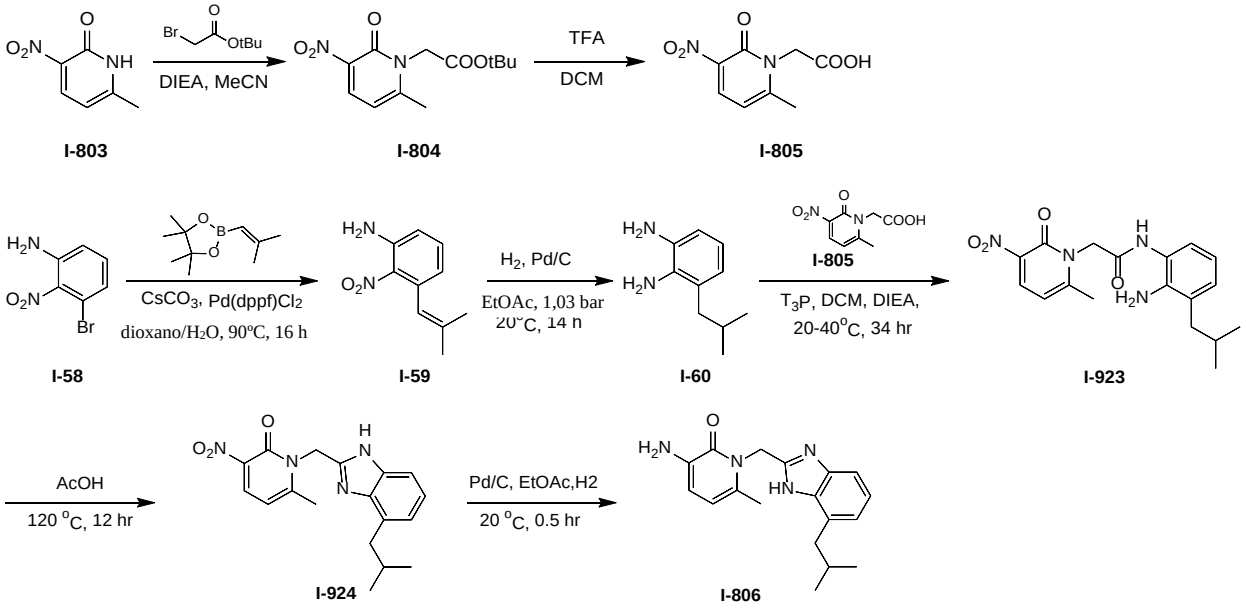
tetrahidropiran-2-il-purin-8-il]metil]piridin-2-ona (**I-801**) (40 mg) se obtuvo en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 384,0 $(M+1)^+$.

Ejemplo 87:



[001018] El **Compuesto 504** se preparó de acuerdo con los procedimientos para el **Ejemplo 68** utilizando los intermedios apropiados. LCMS m/z 540,2 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,26 (s, 1H), 8,24 (br d, J=6,2 Hz, 1H), 7,74 (br d, J=7,3 Hz, 1H), 7,61 - 7,48 (m, 1H), 6,65 - 6,56 (m, 1H), 6,44 - 6,32 (m, 2H), 5,36 (br s, 2H), 4,18 (br s, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,36 - 3,33 (m, 6H), 2,99 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,43 (br s, 3H), 2,30 - 2,17 (m, 2H), 1,88 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 1,79 - 1,62 (m, 1H).

Síntesis de intermedio I-806:



[001019] A una solución de 6-metil-3-nitro-1H-piridin-2-ona (2 g, 12,98 mmoles, 1 *eq*) y DIEA (3,35 g, 25,95 mmoles, 4,52 mL, 2 eq) en MeCN (20 mL) se le añadió 2-bromoacetato de terc-butilo (3,04 g, 15,57 mmoles, 2,30 mL, 1,2 eq) a 20 °C, a continuación la reacción se agitó a 20 °C durante 12h. La mezcla se concentró para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2) para proporcionar 2-(6-metil-3-

nitro-2-oxo-1-piridil)acetato de terc-butilo (**I-804**) (2,55 g, 9,51 mmoles, 73,25% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

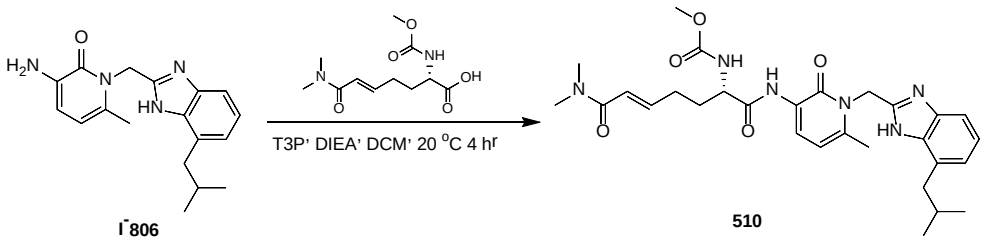
[001020] A una solución de 2-(6-metil-3-nitro-2-oxo-1-piridil)acetato de terc-butilo (2,55 g, 9,51 mmoles, 1 eq) en DCM (30 mL) se le añadió CF_3COOH (23,10 g, 202,59 mmoles, 15 mL, 21,31 eq) a 0°C, a continuación la reacción se agitó a 20°C durante 1h. La mezcla se concentró a vacío para proporcionar ácido 2-(6-metil-3-nitro-2-oxo-1-piridil)acético (**I-805**) (1,95 g) en forma de un sólido de color amarillo.

[001021] Una solución de ácido 2-(6-metil-3-nitro-2-oxo-1-piridil)acético (**I-805**) (465,02 mg, 2,19 mmoles, 0,9 eq), 3-isobutilbenceno-1,2-diamina (**I-60**) (0,4 g, 2,44 mmoles, 1 eq), DIEA (629,49 mg, 4,87 mmoles, 848,37 uL, 2 eq), y T_3P (2,32 g, 3,65 mmoles, 2,17 mL, 50% de pureza, 1,5 eq) en DCM (10 mL) se agitó a 30 °C durante 2h. La mezcla se concentró a vacío para proporcionar N-(2-amino-3-isobutil-fenil)-2-(6-metil-3-nitro-2-oxo-1-piridil)acetamida (**I-923**) (1 g) en forma de un sólido de color pardo que se utilizó directamente en la siguiente etapa. LCMS m/z 358,9 $(M+1)^+$.

[001022] Una solución de N-(2-amino-3-isobutil-fenil)-2-(6-metil-3-nitro-2-oxo-1-piridil)acetamida (1 g, 2,79 mmoles, 1 eq) en AcOH (20 mL) se agitó a 120 °C durante 12h. La mezcla se concentró a vacío para proporcionar un aceite. El aceite se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar 1-[(4-isobutil-1H-benzimidazol-2-il)metil]-6-metil-3-nitro-piridin-2-ona (**I-924**) (600 mg, 63% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 340,8 $(M+1)^+$.

[001023] Una solución de 1-[(4-isobutil-1H-benzimidazol-2-il)metil]-6-metil-3-nitro-piridin-2-ona (300 mg, 881,38 umoles, 1 eq) y Pd/C (100 mg, 10% de pureza) en EtOAc (30 mL) se agitó a 20 °C bajo H_2 (1,03 bar) durante 0,5h. La mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró a vacío hasta 3-amino-1-[(4-isobutil-1H-benzimidazol-2-il)metil]-6-metil-piridin-2-ona (**I-806**) (200 mg) en forma de un sólido de color blanco que se utilizó directamente en la siguiente etapa. LCMS m/z 310,9 $(M+1)^+$.

Ejemplo 88:

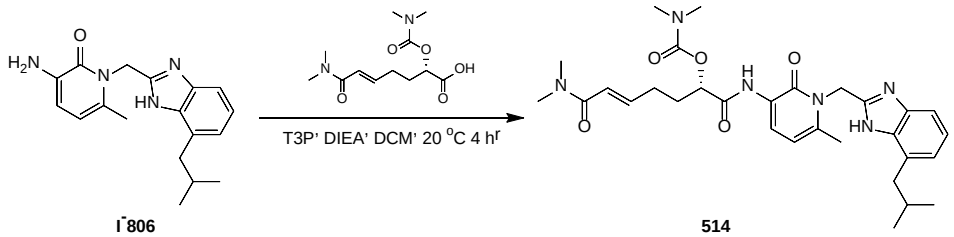


I-806 510

[001024] A una solución de 3-amino-1-[(4-isobutil-1H-benzimidazol-2-il)metil]-6-metil-piridin-2-ona (**I-806**) (100 mg, 322,17 umoles, 1 eq), ácido (E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoico (**I-9**) (91,53 mg, 354,39 umoles, 1,1 eq) y DIEA

(62,46 mg, 483,26 umoles, 84,17 uL, 1,5 eq) en DCM (2 mL) se le añadió T_3P (246,02 mg, 386,61 umoles, 229,93 uL, 50% de pureza, 1,2 eq) (solución en EtOAc) y la solución se agitó a 20 °C durante 4h. La mezcla se concentró a vacío para proporcionar un aceite. El aceite se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-benzimidazol-2-il)metil]-6-metil-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo (**Compuesto 510**) (79,5 mg, 44% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 550,8 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,78 - 0,99 (m, 5 H) 0,78 - 0,99 (m, 1 H) 1,64 - 1,94 (m, 2 H) 1,95 - 2,14 (m, 1 H) 2,15 - 2,31 (m, 2 H) 2,44 (s, 3 H) 2,67 - 2,78 (m, 2 H) 2,84 (s, 3 H) 2,89 - 3,05 (m, 3 H) 3,55 (br d, *J*=6,97 Hz, 3 H) 4,15 (br s, 1 H) 5,50 (br d, *J*=6,60 Hz, 2 H) 6,25 (d, J=7,70 Hz, 1 H) 6,37 (br d, *J*=15,16 Hz, 1 H) 6,55 - 6,68 (m, 1 H) 6,86 - 6,96 (m, 1 H) 7,00 - 7,12 (m, 1 H) 7,21 - 7,37 (m, 1 H) 7,65 - 7,83 (m, 1 H) 8,17 (br d, *J*=7,46 Hz, 1 H) 9,04 - 9,24 (m, 1 H) 12,13 - 12,57 (m, 1 H).

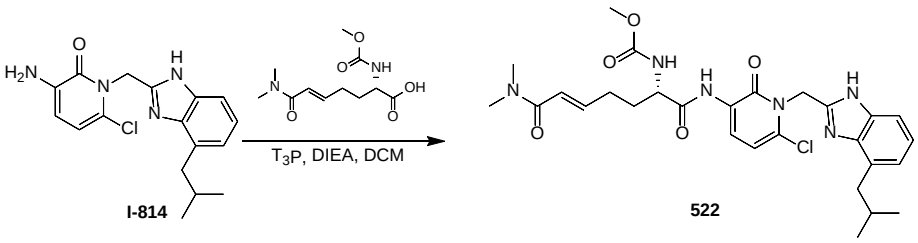
Ejemplo 89:



I-806 514

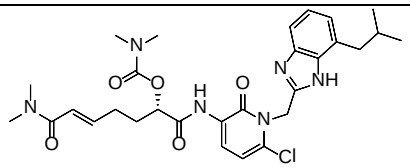
[001025] A una solución de 3-amino-1-[(4-isobutil-1H-benzimidazol-2-il)metil]-6-metil-piridin-2-ona (**I-806**) (100 mg, 322,17 umoles, 1 eq), ácido (E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(dimetilcarbamoiloxi)-7-oxo-hept-5-enoico (**I-37**) (96,50 mg, 354,39 umoles, 1,1 eq) y DIEA (62,46 mg, 483,26 umoles, 84,17 uL, 1,5 eq) en DCM (2 mL) se le añadió T_3P (246,02 mg, 386,60 umoles, 229,93 uL, 50% de pureza, 1,2 eq) (solución en EtOAc) y la solución se agitó a 20 °C durante 4h. La mezcla se concentró a vacío para proporcionar un aceite. El aceite se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar N,N-dimetilcarbamato de [(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-benzimidazol-2-il)metil]-6-metil-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enilo] (**Compuesto 514**) (97,5 mg, 51% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 564,9 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,83 - 0,95 (m, 6 H) 1,84 - 2,16 (m, 3 H) 2,22 - 2,36 (m, 2 H) 2,44 (br d, *J*=3,18 Hz, 3 H) 2,68 - 2,77 (m, 2 H) 2,78 - 3,07 (m, 12 H) 5,09 (ddd, *J*=11,37, 7,09, 4,65 Hz, 1 H) 5,51 (br d, *J*=8,19 Hz, 2 H) 6,26 (d, *J*=7,70 Hz, 1 H) 6,35 - 6,45 (m, 1 H) 6,57 - 6,71 (m, 1 H) 6,87 - 6,97 (m, 1 H) 6,99 - 7,11 (m, 1 H) 7,23 - 7,37 (m, 1 H) 8,11 - 8,21 (m, 1 H) 9,11 - 9,25 (m, 1 H) 12,15 - 12,55 (m, 1 H).

Ejemplo 90:

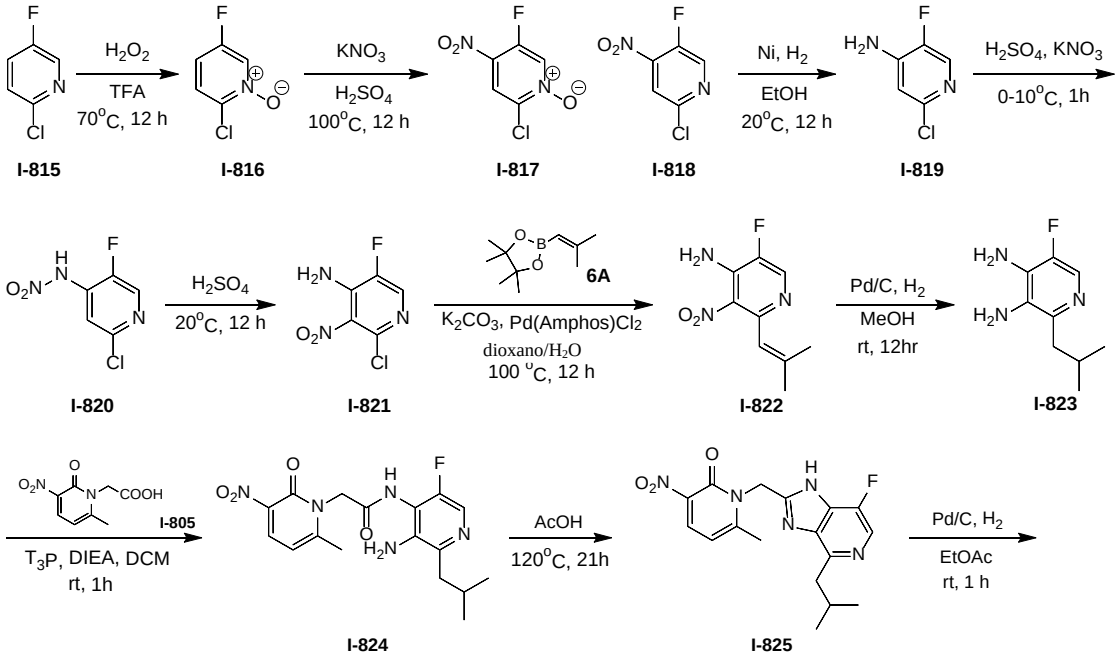


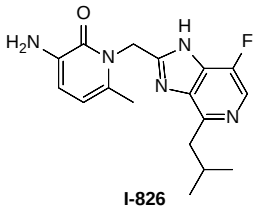
[001026]El **Compuesto 522** se preparó de acuerdo con los procedimientos para el **Ejemplo 88** utilizando los intermedios apropiados. LCMS m/z 571,2(M+1)$^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,87 - 0,95 (m, 6 H) 1,68 - 1,79 (m, 1 H) 1,83 - 1,94 (m, 1 H) 2,02 (br s, 1 H) 2,19 - 2,32 (m, 2 H) 2,72 (br d, J=7,28 Hz, 2 H) 2,84 (s, 3 H) 3,00 (s, 3 H) 3,49 - 3,65 (m, 3 H) 4,17 - 4,31 (m, 1 H) 5,64 (s, 2 H) 6,38 (d, J=15,21 Hz, 1 H) 6,56 - 6,67 (m, 2 H) 6,90 - 7,09 (m, 2 H) 7,26 - 7,44 (m, 2 H) 7,73 (br d, J=7,50 Hz, 1 H) 8,27 (d, J=8,16 Hz, 1 H) 9,36 (s, 1 H).

[001027]El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 90** utilizando los intermedios apropiados.

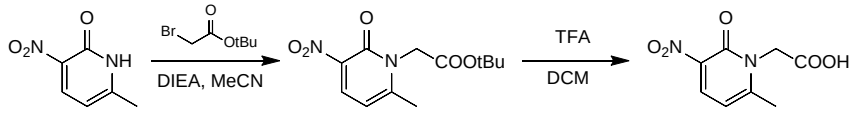
Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
526		LCMS m/z 585,2(M+1)$^+$.

Síntesis de intermedio I-826:





I-826



I-803 I-804 I-805

[001028] A una mezcla de 2-cloro-5-fluoro-piridina (50 g, 380,13 mmoles, 1 eq) en TFA (400 mL) se le añadió H_2O_2 (230,89 g, 1,90 moles, 195,67 mL, 28% de pureza, 5 eq) lentamente bajo nitrógeno a 70°C. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla se concentró para retirar la mayoría del the TFA a continuación el residuo se vertió en agua con hielo (500 mL), a continuación se alcalinizó mediante NaOH (sólido) hasta pH = 7, se extrajo con DCM (1000 mL*3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró para proporcionar el producto bruto. Se obtuvo 2-cloro-5-fluoro-1-oxido-piridin-1-io (**I-816**) (46 g, 82% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,99 (ddd, J=9,17, 6,48, 2,57 Hz, 1 H) 7,41 (dd, J=9,17, 6,48 Hz, 1 H) 8,24 (dd, J=4,03, 2,69 Hz, 1 H).

[001029] A una mezcla de 2-cloro-5-fluoro-1-oxido-piridin-1-io (36 g, 244,01 mmoles, 1 eq) en H_2SO_4 (200 mL) se le añadió KNO_3 (98,68 g, 976,04 mmoles, 4 eq) a 0°C. A continuación la mezcla se calentó a 100°C durante 12 h bajo N_2. La mezcla se vertió en agua con hielo (1000 mL), se extrajo con EtOAc (300 mL*3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 2-cloro-5-fluoro-4-nitro-1-oxido-piridinio (**I-817**) (8 g, 41,55 mmoles, 17,03% de rendimiento) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo, lo que se confirmó mediante RMN H^1. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (d, J=5,07 Hz, 1 H) 8,53 (d, J=1,76 Hz, 1 H). Se obtuvo 2-cloro-5-fluoro-4-nitro-piridina (**I-818**) (8,1 g, 45,88 mmoles, 18,80% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo, lo que se confirmó mediante RMN H^1. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (d, J=8,16 Hz, 1 H) 8,43 (d, J=5,51 Hz, 1 H)

[001030] A una mezcla de 2-cloro-5-fluoro-4-nitro-piridina (**I-818**) (8,1 g, 45,88 mmoles, 1 eq) en EtOH (150 mL) se le añadió Ni (5 g), a continuación la mezcla se agitó a 20°C durante 4 h bajo H_2 (2,76 bar). La mezcla de reacción se filtró y el producto filtrado se concentró para proporcionar el producto bruto. Se obtuvo 2-cloro-5-fluoro-piridin-4-amina (**I-819**) (6,2 g) en forma de un sólido de color blanco. RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 6,71 (d, J=6,84 Hz, 1 H) 7,80 (d, J=3,53 Hz, 1 H).

[001031] Alternativamente, a una mezcla de 2-cloro-5-fluoro-4-nitro-1-oxido-piridin-1-io (**I-817**) (8 g, 41,55 mmoles, 1 eq) en EtOH (150 mL) se le añadió Ni (5 g) a continuación la mezcla se agitó a 20°C durante 3 h bajo H_2 (2,76 bar). La mezcla de reacción se filtró y el producto filtrado se concentró para proporcionar el producto bruto. Se obtuvo 2-cloro-5-fluoro-piridin-4-amina (**I-819**) (5 g, 34,12 mmoles, 82,11% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 6,71 (d, J=6,84 Hz, 1 H) 7,80 (d, J=3,53 Hz, 1 H).

[001032] Se añadió 2-cloro-5-fluoro-piridin-4-amina (6,5 g, 44,35 mmoles, 1 eq) a H_2SO_4 concentrado (70 mL) a 0-5°C, a continuación se añadió en porciones KNO_3 (8,97 g, 88,71 mmoles, 2 eq) a la mezcla anterior durante un período de 30 min mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 5°C. La mezcla de reacción se agitó a 0-5°C durante 1 h y a 20°C durante 30 min. Las dos mezclas en paralelo se combinaron y se vertieron en 400 g de hielo, se extrajeron con DCM (100 mL*5). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró para proporcionar el producto bruto. Se obtuvo N-(2-cloro-5-fluoro-4-piridil)nitramida (**I-820**) (13 g) en forma de un sólido de color amarillo, lo que se confirmó mediante RMN H^1. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,97 (d, J=5,29 Hz, 1 H) 8,26 (d, J=1,54 Hz, 1 H).

[001033] La mezcla de N-(2-cloro-5-fluoro-4-piridil)nitramida (13 g, 67,87 mmoles, 1 eq) en H_2SO_4 concentrado (100 mL) se agitó a 20°C durante 12 h. La mezcla se añadió a hielo (2000 g) y se extrajo con EtOAc (100 mL*3). La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ sat. (ac., 100 mL*2), a continuación se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró para proporcionar 2-cloro-5-fluoro-3-nitro-piridin-4-amina (**I-821**) (10 g,) en forma de un sólido de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,80 (br s, 2 H) 8,00 (d, J=1,32 Hz, 1 H).

[001034] A una mezcla de 2-cloro-5-fluoro-3-nitro-piridin-4-amina (7 g, 36,54 mmoles, 1 eq) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metilprop-1-enil)-1,3,2-dioxaborolano (6,72 g, 36,91 mmoles, 1,01 eq) en dioxano (100 mL) y H_2O (10 mL) se le añadió K_2CO_3 (10,10 g, 73,09 mmoles, 2 eq) y 4-diterc-butilfosphanil-N,N-dimetil-anilina;dicloropaladio (1,29 g, 1,83 mmoles, 1,29 mL, 0,05 eq). A continuación la mezcla se agitó a 100°C durante 12 h bajo N_2. La mezcla se concentró para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 5-fluoro-2-(2-metilprop-1-enil)-3-nitro-piridin-4-amina (**I-822**) (7,2 g, 34,09 mmoles, 93,29% de rendimiento) en forma de un aceite de color rojo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,85 (s, 3 H) 1,93 (s, 3 H) 5,85 (br s, 2 H) 6,39 (br d, J=1,10 Hz, 1 H) 8,24 (d, J=1,54 Hz, 1 H).

[001035] A una mezcla de 5-fluoro-2-(2-metilprop-1-enil)-3-nitro-piridin-4-amina (7,2 g, 34,09 mmoles, 1 eq) en MeOH (150 mL) se le añadió Pd/C (5 g, 10% de pureza) y a continuación la mezcla se agitó a 20°C durante 36 h bajo H_2 (1,03 bar). La mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró para proporcionar el producto bruto 5-fluoro-2-isobutil-piridin-3,4-diamina (**I-823**)

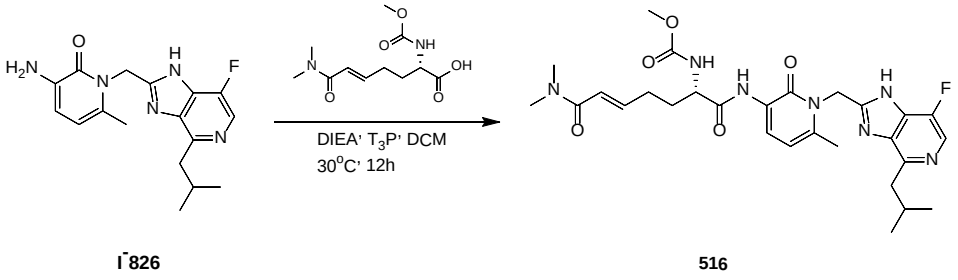
(7 g) en forma de un aceite de color amarillo.

[001036] A una mezcla de 5-fluoro-2-isobutil-piridin-3,4-diamina (**I-823**) (90 mg, 491,20 umoles, 1 eq) y ácido 2-(6-metil-3-nitro-2-oxo-1-piridil)acético (**I-805**) (93,79 mg, 442,08 umoles, 0,9 eq) en DCM (10 mL) se le añadieron DIEA (126,96 mg, 982,40 umoles, 171,11 uL, 2 eq) y T_3P (406,35 mg, 638,56 umoles, 379,77 uL, 50% de pureza, 1,3 eq) a 20°C. A continuación la mezcla se agitó a 20°C durante 1 h. La mezcla se concentró para proporcionar N-(3-amino-5-fluoro-2-isobutil-4-piridil)-2-(6-metil-3-nitro-2-oxo-1-piridil)acetamida (**I-824**) (200 mg) en forma de un aceite de color negro.

[001037] La mezcla de N-(3-amino-5-fluoro-2-isobutil-4-piridil)-2-(6-metil-3-nitro-2-oxo-1-piridil)acetamida (200 mg, 529,99 umoles, 1 eq) en AcOH (5 mL) se calentó a 120°C y se agitó a 120°C durante 21 h. La mezcla se concentró para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar 1-[(7-fluoro-4-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil]-6-metil-3-nitro-piridin-2-ona (**I-825**) (120 mg, 63% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

[001038] A una mezcla de 1-[(7-fluoro-4-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil]-6-metil-3-nitro-piridin-2-ona (120 mg, 333,93 umoles, 1 eq) en EtOAc (5 mL) se le añadió Pd/C (100 mg, 10% de pureza) a continuación la mezcla se agitó a 20°C durante 1 h bajo H_2 (1,03 bar). La mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró para proporcionar 3-amino-1-[(7-fluoro-4-isobutil-1H-Imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil]-6-metil-piridin-2-ona (**I-826**) (100 mg) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 315,9 $(M+1)^+$.

Ejemplo 91:

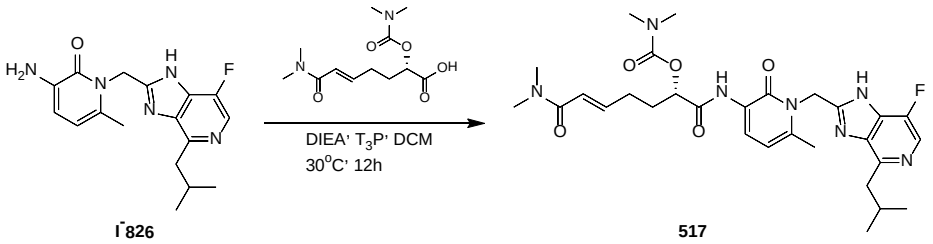


I-826 516

[001039] A una mezcla de 3-amino-1-[(7-fluoro-4-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil]-6-metil-piridin-2-ona (**I-826**) (100 mg, 303,61 umoles, 1 eq) en DCM (3 mL) se le añadió DIEA (117,72 mg, 910,83 umoles, 158,65 uL, 3 eq), ácido (E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoico (**I-9**) (78,41 mg, 303,61 umoles, 1 eq) y T_3P (289,81 mg, 455,41 umoles, 270,85 uL, 50% de pureza, 1,5 eq) a 30°C. A continuación la mezcla se agitó a 30°C durante 12 h. La mezcla se concentró para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(7-fluoro-4-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil]-6-metil-2-oxo-3-

piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo (**Compuesto 516**) (56,8 mg, 32% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,88 (br d, J=5,73 Hz, 6 H) 1,63 - 1,75 (m, 1 H) 1,86 (br d, J=7,06 Hz, 1 H) 2,12 - 2,25 (m, 3 H) 2,41 (s, 3 H) 2,79 - 2,86 (m, 5 H) 2,96 (s, 3 H) 3,52 (s, 3 H) 4,09 - 4,18 (m, 1 H) 5,51 (s, 2 H) 6,25 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 6,35 (d, J=15,21 Hz, 1 H) 6,52 - 6,63 (m, 1 H) 7,68 (br d, J=7,50 Hz, 1 H) 8,12 (d, J=1,76 Hz, 1 H) 8,15 (d, J=7,50 Hz, 1 H) 9,13 (s, 1 H) 13,35 (br s, 1 H). LCMS m/z 570,2 $(M+1)^+$.

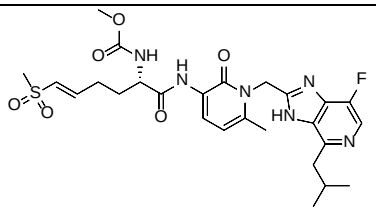
Ejemplo 92:



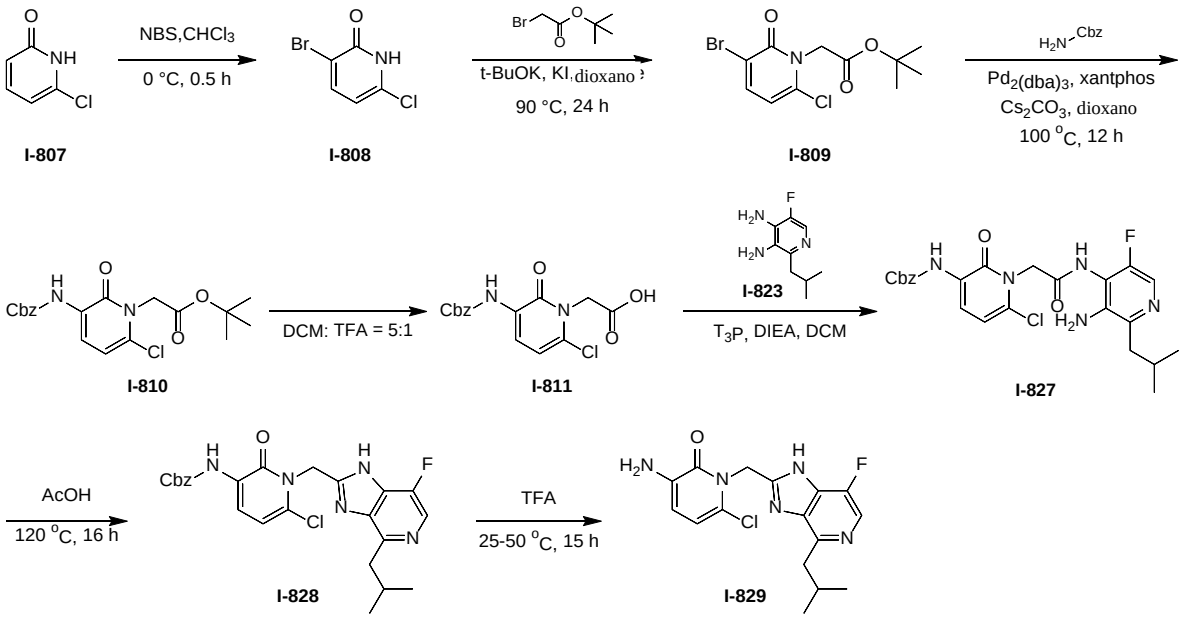
I-826 517

[001040] A una mezcla de 3-amino-1-[(7-fluoro-4-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil]-6-metil-piridin-2-ona (**I-826**) (70 mg, 212,53 umoles, 1 eq) en DCM (3 mL) se le añadieron DIEA (82,40 mg, 637,58 umoles, 111,05 uL, 3 eq), ácido (E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(dimetilcarbamoiloxi)-7-oxo-hept-5-enoico (**I-37**) (57,87 mg, 212,53 umoles, 1 eq) y T_3P (202,86 mg, 318,79 umoles, 189,59 uL, 50% de pureza, 1,5 eq) a 20°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 20°C durante 2 h. La mezcla se concentró para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar N,N-dimetilcarbamato de [(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(7-fluoro-4-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil]-6-metil-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enilo] (**Compuesto 517**) (45,8 mg, 36% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 584,2 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,88 (br d, J=5,07 Hz, 6 H) 1,84 - 1,99 (m, 2 H) 2,11 - 2,28 (m, 3 H) 2,41 (s, 3 H) 2,76 - 2,88 (m, 8 H) 2,89 - 3,01 (m, 6 H) 5,05 (dd, J=7,39, 4,74 Hz, 1 H) 5,52 (s, 2 H) 6,27 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 6,36 (d, J=15,21 Hz, 1 H) 6,54 - 6,68 (m, 1 H) 8,07 - 8,18 (m, 2 H) 9,15 (s, 1 H) 13,37 (br s, 1 H)

[001041] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 92** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
561		LCMS m/z 577,2 $(M+1)^+$

Síntesis de intermedio I-829:



[001042] A una mezcla de 6-cloro-1H-piridin-2-ona (20 g, 154,39 mmoles) en $CHCl_3$ (250 mL) se le añadió NBS (27,48 g, 154,39 mmoles) a 0°C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar 3-bromo-6-cloro-1H-piridin-2-ona (**I-808**) (3,25 g, 10% de rendimiento) en forma de un sólido de color verde. LCMS m/z 210,0 $(M+1)^+$.

[001043] Una mezcla de 3-bromo-6-cloro-1H-piridin-2-ona (2,75 g, 13,19 mmoles), 2-bromoacetato de terc-butilo (6,43 g, 32,98 mmoles, 4,87 mL), t-BuOK (2,22 g, 19,79 mmoles), KI (219,01 mg, 1,32 mmoles) en dioxano (30 mL) se agitó a 90°C durante 24 h. La mezcla se concentró a presión reducida para retirar el dioxano, al residuo se le añadieron 50 mL de NH_4Cl ac. sat., a continuación se extrajo con EtOAc (30 mL * 2), la fase orgánica combinada se lavó con 50 mL salmuera, a continuación se secó sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar 2-(3-bromo-6-cloro-2-oxo-1-piridil)acetato de terc-butilo (**I-809**) (3 g, 9,30 mmoles, 70,49% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

[001044] Una mezcla de 2-(3-bromo-6-cloro-2-oxo-1-piridil)acetato de terc-butilo (3,32 g, 10,29 mmoles), carbamato de bencilo (1,56 g, 10,29 mmoles), Cs_2CO_3 (6,71 g, 20,58 mmoles), Xantfos (357,31 mg, 617,52 umoles) y $Pd_2(dba)_3$ (282,74 mg, 308,76 umoles) en dioxano (40 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y a continuación la mezcla se agitó a 100°C durante 12 h bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2) para proporcionar 2-[3-(benciloxicarbonilamino)-6-cloro-2-oxo-1-piridil]acetato de terc-butilo (**I-810**) (1,6 g, 40% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS m/z

415,2 $(M+23)^+$.

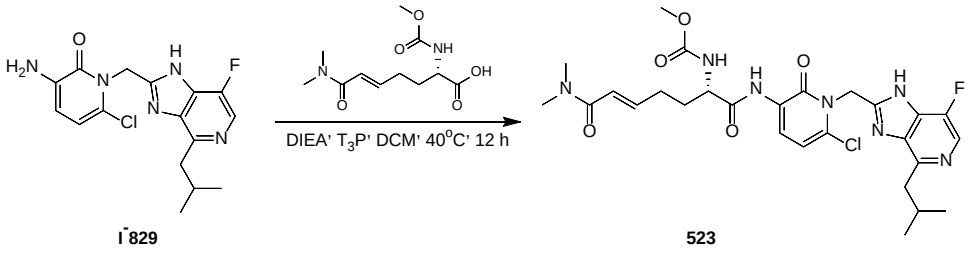
[001045] A una solución de 2-[3-(benciloxicarbonilamino)-6-cloro-2-oxo-1-piridil]acetato de terc-butilo (0,9 g, 2,29 mmoles) en DCM (10 mL) se le añadió TFA (2 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 3,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 2-[3-(benciloxicarbonilamino)-6-cloro-2-oxo-1-piridil]acético (**I-811**) (0,9 g) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 336,7 $(M+1)^+$.

[001046] A una mezcla de ácido 2-[3-(benciloxicarbonilamino)-6-cloro-2-oxo-1-piridil]acético (**I-811**) (0,5 g, 1,48 mmoles), 5-fluoro-2-isobutil-piridin-3,4-diamina (**I-823**) (272,07 mg, 1,48 mmoles), DIEA (1,92 g, 14,85 mmoles, 2,59 mL) en DCM (8 mL) se le añadió T_3P (2,36 g, 3,71 mmoles, 2,21 mL, 50% de pureza) a 0°C y a continuación la mezcla se agitó a 25°C durante 12 h. A la mezcla se le añadieron 0,1 mL de agua y a continuación se concentró a vacío para proporcionar N-[1-[2-[(3-amino-5-fluoro-2-isobutil-4-piridil)amino]-2-oxo-etil]-6-cloro-2-oxo-3-piridil]carbamato de bencilo (**I-827**) (2 g) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 502,2 $(M+1)^+$.

[001047] Una mezcla de N-[1-[2-[(3-amino-5-fluoro-2-isobutil-4-piridil)amino]-2-oxo-etil]-6-cloro-2-oxo-3-piridil]carbamato de bencilo (2 g, 3,98 mmoles) en AcOH (22 mL) se agitó a 130°C durante 29,5 horas. La mezcla se concentró a vacío para proporcionar un aceite. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar N-[6-cloro-1-[(7-fluoro-4-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamato de bencilo (**I-828**) (250 mg, 13% de rendimiento) en forma de un sólido de color naranja. LCMS m/z 484,1 $(M+1)^+$.

[001048] Una mezcla de N-[6-cloro-1-[(7-fluoro-4-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamato de bencilo (250 mg, 516,61 umoles) en TFA (4,5 mL) se agitó a 25°C durante 23 horas. La reacción se vertió en 20 mL de $NaHCO_3$ ac. sat. helado, a continuación la mezcla se añadió NaOH (sólido) hasta pH~8, la mezcla se extrajo con DCM (10 mL * 2), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera 15 mL, a continuación se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar a 3-amino-6-cloro-1-[(7-fluoro-4-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil]piridin-2-ona (**I-829**) (240 mg) en forma de una goma de color verde. LCMS m/z 350,1 $(M+1)^+$.

Ejemplo 93:

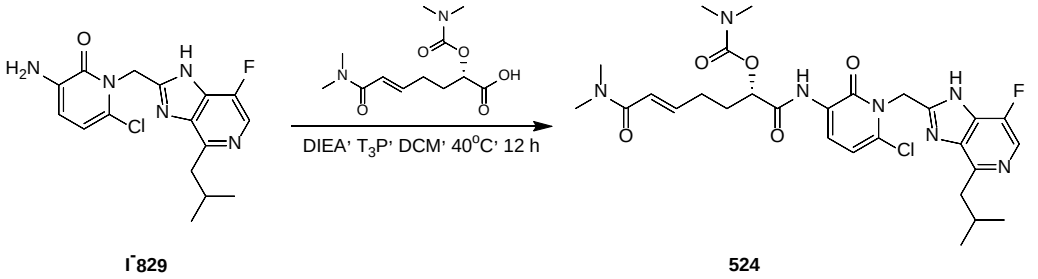


I-829 523

[001049] A una mezcla de 3-amino-6-cloro-1-[(7-fluoro-4-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-

il)metil]piridin-2-ona (**I-829**) (120 mg, 343,06 umoles), ácido (E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoico (**I-9**) (88,60 mg, 343,06 umoles), DIEA (88,68 mg, 686,13 umoles, 119,51 uL) en DCM (3 mL) se le añadió T_3P (654,94 mg, 1,03 mmoles, 612,09 uL, 50% de pureza) a 25°C, y a continuación la mezcla se agitó a 40°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar N-[(E,1S)-1-[[6-cloro-1-[(7-fluoro-4-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-(dimetilamino)-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo (**Compuesto 523**) (48,6 mg, 23,29% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 590,2 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,35 - 13,60 (m, 1 H) 9,37 (br s, 1 H) 8,28 (d, J=8,07 Hz, 1 H) 8,16 (br s, 1 H) 7,71 (br d, J=7,70 Hz, 1 H) 6,57 - 6,67 (m, 2 H) 6,38 (d, J=15,04 Hz, 1 H) 5,70 (s, 2 H) 4,25 (br s, 1 H) 3,55 (s, 3 H) 3,00 (s, 3 H) 2,83 - 2,88 (m, 5 H) 2,23 (dq, J=15,24, 7,51 Hz, 3 H) 1,68 - 1,92 (m, 2 H) 0,91 (br d, J=5,99 Hz, 6 H).

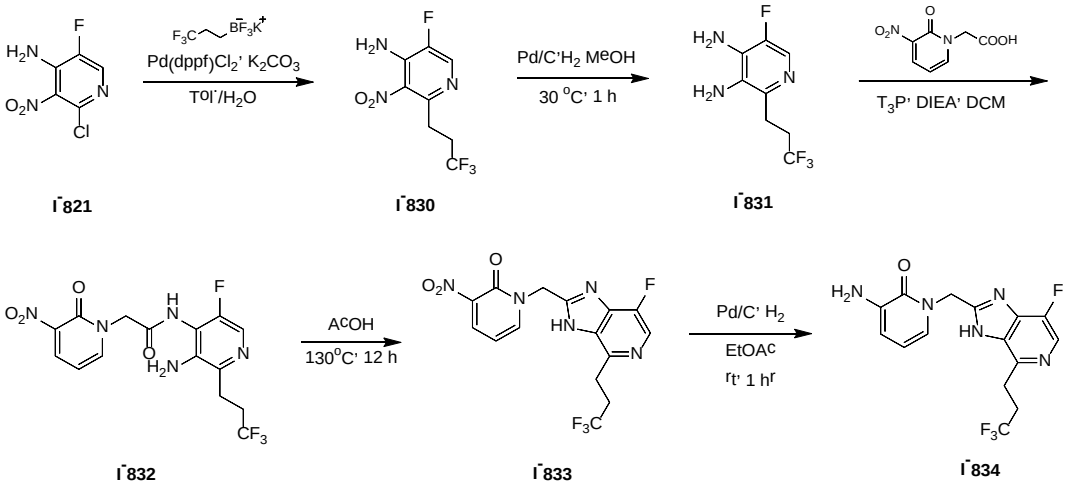
Ejemplo 94:



I-829 524

[001050] A una mezcla de 3-amino-6-cloro-1-[(7-fluoro-4-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil]piridin-2-ona (**I-829**) (120 mg, 343,06 umoles), ácido (E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(dimetilcarbamoiloxi)-7-oxo-hept-5-enoico (**I-37**) (93,41 mg, 343,06 umoles), DIEA (88,68 mg, 686,12 umoles, 119,51 uL) en DCM (3 mL) se le añadió T_3P (654,94 mg, 1,03 mmoles, 612,09 uL, 50% de pureza) a 25°C, y a continuación la mezcla se agitó a 40°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar N,N-dimetilcarbamato de [(E,1S)-1-[[6-cloro-1-[(7-fluoro-4-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-(dimetilamino)-6-oxo-hex-4-enilo] (**Compuesto 524**) (45,6 mg, 21% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 604,2 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,36 - 13,56 (m, 1 H) 9,38 - 9,48 (m, 1 H) 8,26 (d, J=8,19 Hz, 1 H) 8,12 - 8,20 (m, 1 H) 6,61 - 6,71 (m, 2 H) 6,40 (d, J=15,04 Hz, 1 H) 5,70 (s, 2 H) 5,11 (br dd, J=7,15, 4,58 Hz, 1 H) 2,90 - 3,01 (m, 6 H) 2,78 - 2,89 (m, 8 H) 2,12 - 2,36 (m, 3 H) 1,88 - 2,01 (m, 2 H) 0,83 - 0,94 (m, 6 H).

Síntesis de intermedio I-834:



[001051] Se llevaron a cabo dos reacciones en paralelo: se añadió $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (59,7 mg, 73,1 umoles, 0,1 eq) a una mezcla de 2-cloro-5-fluoro-3-nitro-piridin-4-amina (140 mg, 731 umoles, 1 eq), hidruro de potasio;trifluoro(3,3,3-trifluoropropil)boro (209 mg, 1,02 mmoles, 1,4 eq) y K_2CO_3 (252 mg, 1,83 mmoles, 2,5 eq) en tolueno/H_2O(10:1) (4 mL) bajo N_2. A continuación la mezcla se calentó a 110°C durante 12h. Las dos reacciones se combinaron y se elaboraron juntas. La mezcla se filtró y el producto filtrado se extrajo entre EtOAc (30 mL) y agua (30 mL), la capa orgánica se concentró para proporcionar un producto bruto. El residuo se purificó mediante una columna (SiO_2) para proporcionar 5-fluoro-3-nitro-2-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-4-amina (**I-830**) (340 mg, 1,34 mmoles, 91,9% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

[001052] A una solución de 5-fluoro-3-nitro-2-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-4-amina (0,63 g, 2,49 mmoles, 1 eq) en EtOAc (30 mL) se le añadió Pd/C (200 mg, 10% de pureza) bajo N_2. La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (1,03 bar) a 25°C durante 20 min. La mezcla de reacción se filtró y el producto filtrado se concentró. El producto bruto 5-fluoro-2-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3,4-diamina (**I-831**) (560 mg) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional en forma de un sólido de color amarillo.

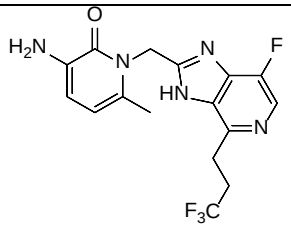
[001053] Se añadió T_3P (556 mg, 874 umoles, 50% de pureza, 1,5 eq) a una solución de 5-fluoro-2-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3,4-diamina (130 mg, 583 umoles, 1 eq) y ácido 2-(3-nitro-2-oxo-1-piridil)acético (150 mg, 757 umoles, 1,3 eq) en DCM (3 mL) a 25°C, a continuación la mezcla se agitó a 40°C durante 12h. Se añadió$NaHCO_3$ sat. (10 mL) a la mezcla, la mezcla se extrajo con EtOAc (30 mL*2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El producto bruto N-[3-amino-5-fluoro-2- (3,3,3-trifluoropropil)-4-piridil]-2-(3-nitro-2-oxo-1-piridil)acetamida (**I-832**) (235 mg) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z

404,0 $(M+1)^+$.

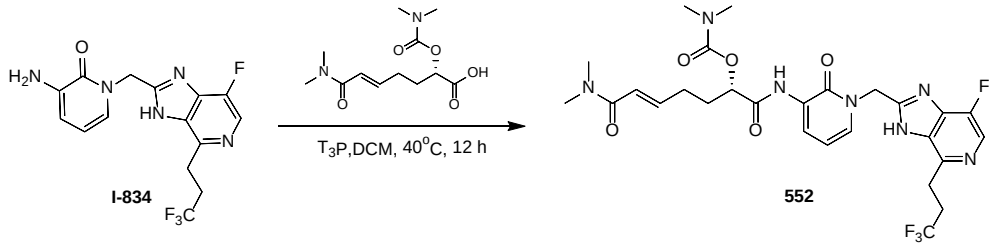
[001054] Una solución de N-[3-amino-5-fluoro-2-(3,3,3-trifluoropropil)-4-piridil]-2-(3-nitro -2-oxo-1-piridil)acetamida (230 mg, 570 umoles, 1 eq) en HOAc (3 mL) se calentó a 120°C durante 12h. La mezcla se concentró para retirar el HOAc. Se añadió $NaHCO_3$ sat. (30 mL) a la mezcla, la mezcla se extrajo con EtOAc(30 mL*2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 1-[[7-fluoro-4-(3,3,3-trifluoropropil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2 -il]metil]-3-nitro-piridin-2-ona (**I-833**) (191 mg) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 386,0 $(M+1)^+$.

[001055] A una solución de 1-[[7-fluoro-4-(3,3,3-trifluoropropil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il] metil]-3-nitro-piridin-2-ona (190 mg, 493 umoles, 1 eq) en EtOAc (20 mL) se le añadió Pd/C (100 mg, 10% de pureza) bajo N_2. La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (1,03 bar) a 25°C durante 15min. La mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró para proporcionar 3-amino-1-[[7-fluoro-4-(3,3,3-trifluoropropil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]metil]piridin-2-ona (**I-834**) (144 mg) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 356,0 $(M+1)^+$.

[001056] El siguiente intermedio se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis de **I-834** utilizando los reactivos apropiados.

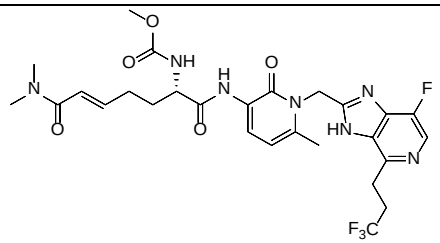
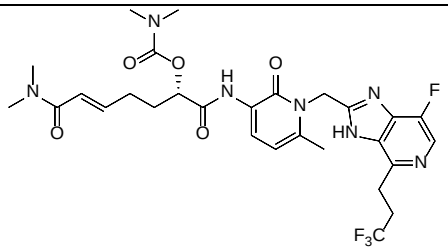
Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
I-835		LCMS m/z 370,2 $(M+H)^+$

Ejemplo 95:

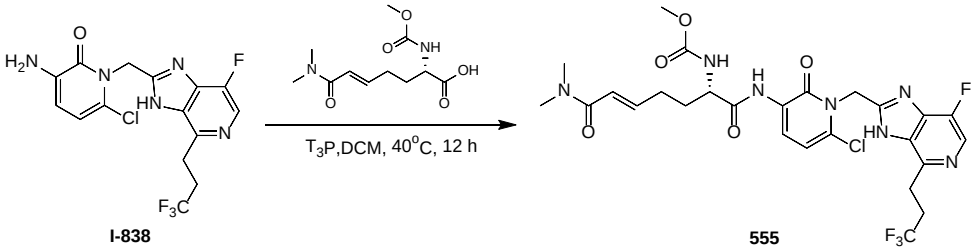


[001057] El **Compuesto 552** se preparó de acuerdo con los procedimientos para el **Ejemplo 70** utilizando los intermedios apropiados. LCMS m/z 610,2 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,30 (s, 1 H) 8,14 - 8,33 (m, 2 H) 7,62 (dd, *J*=6,95, 1,65 Hz, 1 H) 6,55 - 6,71 (m, 1 H) 6,32 - 6,45 (m, 2 H) 5,48 (s, 2 H) 5,07 (dd, *J*=7,50, 4,63 Hz, 1 H) 3,23 - 3,28 (m, 2 H) 2,89 - 3,01 (m, 6 H) 2,74 - 2,88 (m, 8 H) 2,27 (q, *J*=6,76 Hz, 2 H) 1,85 - 2,00 (m, 2 H).

[001058] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis del **Ejemplo 95** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
556		LCMS m/z 610,2 $(M+1)^+$
557		LCMS m/z 624,2 $(M+1)^+$

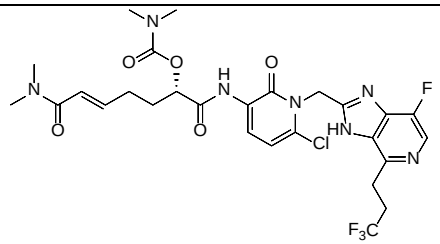
Ejemplo 96:



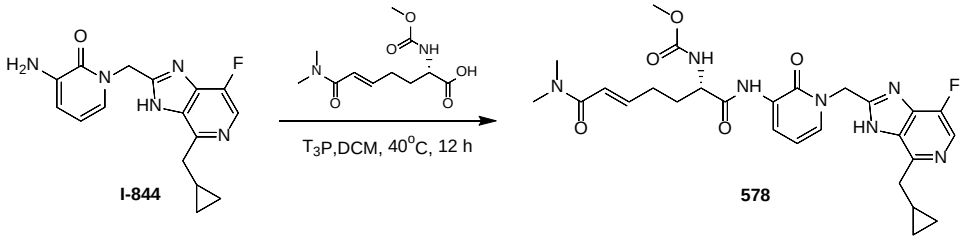
I-838 555

[001059] El **Compuesto 555** se preparó de acuerdo con los procedimientos para el **Ejemplo 95** utilizando los intermedios apropiados. LCMS m/z 630,2 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,37 - 13,75 (m, 1 H) 9,38 (s, 1 H) 8,27 (d, *J*=7,94 Hz, 1 H) 8,19 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H) 7,72 (br d, *J*=7,72 Hz, 1 H) 6,55 - 6,69 (m, 2 H) 6,37 (d, *J*=15,21 Hz, 1 H) 5,70 (s, 2 H) 4,18 - 4,29 (m, 1 H) 3,54 (s, 3 H) 3,21 - 3,28 (m, 2 H) 2,99 (s, 3 H) 2,75 - 2,88 (m, 5 H) 2,14 - 2,30 (m, 2 H) 1,81 - 1,93 (m, 1 H) 1,64 - 1,79 (m, 1 H).

[001060] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis del **Ejemplo 96** utilizando los intermedios apropiados.

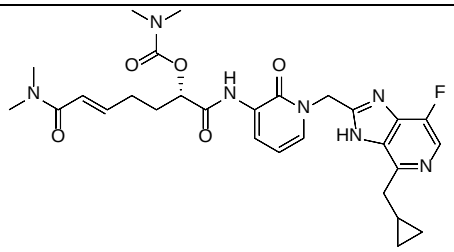
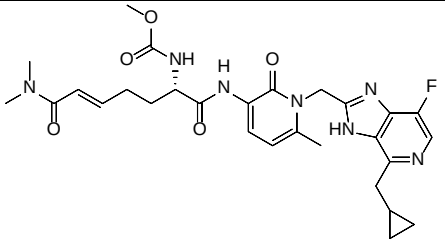
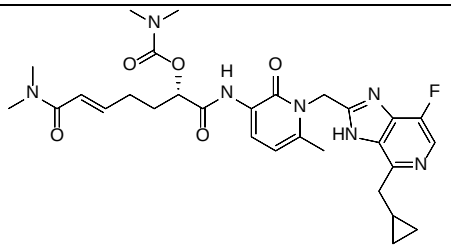
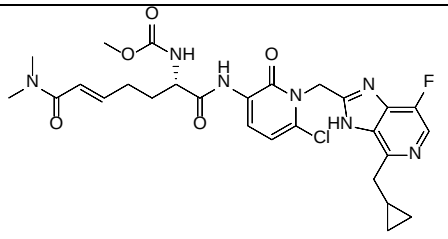
Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
562		LCMS m/z 644,2 $(M+1)^+$

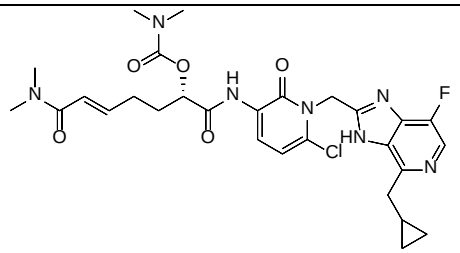
Ejemplo 97:



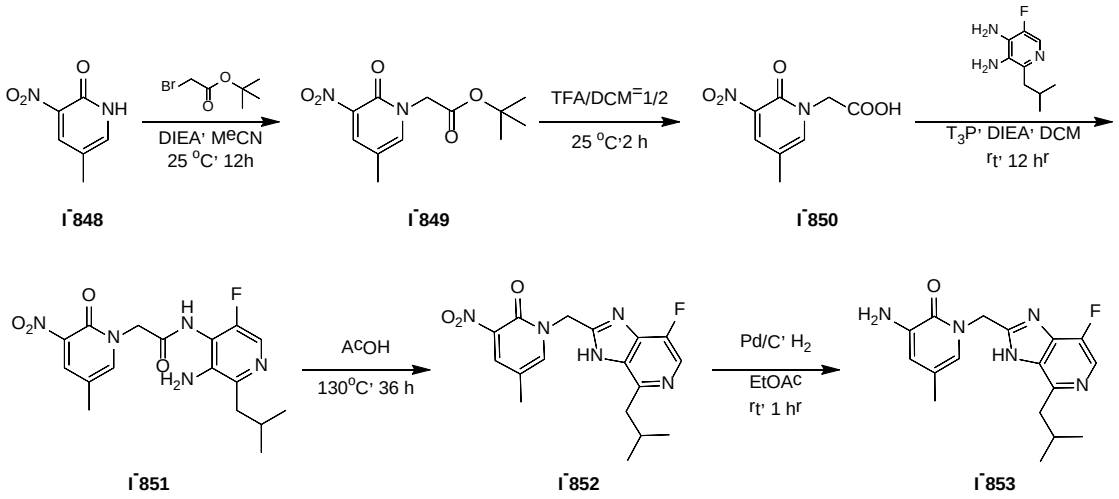
[001061]El **Compuesto 578** se preparó de acuerdo con los procedimientos para el **Ejemplo 88** utilizando los intermedios apropiados. LCMS m/z 554,3 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,42 (br s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,27 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,15 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,73 (br d, J=7,7 Hz, 1H), 7,61 (br d, J=6,6 Hz, 1H), 6,64 - 6,55 (m, 1H), 6,41 - 6,33 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 4,22 - 4,14 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,89 (d, J=7,1 Hz, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,22 (q, J=7,5, 14,8 Hz, 2H), 1,93 - 1,81 (m, 1H), 1,78 - 1,64 (m, 1H), 1,26 - 1,12 (m, 1H), 0,42 (br d, J=7,5 Hz, 2H), 0,25 (br d, J=4,4 Hz, 2H).

[001062]Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 97** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	**Estructura**	**Datos de Caracterización**
579		LCMS m/z 568,3 $(M+1)^+$
596		LCMS m/z 568,2 $(M+1)^+$
597		LCMS m/z 582,2 $(M+1)^+$
594		LCMS m/z 588,3$(M+1)^+$

595		LCMS m/z 602,3 $(M+1)^+$

Síntesis de intermedio I-853:



I-848 I-849 I-850

I-851 I-852 I-853

[001063] A una solución de 5-metil-3-nitro-1H-piridin-2-ona (1 g, 6,49 mmoles) en ACN (15 mL) se le añadieron DIEA (1,68 g, 12,98 mmoles, 2,26 mL) y 2-bromoacetato de terc-butilo (2,53 g, 12,98 mmoles, 1,92 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2) para proporcionar 2-(5-metil-3-nitro-2-oxo-1-piridil)acetato de terc-butilo (**I-849**) (1,53 g, 88% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 269,2 $(M+1)^+$.

[001064] A una mezcla de 2-(5-metil-3-nitro-2-oxo-1-piridil)acetato de terc-butilo (1,6 g, 5,96 mmoles) en DCM (12 mL) se le añadió TFA (6 mL) a 0°C, y a continuación la mezcla se agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el DCM. El residuo se diluyó con 30 mL de (Éter de petróleo/ acetato de Etilo =10:1) y a continuación la mezcla se agitó a 25°C durante 10 min. A continuación la mezcla se filtró y la torta del filtro se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de dolor amarillo. El Compuesto ácido 2-(5-metil-3-nitro-2-oxo-1-piridil)acético (**I-850**) (1,3 g) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 213,1 $(M+1)^+$.

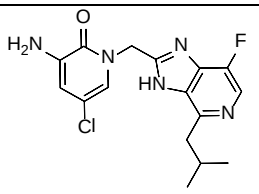
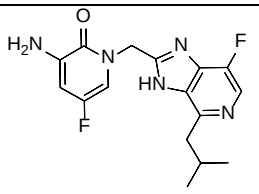
[001065] A una solución de ácido 2-(5-metil-3-nitro-2-oxo-1-piridil)acético (0,3 g, 1,41 mmoles) y 5-fluoro-2-isobutil-piridin-3,4-diamina (297,95 mg, 1,63 mmoles) en DCM (6 mL) se le añadieron DIEA (365,51 mg, 2,83 mmoles, 492,60 uL) y T_3P (1,35 g, 2,12 mmoles, 1,26 mL, 50% de pureza) a 0°C. La mezcla se agitó a 40°C durante 12 h. La mezcla se concentró a presión

reducida para proporcionar N-(3-amino-5-fluoro-2-isobutil-4-piridil)-2-(5-metil-3-nitro-2-oxo-1-piridil)acetamida bruta (**I-851**) (2,1 g) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 378,2 $(M+1)^+$.

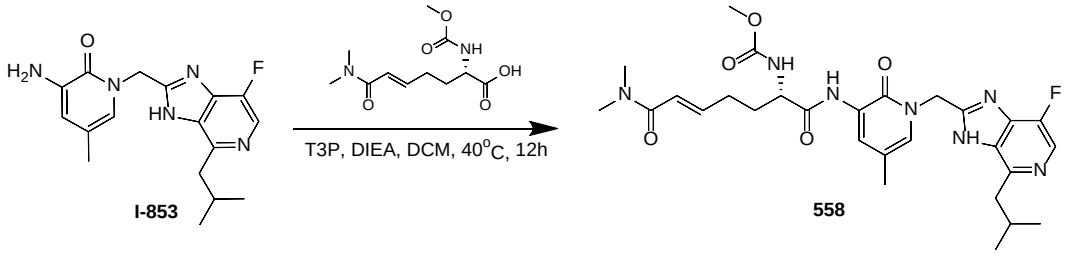
[001066] A un disolvente de AcOH (20 mL) se le añadió N-(3-amino-5-fluoro-2-isobutil-4-piridil)-2-(5-metil-3-nitro-2-oxo-1-piridil)acetamida (2,1 g, 5,56 mmoles) a 25°C. A continuación la mezcla se agitó a 130°C durante 36 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar 1-[(7-fluoro-4-isobutil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil]-5-metil-3-nitro-piridin-2-ona (**I-852**) (200 mg, 10% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 360,2 $(M+1)^+$.

[001067] Una mezcla de 1-[(7-fluoro-4-isobutil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil]-5-metil-3-nitro-piridin-2-ona (180 mg, 500,90 umoles), Pd/C (0,14 g, 10% de pureza) en EtOAc (15 mL) se desgasificó y se purgó con H_2 3 veces, y a continuación la mezcla se agitó a 25°C durante 1 h bajo atmósfera de H_2 (1,3 bar). La mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró para proporcionar el Producto Bruto. El compuesto 3-amino-1-[(7-fluoro-4-isobutil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil]-5-metil-piridin-2-ona (**I-853**) (200 mg) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 330,2 $(M+1)^+$.

[001068] Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis de **I-853** utilizando los reactivos apropiados.

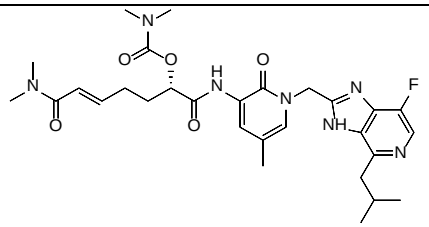
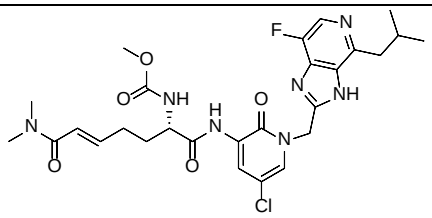
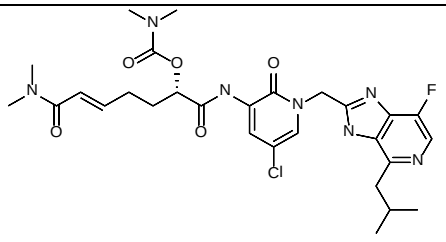
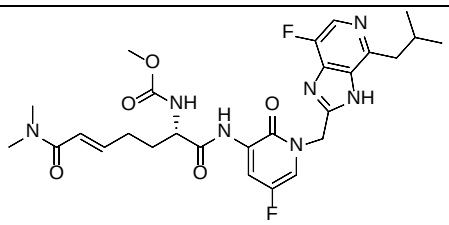
Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
I-854		LCMS m/z 350,2 $(M+H)^+$
I-855		LCMS m/z 334,2 $(M+H)^+$

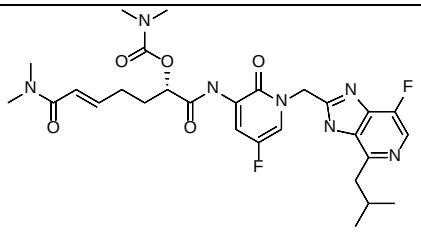
Ejemplo 98:



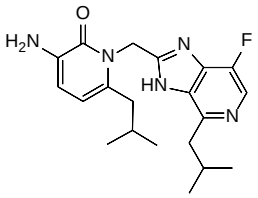
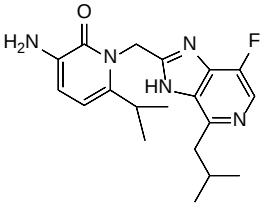
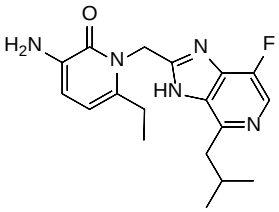
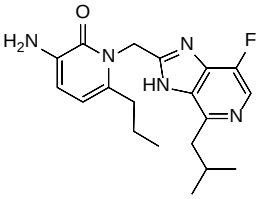
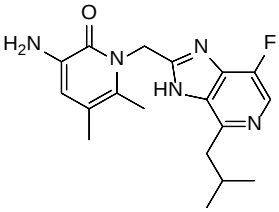
[001069] A una solución de ácido (E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoico (86,25 mg, 333,97 umoles) y 3-amino-1-[(7-fluoro-4-isobutil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil]-5-metil-piridin-2-ona (100 mg, 303,61 umoles) en DCM (3 mL) se le añadieron DIEA (58,86 mg, 455,41 umoles, 79,32 uL) y T_3P (289,81 mg, 455,41 umoles, 270,85 uL, 50% de pureza) a 25°C. A continuación la mezcla se agitó a 40°C durante 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(7-fluoro-4-isobutil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil]-5-metil-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo (42,3 mg, 24% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 570,4 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,30 - 13,44 (m, 1 H) 9,19 (s, 1 H) 8,17 (d, *J*=2,19 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,33 - 7,42 (m, 1 H) 6,53 - 6,62 (m, 1 H) 6,30 - 6,39 (m, 1 H) 5,41 (s, 2 H) 4,09 - 4,19 (m, 1 H) 3,45 - 3,55 (m, 3 H) 2,94 - 2,97 (m, 3 H) 2,83 - 2,87 (m, 2 H) 2,80 - 2,83 (m, 3 H) 2,14 - 2,25 (m, 3 H) 2,08 (s, 3 H) 1,66 - 1,87 (m, 2 H) 0,87 (br d, *J*=5,70 Hz, 6 H).

[001070] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 98** utilizando los intermedios apropiados.

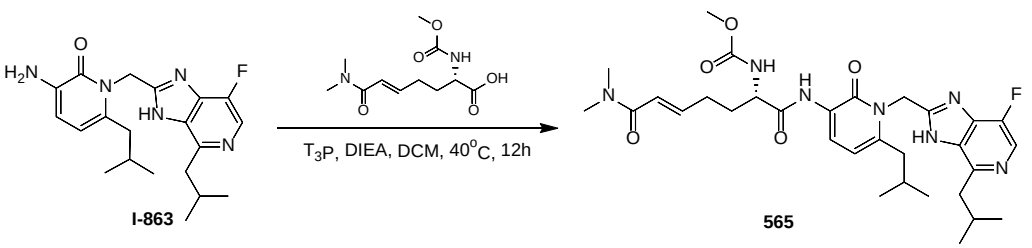
Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
559		LCMS m/z 584,4 $(M+1)^+$
574		LCMS m/z 590,2 $(M+1)^+$
586		LCMS m/z 604,3 $(M+1)^+$
575		LCMS m/z 574,2 $(M+1)^+$

587		LCMS m/z 588,3 $(M+1)^+$

[001071] Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis de **I-65** utilizando los reactivos apropiados.

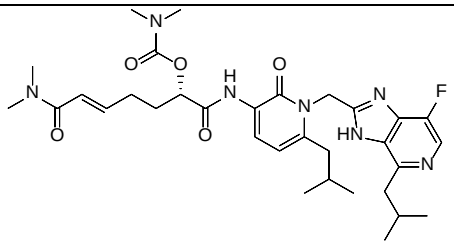
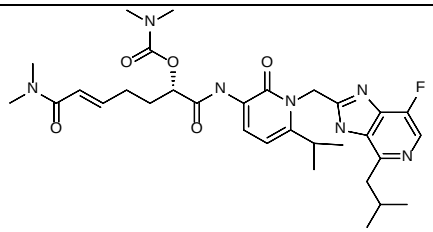
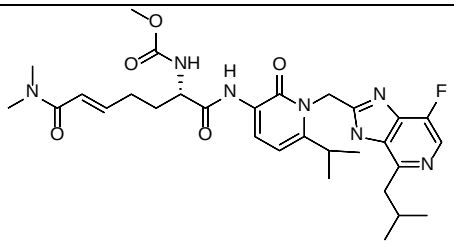
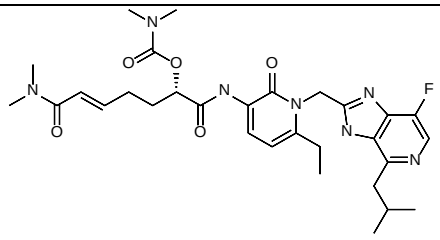
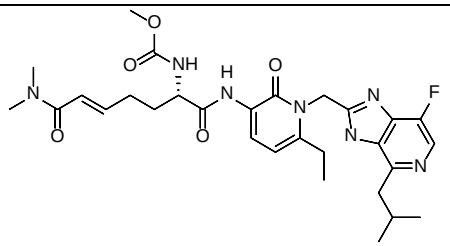
Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
I-863		LCMS m/z 372,3 $(M+H)^+$
I-864		LCMS m/z 358,2 $(M+H)^+$
I-865		LCMS m/z 344,2 $(M+H)^+$
I-866		LCMS m/z 358,2 $(M+H)^+$
I-867		LCMS m/z 344,2 $(M+H)^+$

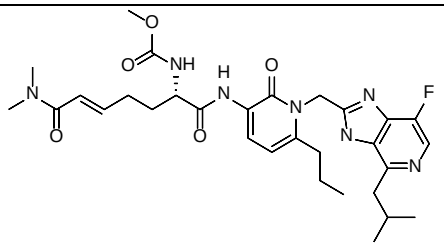
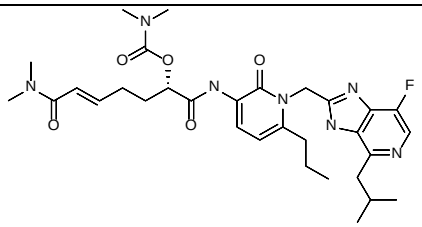
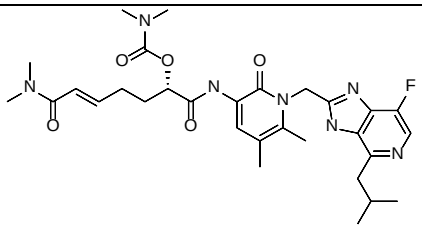
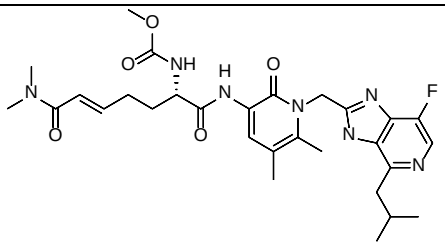
Ejemplo 99:



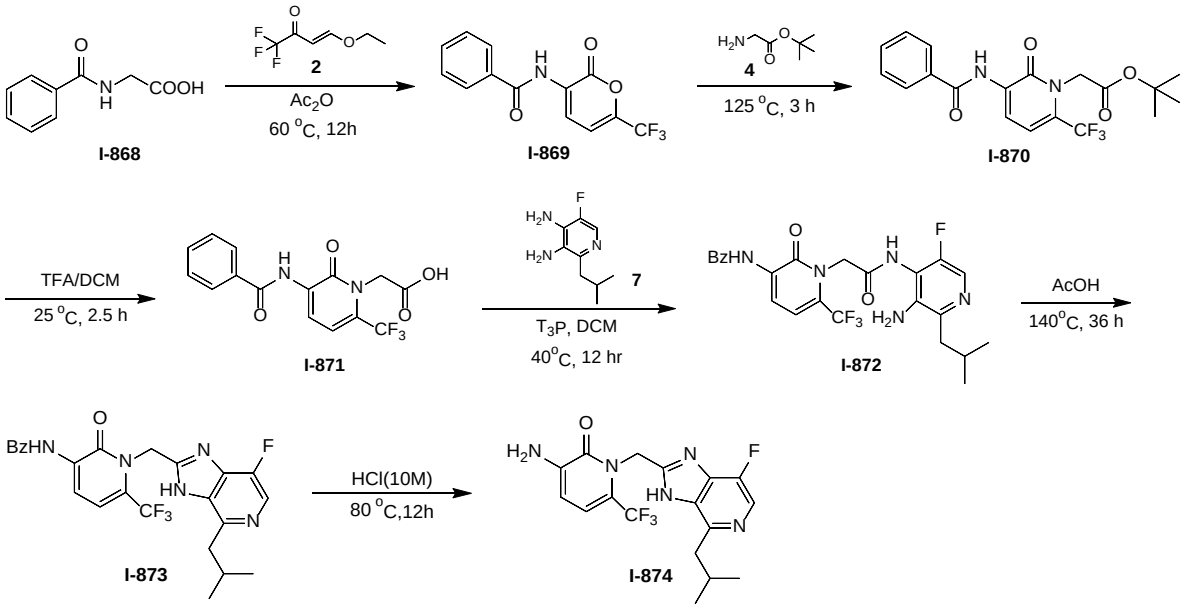
[001072] El **Compuesto 565** se preparó de acuerdo con los procedimientos para el **Ejemplo 98** utilizando los intermedios apropiados. LCMS m/z 612,4 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,33 - 13,54 (m, 1 H) 9,17 (br s, 1 H) 8,18 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 8,09 - 8,15 (m, 1 H) 7,69 (br d, J=7,50 Hz, 1 H) 6,53 - 6,62 (m, 1 H) 6,34 (d, J=14,99 Hz, 1 H) 6,22 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 5,46 (br s, 2 H) 4,09 - 4,17 (m, 1 H) 3,51 (s, 3 H) 2,96 (s, 3 H) 2,79 - 2,86 (m, 5 H) 2,58 (br d, J=6,84 Hz, 2 H) 2,10 - 2,27 (m, 3 H) 1,85 (br dd, J=13,12, 6,73 Hz, 2 H) 1,62 - 1,73 (m, 1 H) 0,79 - 0,91 (m, 12 H).

[001073] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 99** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
566		LCMS m/z 626,4 $(M+1)^+$
569		LCMS m/z 582,2 $(M+1)^+$
573		LCMS m/z 598,3 $(M+1)^+$
572		LCMS m/z 598,4 $(M+1)^+$
571		LCMS m/z 584,3 $(M+1)^+$

582		LCMS m/z 598,3 $(M+1)^+$
598		LCMS m/z 612,3 $(M+1)^+$
568		LCMS m/z 598,1 $(M+1)^+$
570		LCMS m/z 584,3 $(M+1)^+$

Síntesis de intermedio I-874:



[001074] Una solución de ácido 2-benzamidoacético (10 g, 55,8 mmoles, 1 eq) y (E)-4-etoxi-1,1,1-trifluoro-but-3-en-2-ona (8,91 g, 53,0 mmoles, 7,55 mL, 0,95 eq) en Ac_2O (100 mL) se calentó a 60°C durante 14 h. La mezcla se concentró para retirar el Ac_2O. A continuación se

añadió a la mezcla $NaHCO_3$ sat. (200 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (200 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2) para proporcionar N-[2-oxo-6-(trifluorometil)piran-3-il]benzamida (**I-869**) (4,76 g, 30% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

[001075] Una mezcla de N-[2-oxo-6-(trifluorometil)piran-3-il]benzamida (4,76 g, 16,8 mmoles, 1 eq) y 2-aminoacetato de terc-butilo (11,0 g, 84,0 mmoles, 5 eq) se calentó a 125°C durante 12h. Se añadió NH_4Cl sat. (100 mL) a la mezcla y a continuación la mezcla se extrajo con EtOAc (100 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2) para proporcionar 2-[3-benzamido-2-oxo-6-(trifluorometil)-1-piridil]acetato de terc-butilo (**I-870**) (2,9 g, 44% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 397,1 $(M+1)^+$.

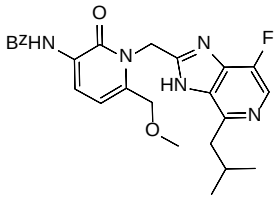
[001076] Se añadió TFA (6,16 g, 54,0 mmoles, 4 mL, 21,4 eq) a una solución de 2-[3-benzamido-2-oxo-6-(trifluorometil)-1-piridil]acetato de terc-butilo (1 g, 2,52 mmoles, 1 eq) en DCM (8 mL) a 25°C. La mezcla se agitó durante 2,5h. La mezcla se concentró para retirar el TFA y DCM para proporcionar un sólido. El sólido se trituró en PE (10 mL), se filtró y el sólido se secó para proporcionar ácido 2-[3-benzamido-2-oxo-6-(trifluorometil)-1-piridil]acético (**I-871**) (810 mg) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 340,9 $(M+1)^+$.

[001077] Se añadió T_3P (1,56 g, 2,46 mmoles, 1,46 mL, 50% de pureza, 1,5 eq) a una solución de 5-fluoro-2-isobutil-piridin-3,4-diamina (300 mg, 1,64 mmoles, 1 eq) y ácido 2-[3-benzamido-2-oxo-6-(trifluorometil)-1-piridil]acético (557 mg, 1,64 mmoles, 1 eq) en DCM (3 mL) a 25°C. A continuación la mezcla se agitó a 40°C durante 12h. Se añadió $NaHCO_3$ sat. (10 mL) a la mezcla con precipitación de un sólido de color blanco, se filtró y la torta del filtro se secó para proporcionar un producto bruto. El producto bruto N-[1-[2-[(3-amino-5-fluoro-2-isobutil-4-piridil)amino]-2-oxo-etil] -2-oxo-6-(trifluorometil)-3-piridil]benzamida (**I-872**) (1 g) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 506,2 $(M+1)^+$.

[001078] Una solución de N-[1-[2-[(3-amino-5-fluoro-2-isobutil-4-piridil)amino]-2-oxo-etil]-2-oxo-6-(trifluorometil)-3-piridil]benzamida (700 mg, 1,38 mmoles, 1 eq) en HOAc (7 mL) se calentó a 140°C durante 36h. La mezcla se agitó a 140°C durante otras 24h. La mezcla se concentró para retirar el HOAc, a continuación se añadió a la mezcla $NaHCO_3$ sat. (50 mL), y se extrajo con EtOAc (40 mL*2), la capa orgánica se lavó con salmuera (40 mL), se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró para proporcionar N-[1-[(7-fluoro-4-isobutil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-

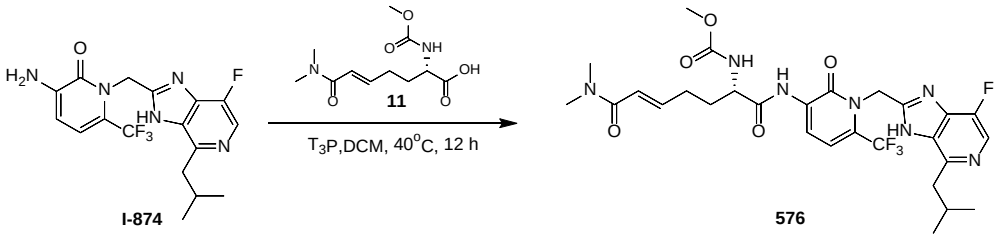
2-il)metil]-2-oxo-6-(trifluorometil)-3-piridil]benzamida (**I-873**) (500 mg) en forma de un sólido de color pardo. LCMS m/z 488,1 $(M+1)^+$.

[001079] El siguiente intermedio se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis de **I-873** utilizando los reactivos apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
I-875		LCMS m/z 464,2 $(M+H)^+$

[001080] Una solución de N-[1-[(7-fluoro-4-isobutil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil]-2-oxo-6-(trifluorometil)-3-piridil]benzamida (500 mg, 1,03 mmoles, 1 *eq*) en HCl (10M) (10 mL) se calentó a 90°C durante 5h. La mezcla se concentró para retirar el HCl, a continuación se añadió $NaHCO_3$ (50 mL) a la mezcla. La mezcla se extrajo con EtOAc (30 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 3-amino-1-[(7-fluoro-4-isobutil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil]-6-(trifluorometil)piridin-2-ona (**I-874**) (383 mg) en forma de un sólido de color pardo. LCMS m/z 384,0 $(M+1)^+$.

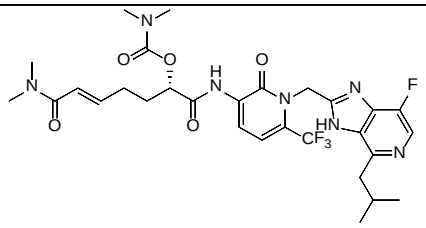
Ejemplo 100:



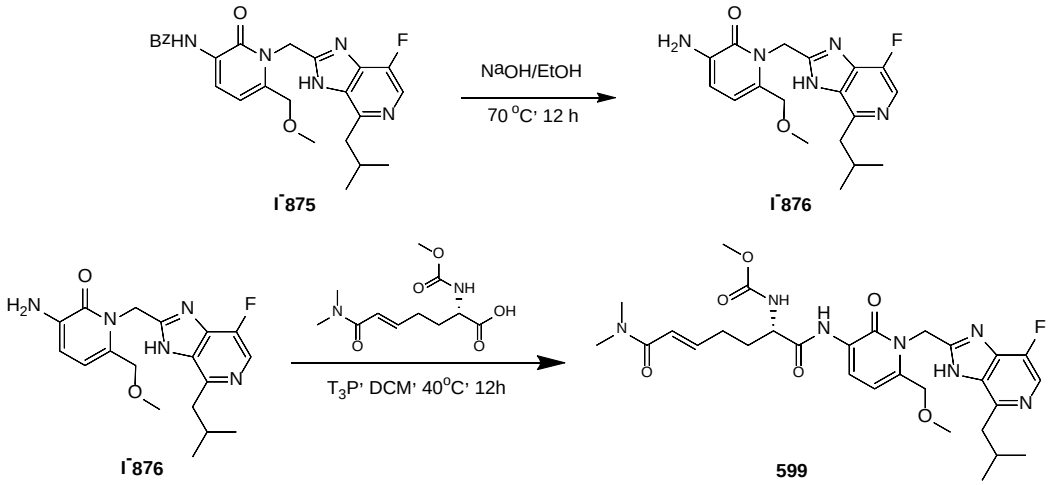
[001081] El **Compuesto 576** se preparó de acuerdo con los procedimientos para el **Ejemplo 70** utilizando los intermedios apropiados. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,24 - 13,43 (m, 1 H) 9,67 (s, 1 H) 8,35 (d, *J*=7,95 Hz, 1 H) 8,10 - 8,20 (m, 1 H) 7,66 - 7,77 (m, 1 H) 7,12 (d, *J*=8,07 Hz, 1 H) 6,53 - 6,67 (m, 1 H) 6,36 (d, *J*=15,04 Hz, 1 H) 5,50 (br s, 2 H) 4,23 - 4,35 (m, 1 H) 3,53 (s, 3 H) 2,98 (s, 3 H) 2,75 - 2,89 (m, 5 H) 2,13 - 2,30 (m, 3 H) 1,67 - 1,90 (m, 2 H) 1,32 - 1,32 (m, 1 H) 0,77 - 0,96 (m, 6 H). LCMS m/z 624,3 $(M+1)^+$.

[001082] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 100** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización

577		LCMS m/z 638,3 $(M+1)^+$

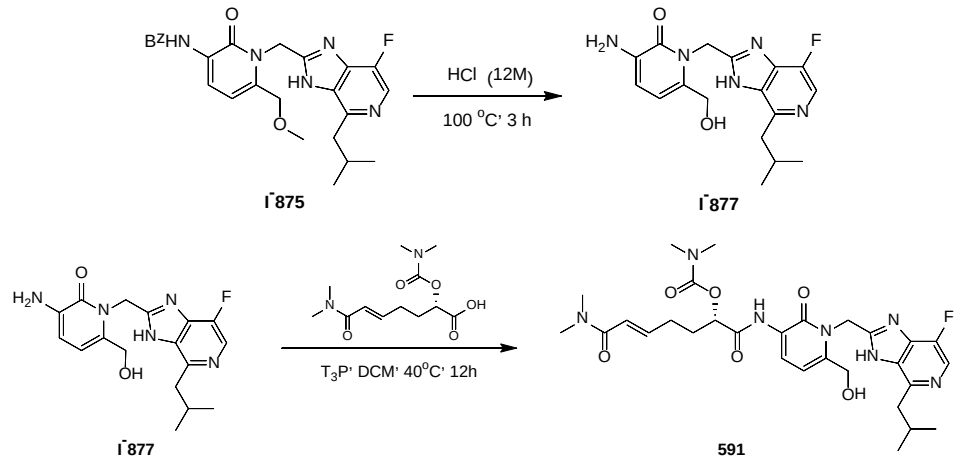
Ejemplo 101:



[001083] A una solución de N-[1-[(7-fluoro-4-isobutil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il) metil]-6-(metoximetil)-2-oxo-3-piridil]benzamida (215 mg, 463,86 umoles) en EtOH (5 mL) se le añadió NaOH (55,66 mg, 1,39 mmoles) a 25°C. La mezcla se agitó a 80°C durante 12 h. A la reacción se le añadió NaOH (37,11 mg), a continuación la mezcla se agitó a 80°C durante 24 h. La reacción se concentró para proporcionar el residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. (SiO_2) para proporcionar 3-amino-1-[(7-fluoro-4-isobutil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil]-6-(metoximetil)piridin-2-ona (**I-876**) (170 mg) en forma de un sólido de color verde. LCMS m/z 360,2 $(M+1)^+$.

[001084] El **Compuesto 599** se preparó de acuerdo con los procedimientos para el **Ejemplo 70** utilizando los intermedios apropiados. LCMS m/z 600,3 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,26 - 13,44 (m, 1 H) 9,29 (s, 1 H) 8,24 (d, J=7,46 Hz, 1 H) 8,12 (br s, 1 H) 7,71 (br d, J=6,11 Hz, 1 H) 6,55 - 6,64 (m, 1 H) 6,48 (br d, J=7,58 Hz, 1 H) 6,36 (d, J=15,04 Hz, 1 H) 5,53 (br s, 2 H) 4,47 (s, 2 H) 4,15 - 4,22 (m, 1 H) 3,53 (s, 3 H) 3,24 (br s, 3 H) 2,98 (s, 3 H) 2,81 - 2,87 (m, 5 H) 2,22 (dq, J=14,92, 7,38 Hz, 3 H) 1,82 - 1,92 (m, 1 H) 1,66 - 1,76 (m, 1 H) 0,91 (br d, J=5,62 Hz, 6 H).

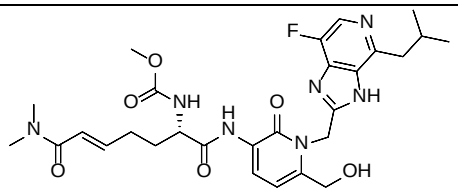
Ejemplo 102:



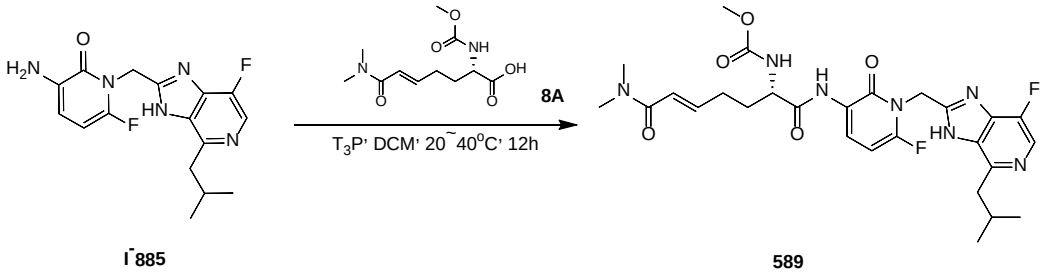
I-875 I-877 I-877 591

[001085] El **Compuesto 591** se preparó de acuerdo con los procedimientos para el **Ejemplo 100** utilizando los intermedios apropiados. LCMS m/z 528,3 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,44 (d, J=3,91 Hz, 1 H) 8,22 - 8,31 (m, 2 H) 6,60 - 6,73 (m, 2 H) 6,40 (d, J=15,04 Hz, 1 H) 5,69 (s, 1 H) 5,61 (s, 1 H) 5,45 (d, J=5,99 Hz, 2 H) 5,10 - 5,17 (m, 1 H) 3,09 (d, J=7,09 Hz, 1 H) 2,95 - 3,03 (m, 6 H) 2,93 (d, J=7,46 Hz, 1 H) 2,78 - 2,87 (m, 6 H) 2,09 - 2,34 (m, 3 H) 1,88 - 2,01 (m, 2 H) 0,86 - 0,97 (m, 6 H).

[001086] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 102** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
580		LCMS m/z 549,3 $(M+1)^+$

Ejemplo 103:

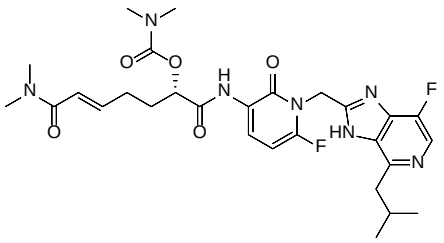


I-885 589

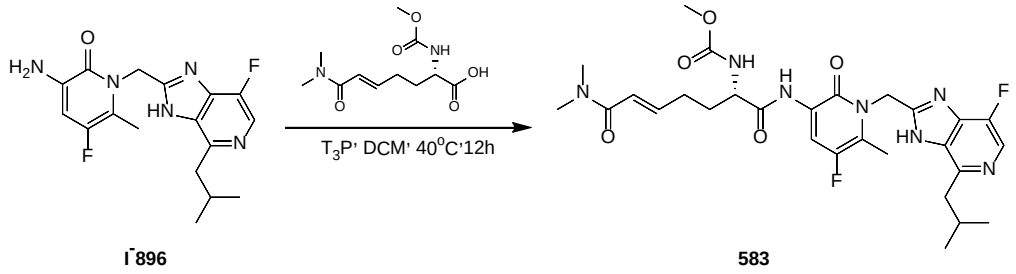
[001087] El **Compuesto 589** se preparó de acuerdo con los procedimientos para el **Ejemplo 70** utilizando los intermedios apropiados. LCMS m/z 574,2 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,48 (br s, 1 H) 9,27 (s, 1 H) 8,32 (t, J=8,25 Hz, 1 H) 8,13 - 8,18 (m, 1 H) 7,68 (br d, J=7,82 Hz, 1 H) 6,56 - 6,66 (m, 1 H) 6,38 (d, J=15,16 Hz, 1 H) 6,29 (dd, J=8,38, 5,32 Hz, 1 H) 5,54 (d, J=1,47 Hz, 2 H) 4,22 (br d, J=3,55 Hz, 1 H) 3,55 (s, 3 H) 2,99 (s, 3 H) 2,81 - 2,89 (m, 5 H) 2,22 (dt, J=15,34, 7,73 Hz, 3 H) 1,87 (br d, J=7,58 Hz, 1 H) 1,67 - 1,77 (m, 1 H) 0,85 - 0,93

(m, 1 H) 0,85 - 0,93 (m, 1 H) 0,90 (br d, J=5,87 Hz, 4 H).

[001088] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 103** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
590		RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,45 (br s, 1 H) 9,30 (s, 1 H) 8,31 (t, J=8,25 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 6,60 - 6,69 (m, 1 H) 6,40 (d, J=15,04 Hz, 1 H) 6,30 (dd, J=8,31, 5,38 Hz, 1 H) 5,55 (s, 2 H) 5,09 (dd, J=7,46, 4,65 Hz, 1 H) 2,91 - 3,01 (m, 6 H) 2,80 - 2,88 (m, 8 H) 2,29 (q, J=7,17 Hz, 2 H) 2,20 (br s, 1 H) 1,88 - 1,99 (m, 2 H) 0,89 (br s, 6 H) LCMS m/z 588,2 (M+1)

Ejemplo 104:

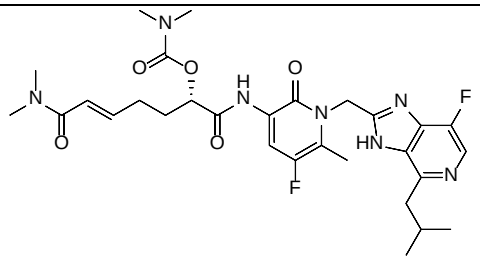


I-896 583

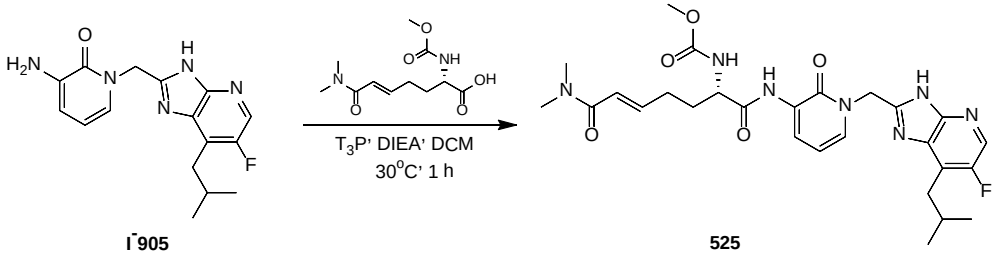
[001089] El **Compuesto 583** se preparó de acuerdo con los procedimientos para el **Ejemplo 70** utilizando los intermedios apropiados. LCMS m/z 588,3 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,42 (br s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,31 (d, J=10,6 Hz, 1H), 8,15 (br d, J=1,6 Hz, 1H), 7,72 (br d, J=7,2 Hz, 1H), 6,67 - 6,51 (m, 1H), 6,37 (br d, J=15,0 Hz, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,23 (br s, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,90 - 2,79 (m, 5H), 2,38 (br s, 3H), 2,23 (br dd, J=6,8, 13,5 Hz, 3H), 1,94 - 1,65 (m, 2H), 0,90 (br d, J=6,4 Hz, 6H).

[001090] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 104** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización

584		LCMS m/z 602,2 $(M+1)^+$

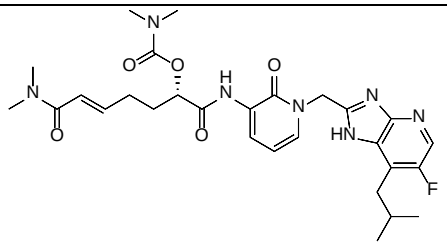
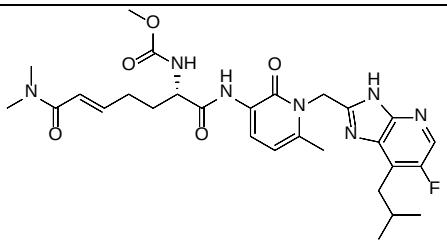
Ejemplo 105:

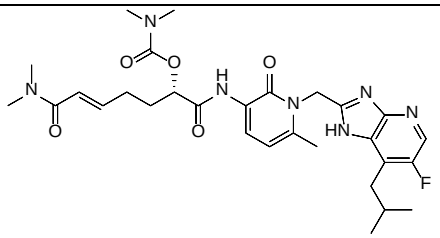


I-905 525

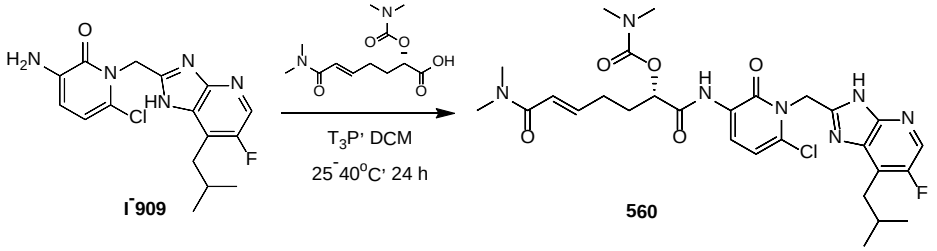
[001091] El **Compuesto 525** se preparó de acuerdo con los procedimientos para el **Ejemplo 98** utilizando los intermedios apropiados. LCMS m/z 556,2 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,90 (br d, *J*=5,26 Hz, 6 H) 1,65 - 1,79 (m, 1 H) 1,80 - 1,96 (m, 1 H) 1,99 - 2,13 (m, 1 H) 2,16 - 2,35 (m, 2 H) 2,73 - 2,88 (m, 5 H) 2,99 (s, 3 H) 3,54 (s, 3 H) 4,09 - 4,29 (m, 1 H) 5,42 (br s, 2 H) 6,32 - 6,45 (m, 2 H) 6,54 - 6,67 (m, 1 H) 7,59 (br s, 1 H) 7,73 (br d, *J*=7,82 Hz, 1 H) 8,19 - 8,33 (m, 2 H) 9,27 (s, 1 H).

[001092] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis del **Ejemplo 105** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	**Estructura**	**Datos de Caracterización**
535		LCMS m/z 569,9 $(M+1)^+$
528		LCMS m/z 570,0 $(M+1)^+$

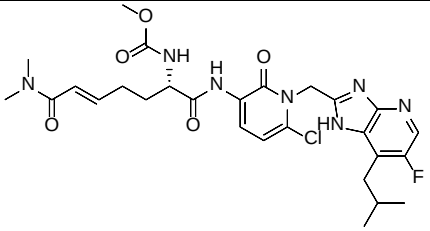
529		LCMS m/z 584,1 $(M+1)^+$

Ejemplo 106:

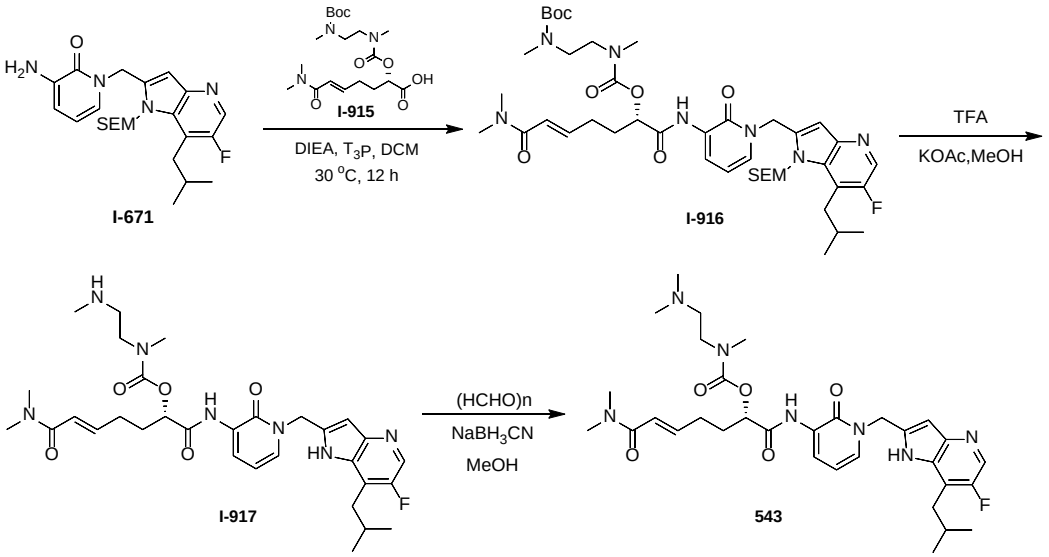


[001093] El **Compuesto 560** se preparó de acuerdo con los procedimientos para el **Ejemplo 70** utilizando los intermedios apropiados. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,85 (br s, 6 H) 1,83 - 2,10 (m, 3 H) 2,21 - 2,35 (m, 2 H) 2,71 - 2,84 (m, 8 H) 2,87 - 3,01 (m, 6 H) 5,09 (dd, J=7,50, 4,63 Hz, 1 H) 5,63 (s, 2 H) 6,37 (d, J=14,99 Hz, 1 H) 6,57 - 6,67 (m, 2 H) 8,22 (br d, J=8,16 Hz, 2 H) 9,41 (br s, 1 H) 12,89 - 13,33 (m, 1 H). LCMS m/z 604,2$(M+1)^+$.

[001094] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 106** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
545		LCMS m/z 590,2 $(M+1)^+$

Ejemplo 107:



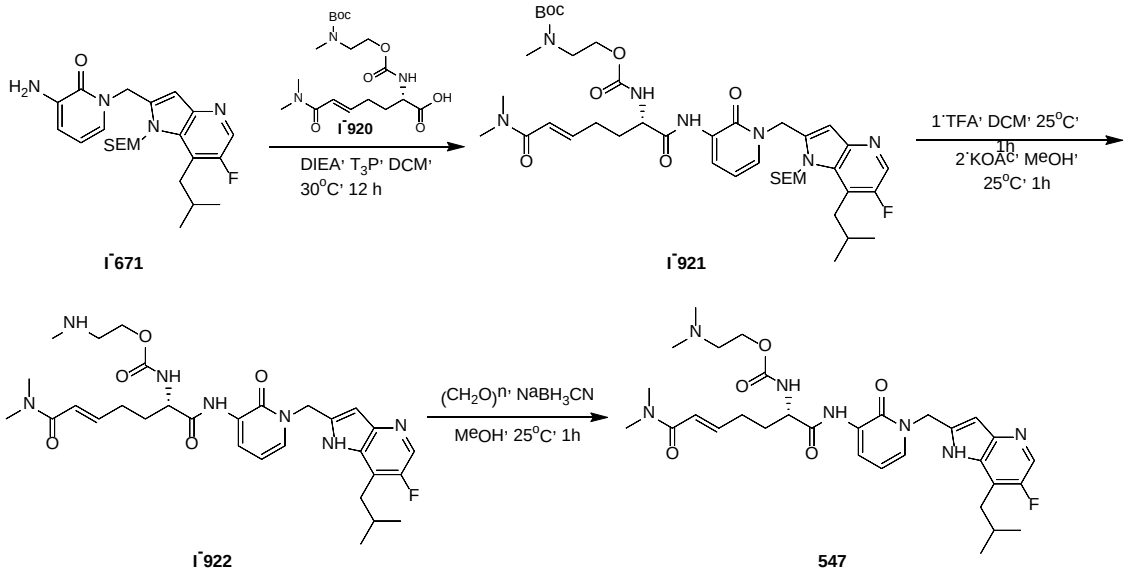
[001095] Una solución de 3-amino-1-[[6-fluoro-7-isobutil-1-(2-trimetilsililetoximetil) pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil]piridin-2-ona (150 mg, 337 umoles, 1 eq), ácido (E,2S)-2-[2-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]etil-metil-carbamoil]oxi-7-(dimetilamino)-7-oxo-hept-5-enoico (168 mg, 405 umoles, 1,2 eq), DIEA (349 mg, 2,70 mmoles, 8 eq) y T_3P (859 mg, 1,35 mmoles, 50% de pureza, 4 eq) en DCM (3 mL) se agitó a 30°C durante 36h. Se añadió agua (10 mL) a la mezcla. La mezcla se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 327 mg de producto bruto. El residuo se purificó mediante TLC prep. (SiO_2) para proporcionar N-[2-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]etil]-N-metil-carbamato de [(E,1S)-6- (dimetilamino)-1-[[1-[[6-fluoro-7-isobutil-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enilo] (**I-916**) (180 mg, 63% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 842,4 $(M+1)^+$.

[001096] Una solución de N-[2-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]etil]-N-metil-carbamato de [(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[[6-fluoro-7-isobutil-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enilo] (160 mg, 190 umoles, 1 eq) en TFA (2 mL) se agitó a 25°C durante 0,5h. La mezcla se concentró para retirar el TFA. El residuo se disolvió en MeOH (3 mL) se ajustó a pH 7 añadiendo $NaHCO_3$. A continuación se añadió a la mezcla KOAc (37,3 mg, 380 umoles, 2 eq), y se agitó durante 1h. La mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró para proporcionar N-metil-N-[2-(metilamino)etil]carbamato de [(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(6-fluoro-7- isobutil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enilo] (**I-917**) (180 mg) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 612,1 $(M+1)^+$.

[001097] Una solución de N-metil-N-[2-(metilamino)etil]carbamato de [(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(6-fluoro-7-isobutil-1H-pirrolo [3,2-b]piridin-2-il)metil]-2-oxo-3-

piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enilo] (100 mg, 163 umoles, 1 eq) y paraformaldehído (30 mg, 16,3 umoles) en MeOH (4 mL) se agitó a 25°C durante 13h. La mezcla de reacción se sofocó mediante la adición de H_2O (5 mL) y se concentró a vacío para retirar la mayoría del MeOH. A continuación la mezcla se extrajo con EtOAc (4 mL * 3) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-carbamato de [(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(6-fluoro-7-isobutil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enilo] (**Compuesto 543**) (15,5 mg, 14,1% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS m/z 626,4 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,58 (br s, 1 H) 9,36 (br d, *J*=8,8 Hz, 1 H) 8,21 (br d, *J*=2,0 Hz, 2 H) 7,51 (dd, *J*=6,8, 1,2 Hz, 1 H) 6,59 - 6,70 (m, 1 H) 6,26 - 6,44 (m, 3 H) 5,34 (s, 2 H) 5,11 (br s, 1 H) 3,50 (br s, 3 H) 2,97 (s, 5 H) 2,71 - 2,87 (m, 7 H) 2,26 - 2,34 (m, 2 H) 2,17 (br d, *J*=16,8 Hz, 6 H) 1,88 - 2,04 (m, 3 H) 0,91 (d, *J*=6,4 Hz, 6 H).

Ejemplo 108:



[001098] A una solución de ácido (E,2S)-2-[2-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]etoxicarbonilamino]-7-(dimetilamino)-7-oxo-hept-5-enoico (198,64 mg, 494,81 umoles, 1 eq) y 3-amino-1-[[6-fluoro-7-isobutil-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil]piridin-2-ona (220 mg, 494,81 umoles, 1 eq) en DCM (3 mL) se le añadieron T_3P (629,75 mg, 989,62 umoles, 588,55 uL, 50% de pureza, 2 eq) y DIEA (191,85 mg, 1,48 mmoles, 258,55 uL, 3 eq) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se repartió entre 5 mL de agua y 5 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con 5 mL de salmuera (5 mL * 1), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. (SiO_2) para proporcionar N-[2-[[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[[6-

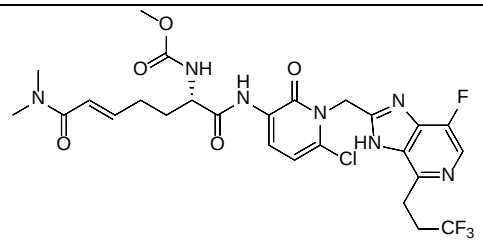
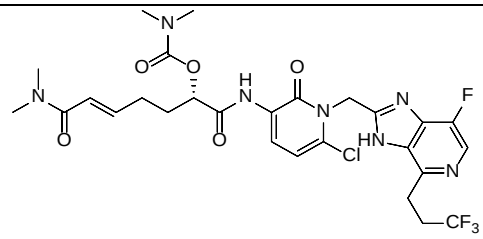
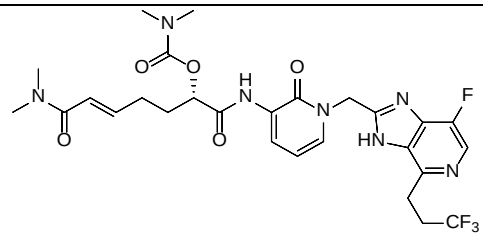
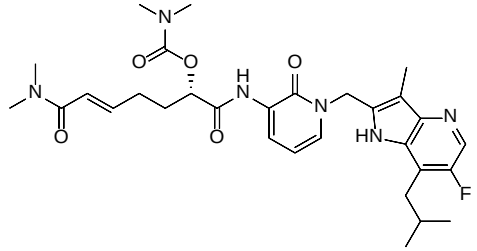
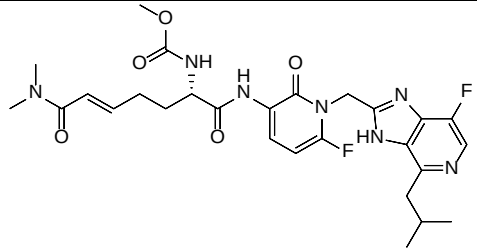
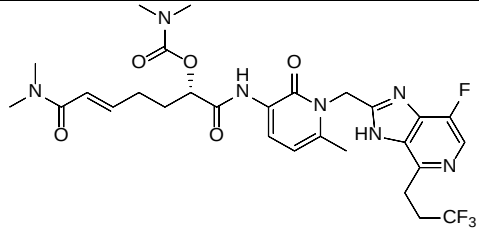
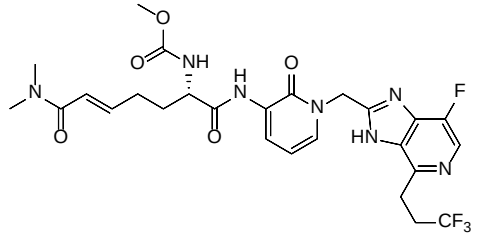
fluoro-7-isobutil-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamoiloxi]etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (**I-921**) (240 mg, 59% de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo. LCMS m/z 828,5 $(M+1)^+$.

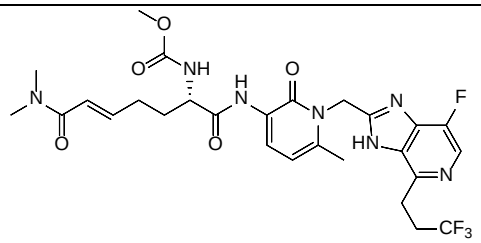
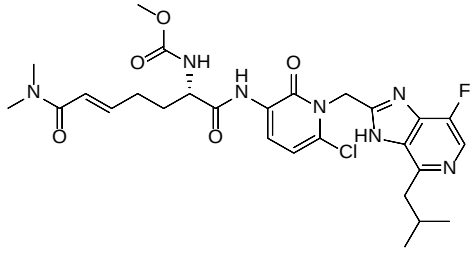
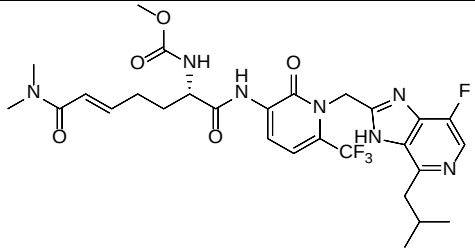
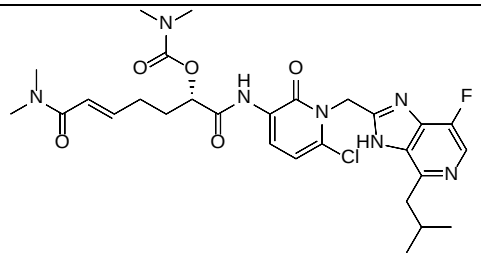
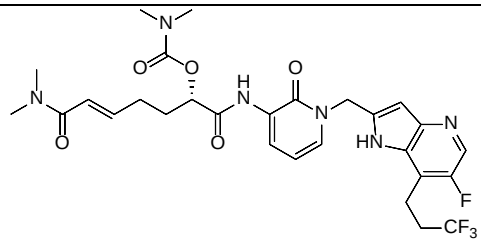
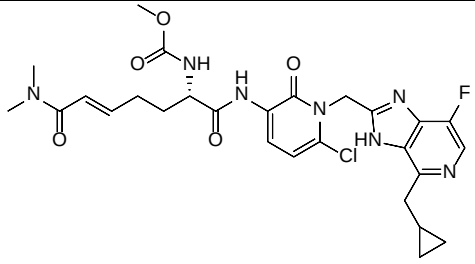
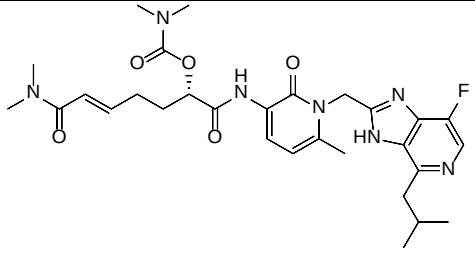
[001099] Una mezcla de N-[2-[[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[[6-fluoro-7-isobutil-1 -(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamoiloxi]etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (140 mg, 169,07 umoles, 1 eq) en TFA (1 mL) se agitó a 25 °C durante 1 h. A continuación la mezcla de reacción se concentró, y a continuación se disolvió en MeOH (1 mL), se añadió KOAc (16,59 mg, 169,07 umoles, 1 eq), y la mezcla de reacción resultante se agitó a 40 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida para retirar el disolvente para proporcionar un residuo de color pardo. El producto bruto N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(6-fluoro-7-isobutil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de 2-(metilamino)etilo (**I-922**) (100 mg) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional en forma de un aceite de color pardo. LCMS m/z 598,4 $(M+1)^+$.

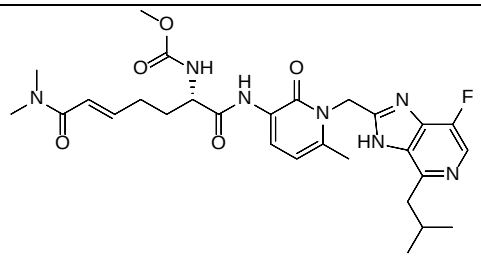
[001100] A una solución de N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(6-fluoro- 7-isobutil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de 2-(metilamino)etilo (100 mg, 167,31 umoles, 1 eq) en MeOH (1 mL) se le añadió $(HCHO)_n$ (20 mg, 200,78 umoles) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h. A continuación se añadió $NaBH_3CN$ (52,57 mg, 836,57 umoles, 5 eq) a 25 °C, la mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 11,5 h adicionales. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(6-fluoro-7-isobutil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de 2-(dimetilamino)etilo (**Compuesto 547**) (33,1 mg, 32% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 612,3 $(M+1)^+$. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,55 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,25 - 8,18 (m, 2H), 7,79 (br d, J=7,6 Hz, 1H), 7,49 (br d, J=6,5 Hz, 1H), 6,68 - 6,53 (m, 1H), 6,41 - 6,25 (m, 3H), 5,32 (s, 2H), 4,22 - 4,13 (m, 1H), 4,08 - 4,01 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,76 (br d, J=7,5 Hz, 2H), 2,30 - 2,07 (m, 9H), 2,01 (dt, J=6,8, 13,7 Hz, 2H), 1,91 - 1,67 (m, 2H), 0,91 (d, J=6,5 Hz, 6H).

[001101] Los siguientes compuestos se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en los ejemplos previos utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	**Estructura**	**Datos de Caracterización**

600		LCMS m/z 630,2 $(M+1)^+$
601		LCMS m/z 644,2 $(M+1)^+$
602		LCMS m/z 610,3 $(M+1)^+$
603		LCMS m/z 583,2 $(M+1)^+$
604		LCMS m/z 574,2 $(M+1)^+$
605		LCMS m/z 624,2 $(M+1)^+$
606		LCMS m/z 596,3 $(M+1)^+$

607		LCMS m/z 610,2 $(M+1)^+$
608		LCMS m/z 590,2 $(M+1)^+$
609		LCMS m/z 624,3 $(M+1)^+$
610		LCMS m/z 604,2 $(M+1)^+$
611		LCMS m/z 609,2 $(M+1)^+$
612		LCMS m/z 588,3 $(M+1)^+$
613		LCMS m/z 584,3 $(M+1)^+$

614		LCMS m/z 570,2 $(M+1)^+$

Evaluación Biológica

Ejemplo 1A: Ensayo Inhibidor de Transglutaminasa (TG)

[001102] El ensayo se basa en la capacidad de la TG activa para entrecruzar grupos donadores de amina, tales como la lisina encontrada en las proteínas o péptidos u otras aminas libres presentes en sustratos de molécula pequeña, en sitios de glutamina de proteínas específicas (aceptores de amina). Utilizando el donador de amina fluorescente, dansil cadaverina (DSC), y el aceptor de amina que porta múltiples glutaminas caseína N,N-dimetilada (NMC), se midió la actividad TG a través del cambio en la fluorescencia de la DSC entrecruzada a NMC a lo largo del tiempo. La capacidad de los compuestos de prueba para bloquear la formación de estos entrecruzamientos a diversas concentraciones de compuesto proporciona una medida del funcionamiento del inhibidor de TG.

- Distribuir los compuestos de prueba en una placa de 96 pocillos en una titulación de 8 puntos a 5 µL/pocillo y 20x la concentración final deseada.
- Con el temporizador = 0 min, partiendo de una 1,12x la concentración de TG en tampón de reacción, añadir TG a la placa a 90 µL/pocillo (que también incluye controles sin TG = 1,12x tampón solamente).
- Con el temporizador = 10 min o 30 min, partiendo de 20x la concentración final de los sustratos de TG NMC y DSC, se añadieron los sustratos a 5 µL/pocillo.
- Con temporizador = 90 min, medir la fluorescencia de todos los pocillos en un lector de placa.
- Exportar y analizar los datos brutos para determinar la CI_{50} de cada compuesto sometido a prueba.

[001103] Los datos de la CI50 para los compuestos de prueba se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Comp.	**CI_{50} TG2**	**Comp.**	**CI_{50} TG2**	**Comp.**	**CI_{50} TG2**	**Comp.**	**CI_{50} TG2**	**Comp.**	**CI_{50} TG2**
1	A	**124**	A	**246**	A	**372**	A	**497**	A
2	A	**125**	A	**247**	B	**373**	A	**498**	A
3	A	**126**	A	**248**	A	**374**	B	**499**	B

4	A	**127**	A	**249**	C	**375**	A	**500**	A
5	A	**128**	A	**250**	A	**376**	B	**501**	A
6	A	**129**	A	**251**	B	**377**	A	**502**	A
7	A	**130**	A	**252**	A	**378**	A	**503**	A
8	A	**131**	A	**253**	C	**379**	A	**504**	B
9	A	**132**	A	**254**	A	**380**	A	**505**	A
10	A	**133**	A	**255**	A	**381**	A	**506**	A
11	A	**134**	A	**256**	B	**382**	B	**507**	A
12	A	**135**	A	**257**	A	**383**	A	**508**	A
13	A	**136**	A	**258**	A	**384**	C	**509**	A
14	A	**137**	A	**259**	A	**385**	A	**510**	A
15	A	**138**	A	**260**	A	**386**	B	**511**	A
16	A	**139**	A	**261**	A	**387**	B	**512**	A
17	A	**140**	A	**262**	A	**388**	A	**513**	A
18	A	**141**	A	**263**	B	**389**	A	**514**	A
19	A	**142**	A	**264**	B	**390**	A	**515**	A
20	A	**143**	A	**265**	A	**391**	A	**516**	A
21	A	**144**	A	**266**	A	**393**	B	**517**	A
22	A	**145**	A	**267**	A	**394**	B	**518**	A
23	A	**146**	A	**268**	B	**396**	C	**519**	A
24	A	**147**	A	**269**	B	**397**	B	**520**	A
25	A	**148**	B	**270**	A	**398**	A	**521**	A
26	A	**149**	A	**271**	A	**399**	A	**522**	A
27	B	**150**	A	**272**	B	**400**	A	**523**	A
28	A	**151**	A	**273**	A	**401**	A	**524**	A
29	A	**152**	A	**274**	A	**402**	A	**525**	A
30	A	**153**	B	**275**	A	**403**	A	**526**	A
31	A	**154**	A	**276**	B	**404**	A	**527**	A
32	A	**155**	A	**277**	A	**405**	A	**528**	A
33	A	**156**	A	**278**	A	**406**	A	**529**	A
34	A	**157**	A	**279**	A	**407**	A	**530**	A
35	A	**158**	A	**280**	B	**408**	B	**531**	A
36	A	**159**	A	**281**	A	**409**	A	**532**	A
37	A	**160**	A	**282**	B	**410**	A	**533**	A
38	A	**161**	A	**285**	C	**411**	B	**534**	A
39	A	**162**	A	**286**	B	**412**	A	**535**	A
40	A	**163**	A	**287**	B	**413**	B	**536**	A

41	A	**164**	A	**288**	A	**414**	A	**537**	A
42	A	**165**	A	**289**	B	**416**	A	**538**	A
43	A	**166**	A	**290**	A	**417**	A	**539**	A
44	A	**167**	A	**291**	B	**418**	B	**540**	A
45	B	**168**	A	**292**	A	**419**	B	**541**	A
46	A	**169**	A	**293**	B	**420**	B	**542**	A
47	B	**170**	A	**294**	A	**421**	A	**543**	B
48	B	**171**	A	**295**	A	**422**	B	**544**	A
49	A	**172**	A	**296**	C	**423**	A	**545**	A
50	A	**173**	C	**297**	B	**424**	A	**546**	A
51	B	**174**	C	**298**	A	**425**	A	**547**	A
52	B	**175**	B	**299**	A	**426**	B	**548**	A
53	B	**176**	B	**300**	C	**427**	B	**549**	B
54	B	**177**	B	**301**	A	**428**	B	**550**	A
55	B	**178**	C	**302**	B	**429**	B	**551**	A
57	A	**179**	B	**303**	C	**430**	B	**552**	A
58	A	**180**	C	**304**	B	**431**	A	**553**	A
59	B	**181**	B	**305**	A	**432**	A	**554**	A
60	A	**182**	B	**307**	B	**433**	B	**555**	A
61	A	**183**	C	**308**	A	**434**	A	**556**	A
62	B	**184**	B	**309**	A	**435**	B	**557**	A
63	A	**185**	B	**310**	C	**436**	B	**558**	A
64	A	**186**	B	**311**	A	**437**	A	**559**	A
65	A	**187**	B	**312**	A	**438**	A	**560**	A
66	A	**188**	B	**313**	B	**439**	A	**561**	A
67	A	**189**	B	**314**	A	**440**	B	**562**	A
68	A	**190**	B	**315**	B	**441**	A	**563**	A
69	A	**191**	C	**316**	B	**442**	A	**564**	A
70	A	**192**	C	**317**	A	**443**	A	**565**	A
71	A	**193**	B	**318**	A	**444**	B	**566**	A
72	A	**194**	B	**319**	A	**445**	B	**568**	A
73	A	**195**	B	**320**	A	**446**	A	**569**	A
74	A	**196**	B	**321**	A	**447**	A	**570**	A
75	A	**197**	B	**322**	A	**448**	A	**571**	A
76	A	**198**	B	**323**	A	**449**	B	**572**	A
77	A	**199**	B	**325**	A	**450**	A	**573**	A
78	A	**200**	B	**326**	A	**451**	A	**574**	A

79	A	**201**	B	**327**	A	**452**	B	**575**	A
80	A	**202**	B	**328**	A	**453**	A	**576**	A
81	A	**203**	B	**329**	B	**454**	A	**577**	A
82	B	**204**	B	**330**	A	**455**	A	**578**	A
83	B	**205**	B	**331**	A	**456**	A	**579**	A
84	A	**206**	B	**332**	B	**457**	B	**580**	B
85	A	**207**	B	**333**	A	**458**	A	**581**	A
86	A	**208**	B	**334**	B	**459**	A	**582**	A
87	A	**209**	A	**335**	B	**460**	A	**583**	A
88	A	**210**	C	**336**	B	**461**	A	**584**	A
89	A	**211**	B	**337**	B	**462**	B	**585**	A
90	A	**212**	B	**338**	B	**463**	A	**586**	A
91	A	**213**	A	**339**	B	**464**	A	**587**	A
92	A	**214**	B	**340**	B	**465**	A	**588**	A
93	B	**215**	B	**341**	B	**466**	A	**589**	A
94	A	**216**	B	**342**	A	**467**	A	**590**	A
95	A	**217**	A	**343**	B	**468**	A	**591**	B
96	A	**218**	A	**344**	A	**469**	A	**592**	A
97	A	**219**	A	**345**	A	**470**	A	**593**	A
98	A	**220**	B	**346**	A	**471**	A	**594**	A
99	A	**221**	B	**347**	A	**472**	A	**595**	A
100	C	**222**	A	**348**	A	**473**	A	**596**	A
101	B	**223**	B	**349**	B	**474**	A	**597**	A
102	A	**224**	A	**350**	A	**475**	B	**598**	A
103	A	**225**	B	**351**	B	**476**	A	**599**	A
104	A	**226**	C	**352**	C	**477**	B	**600**	A
105	A	**227**	A	**353**	A	**478**	A	**601**	A
106	A	**228**	A	**354**	A	**479**	A	**602**	A
107	A	**229**	A	**355**	A	**480**	A	**603**	A
108	A	**230**	A	**356**	A	**481**	A	**604**	A
109	A	**231**	A	**357**	A	**482**	B	**605**	A
110	A	**232**	A	**358**	A	**483**	A	**606**	A
111	B	**233**	A	**359**	A	**484**	B	**607**	A
112	A	**234**	A	**360**	B	**485**	B	**608**	A
113	A	**235**	B	**361**	A	**486**	A	**609**	A
114	A	**236**	A	**362**	A	**487**	A	**610**	A
115	A	**237**	A	**363**	A	**488**	A	**611**	A

116	A	**238**	A	**364**	A	**489**	A	**612**	A
117	A	**239**	B	**365**	A	**490**	A	**613**	A
118	A	**240**	A	**366**	A	**491**	A	**614**	A
119	A	**241**	A	**367**	A	**492**	A		
120	A	**242**	B	**368**	A	**493**	A		
121	A	**243**	A	**369**	A	**494**	A		
122	A	**244**	C	**370**	A	**495**	A		
123	A	**245**	A	**371**	A	**496**	A		

A: $CI_{50} < 0,5\ \mu M$; B: $0,5\ \mu M \leq CI_{50} \leq 5\ \mu M$; C: $5\ \mu M < CI_{50} < 100\ \mu M$