

## HETEROCICLOS FUNCIONALIZADOS COMO AGENTES ANTIVIRALES

### SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de las solicitudes provisionales de Estados Unidos núms. 5 62/770,428, presentada el 21 de noviembre de 2018, y núm. 62/884,486, presentada el 8 de agosto de 2019. Las enseñanzas completas de las aplicaciones anteriores se incorporan en la presente descripción como referencia.

### CAMPO TÉCNICO

10 La presente invención se refiere generalmente a compuestos y composiciones farmacéuticas útiles como inhibidores de la replicación del virus de la hepatitis. Específicamente, la presente invención se refiere a compuestos de piridona tetracíclica que son útiles en el tratamiento de infecciones virales tal como el virus de la hepatitis B (VHB). La invención proporciona nuevos compuestos de piridona tetracíclica como se describe en la presente descripción, composiciones farmacéuticas que contienen 15 tales compuestos y métodos para usar estos compuestos y composiciones en el tratamiento y prevención de infecciones por VHB.

### ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Más de 240 millones de personas en todo el mundo están infectadas crónicamente con el virus de la 20 hepatitis B (VHB). De esta población de pacientes, al menos 2 millones residen en los Estados Unidos. Para aquellos que están crónicamente infectados, muchos desarrollarán complicaciones de enfermedad hepática por cirrosis o carcinoma hepatocelular (HCC).

El VHB es un miembro de la familia de los hepadnavirus y es capaz de replicarse mediante la transcripción inversa de un intermediario de ARN. El genoma del VHB de 3.2 kb existe en una 25 conformación circular de ADN parcialmente bicatenario (ADNrc) que tiene cuatro marcos de lectura abiertos (ORF) superpuestos. Estos codifican el núcleo, la polimerasa, la envoltura y las proteínas X del virus. El ADNrc debe convertirse en ADN circular cerrado covalentemente (ADNccc) en las células antes de la transcripción de los ARN virales. Como el ADNrc es transcripcionalmente inerte, el ADNccc es el único molde para la transcripción del VHB y su existencia es necesaria para la 30 infección.

La envoltura viral del VHB contiene una mezcla de proteínas de antígeno de superficie (HBsAg). La cubierta de HBsAg contiene tres proteínas que comparten una región común que incluye la más

pequeña de las tres proteínas (SHBsAg). Las otras dos proteínas, HBsAg mediana (MHBsAg) y HBsAg grande (LHBsAg), contienen ambas un segmento de SHBsAg con segmentos polipeptídicos adicionales. SHBsAg, MHBsAg y LHBsAg pueden ensamblarse además en una partícula subviral no infecciosa conocida como partícula de 22 nm que contiene las mismas proteínas que se encuentran  
5 alrededor de las partículas virales infecciosas. Como las partículas de 22 nm contienen las mismas proteínas de superficie antigénicas que existen alrededor del virión infeccioso VHB, pueden usarse como vacuna para producir anticuerpos neutralizantes.

En pacientes con infección crónica, las partículas de 22 nm no infecciosas se encuentran en mucha mayor abundancia que los viriones infecciosos. Como resultado, se cree que las partículas de 22 nm  
10 pueden proteger a los viriones infecciosos de la respuesta inmunitaria del huésped infectado. No solo pueden servir como señuelos infecciosos, sino que también suprimen el funcionamiento normal de las células inmunitarias, lo que deteriora la respuesta inmunitaria del huésped al VHB. Por lo tanto, reducir el nivel de partículas subvirales es un enfoque terapéutico factible para tratar las infecciones por VHB. (Consulte el documento W02015/13990).

15 En el contexto clínico, un marcador de diagnóstico de la infección crónica por VHB son los niveles séricos elevados de HBsAg. En los últimos años, los datos han sugerido que la respuesta virológica sostenida (SVR) se corresponde con la disminución del HBsAg durante el tratamiento temprano, mientras que la exposición sostenida al HBsAg y otros antígenos virales podría conducir a una inmunogenicidad ineficaz. Los pacientes que muestran mayores disminuciones en el HBsAg sérico  
20 alcanzaron una SVR considerablemente más alta después del tratamiento.

Las opciones de tratamiento actuales para los pacientes con infección crónica por VHB son limitadas en número y alcance. Incluyen la terapia con interferón y los inhibidores basados en nucleósidos de la ADN polimerasa del VHB, específicamente, entecavir y tenofovir. El estándar de atención actual está dedicado a reducir el nivel de viremia y la tolerancia de la disfunción hepática, pero se asocia  
25 con efectos secundarios negativos y aumenta la persistencia de mutantes del VHB resistentes a los medicamentos. Una deficiencia importante de las terapias actuales es que no pueden eliminar los depósitos hepáticos de ADNccc, prevenir la transcripción de HBsAg a partir de ADNccc o limitar la secreción de HBsAg en suero que en última instancia sofocará la respuesta inmunitaria. Aunque se ha informado que los compuestos reducen los niveles séricos de HBsAg, no se han aprobado como  
30 terapias contra el VHB. (Consulte los documentos WO2015/113990, WO2015/173164, WO2016/023877, WO2016/071215, WO2016/128335, WO 2017/140821, WO2019097479, WO2019166951, WO2019123285, WO2018198079, WO2018073753, WO2018047109,

WO2019110352, WO2019129681, WO2018087345, WO2018083136, WO2018083106,  
WO2018083081, WO2017216391, WO2018001952, WO2018001944, WO2016107832,  
WO2016177655, WO2017017042, WO2017017043, WO2017013046, WO2016128335,  
WO2016071215, WO2015173164, WO2015113990, WO2018219356, WO2018130152,  
5 WO2018154466, WO2019069293, WO2017061466, WO2018181883, WO2018161960,  
WO2017205115, WO2018144605, WO2018085619, WO2018019297 y WO2018022282).

Se necesitan terapias más eficaces para las infecciones crónicas por VHB debido a esta gran  
necesidad clínica insatisfecha. Esta invención describe los métodos para preparar y los métodos para  
el uso de compuestos que se cree que suprimen la secreción de partículas subvirales que contienen  
10 HBsAg. Los compuestos de este tipo podrían usarse para tratar infecciones por VHB y disminuir la  
aparición de complicaciones de enfermedades hepáticas como cirrosis o HCC.

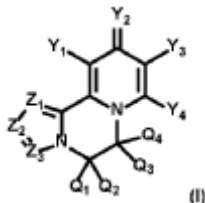
Existe una necesidad en la técnica de nuevos agentes terapéuticos que traten, mitiguen o prevengan  
la infección por VHB. La administración de estos agentes terapéuticos a un paciente infectado con  
VHB, como monoterapia o en combinación con otros tratamientos contra VHB o tratamientos  
15 auxiliares, conducirá a un pronóstico mejorado significativamente, disminución de la progresión de  
la enfermedad, y tasas de seroconversión mejoradas.

### SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevos compuestos antivirales, composiciones farmacéuticas que  
20 comprenden tales compuestos, así como también a métodos para tratar o prevenir la infección viral  
(particularmente de VHB) en un sujeto que necesita tal terapia con dichos compuestos.

Los compuestos de la presente invención inhiben la(s) proteína(s) codificada(s) por el virus de la  
hepatitis B (VHB) o interfieren con el ciclo de vida del VHB y, además, son útiles como agentes  
antivirales. Adicionalmente, la presente invención proporciona el proceso para la preparación de  
25 dichos compuestos.

La presente invención proporciona compuestos representados por la Fórmula (I),



y sales farmacéuticamente aceptables, A -óxidos, ésteres y profármacos de los mismos, en donde:

- Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub> y Q<sub>4</sub> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halo, NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alcoxi -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido; cicloalquenilo -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido; heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido; arilo opcionalmente sustituido; y heteroarilo opcionalmente sustituido;
- Alternativamente, uno de Q<sub>1</sub> y Q<sub>2</sub> y uno de Q<sub>3</sub> y Q<sub>4</sub> se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3-8 miembros opcionalmente sustituido que contiene 0, 1, 2 o 3 dobles enlaces;
- Alternativamente, Q<sub>1</sub> y Q<sub>2</sub> se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3-8 miembros opcionalmente sustituido que contiene 0, 1, 2 o 3 dobles enlaces;
- Alternativamente, Q<sub>3</sub> y Q<sub>4</sub> se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3-8 miembros opcionalmente sustituido que contiene 0, 1, 2 o 3 dobles enlaces;
- Y<sub>1</sub> es hidrógeno, halo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido;
- Y<sub>2</sub> es O, NR<sub>11</sub>, N(OR<sub>11</sub>) o N(NR<sub>11</sub>);
- Y<sub>3</sub> es -COOR<sub>11</sub>, -C(O)NHSO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, -C(O)NHSO<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, o 1,2,4-oxadiazol-3-yl-5 (4H)-uno, o Y<sub>3</sub> es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo-C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido;
- Y<sub>4</sub> es hidrógeno o metilo opcionalmente sustituido;
- Alternativamente, Y<sub>2</sub> y Y<sub>3</sub> se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5-12 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1, 2 o 3 dobles enlaces;
- Z<sub>1</sub> es N o CR<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub> es N o CR<sub>2</sub> y Z<sub>3</sub> es N o CR<sub>3</sub>, siempre que al menos uno de Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub> y Z<sub>3</sub> sea N;
- R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan cada uno independientemente de:
- 1) hidrógeno;
  - 2) halógeno;
  - 3) -NO<sub>2</sub>;
  - 4) Ciano;
  - 5) Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido;
  - 6) Alquenilo -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido;
  - 7) Alquinilo -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido;

- 8) Cicloalquilo -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido;  
 9) Heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros opcionalmente sustituido;  
 10) Arilo opcionalmente sustituido;  
 11) Arilalquilo opcionalmente sustituido;  
 5 12) Heteroarilo opcionalmente sustituido;  
 13) heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;  
 14) -SR<sub>11</sub>;  
 15) -S(O)<sub>2</sub>R<sub>11</sub>;  
 16) -S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>);  
 10 17) -C(O)R<sub>11</sub>;  
 18) -C(O)OR<sub>11</sub>;  
 19) -C(O)N(R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>);  
 20) -C(O)N(R<sub>11</sub>)S(O)<sub>2</sub>(R<sub>12</sub>);  
 21) -N(R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>);  
 15 22) -N(R<sub>13</sub>)C(O)N(R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>);  
 23) -N(R<sub>11</sub>)C(O)(R<sub>12</sub>);  
 24) -N(R<sub>11</sub>)C(O)<sub>2</sub>(R<sub>12</sub>);  
 25) -N(R<sub>13</sub>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>);  
 26) -N(R<sub>11</sub>)S(O)<sub>2</sub>(R<sub>12</sub>);  
 20 27) -OR<sub>11</sub>;  
 28) -OC(O)R<sub>11</sub>;  
 29) -OC(O)OR<sub>11</sub>; y  
 30) -OC(O)N(R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>);
- en donde R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub>, se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>  
 25 opcionalmente sustituido, alquenilo -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>  
 opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, arilo  
 opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido. Alternativamente, R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> se  
 toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico de 3-  
 8 miembros opcionalmente sustituido que contiene 0, 1, 2 o 3 dobles enlaces. Preferentemente, R<sub>2</sub>  
 30 es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o biciclo heterocicloalquilo  
 opcionalmente sustituido, con mayor preferencia, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo  
 opcionalmente sustituido.

Preferentemente,  $R_1$  es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo  $C_3-C_8$  opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros opcionalmente sustituido; y  $R_2$  es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo  $C_3-C_8$  opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros opcionalmente sustituido.

5 En determinadas modalidades,  $Z_3$  es N,  $Z_1$  es  $CR_1$  y  $Z_2$  es  $CR_2$  y  $R_2$  no es hidrógeno; halógeno; ciano; alquilo  $-C_1-C_6$  opcionalmente sustituido; cicloalquilo  $-C_3-C_7$  opcionalmente sustituido; heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;  $-NH_2$ ;  $-NH$ -alquilo  $C_1-C_6$ ;  $-OH$ ; u  $-O$ -alquilo  $C_1-C_6$ . En esta modalidad,  $R_2$  es, preferentemente, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, y  $R_1$  es, preferentemente, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, hidrógeno o halógeno.

Cada grupo preferido indicado anteriormente puede tomarse en combinación con uno, cualquiera o todos los otros grupos preferidos.

15

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Una modalidad de la presente invención es un compuesto de Fórmula (I) como se describió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En determinadas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde  $Y_1$  es hidrógeno, F,  $Cl$ ,  $-CFE$  o  $-CF_3$ . Preferentemente,  $Y_1$  es H o F.

En determinadas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde  $Y_2$  es O.

En determinadas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde  $Y_3$  es  $-COOH$ , o  $-C(O)NHSO_2NR_{11}R_{12}$ , o  $Y_3$  es triazolilo, en donde  $R_{11}$  y  $R_{12}$  son como se definieron anteriormente.

En determinadas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde  $Y_4$  es hidrógeno o CFE.

En determinadas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde al menos uno de  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$ , preferentemente  $R_2$ , es arilo opcionalmente sustituido; arilalquilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido.

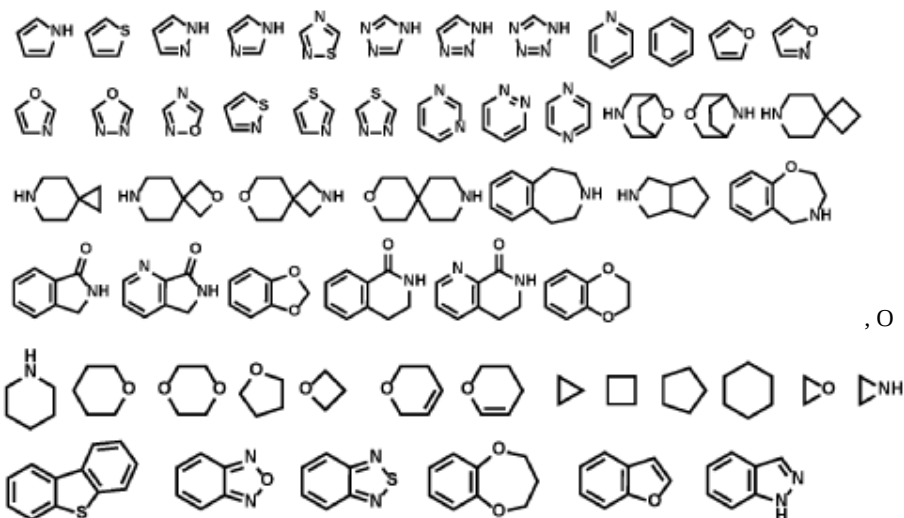
En determinadas modalidades,  $Z_3$  es N,  $Z_2$  es  $CR_2$  y  $Z_1$  es  $CR_1$ , donde  $R_1$  y  $R_2$  son como se definieron anteriormente. En determinadas modalidades,  $R_1$  es hidrógeno o halógeno, preferentemente hidrógeno. En determinadas modalidades,  $R_2$  es arilo opcionalmente sustituido; arilalquilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido.

En determinadas modalidades,  $Z_3$  es N,  $Z_1$  es  $CR_1$  y  $Z_2$  es  $CR_2$ , donde  $R_1$  es arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo  $C_3-C_8$  opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros opcionalmente sustituido; y  $R_2$  es como se definió anteriormente. Preferentemente,  $R_1$  es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo  $-C_3-C_8$  opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido; y  $R_2$  es como se definió anteriormente. Con mayor preferencia,  $R_1$  es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo  $-C_3-C_8$  opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido; y  $R_2$  es hidrógeno.

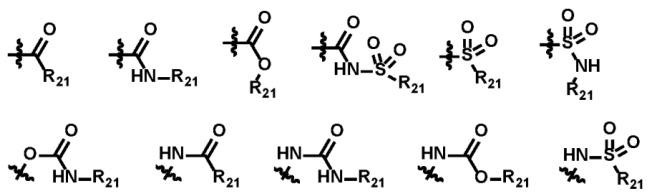
En determinadas modalidades,  $Z_3$  es N,  $Z_1$  es  $CR_1$  y  $Z_2$  es  $CR_2$ , en donde  $R_2$  es arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo  $-C_3-C_8$  opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros opcionalmente sustituido; y  $R_1$  es como se definió anteriormente. Preferentemente,  $R_2$  es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo  $-C_3-C_8$  opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido; y  $R_2$  es como se definió anteriormente. Con mayor preferencia,  $R_2$  es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo  $-C_3-C_8$  opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido; y  $R_1$  es hidrógeno.

En determinadas modalidades,  $Z_3$  es N,  $Z_1$  es  $CR_1$  y  $Z_2$  es  $CR_2$ , en donde  $R_1$  es arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo  $-C_3-C_8$  opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros opcionalmente sustituido; y  $R_2$  es arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo  $-C_3-C_8$  opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros opcionalmente sustituido. Preferentemente,  $R_1$  es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo  $-C_3-C_8$  opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido; y  $R_2$  es arilo

En determinadas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde al menos uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, preferentemente al menos uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, se deriva de uno de lo siguiente mediante eliminación de un átomo de hidrógeno:



En determinadas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde al menos uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, preferentemente al menos uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se selecciona de uno de los siguientes:



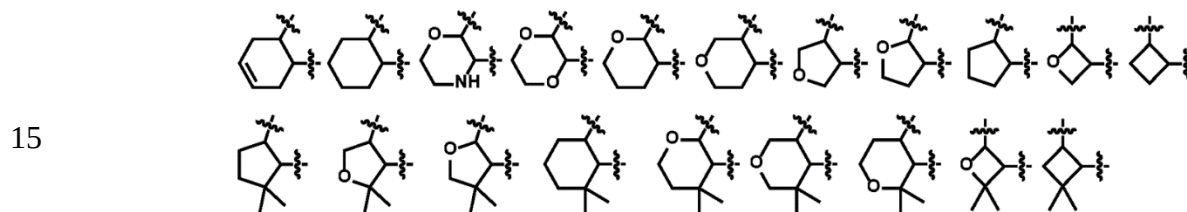
Chemical structures of 120 organic molecules, including various rings and functional groups, are displayed in two rows.

en donde cada uno de estos grupos está opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos seleccionados de halo, CN, -OR<sub>11</sub>, -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido y heterociclo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido.

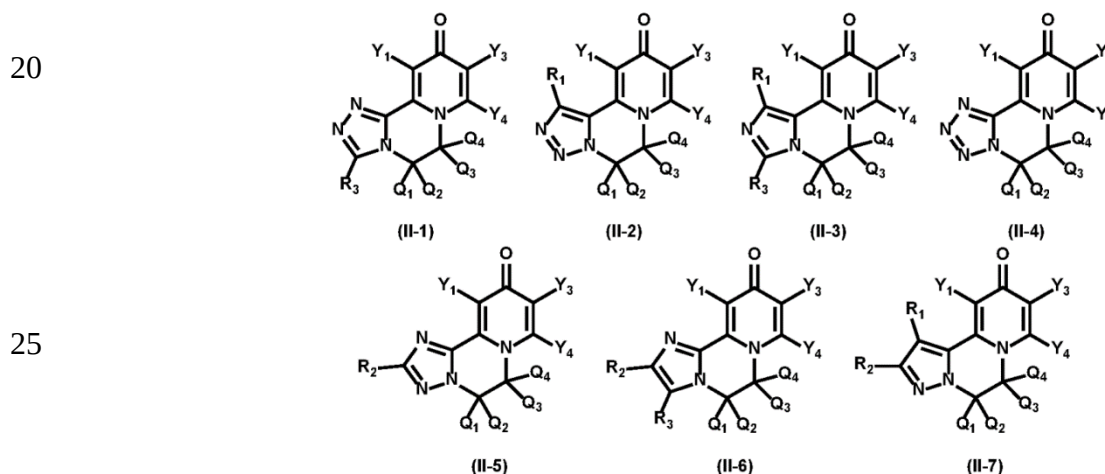
En determinadas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde Q<sub>1</sub> es hidrógeno, C<sub>1</sub> o F; Q<sub>2</sub> es hidrógeno, C<sub>1</sub> o F y Q<sub>3</sub> es hidrógeno, C<sub>1</sub> o F.

En determinadas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde Q<sub>4</sub> es -t-butilo o isopropilo.

En determinadas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde Q<sub>4</sub> se toma junto con Q<sub>1</sub> o Q<sub>2</sub>, y con los átomos de carbono en el anillo de piperidinilo al que están unidos para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado más abajo:

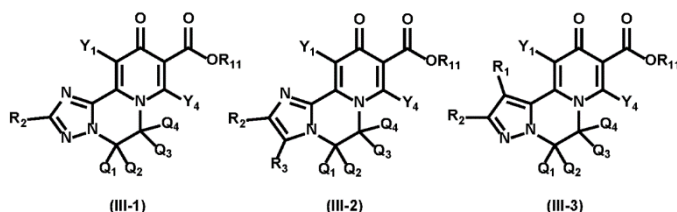


En determinadas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) se representa por una de las Fórmulas (II-1) ~ (II-7), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



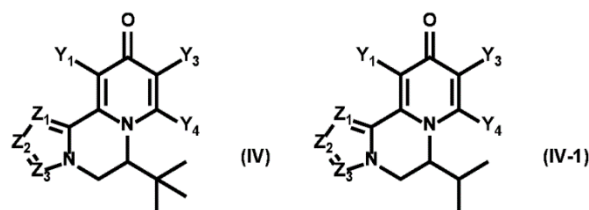
en donde Y<sub>1</sub>, Y<sub>3</sub>, Y<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub> y Q<sub>4</sub> son como se definieron anteriormente. En determinadas modalidades, Q<sub>3</sub> y Q<sub>4</sub> se toman junto con los átomos a los que se unen para formar un anillo espiro. En determinadas modalidades, Q<sub>1</sub> y Q<sub>3</sub> son ambos hidrógeno, y Q<sub>2</sub> y Q<sub>4</sub> se toman junto con los átomos de carbono a los que se unen para formar un anillo fusionado en cis.

En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I) se representa por la Fórmula (III-1) o la Fórmula (III-2) o la Fórmula (III-3), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



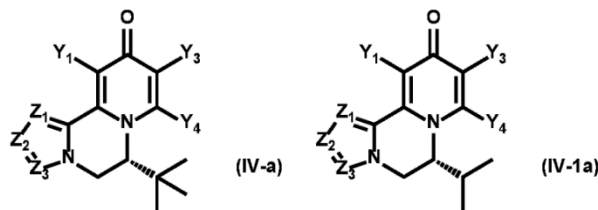
en donde Y<sub>1</sub>, Y<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>11</sub>, Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub> y Q<sub>4</sub> son como se definieron anteriormente.

En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I) se representa por la Fórmula (IV) o la Fórmula (IV-1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



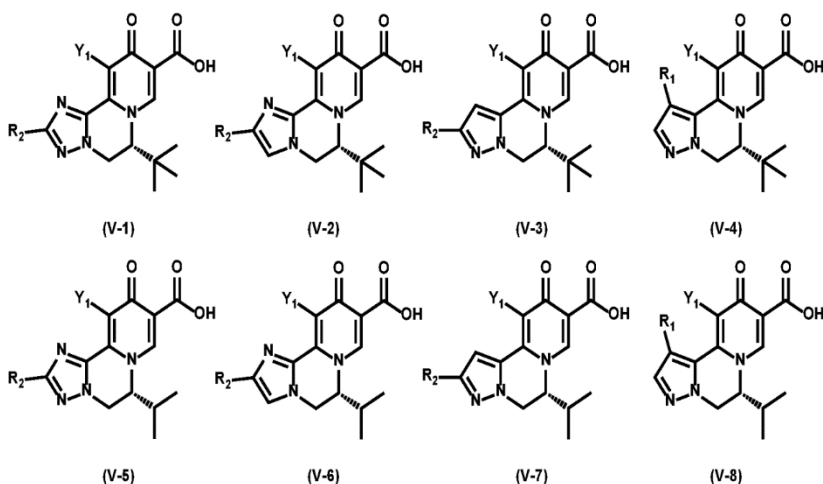
en donde Y<sub>1</sub>, Y<sub>3</sub>, Y<sub>4</sub>, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub> y Z<sub>3</sub> son como se definieron anteriormente.

En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I) se representa por la Fórmula (IV-a) o la Fórmula (IV-1a) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



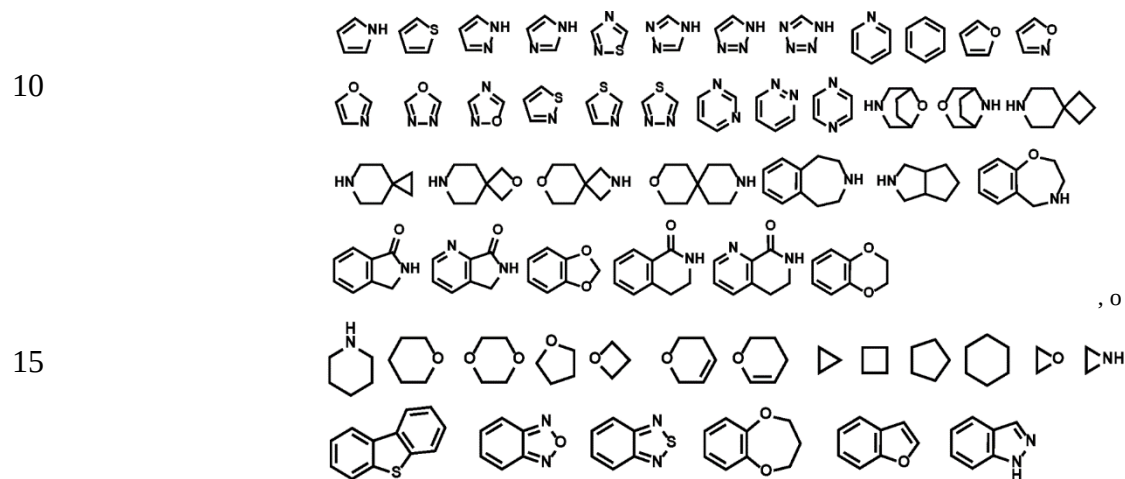
en donde Y<sub>1</sub>, Y<sub>3</sub>, Y<sub>4</sub>, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub> y Z<sub>3</sub> son como se definieron anteriormente.

En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I) se representa por la Fórmula (V-1) ~ Fórmula (V-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



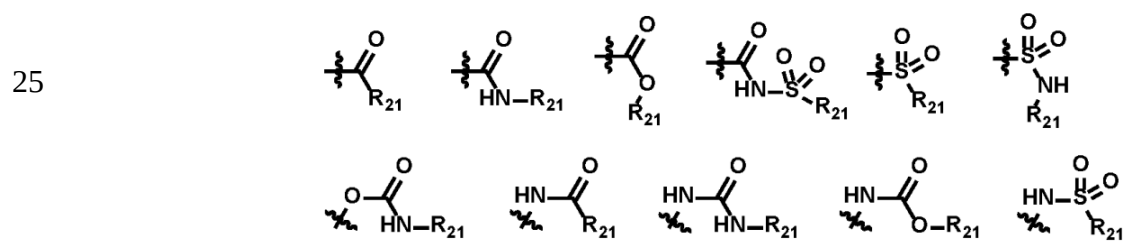
en donde Y<sub>1</sub>, R<sub>1</sub>, y R<sub>2</sub>, son como se definieron anteriormente. Preferentemente, R<sub>1</sub> es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido; y R<sub>2</sub> es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido.

En determinadas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmulas (V-1) ~ Fórmulas (V-8) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se derivan de uno de los siguientes mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno:

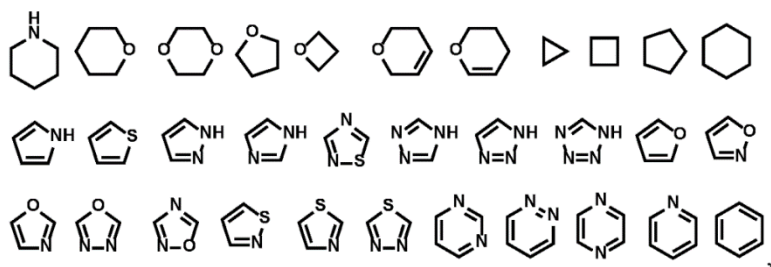


en donde cada uno de estos grupos está opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos seleccionados de halo, CN, -OR<sub>11</sub>, -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido y heterociclo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido.

En determinadas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmulas (V-1) ~ Fórmulas (V-8) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan de uno de los siguientes:

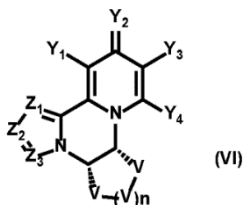


en donde cada R<sub>21</sub> se selecciona independientemente de -CH<sub>3</sub>, -isopropilo, -t-butilo o uno de los siguientes mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno:



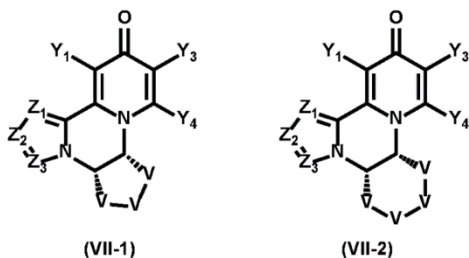
en donde cada uno de estos grupos está opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos seleccionados de halo, CN, -OR<sub>11</sub>, -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido y heterociclo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido.

En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I) se representa por la Fórmula (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



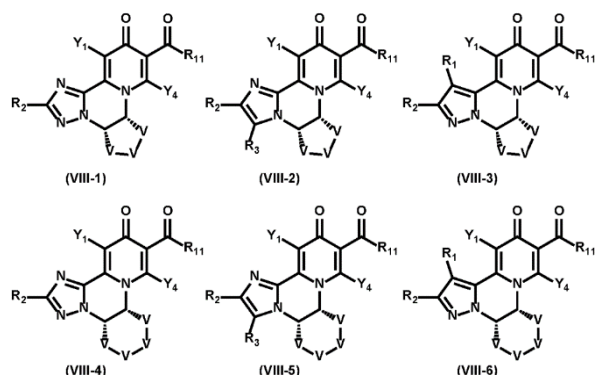
en donde Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, Y<sub>4</sub>, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub> y Z<sub>3</sub> son como se definieron anteriormente, una V es -O-, -C(O)-, -S-, -S(O)<sub>2</sub>-, -NR<sub>22</sub>- o -C(R<sub>22</sub>)<sub>2</sub>-, y las otras V son independientemente -O-, -NR<sub>22</sub>- o -C(R<sub>22</sub>)<sub>2</sub>-; cada R<sub>22</sub> es independientemente hidrógeno, alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alqueno -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alcoxi -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; cicloalquilo -C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido, heterociclo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; n es 0, 1, 2 o 3. En determinadas modalidades, dos V adyacentes son -C(R<sub>22</sub>)<sub>2</sub>-. Alternativamente, dos V adyacentes juntas forman -C(R<sub>22</sub>)=C(R<sub>22</sub>)-.

En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I) se representa por la Fórmula (VII-1) o la Fórmula (VII-2) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



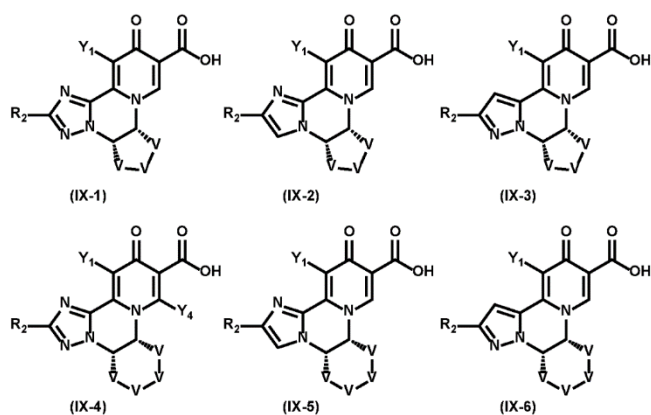
en donde Y<sub>1</sub>, Y<sub>3</sub>, Y<sub>4</sub>, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub> y V son como se definieron anteriormente. Alternativamente, dos V adyacentes juntas forman -C(R<sub>22</sub>)=C(R<sub>22</sub>)-, R<sub>22</sub> es como se definió anteriormente.

En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I) se representa por las Fórmulas (VIII-1) ~ (VIII-6), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



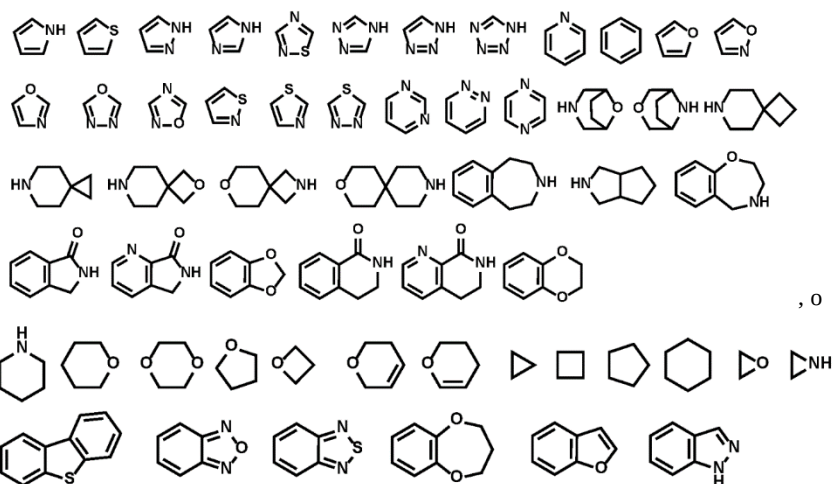
en donde  $Y_1$ ,  $Y_4$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_{11}$ , y  $V$  son como se definieron anteriormente.

En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I) se representa por una de las Fórmulas (IX-1) ~ (IX-6), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



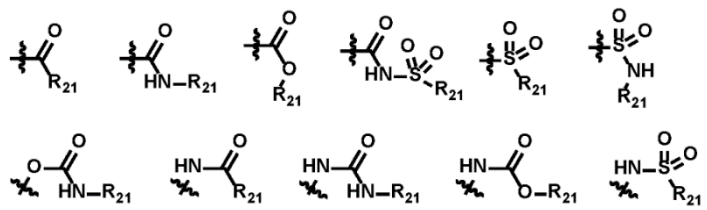
en donde  $Y_1$ ,  $R_2$ , y  $V$ , son como se definieron anteriormente. Preferentemente,  $R_2$  es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, o  $R_2$  es cicloalquilo  $C_3$ - $C_8$  opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido.

En otra modalidad, el compuesto representado por una de las fórmulas (IX-1) ~ (IX-6), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R_2$  se deriva de uno de los siguientes mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno:

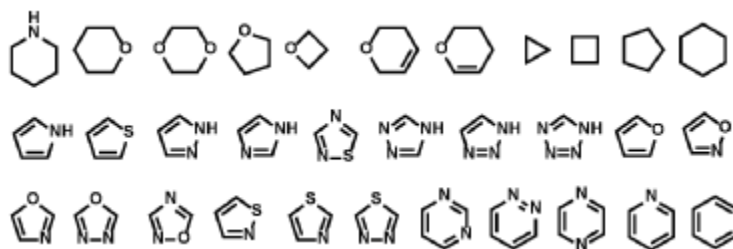


5 en donde cada uno de estos grupos está opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos seleccionados de halo, CN, -OR<sub>11</sub>, -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido y heterociclo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido.

En otra modalidad, el compuesto se representa por una de las fórmulas (IX-1) ~ (IX-6), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sub>2</sub> se selecciona independientemente de uno de los siguientes:



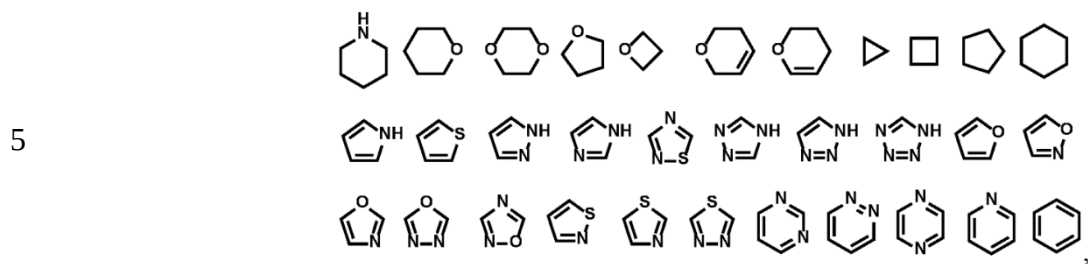
20 en donde cada R<sub>21</sub> se selecciona independientemente de -CH<sub>3</sub>, -isopropilo, -t-butilo o uno de los siguientes mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno:



25 en donde cada uno de estos grupos está opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos seleccionados de halo, CN, -OR<sub>11</sub>, -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido y heterociclo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido.

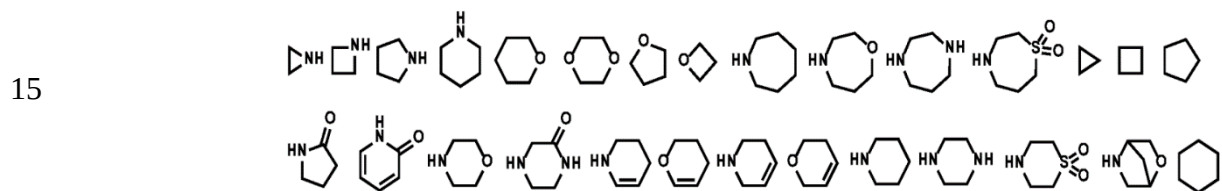
30 En otra modalidad, el compuesto se representa por la Fórmula (V-1), Fórmula (V-5), Fórmula (IX-1) o Fórmula (IX-4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sub>2</sub> se selecciona de halógeno, -CN, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -C(O) CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OH, -OR<sub>11</sub>, -NH<sub>2</sub> y -

NHR<sub>12</sub>, en donde R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> se seleccionan cada uno independientemente de uno de los siguientes mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno:



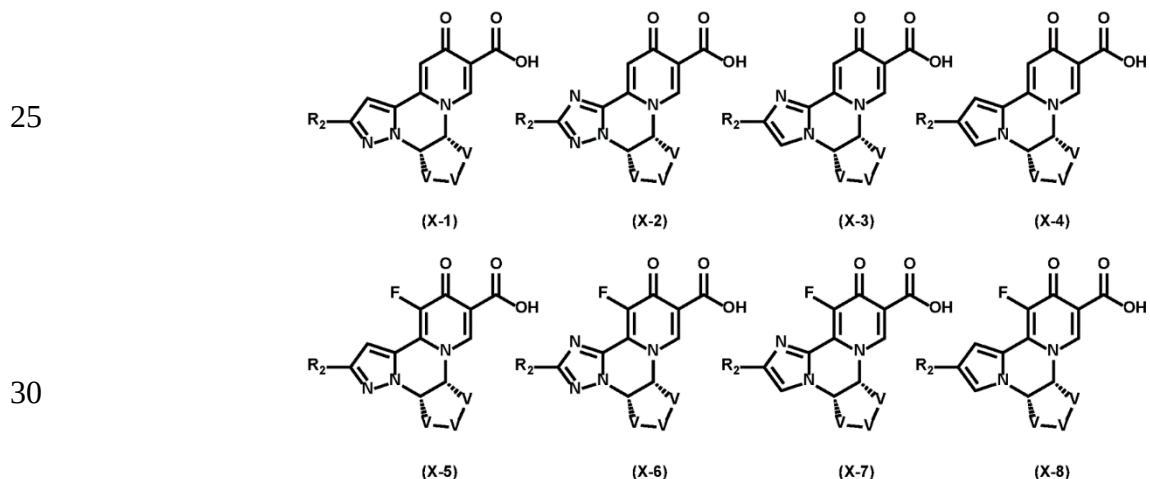
en donde cada uno de estos grupos está opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos seleccionados de halo, CN, -OR<sub>11</sub>, -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido y heterociclo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido.

En otra modalidad, el compuesto se representa por la Fórmula (V-1), la Fórmula (V-5), la Fórmula (IX-1) o la Fórmula (IX-4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sub>2</sub> se deriva de uno de los siguientes mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno:



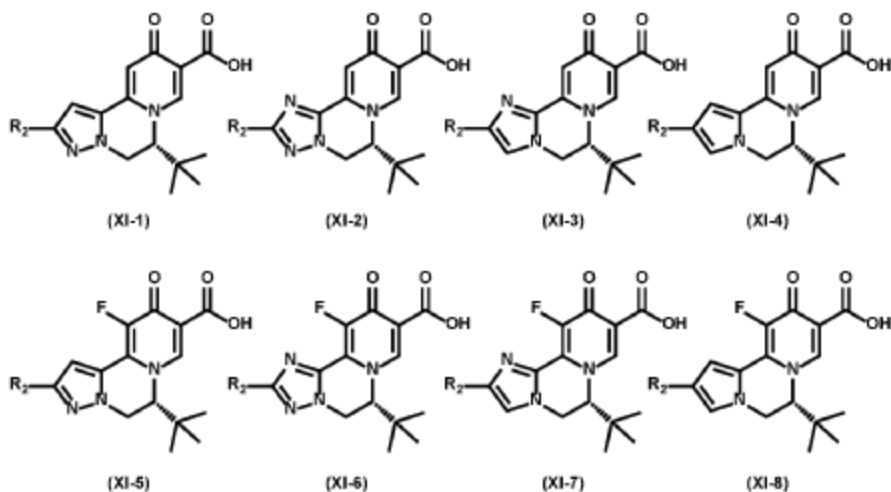
en donde cada uno de estos grupos está opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos seleccionados de halo, CN, -OR<sub>11</sub>, -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido y heterociclo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido.

En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I) se representa por una de las Fórmulas (X-1) ~ (X-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



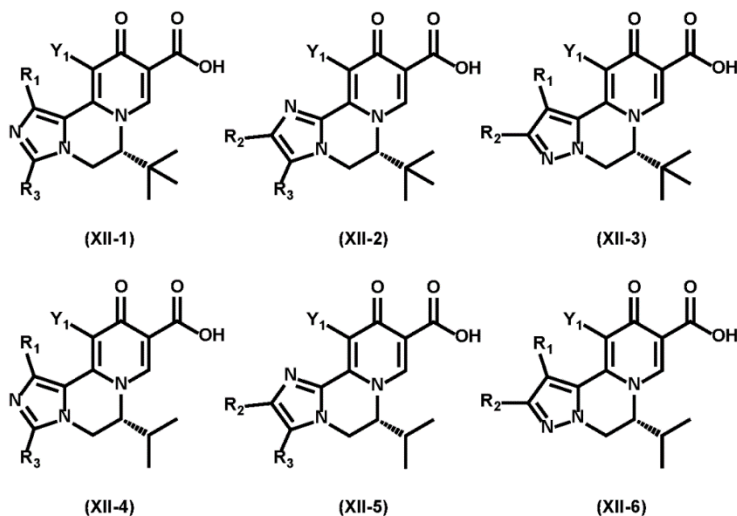
en donde R<sub>2</sub>, y V, son como se definieron anteriormente. Preferentemente, R<sub>2</sub> es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido.

En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I) se representa por una de las Fórmulas (XI-1) ~ (XI-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde R<sub>2</sub> es como se definió anteriormente. Preferentemente, R<sub>2</sub> es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido.

En otra modalidad, el compuesto de la Fórmula (I) se representa por una de las Fórmulas (XII-1) ~ (XII-6), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

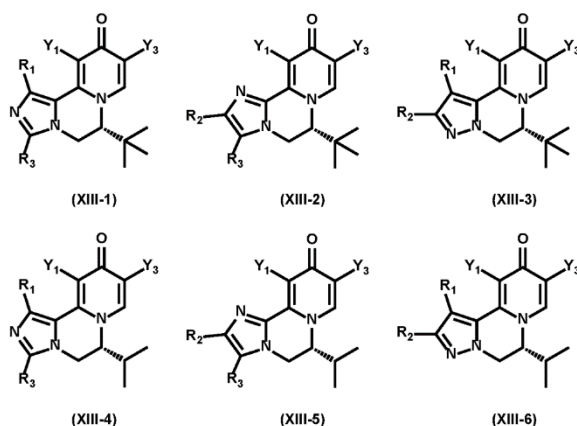


en donde Y<sub>1</sub>, R<sub>1</sub>, y R<sub>2</sub>, y R<sub>3</sub> son como se definieron anteriormente. Preferentemente, Y<sub>1</sub> es H o F; R<sub>2</sub>, y R<sub>3</sub> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido,

heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido. Con mayor preferencia, Y<sub>1</sub> es H; y R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, y R<sub>3</sub> se seleccionan cada uno independientemente de arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

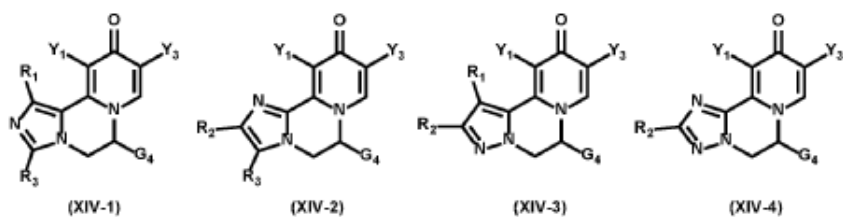
- 5 En otra modalidad, el compuesto de la Fórmula (I) se representa por una de Fórmulas (XIII-1) ~ (XIII-6), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

10



- 15 en donde Y<sub>1</sub>, Y<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, y R<sub>3</sub> son como se definieron anteriormente. Preferentemente, Y<sub>1</sub> es H o F; Y<sub>3</sub> es -COOH o triazolilo; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido. Con mayor preferencia, Y<sub>1</sub> es H; Y<sub>3</sub> es -COOH; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan cada uno independientemente de arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido.
- 20

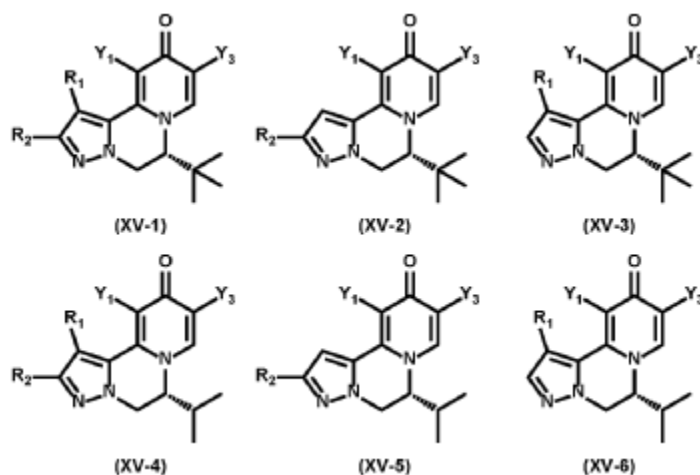
- En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I) se representa por una de las Fórmulas (XIV-1) ~ (XIV-4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:
- 25



- 30 en donde Y<sub>1</sub>, Y<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, y R<sub>3</sub> y G<sub>4</sub> son como se definieron anteriormente. Preferentemente, Y<sub>1</sub> es H o F; Y<sub>3</sub> es -COOH o triazolilo; G<sub>4</sub> es t-butilo o isopropilo; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo

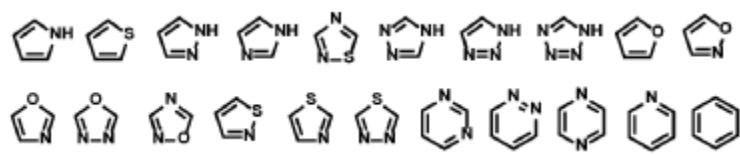
opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido. Con mayor preferencia, Y<sub>1</sub> es H; Y<sub>3</sub> es -COOH o triazolilo; G<sub>4</sub> es t-butilo o isopropilo; y R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan cada uno independientemente de arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido.

En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I) se representa por una de las Fórmulas (XV-1) ~ (XV-6), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



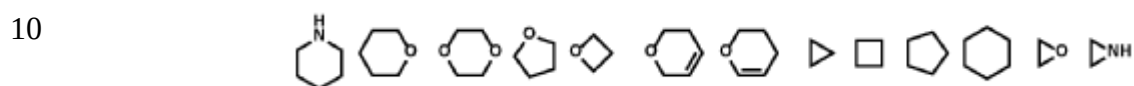
en donde Y<sub>1</sub>, Y<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>, y R<sub>2</sub>, son como se definieron anteriormente. Preferentemente, Y<sub>1</sub> es H o F; Y<sub>3</sub> es -COOH o triazolilo; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> se seleccionan cada uno independientemente de arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido. Con mayor preferencia, Y<sub>1</sub> es H; Y<sub>3</sub> es -COOH o triazolilo; y R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> se seleccionan cada uno independientemente de arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido.

En otra modalidad, el compuesto se representa por la Fórmula (XII-1) ~ Fórmula (XII-6) o la Fórmula (XIII-1) ~ Fórmula (XIII-6) o la Fórmula (XIV-1) ~ Fórmula (XIV- 4), o la Fórmula (XV-1) ~ Fórmula (XV-6), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan cada uno independientemente de uno de los siguientes mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno:



en donde cada uno de estos grupos está opcionalmente sustituido.

- 5 En otra modalidad, el compuesto se representa por la Fórmula (XII-1) ~ Fórmula (XII-6) o la Fórmula (XIII-1) ~ Fórmula (XIII-6) o la Fórmula (XIV-1) ~ Fórmula (XIV- 4), o la Fórmula (XV-1) ~ Fórmula (XV-6), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  se seleccionan cada uno independientemente de uno de los siguientes mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno:



en donde cada uno de estos grupos está opcionalmente sustituido.

- En otra modalidad, el compuesto de la invención se representa por la Fórmula (XII-1) ~ Fórmula (XII-6) o Fórmula (XIII-1) ~ Fórmula (XIII-6) o Fórmula (XIV-1) ~ (XIV-4), o la Fórmula (XV-1) ~ Fórmula (XV-6), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde al menos uno de  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  se selecciona independientemente de los grupos de la tabla más abajo.
- 15

| Entrada | $R_1$ , $R_2$ o $R_3$ | Entrada | $R_1$ , $R_2$ o $R_3$ |
|---------|-----------------------|---------|-----------------------|
| 1       |                       | 2       |                       |
| 3       |                       | 4       |                       |
| 5       |                       | 6       |                       |
| 7       |                       | 8       |                       |
| 9       |                       | 10      |                       |
| 11      |                       | 12      |                       |
| 13      |                       | 14      |                       |
| 15      |                       | 16      |                       |
| 17      |                       | 18      |                       |

5

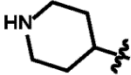
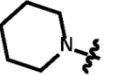
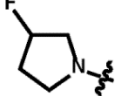
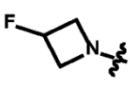
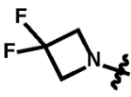
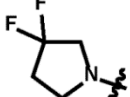
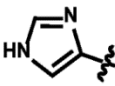
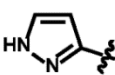
10

15

20

25

30

|    |                                                                                     |    |                                                                                       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 19 |    | 20 |    |
| 21 |    | 22 |    |
| 23 |    | 24 |    |
| 25 |    | 26 |    |
| 27 |    | 28 |    |
| 29 |    | 30 |    |
| 31 |    | 32 |    |
| 33 |    | 34 |    |
| 35 |  | 36 |  |
| 37 |  | 38 |  |
| 39 |  | 40 |  |
| 41 |  | 42 |  |
| 43 |  | 44 |  |
| 45 |  | 46 |  |
| 47 |  | 48 |  |
| 49 |  | 50 |  |
| 51 |  | 52 |  |

5

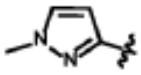
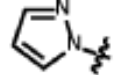
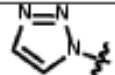
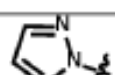
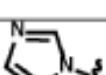
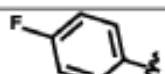
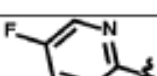
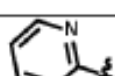
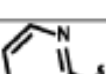
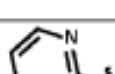
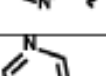
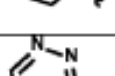
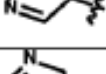
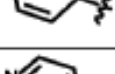
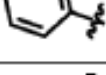
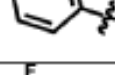
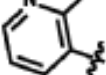
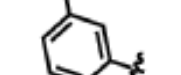
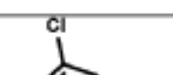
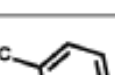
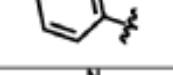
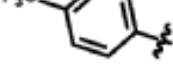
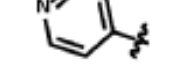
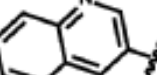
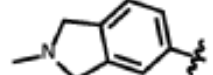
10

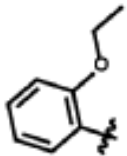
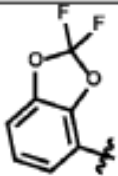
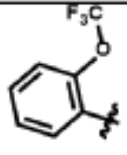
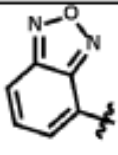
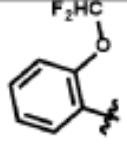
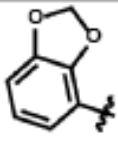
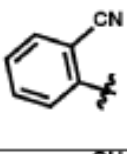
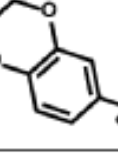
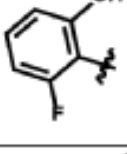
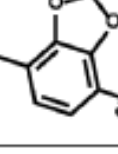
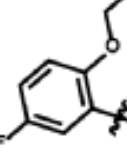
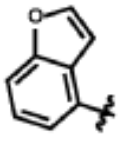
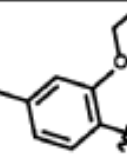
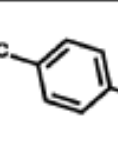
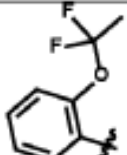
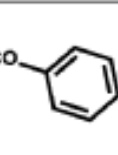
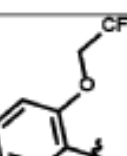
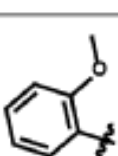
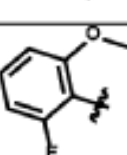
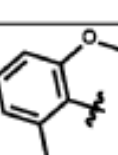
15

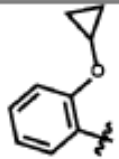
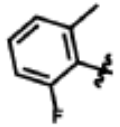
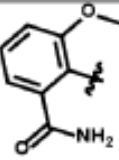
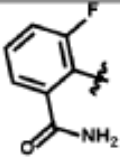
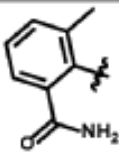
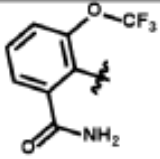
20

25

30

|    |                                                                                     |    |                                                                                       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 53 |    | 54 |    |
| 55 |    | 56 |    |
| 57 |    | 58 |    |
| 59 |    | 60 |    |
| 61 |    | 62 |    |
| 63 |    | 64 |    |
| 65 |    | 66 |    |
| 67 |    | 68 |    |
| 69 |   | 70 |   |
| 71 |  | 72 |  |
| 73 |  | 74 |  |
| 75 |  | 76 |  |
| 77 |  | 78 |  |
| 79 |  | 80 |  |
| 81 |  | 82 |  |

|     |                                                                                     |     |                                                                                       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 83  |    | 84  |    |
| 85  |    | 86  |    |
| 87  |    | 88  |    |
| 89  |    | 90  |    |
| 91  |   | 92  |   |
| 93  |  | 94  |  |
| 95  |  | 96  |  |
| 97  |  | 98  |  |
| 99  |  | 100 |  |
| 101 |  | 102 |  |

|     |                                                                                   |     |                                                                                     |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 103 |  | 104 |  |
| 105 |  | 106 |  |
| 107 |  | 108 |  |
| 109 |  | 110 |  |

Los compuestos representativos de la invención incluyen, pero no se limitan a, compuestos de acuerdo con la Fórmula (X-1), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde  $R_2$  y



se definen para cada compuesto en la Tabla 1.

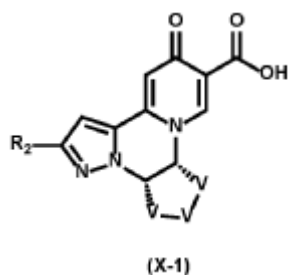
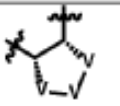
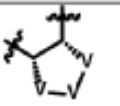
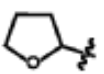
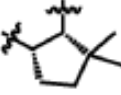
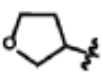
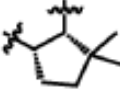
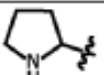
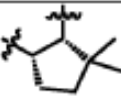
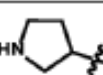
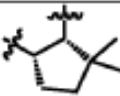
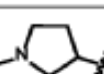
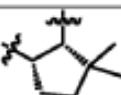
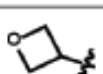
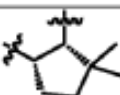


Tabla 1

| Compuesto | $R_2$                                                                               |  | Compuesto | $R_2$                                                                                 |  |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-1       |  |  | 1-2       |  |  |
| 1-3       |  |  | 1-4       |  |  |
| 1-5       |  |  | 1-6       |  |  |

5

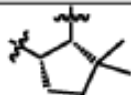
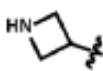
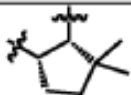
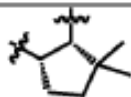
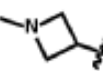
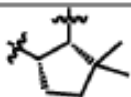
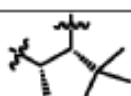
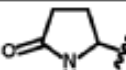
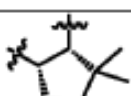
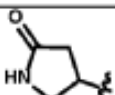
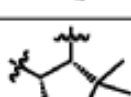
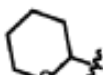
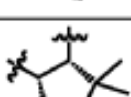
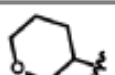
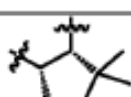
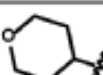
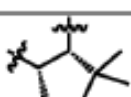
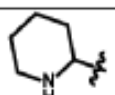
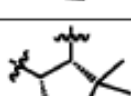
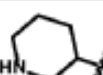
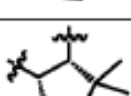
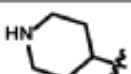
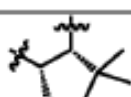
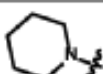
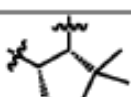
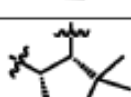
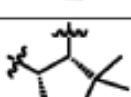
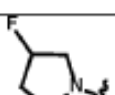
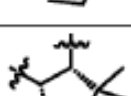
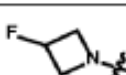
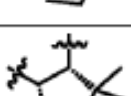
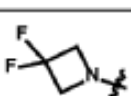
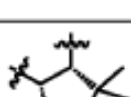
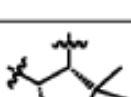
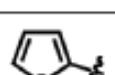
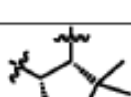
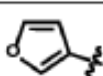
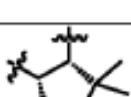
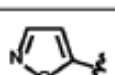
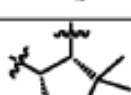
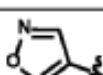
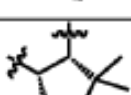
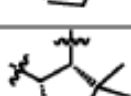
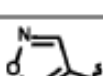
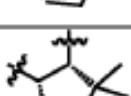
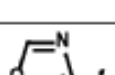
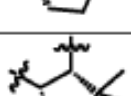
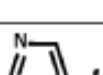
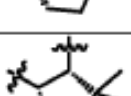
10

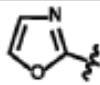
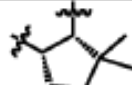
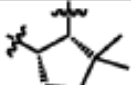
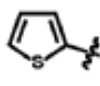
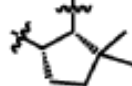
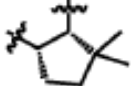
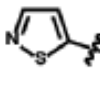
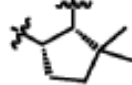
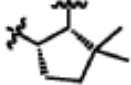
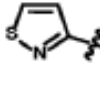
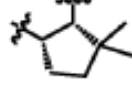
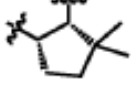
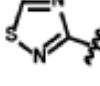
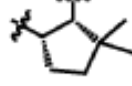
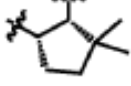
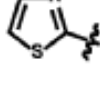
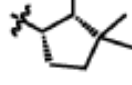
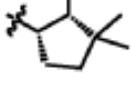
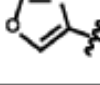
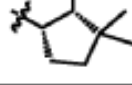
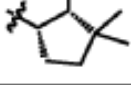
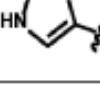
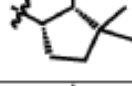
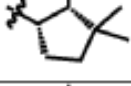
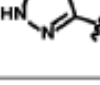
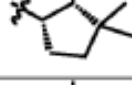
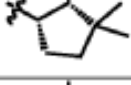
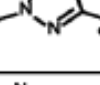
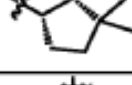
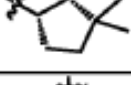
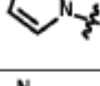
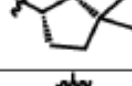
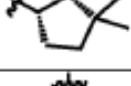
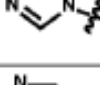
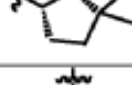
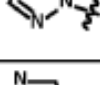
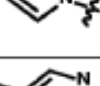
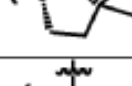
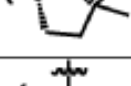
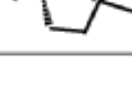
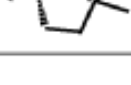
15

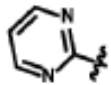
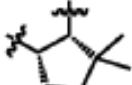
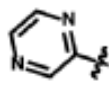
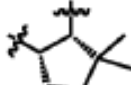
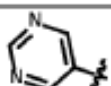
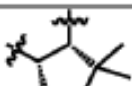
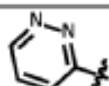
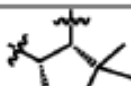
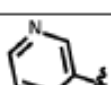
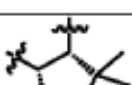
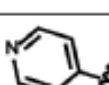
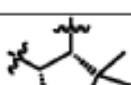
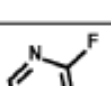
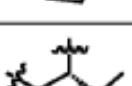
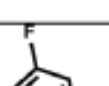
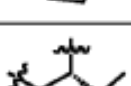
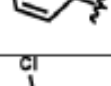
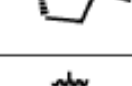
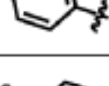
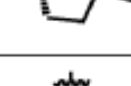
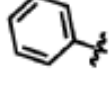
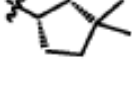
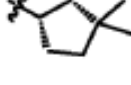
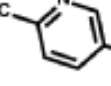
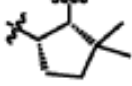
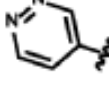
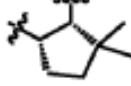
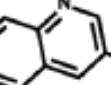
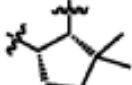
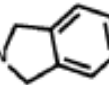
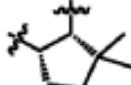
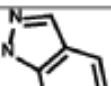
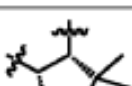
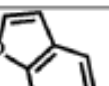
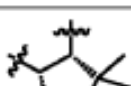
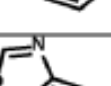
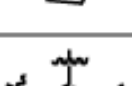
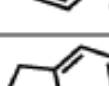
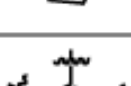
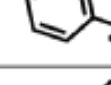
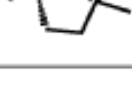
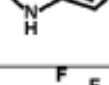
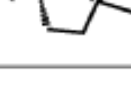
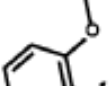
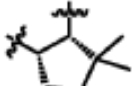
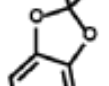
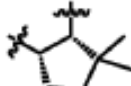
20

25

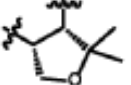
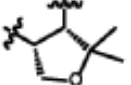
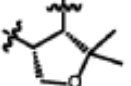
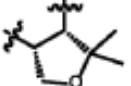
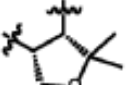
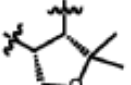
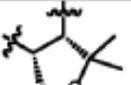
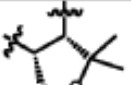
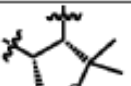
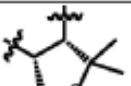
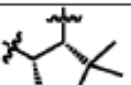
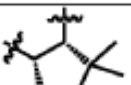
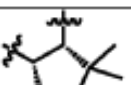
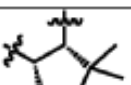
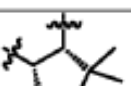
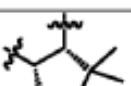
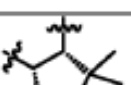
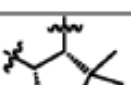
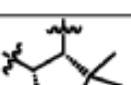
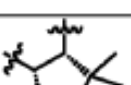
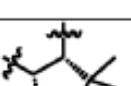
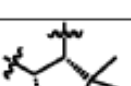
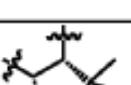
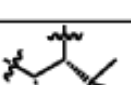
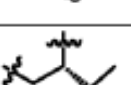
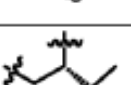
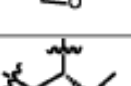
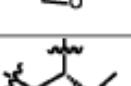
30

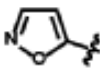
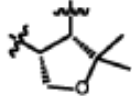
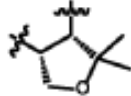
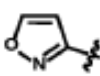
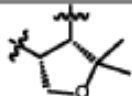
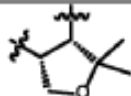
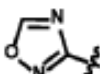
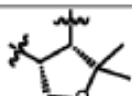
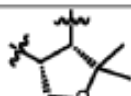
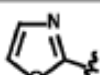
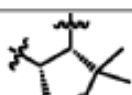
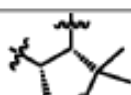
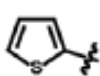
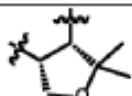
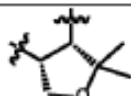
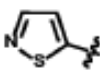
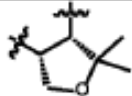
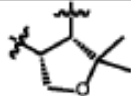
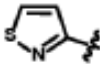
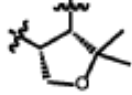
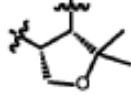
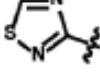
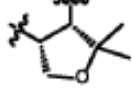
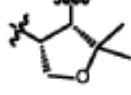
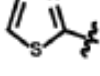
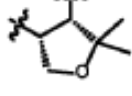
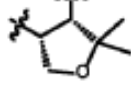
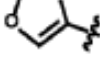
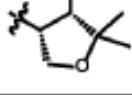
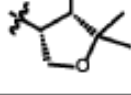
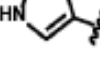
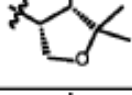
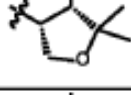
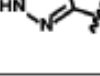
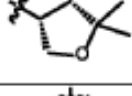
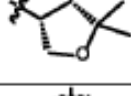
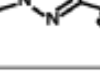
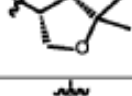
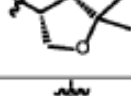
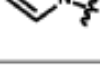
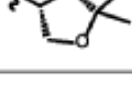
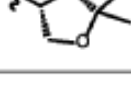
|      |                                                                                     |                                                                                     |      |                                                                                       |                                                                                       |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-7  |    |    | 1-8  |    |    |
| 1-9  |    |    | 1-10 |    |    |
| 1-11 |    |    | 1-12 |    |    |
| 1-13 |    |    | 1-14 |    |    |
| 1-15 |    |    | 1-16 |    |    |
| 1-17 |    |    | 1-18 |    |    |
| 1-19 |    |    | 1-20 |    |    |
| 1-21 |   |   | 1-22 |   |   |
| 1-23 |  |  | 1-24 |  |  |
| 1-25 |  |  | 1-26 |  |  |
| 1-27 |  |  | 1-28 |  |  |
| 1-29 |  |  | 1-30 |  |  |
| 1-31 |  |  | 1-32 |  |  |
| 1-33 |  |  | 1-34 |  |  |

|      |                                                                                     |                                                                                     |      |                                                                                       |                                                                                       |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-35 |    |    | 1-36 |    |    |
| 1-37 |    |    | 1-38 |    |    |
| 1-39 |    |    | 1-40 |    |    |
| 1-41 |    |    | 1-42 |    |    |
| 1-43 |    |    | 1-44 |    |    |
| 1-45 |    |    | 1-46 |    |    |
| 1-47 |    |    | 1-48 |    |    |
| 1-49 |  |  | 1-50 |  |  |
| 1-51 |  |  | 1-52 |  |  |
| 1-53 |  |  | 1-54 |  |  |
| 1-55 |  |  | 1-56 |  |  |
| 1-57 |  |  | 1-58 |  |  |
| 1-59 |  |  | 1-60 |  |  |
| 1-61 |  |  | 1-62 |  |  |
| 1-63 |  |  | 1-64 |  |  |

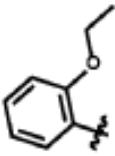
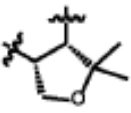
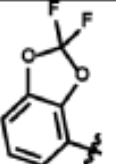
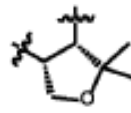
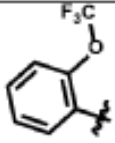
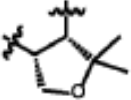
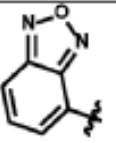
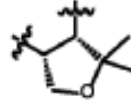
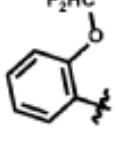
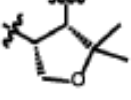
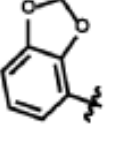
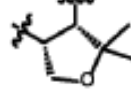
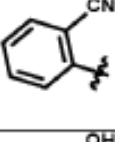
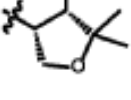
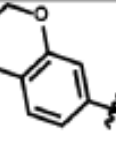
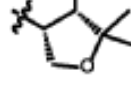
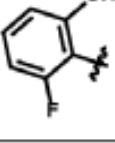
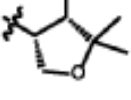
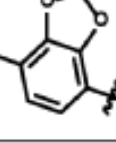
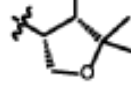
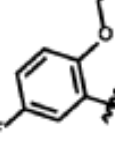
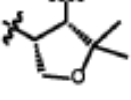
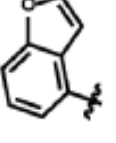
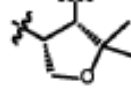
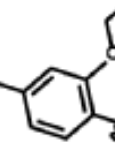
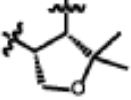
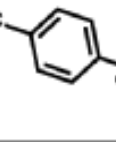
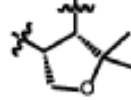
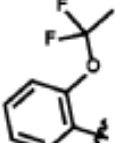
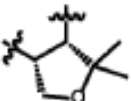
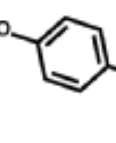
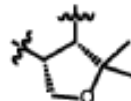
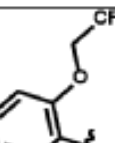
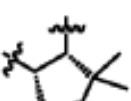
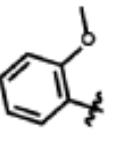
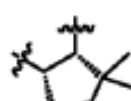
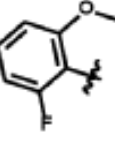
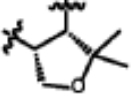
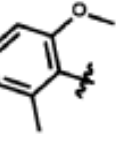
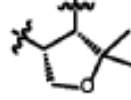
|      |                                                                                     |                                                                                     |      |                                                                                       |                                                                                       |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-65 |    |    | 1-66 |    |    |
| 1-67 |    |    | 1-68 |    |    |
| 1-69 |    |    | 1-70 |    |    |
| 1-71 |    |    | 1-72 |    |    |
| 1-73 |    |    | 1-74 |    |    |
| 1-75 |    |    | 1-76 |    |    |
| 1-77 |    |    | 1-78 |    |    |
| 1-79 |   |   | 1-80 |   |   |
| 1-81 |  |  | 1-82 |  |  |
| 1-83 |  |  | 1-84 |  |  |
| 1-85 |  |  | 1-86 |  |  |
| 1-87 |  |  | 1-88 |  |  |

|       |  |  |       |  |  |
|-------|--|--|-------|--|--|
| 1-89  |  |  | 1-90  |  |  |
| 1-91  |  |  | 1-92  |  |  |
| 1-93  |  |  | 1-94  |  |  |
| 1-95  |  |  | 1-96  |  |  |
| 1-97  |  |  | 1-98  |  |  |
| 1-99  |  |  | 1-100 |  |  |
| 1-101 |  |  | 1-102 |  |  |
| 1-103 |  |  | 1-104 |  |  |
| 1-105 |  |  | 1-106 |  |  |
| 1-107 |  |  | 1-108 |  |  |

|       |                                                                                     |                                                                                     |       |                                                                                       |                                                                                       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-109 |    |    | 1-110 |    |    |
| 1-111 |    |    | 1-112 |    |    |
| 1-113 |    |    | 1-114 |    |    |
| 1-115 |    |    | 1-116 |    |    |
| 1-117 |    |    | 1-118 |    |    |
| 1-119 |    |    | 1-120 |    |    |
| 1-121 |    |    | 1-122 |    |    |
| 1-123 |  |  | 1-124 |  |  |
| 1-125 |  |  | 1-126 |  |  |
| 1-127 |  |  | 1-128 |  |  |
| 1-129 |  |  | 1-130 |  |  |
| 1-131 |  |  | 1-132 |  |  |
| 1-133 |  |  | 1-134 |  |  |
| 1-135 |  |  | 1-136 |  |  |

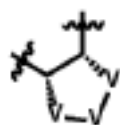
|       |                                                                                     |                                                                                     |       |                                                                                       |                                                                                       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-137 |    |    | 1-138 |    |    |
| 1-139 |    |    | 1-140 |    |    |
| 1-141 |    |    | 1-142 |    |    |
| 1-143 |    |    | 1-144 |    |    |
| 1-145 |    |    | 1-146 |    |    |
| 1-147 |    |    | 1-148 |    |    |
| 1-149 |   |   | 1-150 |   |   |
| 1-151 |  |  | 1-152 |  |  |
| 1-153 |  |  | 1-154 |  |  |
| 1-155 |  |  | 1-156 |  |  |
| 1-157 |  |  | 1-158 |  |  |
| 1-159 |  |  | 1-160 |  |  |
| 1-161 |  |  | 1-162 |  |  |
| 1-163 |  |  | 1-164 |  |  |

|       |  |  |       |  |  |
|-------|--|--|-------|--|--|
| 1-165 |  |  | 1-166 |  |  |
| 1-167 |  |  | 1-168 |  |  |
| 1-169 |  |  | 1-170 |  |  |
| 1-171 |  |  | 1-172 |  |  |
| 1-173 |  |  | 1-174 |  |  |
| 1-175 |  |  | 1-176 |  |  |
| 1-177 |  |  | 1-178 |  |  |
| 1-179 |  |  | 1-180 |  |  |
| 1-181 |  |  | 1-182 |  |  |
| 1-183 |  |  | 1-184 |  |  |
| 1-185 |  |  | 1-186 |  |  |
| 1-187 |  |  | 1-188 |  |  |
| 1-189 |  |  | 1-190 |  |  |

|       |                                                                                     |                                                                                     |       |                                                                                       |                                                                                       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-191 |    |    | 1-192 |    |    |
| 1-193 |    |    | 1-194 |    |    |
| 1-195 |    |    | 1-196 |    |    |
| 1-197 |    |    | 1-198 |    |    |
| 1-199 |   |    | 1-200 |   |    |
| 1-201 |  |  | 1-202 |  |  |
| 1-203 |  |  | 1-204 |  |  |
| 1-205 |  |  | 1-206 |  |  |
| 1-207 |  |  | 1-208 |  |  |
| 1-209 |  |  | 1-210 |  |  |

|       |  |  |       |  |  |
|-------|--|--|-------|--|--|
| 1-211 |  |  | 1-212 |  |  |
| 1-213 |  |  | 1-214 |  |  |
| 1-215 |  |  | 1-216 |  |  |
| 1-217 |  |  | 1-218 |  |  |
| 1-219 |  |  | 1-220 |  |  |

Los compuestos representativos de la invención incluyen, pero no se limitan a, compuestos de acuerdo con la Fórmula (X-2), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde R<sub>2</sub> y



se definen para cada compuesto en la Tabla 2.

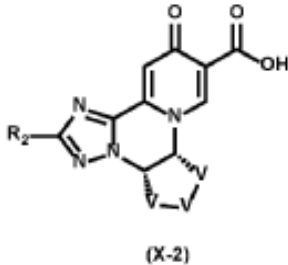
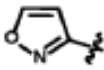
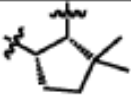
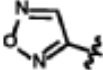
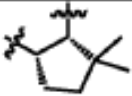
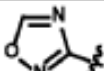
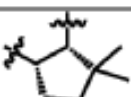
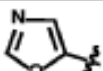
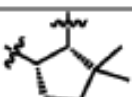
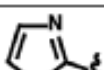
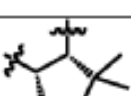
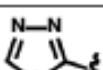
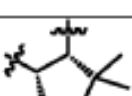
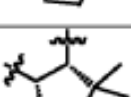
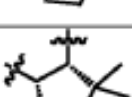
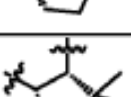
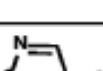
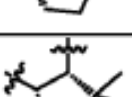
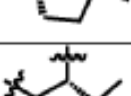
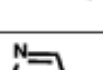
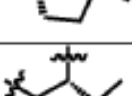
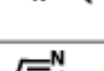
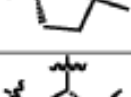
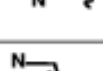
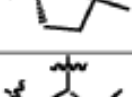
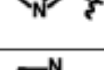
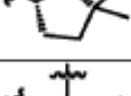
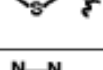
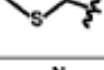
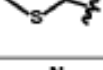
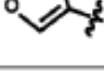
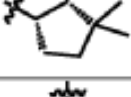
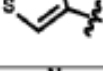
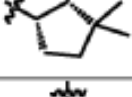
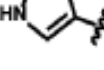
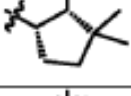
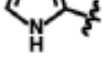
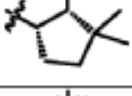
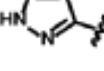
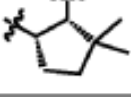
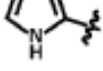
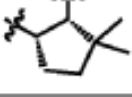
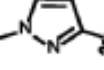
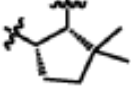
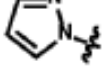
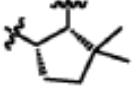
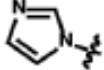
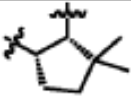
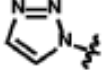
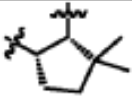
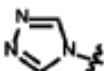
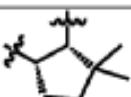
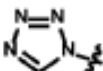
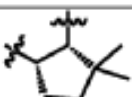


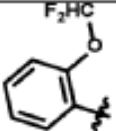
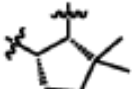
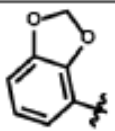
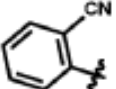
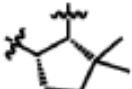
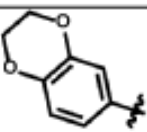
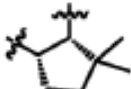
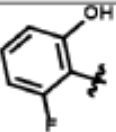
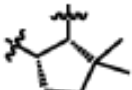
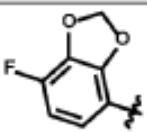
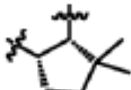
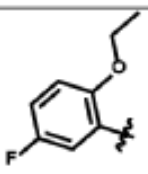
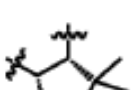
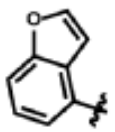
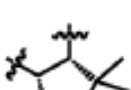
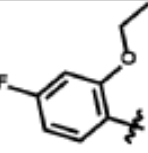
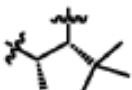
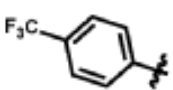
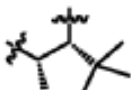
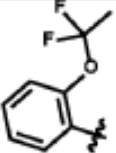
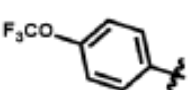
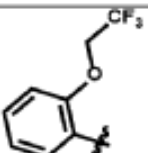
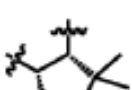
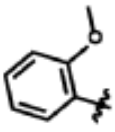
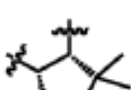
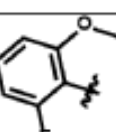
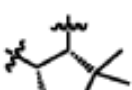
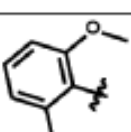
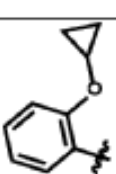
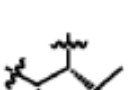
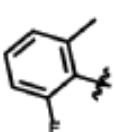
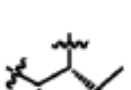
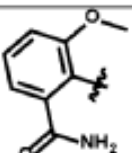
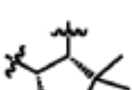
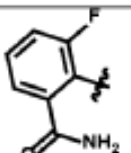
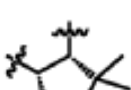
Tabla 2

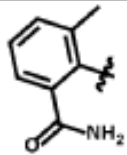
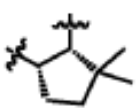
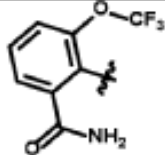
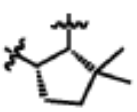
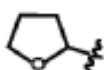
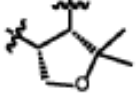
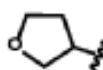
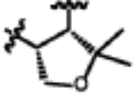
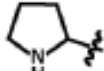
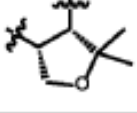
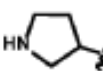
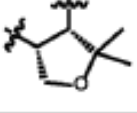
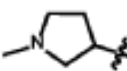
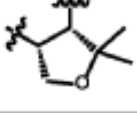
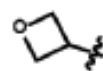
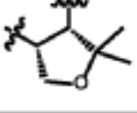
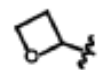
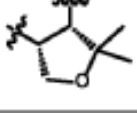
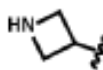
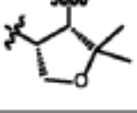
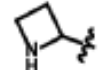
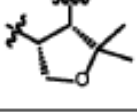
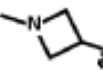
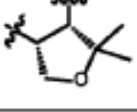
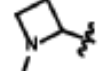
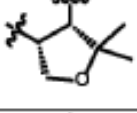
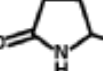
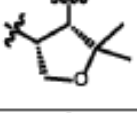
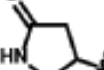
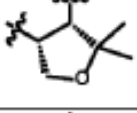
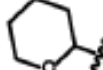
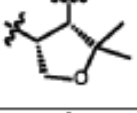
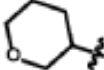
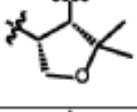
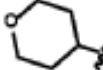
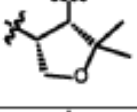
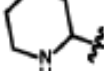
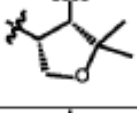
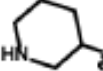
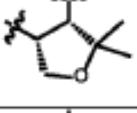
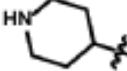
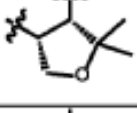
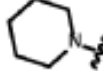
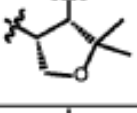
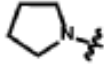
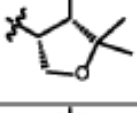
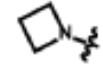
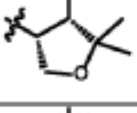
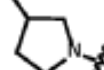
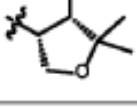
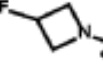
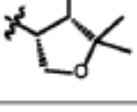
| Compuesto | R <sub>2</sub> |  | Compuesto | R <sub>2</sub> |  |
|-----------|----------------|--|-----------|----------------|--|
| 2-1       |                |  | 2-2       |                |  |

|      |  |  |      |  |  |
|------|--|--|------|--|--|
| 2-3  |  |  | 2-4  |  |  |
| 2-5  |  |  | 2-6  |  |  |
| 2-7  |  |  | 2-8  |  |  |
| 2-9  |  |  | 2-10 |  |  |
| 2-11 |  |  | 2-12 |  |  |
| 2-13 |  |  | 2-14 |  |  |
| 2-15 |  |  | 2-16 |  |  |
| 2-17 |  |  | 2-18 |  |  |
| 2-19 |  |  | 2-20 |  |  |
| 2-21 |  |  | 2-22 |  |  |
| 2-23 |  |  | 2-24 |  |  |
| 2-25 |  |  | 2-26 |  |  |
| 2-27 |  |  | 2-28 |  |  |
| 2-29 |  |  | 2-30 |  |  |

|      |                                                                                     |                                                                                     |      |                                                                                       |                                                                                       |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 2-31 |    |    | 2-32 |    |    |
| 2-33 |    |    | 2-34 |    |    |
| 2-35 |    |    | 2-36 |    |    |
| 2-37 |    |    | 2-38 |    |    |
| 2-39 |    |    | 2-40 |    |    |
| 2-41 |    |    | 2-42 |    |    |
| 2-43 |    |    | 2-44 |    |    |
| 2-45 |   |   | 2-46 |   |   |
| 2-47 |  |  | 2-48 |  |  |
| 2-49 |  |  | 2-50 |  |  |
| 2-51 |  |  | 2-52 |  |  |
| 2-53 |  |  | 2-54 |  |  |
| 2-55 |  |  | 2-56 |  |  |
| 2-57 |  |  | 2-58 |  |  |
| 2-59 |  |  | 2-60 |  |  |

|      |  |  |      |  |  |
|------|--|--|------|--|--|
| 2-61 |  |  | 2-62 |  |  |
| 2-63 |  |  | 2-64 |  |  |
| 2-65 |  |  | 2-66 |  |  |
| 2-67 |  |  | 2-68 |  |  |
| 2-69 |  |  | 2-70 |  |  |
| 2-71 |  |  | 2-72 |  |  |
| 2-73 |  |  | 2-74 |  |  |
| 2-75 |  |  | 2-76 |  |  |
| 2-77 |  |  | 2-78 |  |  |
| 2-79 |  |  | 2-80 |  |  |
| 2-81 |  |  | 2-82 |  |  |
| 2-83 |  |  | 2-84 |  |  |
| 2-85 |  |  | 2-86 |  |  |

|       |                                                                                     |                                                                                     |       |                                                                                       |                                                                                       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 2-87  |    |    | 2-88  |    |    |
| 2-89  |    |    | 2-90  |    |    |
| 2-91  |    |    | 2-92  |    |    |
| 2-93  |    |    | 2-94  |    |    |
| 2-95  |    |    | 2-96  |    |    |
| 2-97  |   |  | 2-98  |  |  |
| 2-99  |  |  | 2-100 |  |  |
| 2-101 |  |  | 2-102 |  |  |
| 2-103 |  |  | 2-104 |  |  |
| 2-105 |  |  | 2-106 |  |  |

|       |                                                                                     |                                                                                     |       |                                                                                       |                                                                                       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 2-107 |    |    | 2-108 |    |    |
| 2-109 |    |    | 2-110 |    |    |
| 2-111 |    |    | 2-112 |    |    |
| 2-113 |    |    | 2-114 |    |    |
| 2-115 |    |    | 2-116 |    |    |
| 2-117 |    |   | 2-118 |    |   |
| 2-119 |  |  | 2-120 |  |  |
| 2-121 |  |  | 2-122 |  |  |
| 2-123 |  |  | 2-124 |  |  |
| 2-125 |  |  | 2-126 |  |  |
| 2-127 |  |  | 2-128 |  |  |
| 2-129 |  |  | 2-130 |  |  |
| 2-131 |  |  | 2-132 |  |  |

5

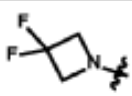
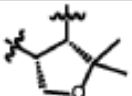
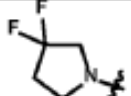
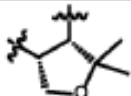
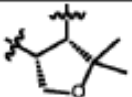
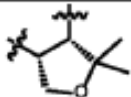
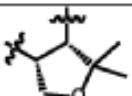
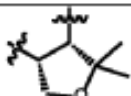
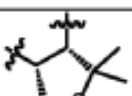
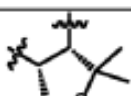
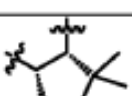
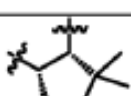
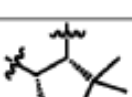
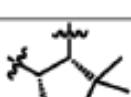
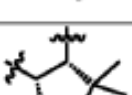
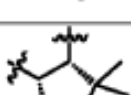
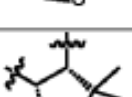
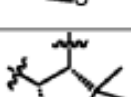
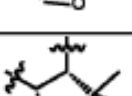
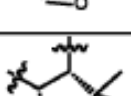
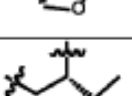
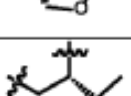
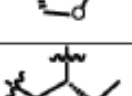
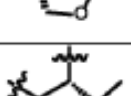
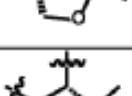
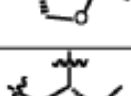
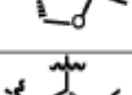
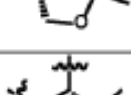
10

15

20

25

30

|       |                                                                                     |                                                                                     |       |                                                                                       |                                                                                       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 2-133 |    |    | 2-134 |    |    |
| 2-135 |    |    | 2-136 |    |    |
| 2-137 |    |    | 2-138 |    |    |
| 2-139 |    |    | 2-140 |    |    |
| 2-141 |    |    | 2-142 |    |    |
| 2-143 |    |    | 2-144 |    |    |
| 2-145 |    |    | 2-146 |    |    |
| 2-147 |  |  | 2-148 |  |  |
| 2-149 |  |  | 2-150 |  |  |
| 2-151 |  |  | 2-152 |  |  |
| 2-153 |  |  | 2-154 |  |  |
| 2-155 |  |  | 2-156 |  |  |
| 2-157 |  |  | 2-158 |  |  |
| 2-159 |  |  | 2-160 |  |  |

|       |  |  |       |  |  |
|-------|--|--|-------|--|--|
| 2-161 |  |  | 2-162 |  |  |
| 2-163 |  |  | 2-164 |  |  |
| 2-165 |  |  | 2-166 |  |  |
| 2-167 |  |  | 2-168 |  |  |
| 2-169 |  |  | 2-170 |  |  |
| 2-171 |  |  | 2-172 |  |  |
| 2-173 |  |  | 2-174 |  |  |
| 2-175 |  |  | 2-176 |  |  |
| 2-177 |  |  | 2-178 |  |  |
| 2-179 |  |  | 2-180 |  |  |
| 2-181 |  |  | 2-182 |  |  |
| 2-183 |  |  | 2-184 |  |  |
| 2-185 |  |  | 2-186 |  |  |

|       |  |  |       |  |  |
|-------|--|--|-------|--|--|
| 2-187 |  |  | 2-188 |  |  |
| 2-189 |  |  | 2-190 |  |  |
| 2-191 |  |  | 2-192 |  |  |
| 2-193 |  |  | 2-194 |  |  |
| 2-195 |  |  | 2-196 |  |  |
| 2-197 |  |  | 2-198 |  |  |
| 2-199 |  |  | 2-200 |  |  |
| 2-201 |  |  | 2-202 |  |  |
| 2-203 |  |  | 2-204 |  |  |
| 2-205 |  |  | 2-206 |  |  |

|       |  |  |       |  |  |
|-------|--|--|-------|--|--|
| 2-207 |  |  | 2-208 |  |  |
| 2-209 |  |  | 2-210 |  |  |
| 2-211 |  |  | 2-212 |  |  |
| 2-213 |  |  | 2-214 |  |  |
| 2-215 |  |  | 2-216 |  |  |
| 2-217 |  |  | 2-218 |  |  |
| 2-219 |  |  | 2-220 |  |  |

Los compuestos representativos de la invención incluyen, pero no se limitan a, compuestos de acuerdo con la Fórmula (X-3), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde R<sub>2</sub> y



se definen para cada compuesto en la Tabla 3.

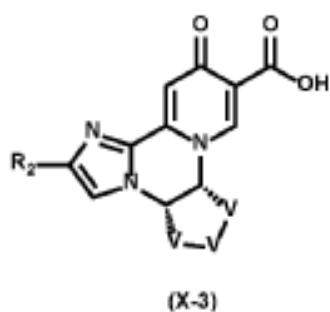
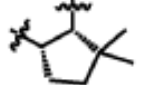
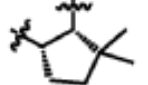
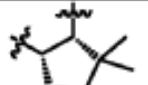
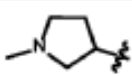
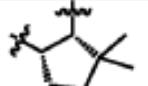
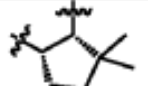
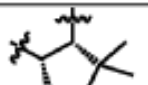
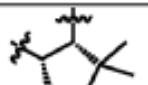
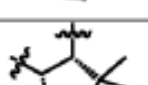
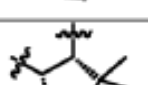
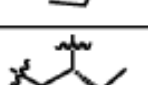
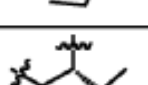
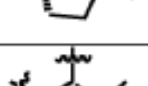
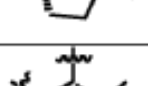
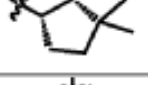
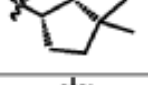
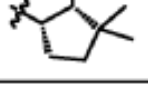
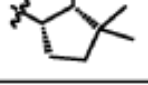
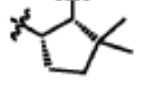
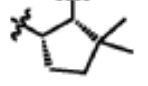
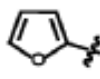
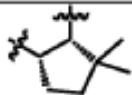
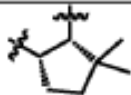
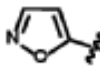
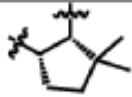
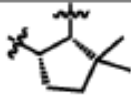
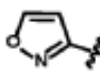
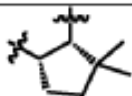
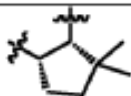
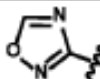
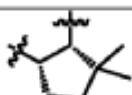
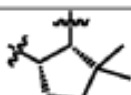
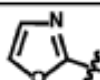
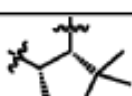
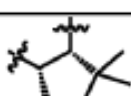
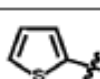
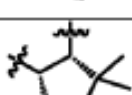
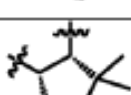
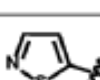
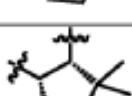
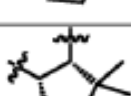
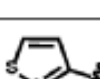
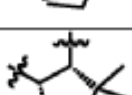
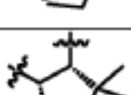
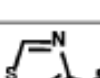
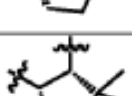
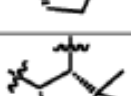
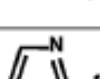
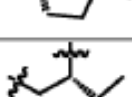
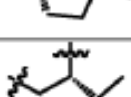
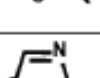
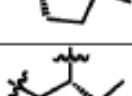
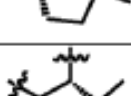
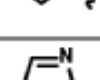
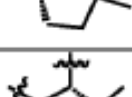
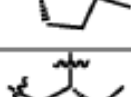
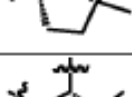
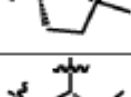
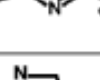
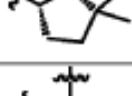
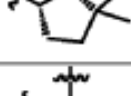


Tabla 3

| Compuesto | R <sub>2</sub>                                                                      |    | Compuesto | R <sub>2</sub>                                                                        |    |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 3-1       |    |    | 3-2       |    |    |
| 3-3       |    |    | 3-4       |    |    |
| 3-5       |    |    | 3-6       |    |    |
| 3-7       |    |    | 3-8       |    |    |
| 3-9       |    |    | 3-10      |    |    |
| 3-11      |   |   | 3-12      |   |   |
| 3-13      |  |  | 3-14      |  |  |
| 3-15      |  |  | 3-16      |  |  |
| 3-17      |  |  | 3-18      |  |  |
| 3-19      |  |  | 3-20      |  |  |
| 3-21      |  |  | 3-22      |  |  |
| 3-23      |  |  | 3-24      |  |  |
| 3-25      |  |  | 3-26      |  |  |

|      |                                                                                     |                                                                                     |      |                                                                                       |                                                                                       |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 3-27 |    |    | 3-28 |    |    |
| 3-29 |    |    | 3-30 |    |    |
| 3-31 |    |    | 3-32 |    |    |
| 3-33 |    |    | 3-34 |    |    |
| 3-35 |    |    | 3-36 |    |    |
| 3-37 |    |    | 3-38 |    |    |
| 3-39 |    |    | 3-40 |    |    |
| 3-41 |   |   | 3-42 |   |   |
| 3-43 |  |  | 3-44 |  |  |
| 3-45 |  |  | 3-46 |  |  |
| 3-47 |  |  | 3-48 |  |  |
| 3-49 |  |  | 3-50 |  |  |
| 3-51 |  |  | 3-52 |  |  |
| 3-53 |  |  | 3-54 |  |  |
| 3-55 |  |  | 3-56 |  |  |

5

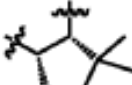
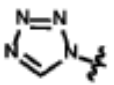
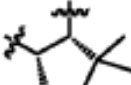
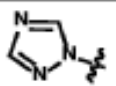
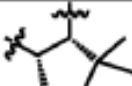
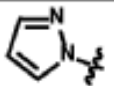
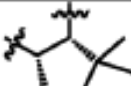
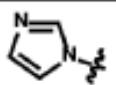
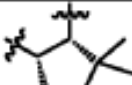
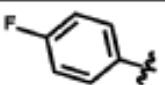
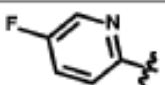
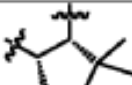
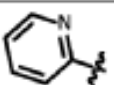
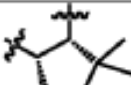
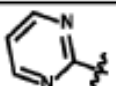
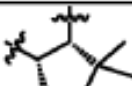
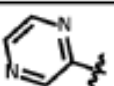
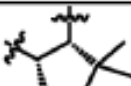
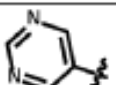
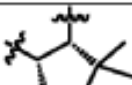
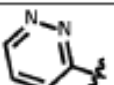
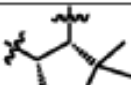
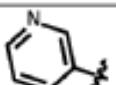
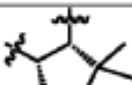
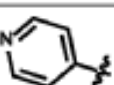
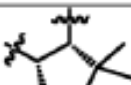
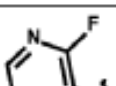
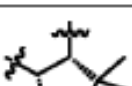
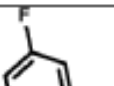
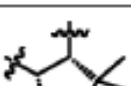
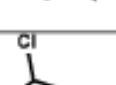
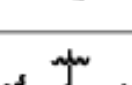
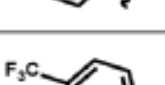
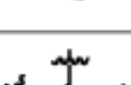
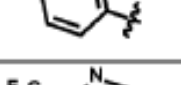
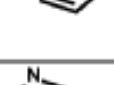
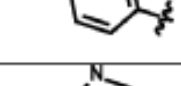
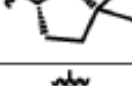
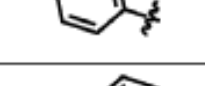
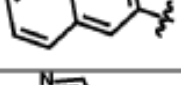
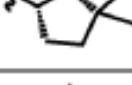
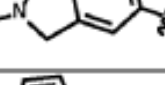
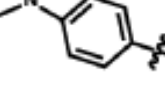
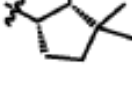
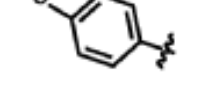
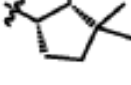
10

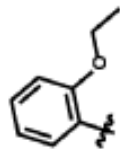
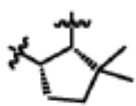
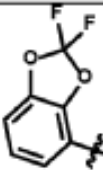
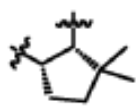
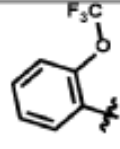
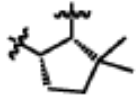
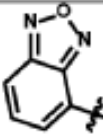
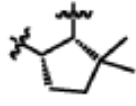
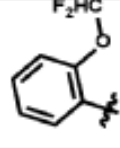
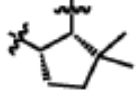
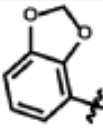
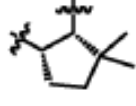
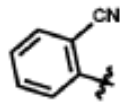
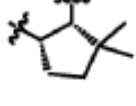
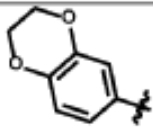
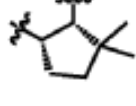
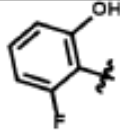
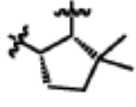
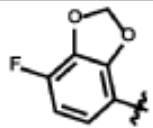
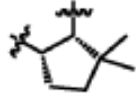
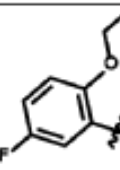
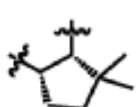
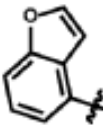
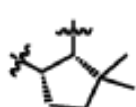
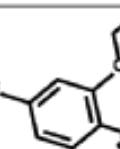
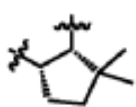
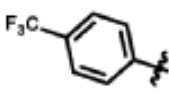
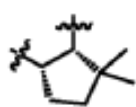
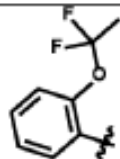
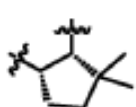
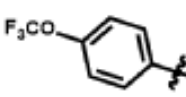
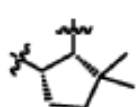
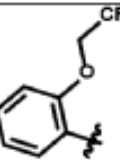
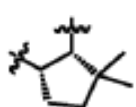
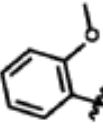
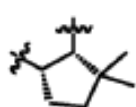
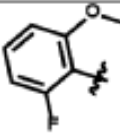
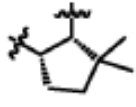
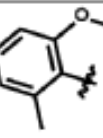
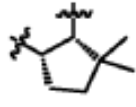
15

20

25

30

|      |                                                                                     |                                                                                     |      |                                                                                       |                                                                                       |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 3-57 |    |    | 3-58 |    |    |
| 3-59 |    |    | 3-60 |    |    |
| 3-61 |    |    | 3-62 |    |    |
| 3-63 |    |    | 3-64 |    |    |
| 3-65 |    |    | 3-66 |    |    |
| 3-67 |    |    | 3-68 |    |    |
| 3-69 |    |    | 3-70 |    |    |
| 3-71 |  |  | 3-72 |  |  |
| 3-73 |  |  | 3-74 |  |  |
| 3-75 |  |  | 3-76 |  |  |
| 3-77 |  |  | 3-78 |  |  |
| 3-79 |  |  | 3-80 |  |  |
| 3-81 |  |  | 3-82 |  |  |

|       |                                                                                     |                                                                                     |       |                                                                                       |                                                                                       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 3-83  |    |    | 3-84  |    |    |
| 3-85  |    |    | 3-86  |    |    |
| 3-87  |    |    | 3-88  |    |    |
| 3-89  |    |    | 3-90  |    |    |
| 3-91  |    |    | 3-92  |    |    |
| 3-93  |   |  | 3-94  |  |  |
| 3-95  |  |  | 3-96  |  |  |
| 3-97  |  |  | 3-98  |  |  |
| 3-99  |  |  | 3-100 |  |  |
| 3-101 |  |  | 3-102 |  |  |

|       |  |  |       |  |  |
|-------|--|--|-------|--|--|
| 3-103 |  |  | 3-104 |  |  |
| 3-105 |  |  | 3-106 |  |  |
| 3-107 |  |  | 3-108 |  |  |
| 3-109 |  |  | 3-110 |  |  |
| 3-111 |  |  | 3-112 |  |  |
| 3-113 |  |  | 3-114 |  |  |
| 3-115 |  |  | 3-116 |  |  |
| 3-117 |  |  | 3-118 |  |  |
| 3-119 |  |  | 3-120 |  |  |
| 3-121 |  |  | 3-122 |  |  |
| 3-123 |  |  | 3-124 |  |  |
| 3-125 |  |  | 3-126 |  |  |

|       |  |  |       |  |  |
|-------|--|--|-------|--|--|
| 3-127 |  |  | 3-128 |  |  |
| 3-129 |  |  | 3-130 |  |  |
| 3-131 |  |  | 3-132 |  |  |
| 3-133 |  |  | 3-134 |  |  |
| 3-135 |  |  | 3-136 |  |  |
| 3-137 |  |  | 3-138 |  |  |
| 3-139 |  |  | 3-140 |  |  |
| 3-141 |  |  | 3-142 |  |  |
| 3-143 |  |  | 3-144 |  |  |
| 3-145 |  |  | 3-146 |  |  |
| 3-147 |  |  | 3-148 |  |  |
| 3-149 |  |  | 3-150 |  |  |
| 3-151 |  |  | 3-152 |  |  |
| 3-153 |  |  | 3-154 |  |  |

5

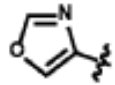
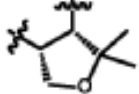
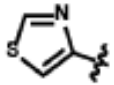
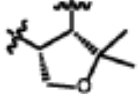
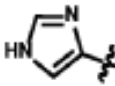
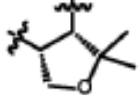
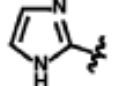
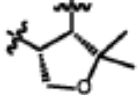
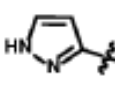
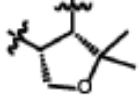
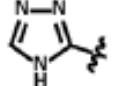
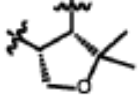
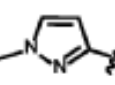
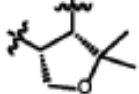
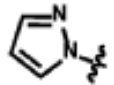
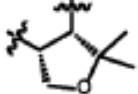
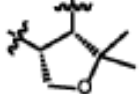
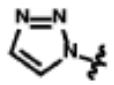
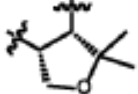
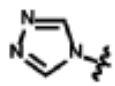
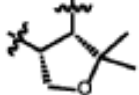
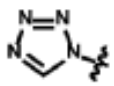
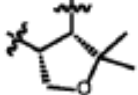
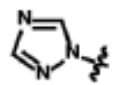
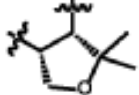
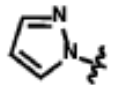
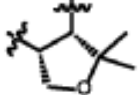
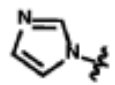
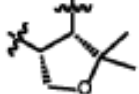
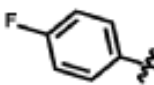
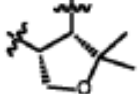
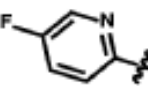
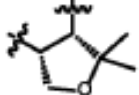
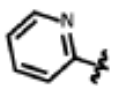
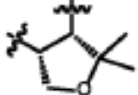
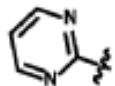
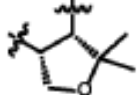
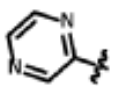
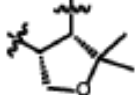
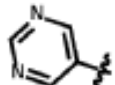
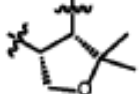
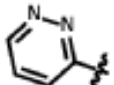
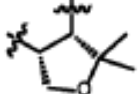
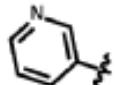
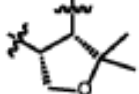
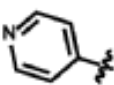
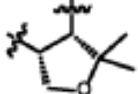
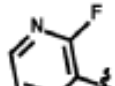
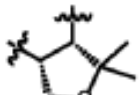
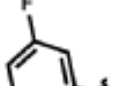
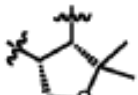
10

15

20

25

30

|       |                                                                                     |                                                                                     |       |                                                                                       |                                                                                       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 3-155 |    |    | 3-156 |    |    |
| 3-157 |    |    | 3-158 |    |    |
| 3-159 |    |    | 3-160 |    |    |
| 3-161 |    |    | 3-162 |    |    |
| 3-163 |    |    | 3-164 |    |    |
| 3-165 |    |    | 3-166 |    |    |
| 3-167 |   |   | 3-168 |   |   |
| 3-169 |  |  | 3-170 |  |  |
| 3-171 |  |  | 3-172 |  |  |
| 3-173 |  |  | 3-174 |  |  |
| 3-175 |  |  | 3-176 |  |  |
| 3-177 |  |  | 3-178 |  |  |
| 3-179 |  |  | 3-180 |  |  |

5

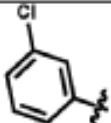
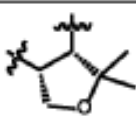
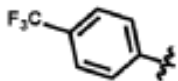
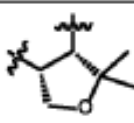
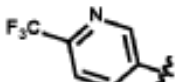
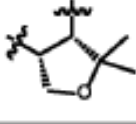
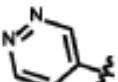
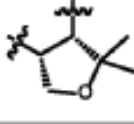
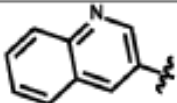
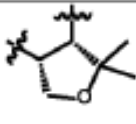
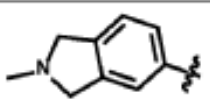
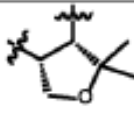
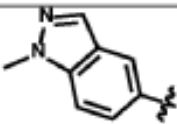
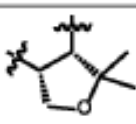
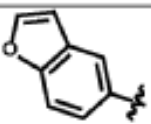
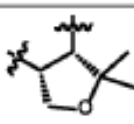
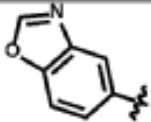
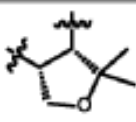
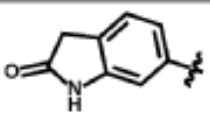
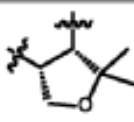
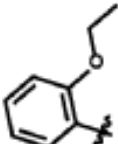
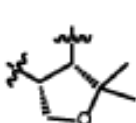
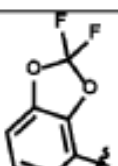
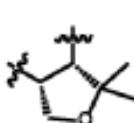
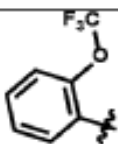
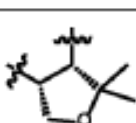
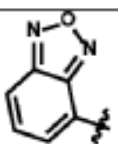
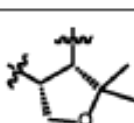
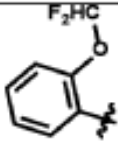
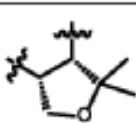
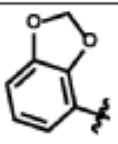
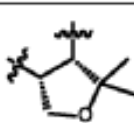
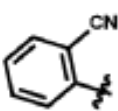
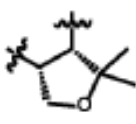
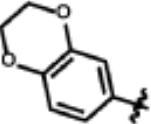
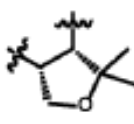
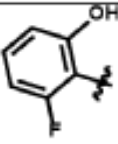
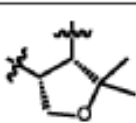
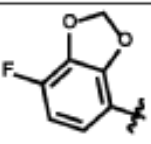
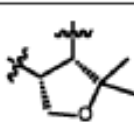
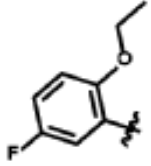
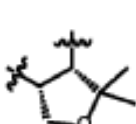
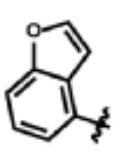
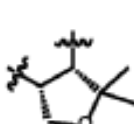
10

15

20

25

30

|       |                                                                                     |                                                                                     |       |                                                                                       |                                                                                       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 3-181 |    |    | 3-182 |    |    |
| 3-183 |    |    | 3-184 |    |    |
| 3-185 |    |    | 3-186 |    |    |
| 3-187 |    |    | 3-188 |    |    |
| 3-189 |    |    | 3-190 |    |    |
| 3-191 |   |   | 3-192 |   |   |
| 3-193 |  |  | 3-194 |  |  |
| 3-195 |  |  | 3-196 |  |  |
| 3-197 |  |  | 3-198 |  |  |
| 3-199 |  |  | 3-200 |  |  |
| 3-201 |  |  | 3-202 |  |  |

|       |  |  |       |  |  |
|-------|--|--|-------|--|--|
| 3-203 |  |  | 3-204 |  |  |
| 3-205 |  |  | 3-206 |  |  |
| 3-207 |  |  | 3-208 |  |  |
| 3-209 |  |  | 3-210 |  |  |
| 3-211 |  |  | 3-212 |  |  |
| 3-213 |  |  | 3-214 |  |  |
| 3-215 |  |  | 3-216 |  |  |
| 3-217 |  |  | 3-218 |  |  |
| 3-219 |  |  | 3-220 |  |  |

Los compuestos representativos de la invención incluyen, pero no se limitan a, compuestos de acuerdo con la Fórmula (X-4), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde R<sub>2</sub> y



se definen para cada compuesto en la Tabla 4.

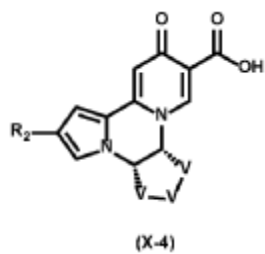
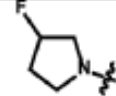
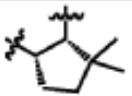
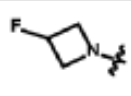
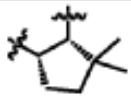
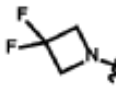
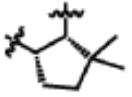
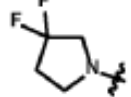
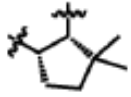
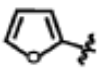
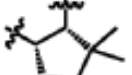
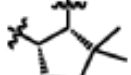
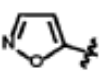
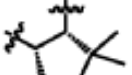
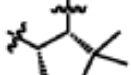
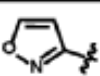
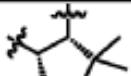
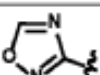
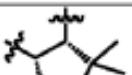
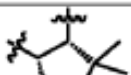
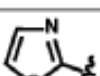
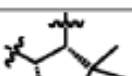
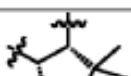
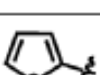
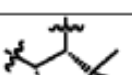
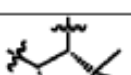
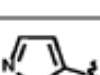
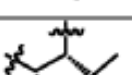
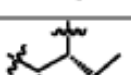
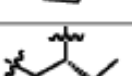
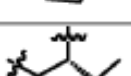
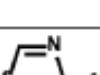
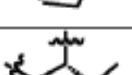
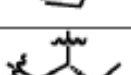
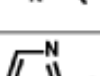
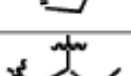
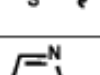
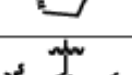
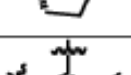
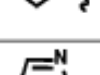
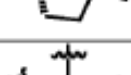
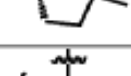


Tabla 4

| Compuesto | R <sub>2</sub> |  | Compuesto | R <sub>2</sub> |  |
|-----------|----------------|--|-----------|----------------|--|
| 4-1       |                |  | 4-2       |                |  |
| 4-3       |                |  | 4-4       |                |  |
| 4-5       |                |  | 4-6       |                |  |
| 4-7       |                |  | 4-8       |                |  |
| 4-9       |                |  | 4-10      |                |  |
| 4-11      |                |  | 4-12      |                |  |
| 4-13      |                |  | 4-14      |                |  |
| 4-15      |                |  | 4-16      |                |  |
| 4-17      |                |  | 4-18      |                |  |
| 4-19      |                |  | 4-20      |                |  |
| 4-21      |                |  | 4-22      |                |  |

|      |                                                                                     |                                                                                     |      |                                                                                       |                                                                                       |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 4-23 |    |    | 4-24 |    |    |
| 4-25 |    |    | 4-26 |    |    |
| 4-27 |    |    | 4-28 |    |    |
| 4-29 |    |    | 4-30 |    |    |
| 4-31 |    |    | 4-32 |    |    |
| 4-33 |    |    | 4-34 |    |    |
| 4-35 |    |    | 4-36 |    |    |
| 4-37 |   |   | 4-38 |   |   |
| 4-39 |  |  | 4-40 |  |  |
| 4-41 |  |  | 4-42 |  |  |
| 4-43 |  |  | 4-44 |  |  |
| 4-45 |  |  | 4-46 |  |  |
| 4-47 |  |  | 4-48 |  |  |
| 4-49 |  |  | 4-50 |  |  |
| 4-51 |  |  | 4-52 |  |  |

5

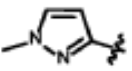
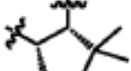
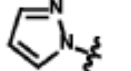
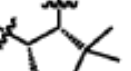
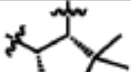
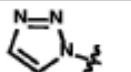
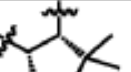
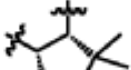
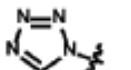
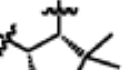
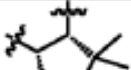
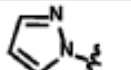
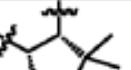
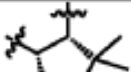
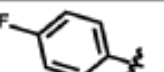
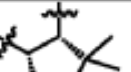
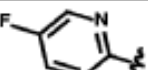
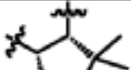
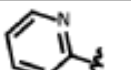
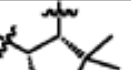
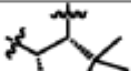
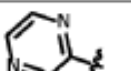
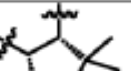
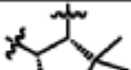
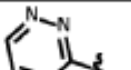
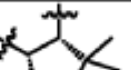
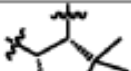
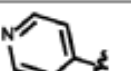
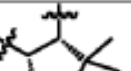
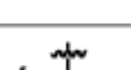
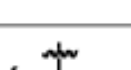
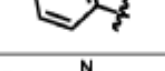
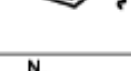
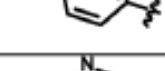
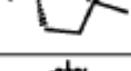
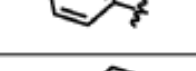
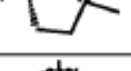
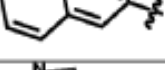
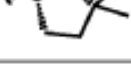
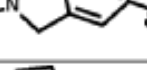
10

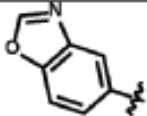
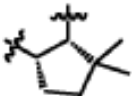
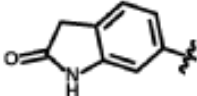
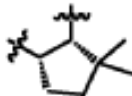
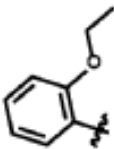
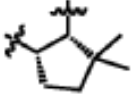
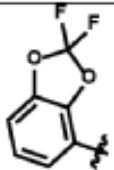
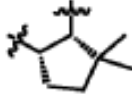
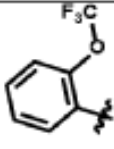
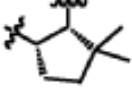
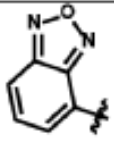
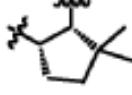
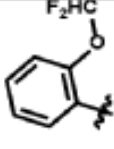
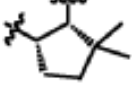
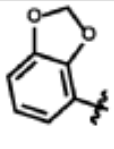
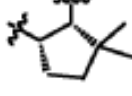
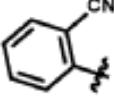
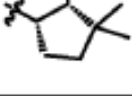
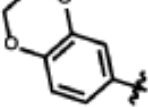
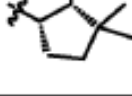
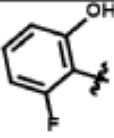
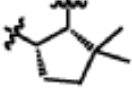
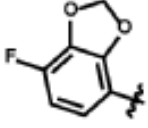
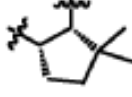
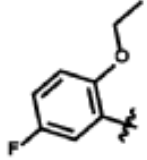
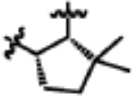
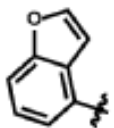
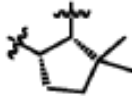
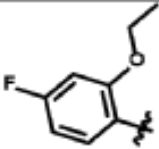
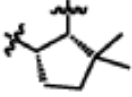
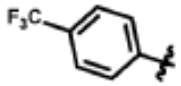
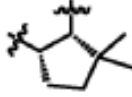
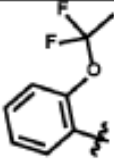
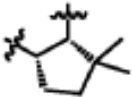
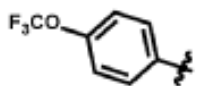
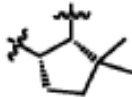
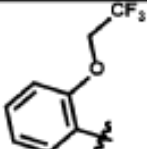
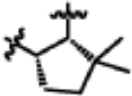
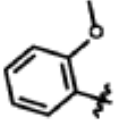
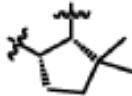
15

20

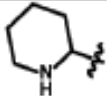
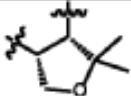
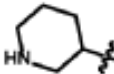
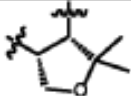
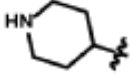
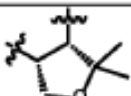
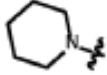
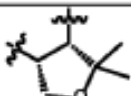
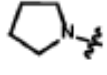
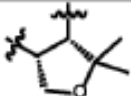
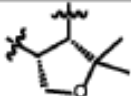
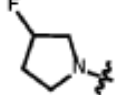
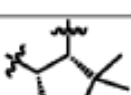
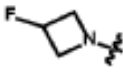
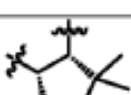
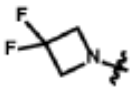
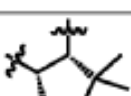
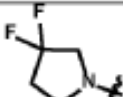
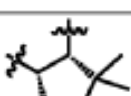
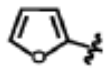
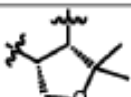
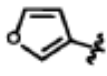
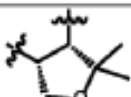
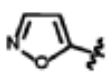
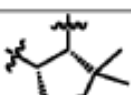
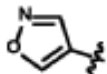
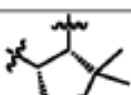
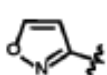
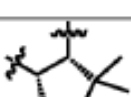
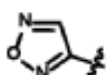
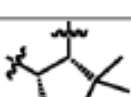
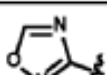
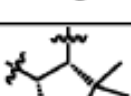
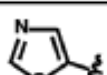
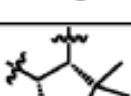
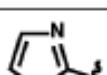
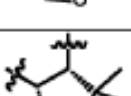
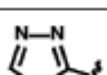
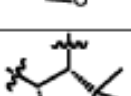
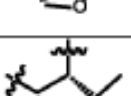
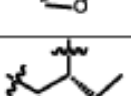
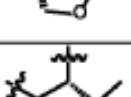
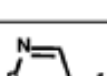
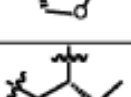
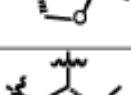
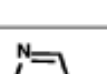
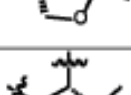
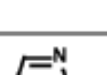
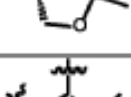
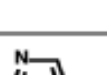
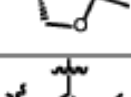
25

30

|      |                                                                                     |                                                                                     |      |                                                                                       |                                                                                       |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 4-53 |    |    | 4-54 |    |    |
| 4-55 |    |    | 4-56 |    |    |
| 4-57 |    |    | 4-58 |    |    |
| 4-59 |    |    | 4-60 |    |    |
| 4-61 |    |    | 4-62 |    |    |
| 4-63 |    |    | 4-64 |    |    |
| 4-65 |    |    | 4-66 |    |    |
| 4-67 |   |   | 4-68 |   |   |
| 4-69 |  |  | 4-70 |  |  |
| 4-71 |  |  | 4-72 |  |  |
| 4-73 |  |  | 4-74 |  |  |
| 4-75 |  |  | 4-76 |  |  |
| 4-77 |  |  | 4-78 |  |  |
| 4-79 |  |  | 4-80 |  |  |

|      |                                                                                     |                                                                                     |       |                                                                                       |                                                                                       |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 4-81 |    |    | 4-82  |    |    |
| 4-83 |    |    | 4-84  |    |    |
| 4-85 |    |    | 4-86  |    |    |
| 4-87 |    |    | 4-88  |    |    |
| 4-89 |    |    | 4-90  |    |    |
| 4-91 |   |  | 4-92  |   |  |
| 4-93 |  |  | 4-94  |  |  |
| 4-95 |  |  | 4-96  |  |  |
| 4-97 |  |  | 4-98  |  |  |
| 4-99 |  |  | 4-100 |  |  |

|       |  |  |       |  |  |
|-------|--|--|-------|--|--|
| 4-101 |  |  | 4-102 |  |  |
| 4-103 |  |  | 4-104 |  |  |
| 4-105 |  |  | 4-106 |  |  |
| 4-107 |  |  | 4-108 |  |  |
| 4-109 |  |  | 4-110 |  |  |
| 4-111 |  |  | 4-112 |  |  |
| 4-113 |  |  | 4-114 |  |  |
| 4-115 |  |  | 4-116 |  |  |
| 4-117 |  |  | 4-118 |  |  |
| 4-119 |  |  | 4-120 |  |  |
| 4-121 |  |  | 4-122 |  |  |
| 4-123 |  |  | 4-124 |  |  |

|       |                                                                                     |                                                                                     |       |                                                                                       |                                                                                       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 4-125 |    |    | 4-126 |    |    |
| 4-127 |    |    | 4-128 |    |    |
| 4-129 |    |    | 4-130 |    |    |
| 4-131 |    |    | 4-132 |    |    |
| 4-133 |    |    | 4-134 |    |    |
| 4-135 |    |    | 4-136 |    |    |
| 4-137 |   |   | 4-138 |   |   |
| 4-139 |  |  | 4-140 |  |  |
| 4-141 |  |  | 4-142 |  |  |
| 4-143 |  |  | 4-144 |  |  |
| 4-145 |  |  | 4-146 |  |  |
| 4-147 |  |  | 4-148 |  |  |
| 4-149 |  |  | 4-150 |  |  |
| 4-151 |  |  | 4-152 |  |  |

|       |  |  |       |  |  |
|-------|--|--|-------|--|--|
| 4-153 |  |  | 4-154 |  |  |
| 4-155 |  |  | 4-156 |  |  |
| 4-157 |  |  | 4-158 |  |  |
| 4-159 |  |  | 4-160 |  |  |
| 4-161 |  |  | 4-162 |  |  |
| 4-163 |  |  | 4-164 |  |  |
| 4-165 |  |  | 4-166 |  |  |
| 4-167 |  |  | 4-168 |  |  |
| 4-169 |  |  | 4-170 |  |  |
| 4-171 |  |  | 4-172 |  |  |
| 4-173 |  |  | 4-174 |  |  |
| 4-175 |  |  | 4-176 |  |  |
| 4-177 |  |  | 4-178 |  |  |
| 4-179 |  |  | 4-180 |  |  |

5

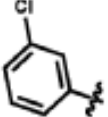
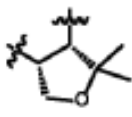
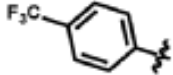
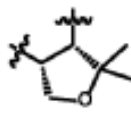
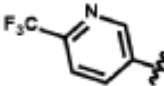
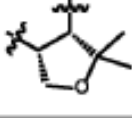
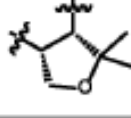
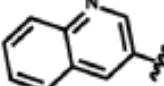
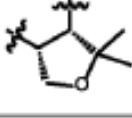
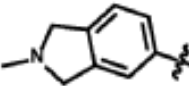
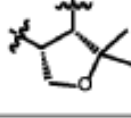
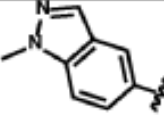
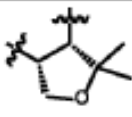
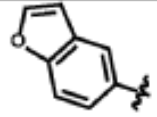
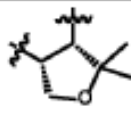
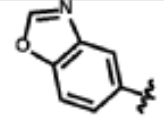
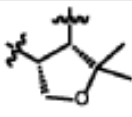
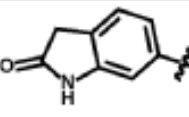
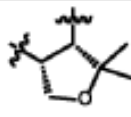
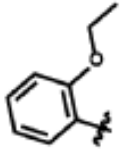
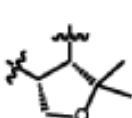
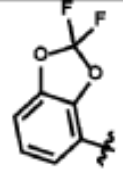
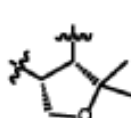
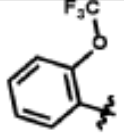
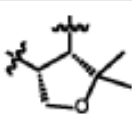
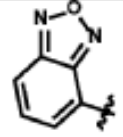
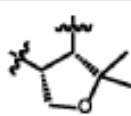
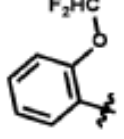
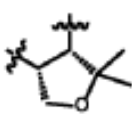
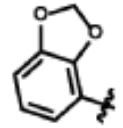
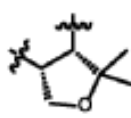
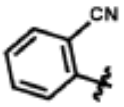
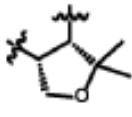
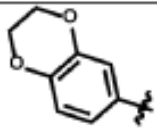
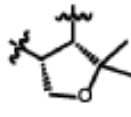
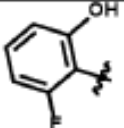
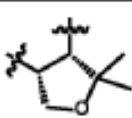
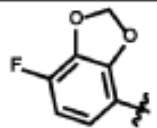
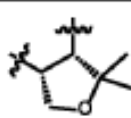
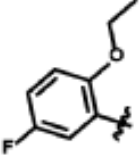
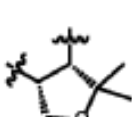
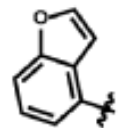
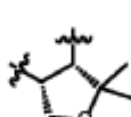
10

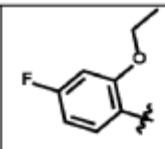
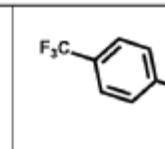
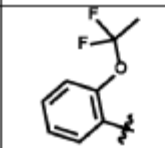
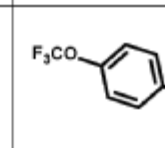
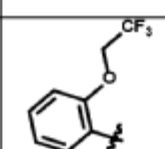
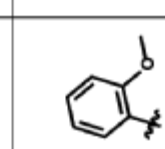
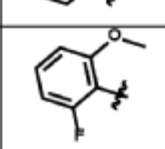
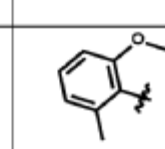
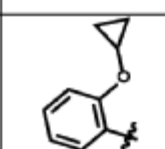
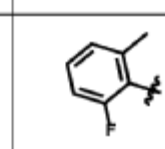
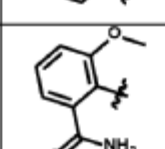
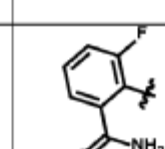
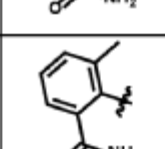
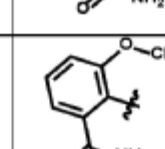
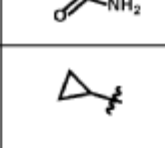
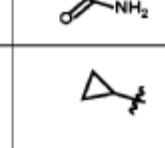
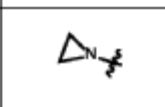
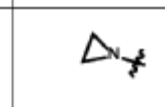
15

20

25

30

|       |                                                                                     |                                                                                     |       |                                                                                       |                                                                                       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 4-181 |    |    | 4-182 |    |    |
| 4-183 |    |    | 4-184 |    |    |
| 4-185 |    |    | 4-186 |    |    |
| 4-187 |    |    | 4-188 |    |    |
| 4-189 |    |    | 4-190 |    |    |
| 4-191 |   |    | 4-192 |   |    |
| 4-193 |  |  | 4-194 |  |  |
| 4-195 |  |  | 4-196 |  |  |
| 4-197 |  |  | 4-198 |  |  |
| 4-199 |  |  | 4-200 |  |  |
| 4-201 |  |  | 4-202 |  |  |

|       |                                                                                     |                                                                                      |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 4-203 |    |    |
| 4-205 |    |    |
| 4-207 |    |    |
| 4-209 |    |    |
| 4-211 |    |    |
| 4-213 |   |   |
| 4-215 |  |  |
| 4-217 |  |  |
| 4-219 |  |  |

Los compuestos representativos de la invención incluyen, pero no se limitan a, compuestos de acuerdo con la Fórmula (X-5), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde R<sub>2</sub> y



se definen para cada compuesto en la Tabla 5.

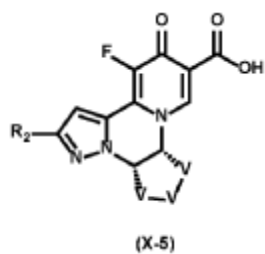
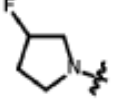
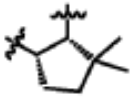
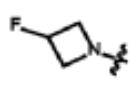
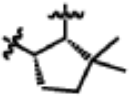
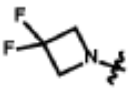
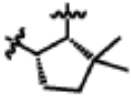
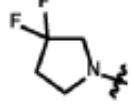
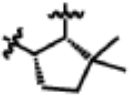
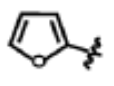
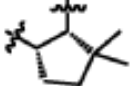
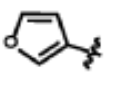
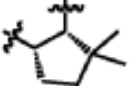
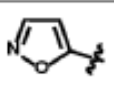
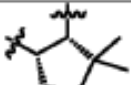
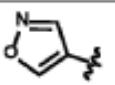
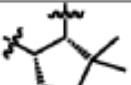
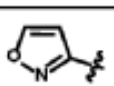
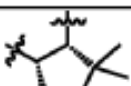
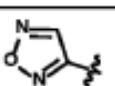
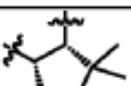
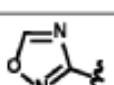
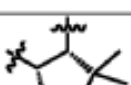
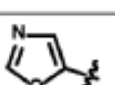
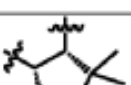
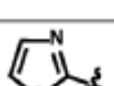
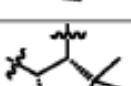
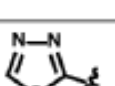
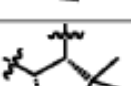
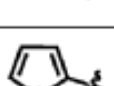
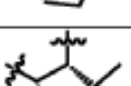
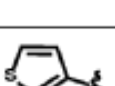
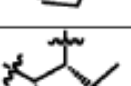
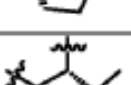
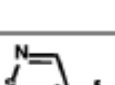
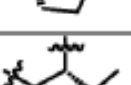
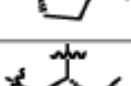
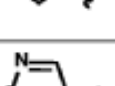
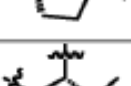
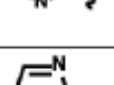
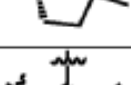
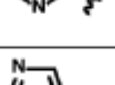
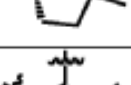
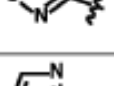
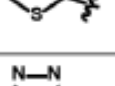
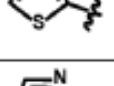
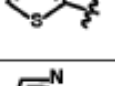
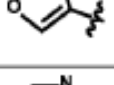
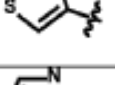
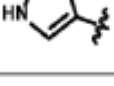
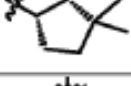
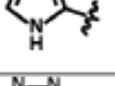
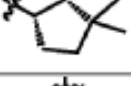


Tabla 5

| Compuesto | R <sub>2</sub> |  | Compuesto | R <sub>2</sub> |  |
|-----------|----------------|--|-----------|----------------|--|
| 5-1       |                |  | 5-2       |                |  |
| 5-3       |                |  | 5-4       |                |  |
| 5-5       |                |  | 5-6       |                |  |
| 5-7       |                |  | 5-8       |                |  |
| 5-9       |                |  | 5-10      |                |  |
| 5-11      |                |  | 5-12      |                |  |
| 5-13      |                |  | 5-14      |                |  |
| 5-15      |                |  | 5-16      |                |  |
| 5-17      |                |  | 5-18      |                |  |
| 5-19      |                |  | 5-20      |                |  |
| 5-21      |                |  | 5-22      |                |  |

|      |                                                                                     |                                                                                     |      |                                                                                       |                                                                                       |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 5-23 |    |    | 5-24 |    |    |
| 5-25 |    |    | 5-26 |    |    |
| 5-27 |    |    | 5-28 |    |    |
| 5-29 |    |    | 5-30 |    |    |
| 5-31 |    |    | 5-32 |    |    |
| 5-33 |    |    | 5-34 |    |    |
| 5-35 |    |    | 5-36 |    |    |
| 5-37 |   |   | 5-38 |   |   |
| 5-39 |  |  | 5-40 |  |  |
| 5-41 |  |  | 5-42 |  |  |
| 5-43 |  |  | 5-44 |  |  |
| 5-45 |  |  | 5-46 |  |  |
| 5-47 |  |  | 5-48 |  |  |
| 5-49 |  |  | 5-50 |  |  |
| 5-51 |  |  | 5-52 |  |  |

5

10

15

20

25

30

|      |  |  |      |  |  |
|------|--|--|------|--|--|
| 5-53 |  |  | 5-54 |  |  |
| 5-55 |  |  | 5-56 |  |  |
| 5-57 |  |  | 5-58 |  |  |
| 5-59 |  |  | 5-60 |  |  |
| 5-61 |  |  | 5-62 |  |  |
| 5-63 |  |  | 5-64 |  |  |
| 5-65 |  |  | 5-66 |  |  |
| 5-67 |  |  | 5-68 |  |  |
| 5-69 |  |  | 5-70 |  |  |
| 5-71 |  |  | 5-72 |  |  |
| 5-73 |  |  | 5-74 |  |  |
| 5-75 |  |  | 5-76 |  |  |
| 5-77 |  |  | 5-78 |  |  |
| 5-79 |  |  | 5-80 |  |  |

5

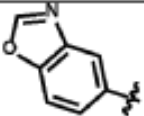
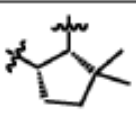
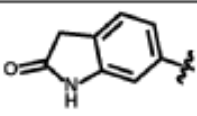
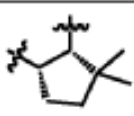
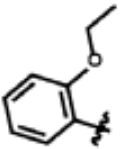
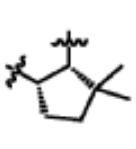
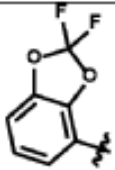
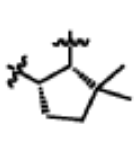
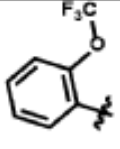
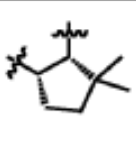
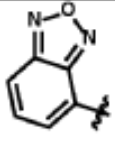
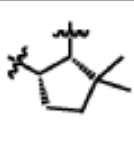
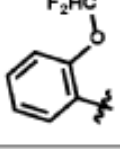
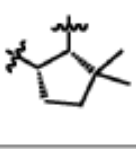
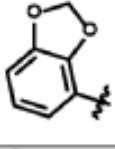
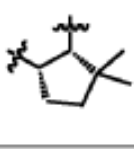
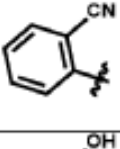
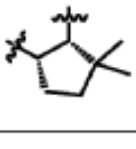
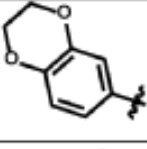
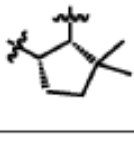
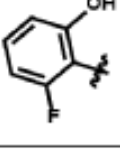
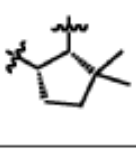
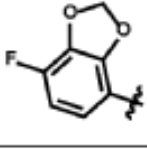
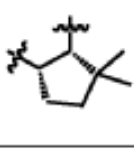
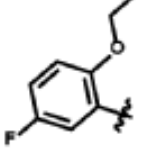
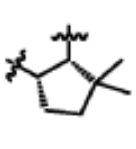
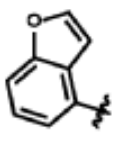
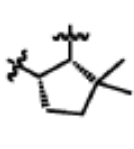
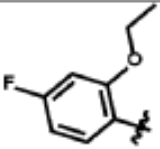
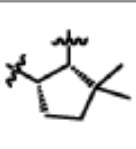
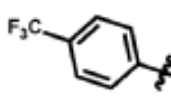
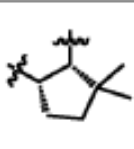
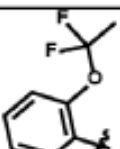
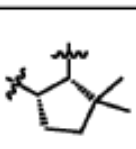
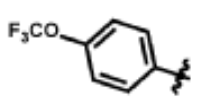
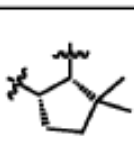
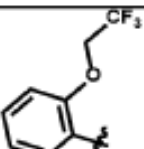
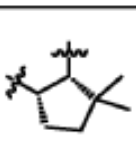
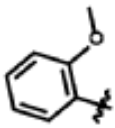
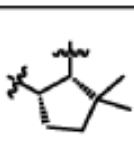
10

15

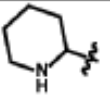
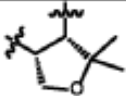
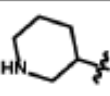
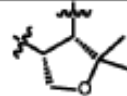
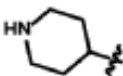
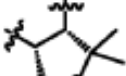
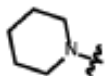
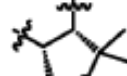
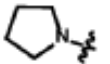
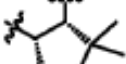
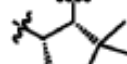
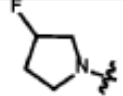
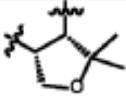
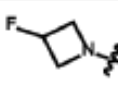
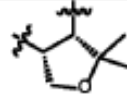
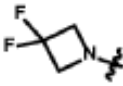
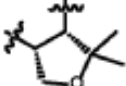
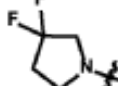
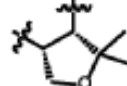
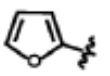
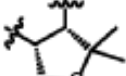
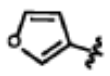
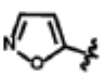
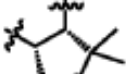
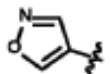
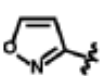
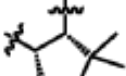
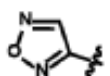
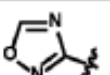
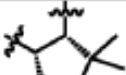
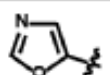
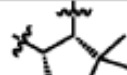
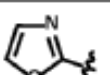
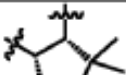
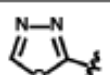
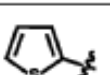
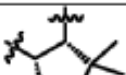
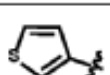
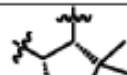
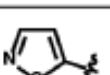
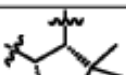
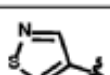
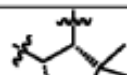
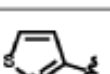
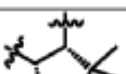
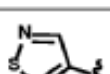
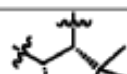
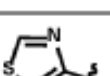
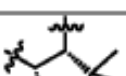
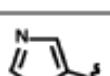
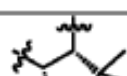
20

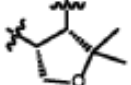
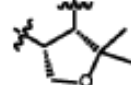
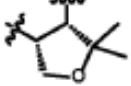
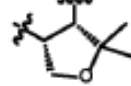
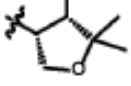
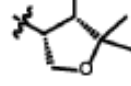
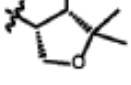
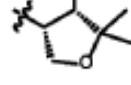
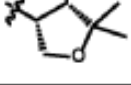
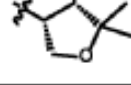
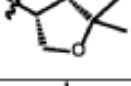
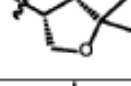
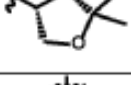
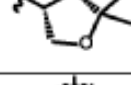
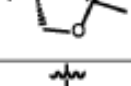
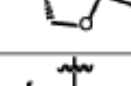
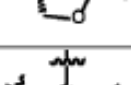
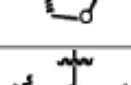
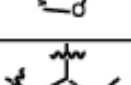
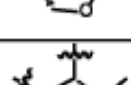
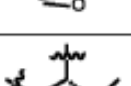
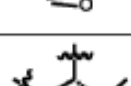
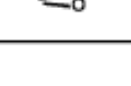
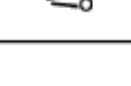
25

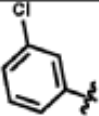
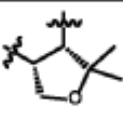
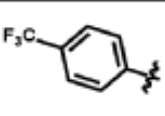
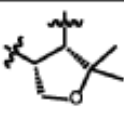
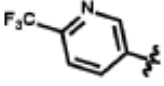
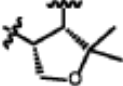
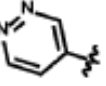
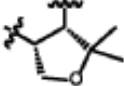
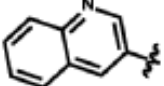
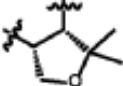
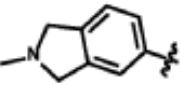
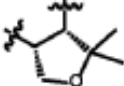
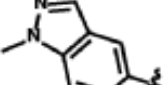
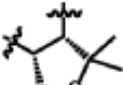
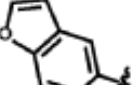
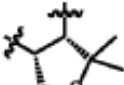
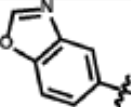
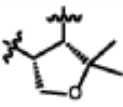
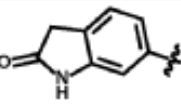
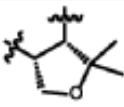
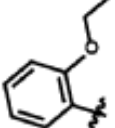
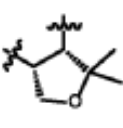
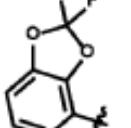
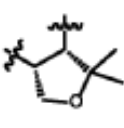
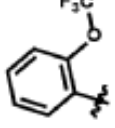
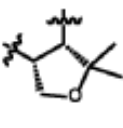
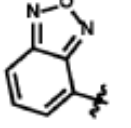
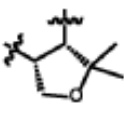
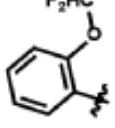
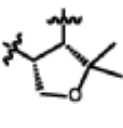
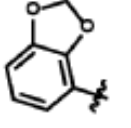
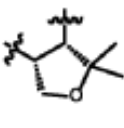
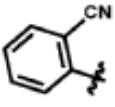
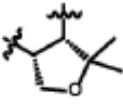
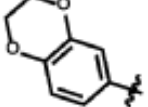
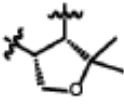
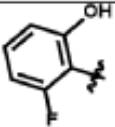
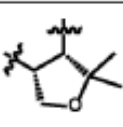
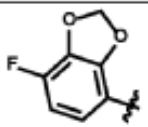
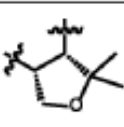
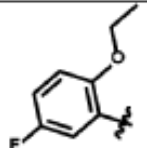
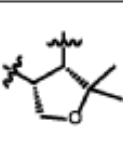
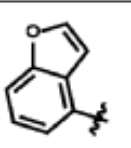
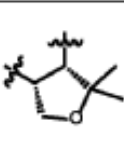
30

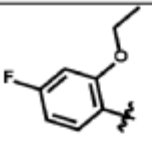
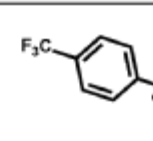
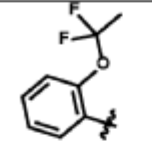
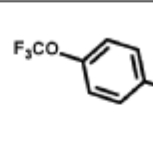
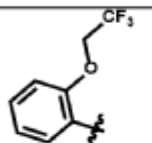
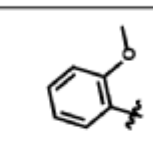
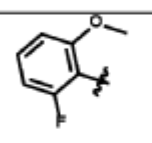
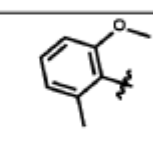
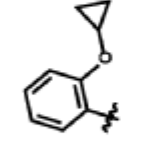
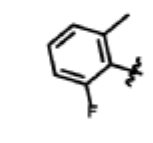
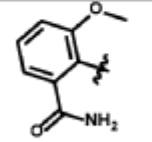
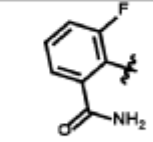
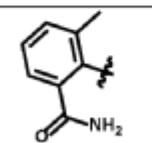
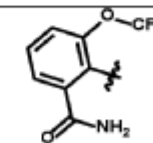
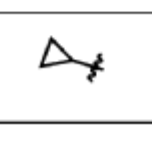
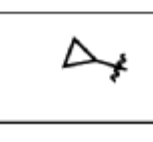
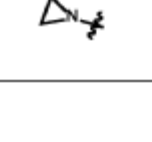
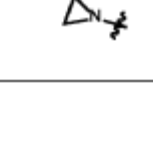
|      |                                                                                     |                                                                                     |       |                                                                                       |                                                                                       |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 5-81 |    |    | 5-82  |    |    |
| 5-83 |    |    | 5-84  |    |    |
| 5-85 |    |    | 5-86  |    |    |
| 5-87 |    |    | 5-88  |    |    |
| 5-89 |    |    | 5-90  |    |    |
| 5-91 |   |   | 5-92  |   |   |
| 5-93 |  |  | 5-94  |  |  |
| 5-95 |  |  | 5-96  |  |  |
| 5-97 |  |  | 5-98  |  |  |
| 5-99 |  |  | 5-100 |  |  |

|       |  |  |       |  |  |
|-------|--|--|-------|--|--|
| 5-101 |  |  | 5-102 |  |  |
| 5-103 |  |  | 5-104 |  |  |
| 5-105 |  |  | 5-106 |  |  |
| 5-107 |  |  | 5-108 |  |  |
| 5-109 |  |  | 5-110 |  |  |
| 5-111 |  |  | 5-112 |  |  |
| 5-113 |  |  | 5-114 |  |  |
| 5-115 |  |  | 5-116 |  |  |
| 5-117 |  |  | 5-118 |  |  |
| 5-119 |  |  | 5-120 |  |  |
| 5-121 |  |  | 5-122 |  |  |
| 5-123 |  |  | 5-124 |  |  |

|       |                                                                                     |                                                                                     |       |                                                                                       |                                                                                       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 5-125 |    |    | 5-126 |    |    |
| 5-127 |    |    | 5-128 |    |    |
| 5-129 |    |    | 5-130 |    |    |
| 5-131 |    |    | 5-132 |    |    |
| 5-133 |    |    | 5-134 |    |    |
| 5-135 |    |    | 5-136 |    |    |
| 5-137 |    |    | 5-138 |    |    |
| 5-139 |  |  | 5-140 |  |  |
| 5-141 |  |  | 5-142 |  |  |
| 5-143 |  |  | 5-144 |  |  |
| 5-145 |  |  | 5-146 |  |  |
| 5-147 |  |  | 5-148 |  |  |
| 5-149 |  |  | 5-150 |  |  |
| 5-151 |  |  | 5-152 |  |  |

|       |                                                                                     |                                                                                     |       |                                                                                       |                                                                                       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 5-153 |    |    | 5-154 |    |    |
| 5-155 |    |    | 5-156 |    |    |
| 5-157 |    |    | 5-158 |    |    |
| 5-159 |    |    | 5-160 |    |    |
| 5-161 |    |    | 5-162 |    |    |
| 5-163 |    |    | 5-164 |    |    |
| 5-165 |   |   | 5-166 |   |   |
| 5-167 |  |  | 5-168 |  |  |
| 5-169 |  |  | 5-170 |  |  |
| 5-171 |  |  | 5-172 |  |  |
| 5-173 |  |  | 5-174 |  |  |
| 5-175 |  |  | 5-176 |  |  |
| 5-177 |  |  | 5-178 |  |  |
| 5-179 |  |  | 5-180 |  |  |

|       |                                                                                     |                                                                                     |       |                                                                                       |                                                                                       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 5-181 |    |    | 5-182 |    |    |
| 5-183 |    |    | 5-184 |    |    |
| 5-185 |    |    | 5-186 |     |    |
| 5-187 |    |    | 5-188 |    |    |
| 5-189 |    |    | 5-190 |     |    |
| 5-191 |    |    | 5-192 |    |    |
| 5-193 |  |  | 5-194 |  |  |
| 5-195 |  |  | 5-196 |  |  |
| 5-197 |  |  | 5-198 |  |  |
| 5-199 |  |  | 5-200 |  |  |
| 5-201 |  |  | 5-202 |  |  |

|       |                                                                                     |                                                                                      |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 5-203 |    |    |
| 5-205 |    |    |
| 5-207 |    |    |
| 5-209 |    |    |
| 5-211 |    |    |
| 5-213 |   |   |
| 5-215 |  |  |
| 5-217 |  |  |
| 5-219 |  |  |

Los compuestos representativos de la invención incluyen, pero no se limitan a, compuestos de acuerdo con la Fórmula (X-6), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde R<sub>2</sub> y



se definen para cada compuesto en la Tabla 6.

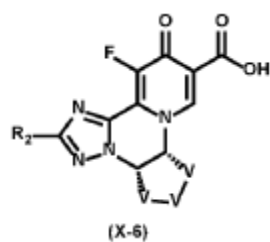


Tabla 6

| Compuesto | R <sub>2</sub> |  | Compuesto | R <sub>2</sub> |  |
|-----------|----------------|--|-----------|----------------|--|
| 6-1       |                |  | 6-2       |                |  |
| 6-3       |                |  | 6-4       |                |  |
| 6-5       |                |  | 6-6       |                |  |
| 6-7       |                |  | 6-8       |                |  |
| 6-9       |                |  | 6-10      |                |  |
| 6-11      |                |  | 6-12      |                |  |
| 6-13      |                |  | 6-14      |                |  |
| 6-15      |                |  | 6-16      |                |  |
| 6-17      |                |  | 6-18      |                |  |
| 6-19      |                |  | 6-20      |                |  |
| 6-21      |                |  | 6-22      |                |  |

5

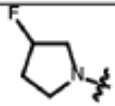
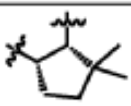
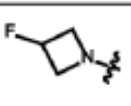
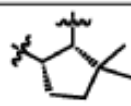
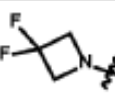
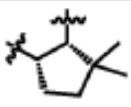
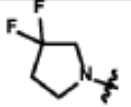
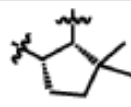
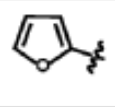
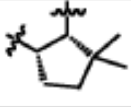
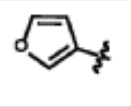
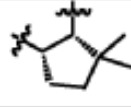
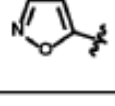
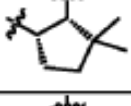
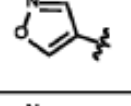
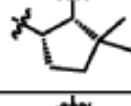
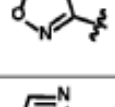
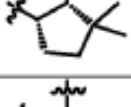
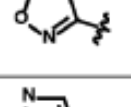
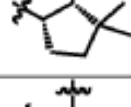
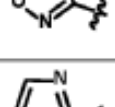
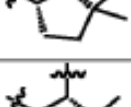
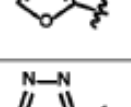
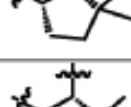
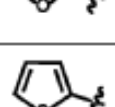
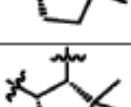
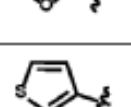
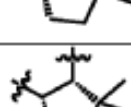
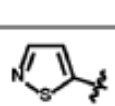
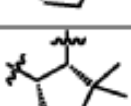
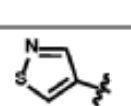
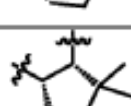
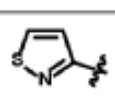
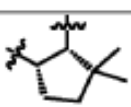
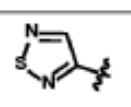
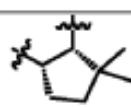
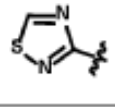
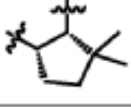
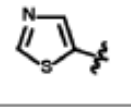
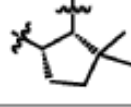
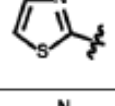
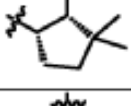
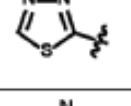
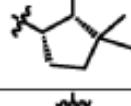
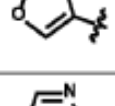
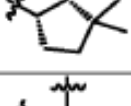
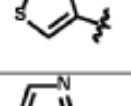
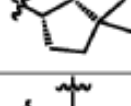
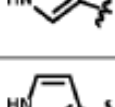
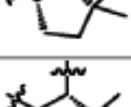
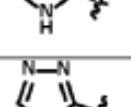
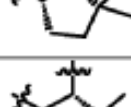
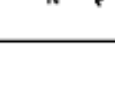
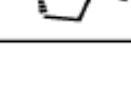
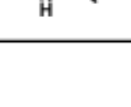
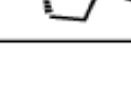
10

15

20

25

30

|      |                                                                                     |                                                                                     |      |                                                                                       |                                                                                       |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 6-23 |    |    | 6-24 |    |    |
| 6-25 |    |    | 6-26 |    |    |
| 6-27 |    |    | 6-28 |    |    |
| 6-29 |    |    | 6-30 |    |    |
| 6-31 |    |    | 6-32 |    |    |
| 6-33 |    |    | 6-34 |    |    |
| 6-35 |   |   | 6-36 |   |   |
| 6-37 |  |  | 6-38 |  |  |
| 6-39 |  |  | 6-40 |  |  |
| 6-41 |  |  | 6-42 |  |  |
| 6-43 |  |  | 6-44 |  |  |
| 6-45 |  |  | 6-46 |  |  |
| 6-47 |  |  | 6-48 |  |  |
| 6-49 |  |  | 6-50 |  |  |
| 6-51 |  |  | 6-52 |  |  |

5

10

15

20

25

30

|      |  |  |      |  |  |
|------|--|--|------|--|--|
| 6-53 |  |  | 6-54 |  |  |
| 6-55 |  |  | 6-56 |  |  |
| 6-57 |  |  | 6-58 |  |  |
| 6-59 |  |  | 6-60 |  |  |
| 6-61 |  |  | 6-62 |  |  |
| 6-63 |  |  | 6-64 |  |  |
| 6-65 |  |  | 6-66 |  |  |
| 6-67 |  |  | 6-68 |  |  |
| 6-69 |  |  | 6-70 |  |  |
| 6-71 |  |  | 6-72 |  |  |
| 6-73 |  |  | 6-74 |  |  |
| 6-75 |  |  | 6-76 |  |  |
| 6-77 |  |  | 6-78 |  |  |
| 6-79 |  |  | 6-80 |  |  |

5

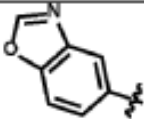
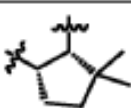
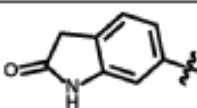
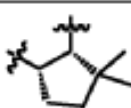
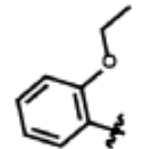
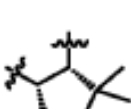
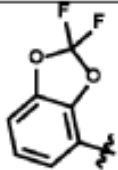
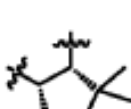
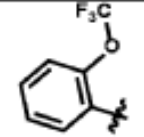
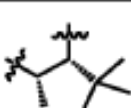
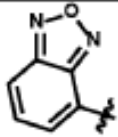
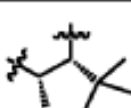
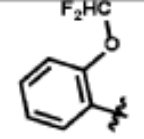
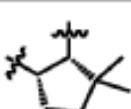
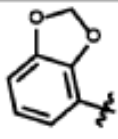
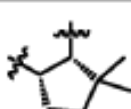
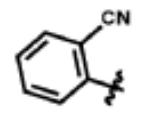
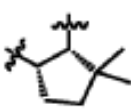
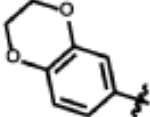
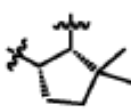
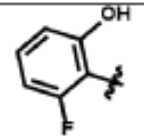
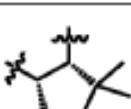
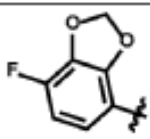
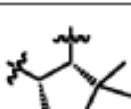
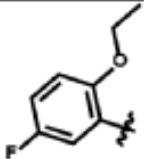
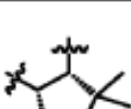
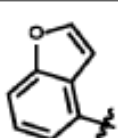
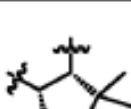
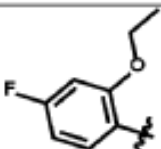
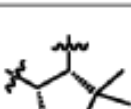
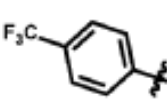
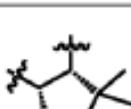
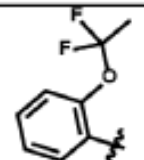
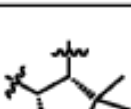
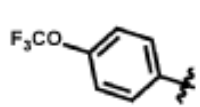
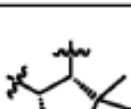
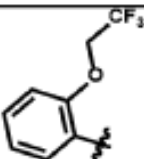
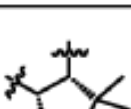
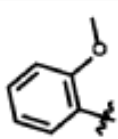
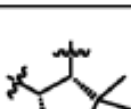
10

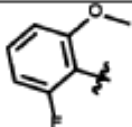
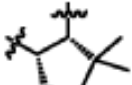
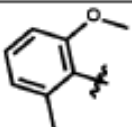
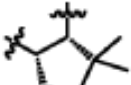
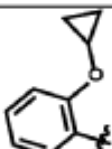
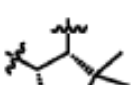
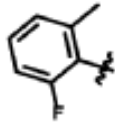
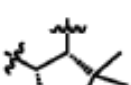
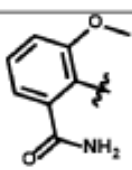
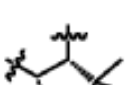
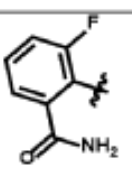
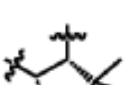
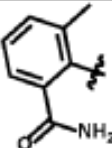
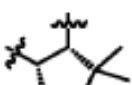
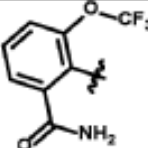
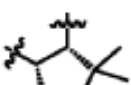
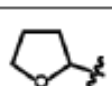
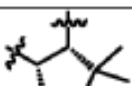
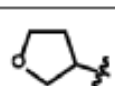
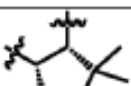
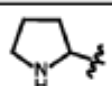
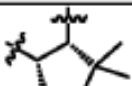
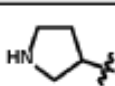
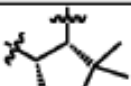
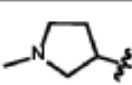
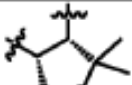
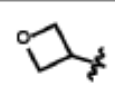
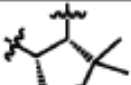
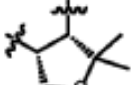
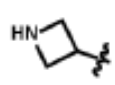
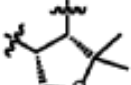
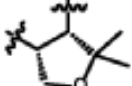
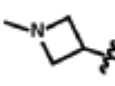
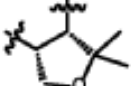
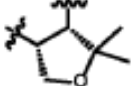
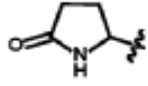
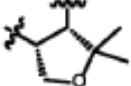
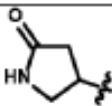
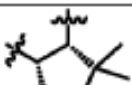
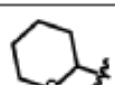
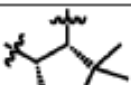
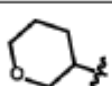
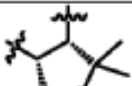
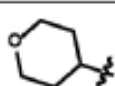
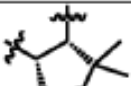
15

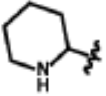
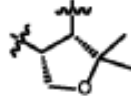
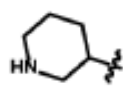
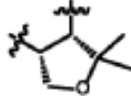
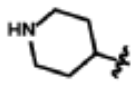
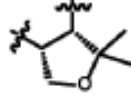
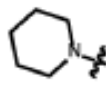
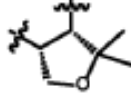
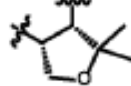
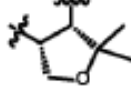
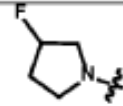
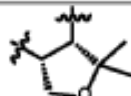
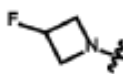
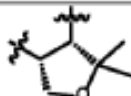
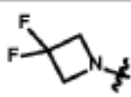
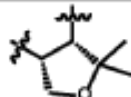
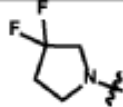
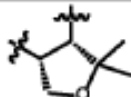
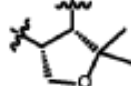
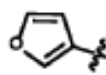
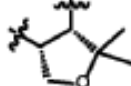
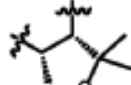
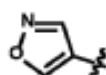
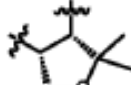
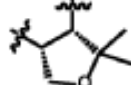
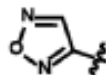
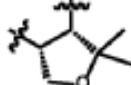
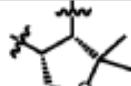
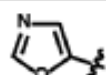
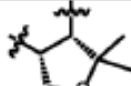
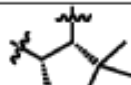
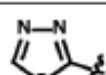
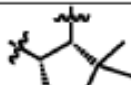
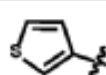
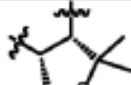
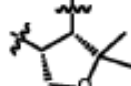
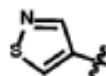
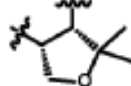
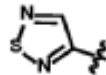
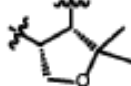
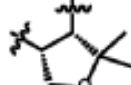
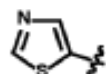
20

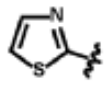
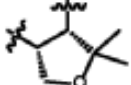
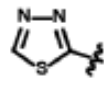
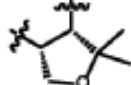
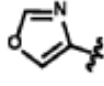
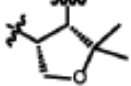
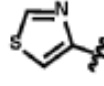
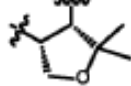
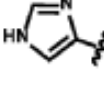
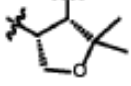
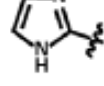
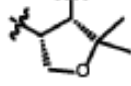
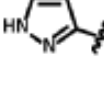
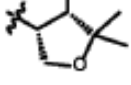
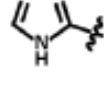
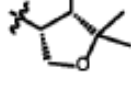
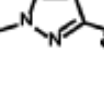
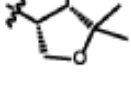
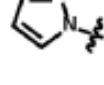
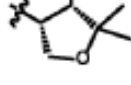
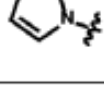
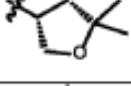
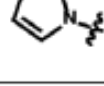
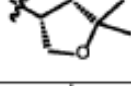
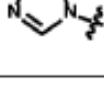
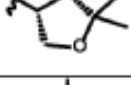
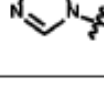
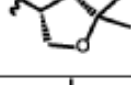
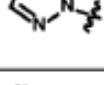
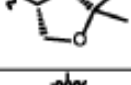
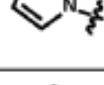
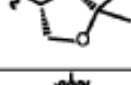
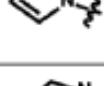
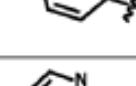
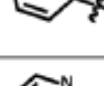
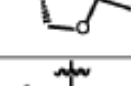
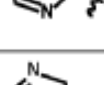
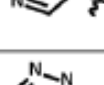
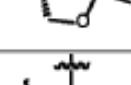
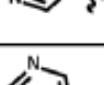
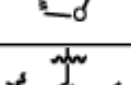
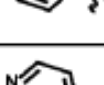
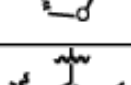
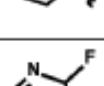
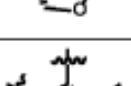
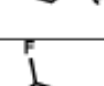
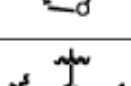
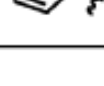
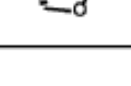
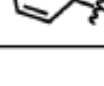
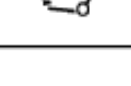
25

30

|      |                                                                                     |                                                                                     |       |                                                                                       |                                                                                       |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 6-81 |    |    | 6-82  |    |    |
| 6-83 |    |    | 6-84  |    |    |
| 6-85 |    |    | 6-86  |    |    |
| 6-87 |    |    | 6-88  |    |    |
| 6-89 |    |    | 6-90  |    |    |
| 6-91 |   |   | 6-92  |   |   |
| 6-93 |  |  | 6-94  |  |  |
| 6-95 |  |  | 6-96  |  |  |
| 6-97 |  |  | 6-98  |  |  |
| 6-99 |  |  | 6-100 |  |  |

|       |                                                                                     |                                                                                     |       |                                                                                       |                                                                                       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 6-101 |    |    | 6-102 |    |    |
| 6-103 |    |    | 6-104 |    |    |
| 6-105 |    |    | 6-106 |    |    |
| 6-107 |    |    | 6-108 |    |    |
| 6-109 |    |    | 6-110 |    |    |
| 6-111 |   |   | 6-112 |   |   |
| 6-113 |  |  | 6-114 |  |  |
| 6-115 |  |  | 6-116 |  |  |
| 6-117 |  |  | 6-118 |  |  |
| 6-119 |  |  | 6-120 |  |  |
| 6-121 |  |  | 6-122 |  |  |
| 6-123 |  |  | 6-124 |  |  |

|       |                                                                                     |                                                                                     |       |                                                                                       |                                                                                       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 6-125 |    |    | 6-126 |    |    |
| 6-127 |    |    | 6-128 |    |    |
| 6-129 |    |    | 6-130 |    |    |
| 6-131 |    |    | 6-132 |    |    |
| 6-133 |    |    | 6-134 |    |    |
| 6-135 |    |    | 6-136 |    |    |
| 6-137 |   |   | 6-138 |   |   |
| 6-139 |  |  | 6-140 |  |  |
| 6-141 |  |  | 6-142 |  |  |
| 6-143 |  |  | 6-144 |  |  |
| 6-145 |  |  | 6-146 |  |  |
| 6-147 |  |  | 6-148 |  |  |
| 6-149 |  |  | 6-150 |  |  |
| 6-151 |  |  | 6-152 |  |  |

|       |                                                                                     |                                                                                     |       |                                                                                       |                                                                                       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 6-153 |    |    | 6-154 |    |    |
| 6-155 |    |    | 6-156 |    |    |
| 6-157 |    |    | 6-158 |    |    |
| 6-159 |    |    | 6-160 |    |    |
| 6-161 |    |    | 6-162 |    |    |
| 6-163 |    |    | 6-164 |    |    |
| 6-165 |   |   | 6-166 |   |   |
| 6-167 |  |  | 6-168 |  |  |
| 6-169 |  |  | 6-170 |  |  |
| 6-171 |  |  | 6-172 |  |  |
| 6-173 |  |  | 6-174 |  |  |
| 6-175 |  |  | 6-176 |  |  |
| 6-177 |  |  | 6-178 |  |  |
| 6-179 |  |  | 6-180 |  |  |

5

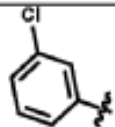
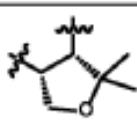
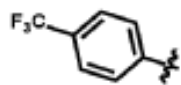
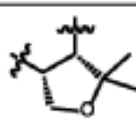
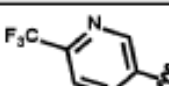
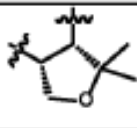
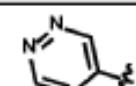
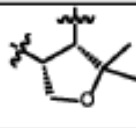
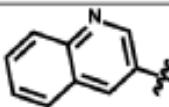
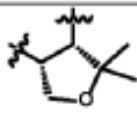
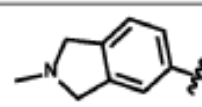
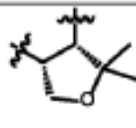
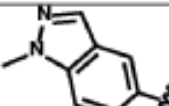
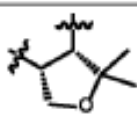
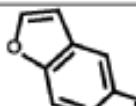
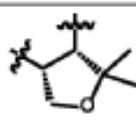
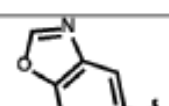
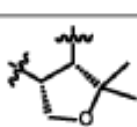
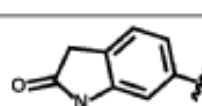
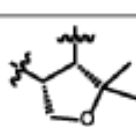
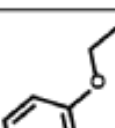
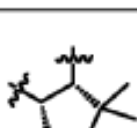
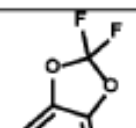
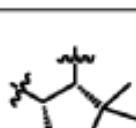
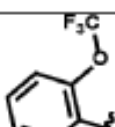
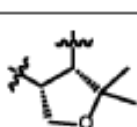
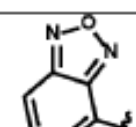
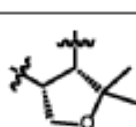
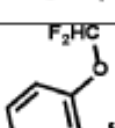
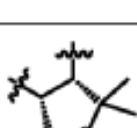
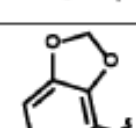
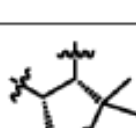
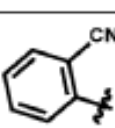
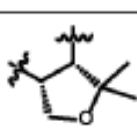
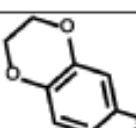
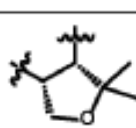
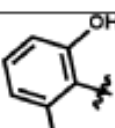
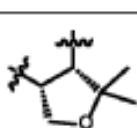
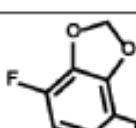
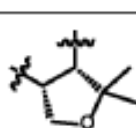
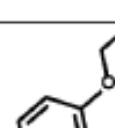
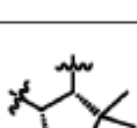
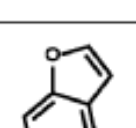
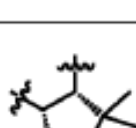
10

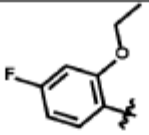
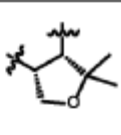
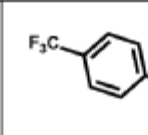
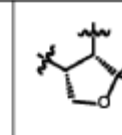
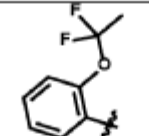
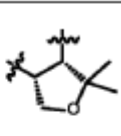
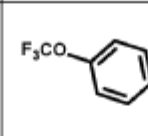
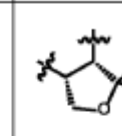
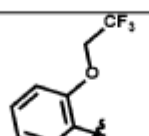
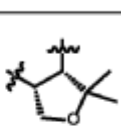
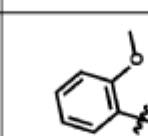
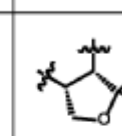
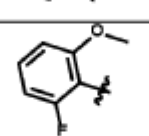
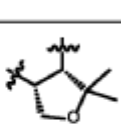
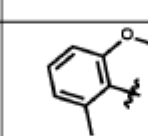
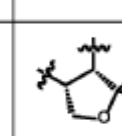
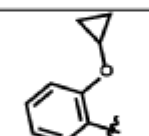
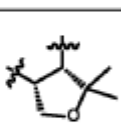
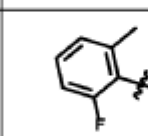
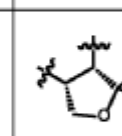
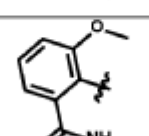
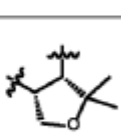
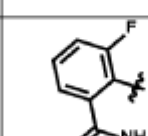
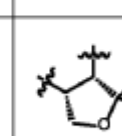
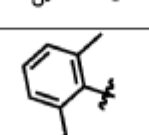
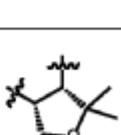
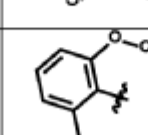
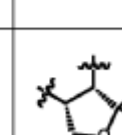
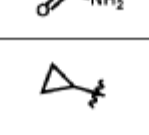
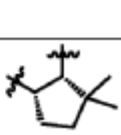
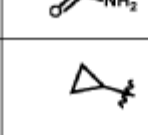
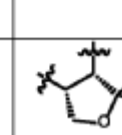
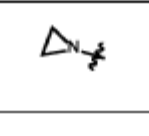
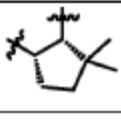
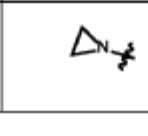
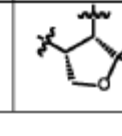
15

20

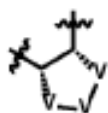
25

30

|       |                                                                                     |                                                                                     |       |                                                                                       |                                                                                       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 6-181 |    |    | 6-182 |    |    |
| 6-183 |    |    | 6-184 |    |    |
| 6-185 |    |    | 6-186 |    |    |
| 6-187 |    |    | 6-188 |    |    |
| 6-189 |    |    | 6-190 |    |    |
| 6-191 |    |    | 6-192 |    |    |
| 6-193 |  |  | 6-194 |  |  |
| 6-195 |  |  | 6-196 |  |  |
| 6-197 |  |  | 6-198 |  |  |
| 6-199 |  |  | 6-200 |  |  |
| 6-201 |  |  | 6-202 |  |  |

|       |                                                                                     |                                                                                     |       |                                                                                      |                                                                                       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 6-203 |    |    | 6-204 |    |    |
| 6-205 |    |    | 6-206 |    |    |
| 6-207 |    |    | 6-208 |    |    |
| 6-209 |    |    | 6-210 |    |    |
| 6-211 |    |    | 6-212 |    |    |
| 6-213 |   |   | 6-214 |   |   |
| 6-215 |  |  | 6-216 |  |  |
| 6-217 |  |  | 6-218 |  |  |
| 6-219 |  |  | 6-220 |  |  |

Los compuestos representativos de la invención incluyen, pero no se limitan a, compuestos de acuerdo con la Fórmula (X-7), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde R<sub>2</sub> y



se definen para cada compuesto en la Tabla 7.

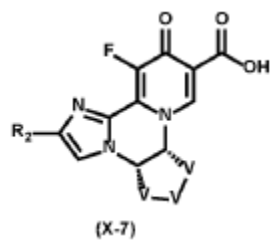
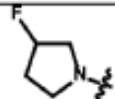
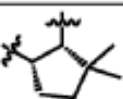
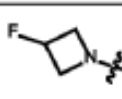
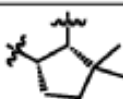
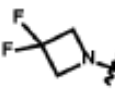
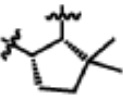
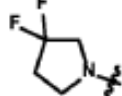
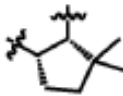
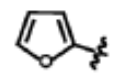
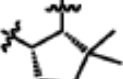
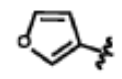
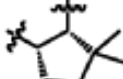
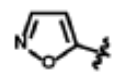
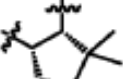
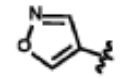
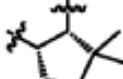
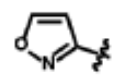
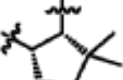
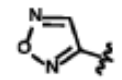
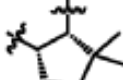
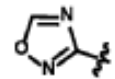
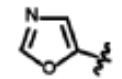
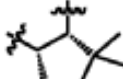
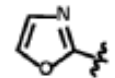
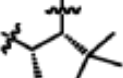
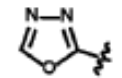
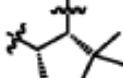
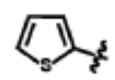
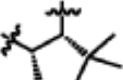
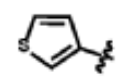
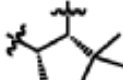
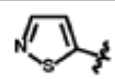
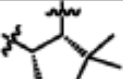
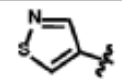
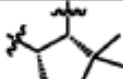
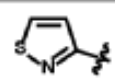
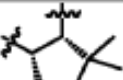
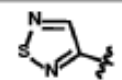
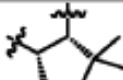
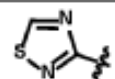
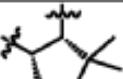
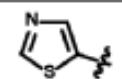
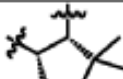
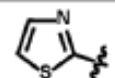
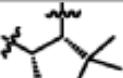
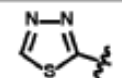
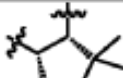
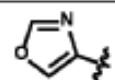
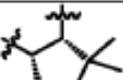
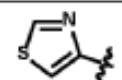
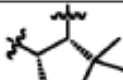
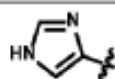
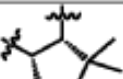
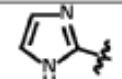
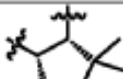
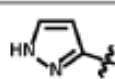
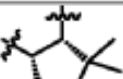
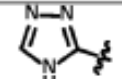
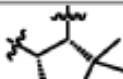


Tabla 7

| Compuesto | R <sub>2</sub> |  | Compuesto | R <sub>2</sub> |  |
|-----------|----------------|--|-----------|----------------|--|
| 7-1       |                |  | 7-2       |                |  |
| 7-3       |                |  | 7-4       |                |  |
| 7-5       |                |  | 7-6       |                |  |
| 7-7       |                |  | 7-8       |                |  |
| 7-9       |                |  | 7-10      |                |  |
| 7-11      |                |  | 7-12      |                |  |
| 7-13      |                |  | 7-14      |                |  |
| 7-15      |                |  | 7-16      |                |  |
| 7-17      |                |  | 7-18      |                |  |
| 7-19      |                |  | 7-20      |                |  |
| 7-21      |                |  | 7-22      |                |  |

|      |                                                                                     |                                                                                     |      |                                                                                       |                                                                                       |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 7-23 |    |    | 7-24 |    |    |
| 7-25 |    |    | 7-26 |    |    |
| 7-27 |    |    | 7-28 |    |    |
| 7-29 |    |    | 7-30 |    |    |
| 7-31 |    |    | 7-32 |    |    |
| 7-33 |    |    | 7-34 |    |    |
| 7-35 |    |    | 7-36 |    |    |
| 7-37 |   |   | 7-38 |   |   |
| 7-39 |  |  | 7-40 |  |  |
| 7-41 |  |  | 7-42 |  |  |
| 7-43 |  |  | 7-44 |  |  |
| 7-45 |  |  | 7-46 |  |  |
| 7-47 |  |  | 7-48 |  |  |
| 7-49 |  |  | 7-50 |  |  |
| 7-51 |  |  | 7-52 |  |  |

5

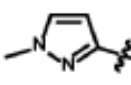
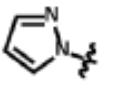
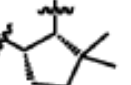
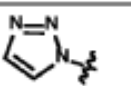
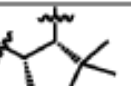
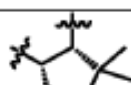
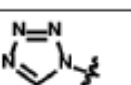
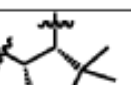
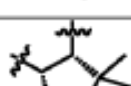
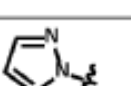
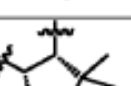
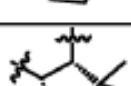
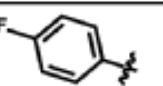
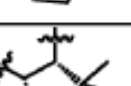
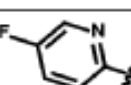
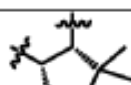
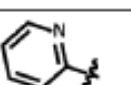
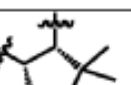
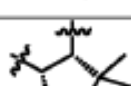
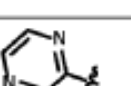
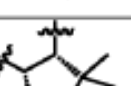
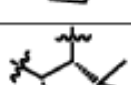
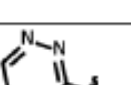
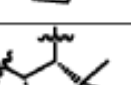
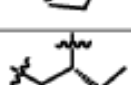
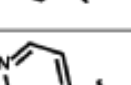
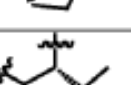
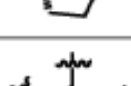
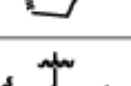
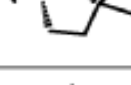
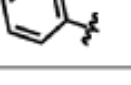
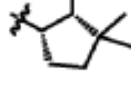
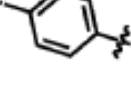
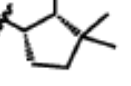
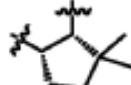
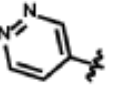
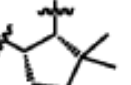
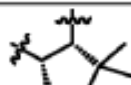
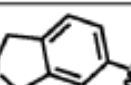
10

15

20

25

30

|      |                                                                                     |                                                                                     |      |                                                                                       |                                                                                       |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 7-53 |    |    | 7-54 |    |    |
| 7-55 |    |    | 7-56 |    |    |
| 7-57 |    |    | 7-58 |    |    |
| 7-59 |    |    | 7-60 |    |    |
| 7-61 |    |    | 7-62 |    |    |
| 7-63 |    |    | 7-64 |    |    |
| 7-65 |    |    | 7-66 |    |    |
| 7-67 |   |   | 7-68 |   |   |
| 7-69 |  |  | 7-70 |  |  |
| 7-71 |  |  | 7-72 |  |  |
| 7-73 |  |  | 7-74 |  |  |
| 7-75 |  |  | 7-76 |  |  |
| 7-77 |  |  | 7-78 |  |  |
| 7-79 |  |  | 7-80 |  |  |

5

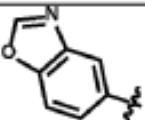
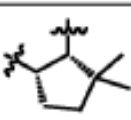
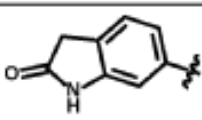
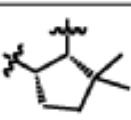
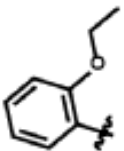
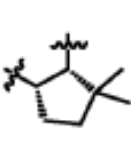
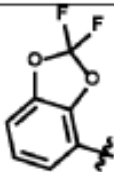
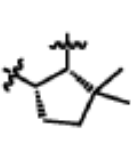
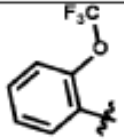
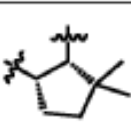
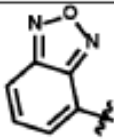
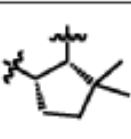
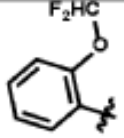
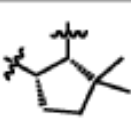
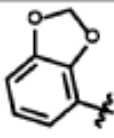
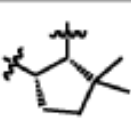
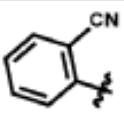
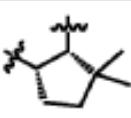
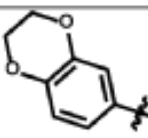
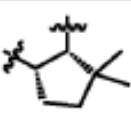
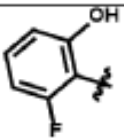
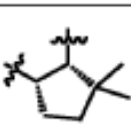
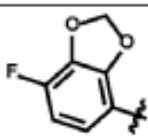
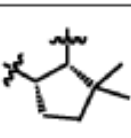
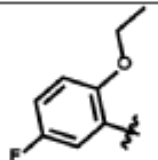
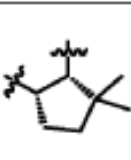
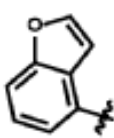
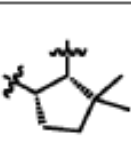
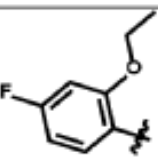
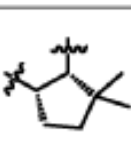
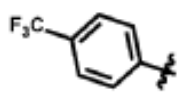
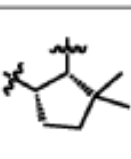
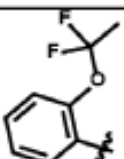
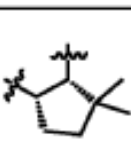
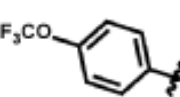
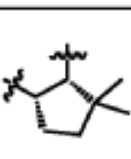
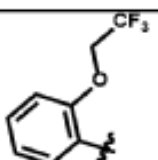
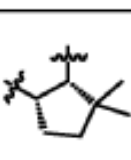
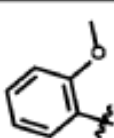
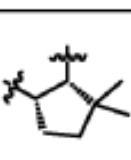
10

15

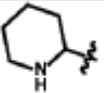
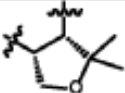
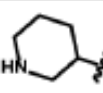
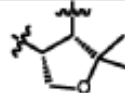
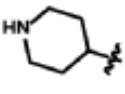
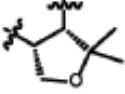
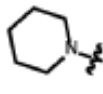
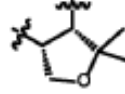
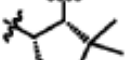
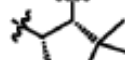
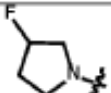
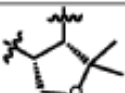
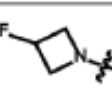
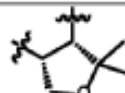
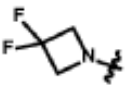
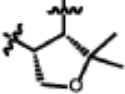
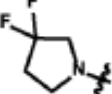
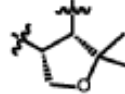
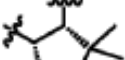
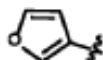
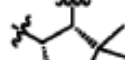
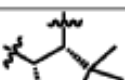
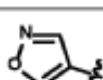
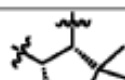
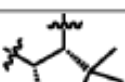
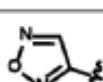
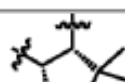
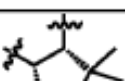
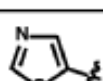
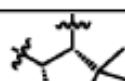
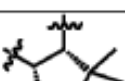
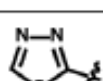
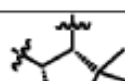
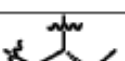
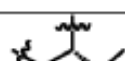
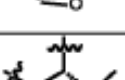
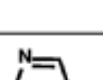
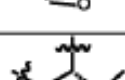
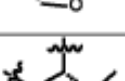
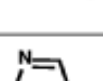
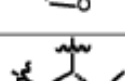
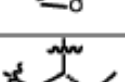
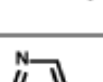
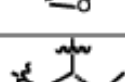
20

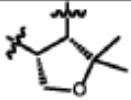
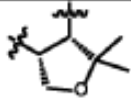
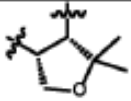
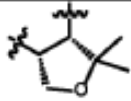
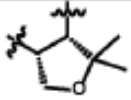
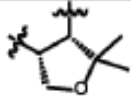
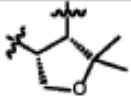
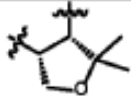
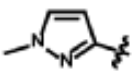
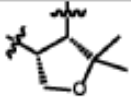
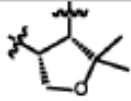
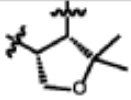
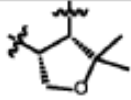
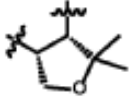
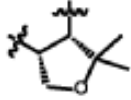
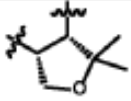
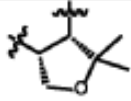
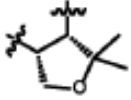
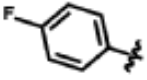
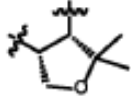
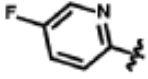
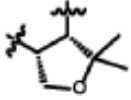
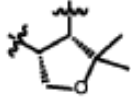
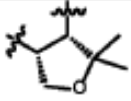
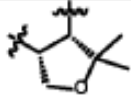
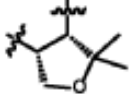
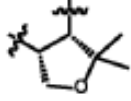
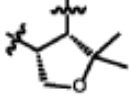
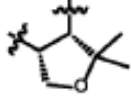
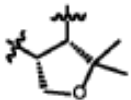
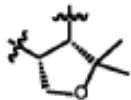
25

30

|      |                                                                                     |                                                                                     |       |                                                                                       |                                                                                       |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 7-81 |    |    | 7-82  |    |    |
| 7-83 |    |    | 7-84  |    |    |
| 7-85 |    |    | 7-86  |    |    |
| 7-87 |    |    | 7-88  |    |    |
| 7-89 |    |    | 7-90  |    |    |
| 7-91 |   |   | 7-92  |   |   |
| 7-93 |  |  | 7-94  |  |  |
| 7-95 |  |  | 7-96  |  |  |
| 7-97 |  |  | 7-98  |  |  |
| 7-99 |  |  | 7-100 |  |  |

|       |  |  |       |  |  |
|-------|--|--|-------|--|--|
| 7-101 |  |  | 7-102 |  |  |
| 7-103 |  |  | 7-104 |  |  |
| 7-105 |  |  | 7-106 |  |  |
| 7-107 |  |  | 7-108 |  |  |
| 7-109 |  |  | 7-110 |  |  |
| 7-111 |  |  | 7-112 |  |  |
| 7-113 |  |  | 7-114 |  |  |
| 7-115 |  |  | 7-116 |  |  |
| 7-117 |  |  | 7-118 |  |  |
| 7-119 |  |  | 7-120 |  |  |
| 7-121 |  |  | 7-122 |  |  |
| 7-123 |  |  | 7-124 |  |  |

|       |                                                                                     |                                                                                     |       |                                                                                       |                                                                                       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 7-125 |    |    | 7-126 |    |    |
| 7-127 |    |    | 7-128 |    |    |
| 7-129 |    |    | 7-130 |    |    |
| 7-131 |    |    | 7-132 |    |    |
| 7-133 |    |    | 7-134 |    |    |
| 7-135 |    |    | 7-136 |    |    |
| 7-137 |    |    | 7-138 |    |    |
| 7-139 |  |  | 7-140 |  |  |
| 7-141 |  |  | 7-142 |  |  |
| 7-143 |  |  | 7-144 |  |  |
| 7-145 |  |  | 7-146 |  |  |
| 7-147 |  |  | 7-148 |  |  |
| 7-149 |  |  | 7-150 |  |  |
| 7-151 |  |  | 7-152 |  |  |

|       |                                                                                     |                                                                                     |       |                                                                                       |                                                                                       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 7-153 |    |    | 7-154 |    |    |
| 7-155 |    |    | 7-156 |    |    |
| 7-157 |    |    | 7-158 |    |    |
| 7-159 |    |    | 7-160 |    |    |
| 7-161 |    |    | 7-162 |    |    |
| 7-163 |    |    | 7-164 |    |    |
| 7-165 |   |   | 7-166 |   |   |
| 7-167 |  |  | 7-168 |  |  |
| 7-169 |  |  | 7-170 |  |  |
| 7-171 |  |  | 7-172 |  |  |
| 7-173 |  |  | 7-174 |  |  |
| 7-175 |  |  | 7-176 |  |  |
| 7-177 |  |  | 7-178 |  |  |
| 7-179 |  |  | 7-180 |  |  |

5

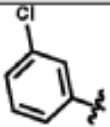
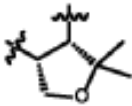
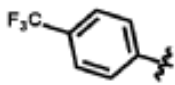
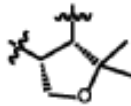
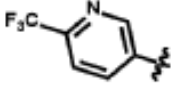
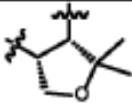
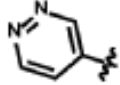
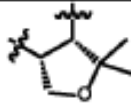
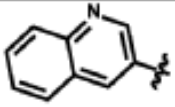
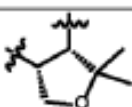
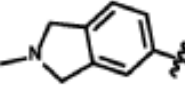
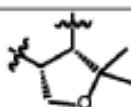
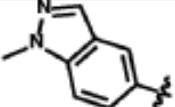
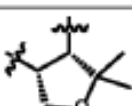
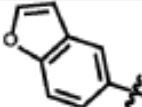
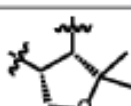
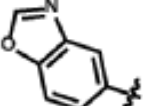
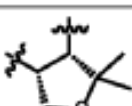
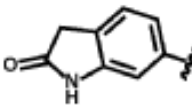
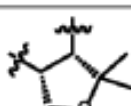
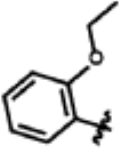
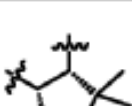
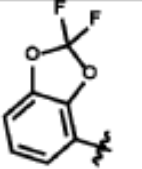
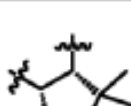
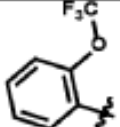
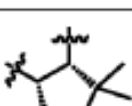
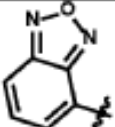
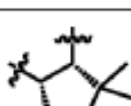
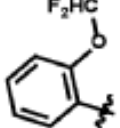
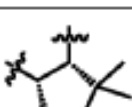
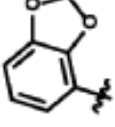
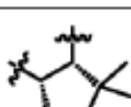
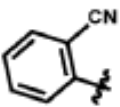
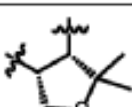
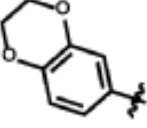
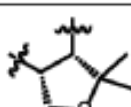
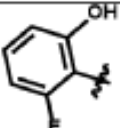
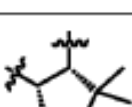
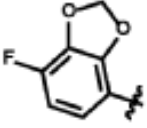
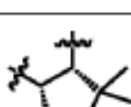
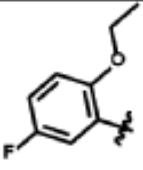
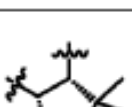
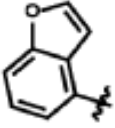
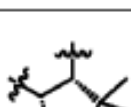
10

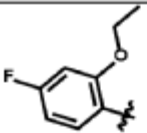
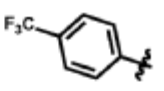
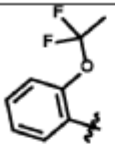
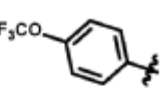
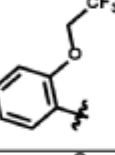
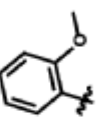
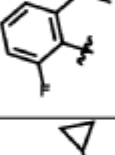
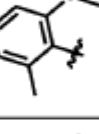
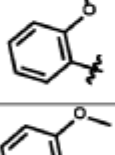
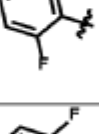
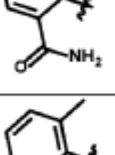
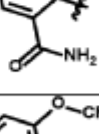
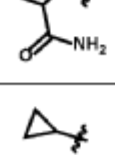
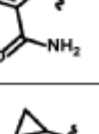
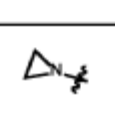
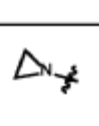
15

20

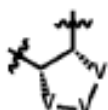
25

30

|       |                                                                                     |                                                                                     |       |                                                                                       |                                                                                       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 7-181 |    |    | 7-182 |    |    |
| 7-183 |    |    | 7-184 |    |    |
| 7-185 |    |    | 7-186 |    |    |
| 7-187 |    |    | 7-188 |    |    |
| 7-189 |    |    | 7-190 |    |    |
| 7-191 |   |    | 7-192 |   |    |
| 7-193 |  |  | 7-194 |  |  |
| 7-195 |  |  | 7-196 |  |  |
| 7-197 |  |  | 7-198 |  |  |
| 7-199 |  |  | 7-200 |  |  |
| 7-201 |  |  | 7-202 |  |  |

|       |                                                                                     |                                                                                    |                                                                                      |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 7-203 |    |  |                                                                                      |
| 7-205 |    | 7-206                                                                              |    |
| 7-207 |    | 7-208                                                                              |    |
| 7-209 |    | 7-210                                                                              |    |
| 7-211 |   | 7-212                                                                              |    |
| 7-213 |  | 7-214                                                                              |  |
| 7-215 |  | 7-216                                                                              |  |
| 7-217 |  | 7-218                                                                              |  |
| 7-219 |  | 7-220                                                                              |  |

Los compuestos representativos de la invención incluyen, pero no se limitan a, compuestos de acuerdo con la Fórmula (X-8), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde R<sub>2</sub> y



se definen para cada compuesto en la Tabla 8.

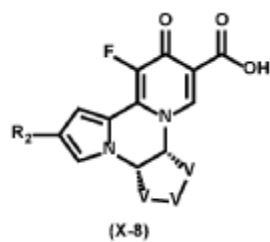
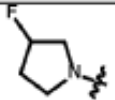
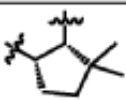
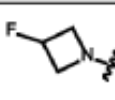
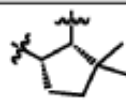
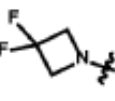
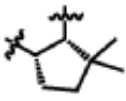
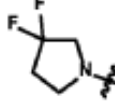
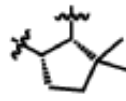
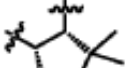
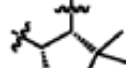
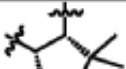
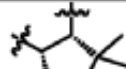
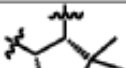
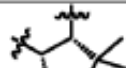
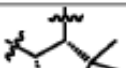
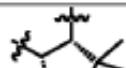
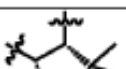
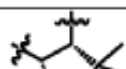
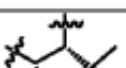
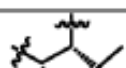
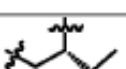
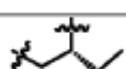
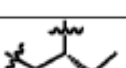
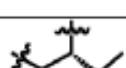
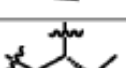
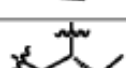
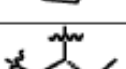
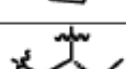
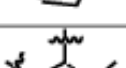
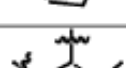
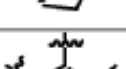
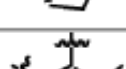


Tabla 8

| Compuesto | R <sub>2</sub> |  | Compuesto | R <sub>2</sub> |  |
|-----------|----------------|--|-----------|----------------|--|
| 8-1       |                |  | 8-2       |                |  |
| 8-3       |                |  | 8-4       |                |  |
| 8-5       |                |  | 8-6       |                |  |
| 8-7       |                |  | 8-8       |                |  |
| 8-9       |                |  | 8-10      |                |  |
| 8-11      |                |  | 8-12      |                |  |
| 8-13      |                |  | 8-14      |                |  |
| 8-15      |                |  | 8-16      |                |  |
| 8-17      |                |  | 8-18      |                |  |
| 8-19      |                |  | 8-20      |                |  |
| 8-21      |                |  | 8-22      |                |  |

|      |                                                                                     |                                                                                     |      |                                                                                       |                                                                                       |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 8-23 |    |    | 8-24 |    |    |
| 8-25 |    |    | 8-26 |    |    |
| 8-27 |    |    | 8-28 |    |    |
| 8-29 |    |    | 8-30 |    |    |
| 8-31 |    |    | 8-32 |    |    |
| 8-33 |    |    | 8-34 |    |    |
| 8-35 |    |    | 8-36 |    |    |
| 8-37 |   |   | 8-38 |   |   |
| 8-39 |  |  | 8-40 |  |  |
| 8-41 |  |  | 8-42 |  |  |
| 8-43 |  |  | 8-44 |  |  |
| 8-45 |  |  | 8-46 |  |  |
| 8-47 |  |  | 8-48 |  |  |
| 8-49 |  |  | 8-50 |  |  |
| 8-51 |  |  | 8-52 |  |  |

5

10

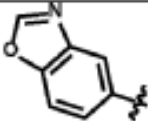
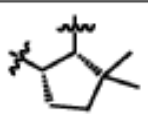
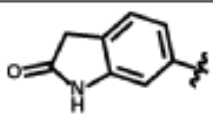
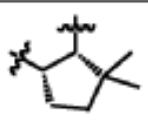
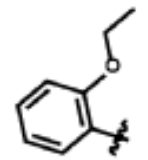
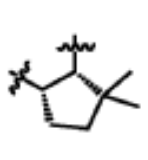
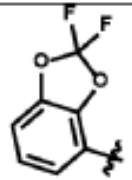
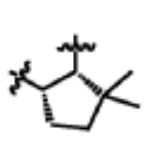
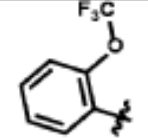
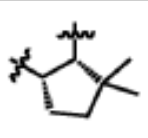
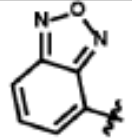
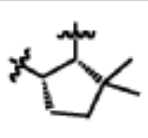
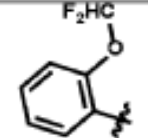
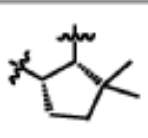
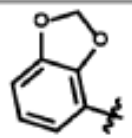
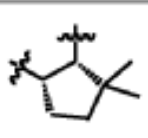
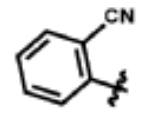
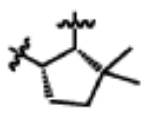
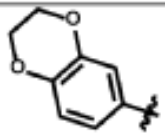
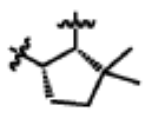
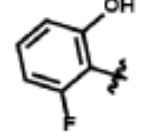
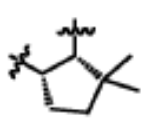
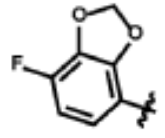
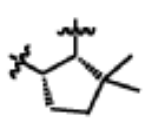
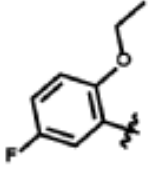
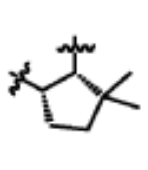
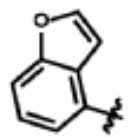
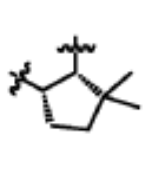
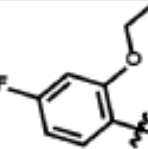
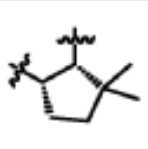
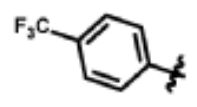
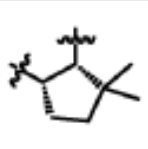
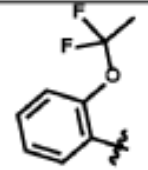
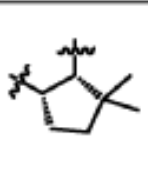
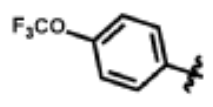
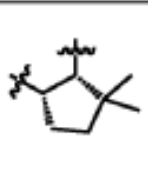
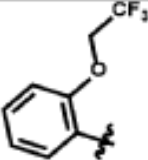
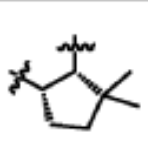
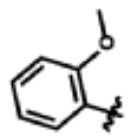
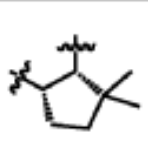
15

20

25

30

|      |  |  |      |  |  |
|------|--|--|------|--|--|
| 8-53 |  |  | 8-54 |  |  |
| 8-55 |  |  | 8-56 |  |  |
| 8-57 |  |  | 8-58 |  |  |
| 8-59 |  |  | 8-60 |  |  |
| 8-61 |  |  | 8-62 |  |  |
| 8-63 |  |  | 8-64 |  |  |
| 8-65 |  |  | 8-66 |  |  |
| 8-67 |  |  | 8-68 |  |  |
| 8-69 |  |  | 8-70 |  |  |
| 8-71 |  |  | 8-72 |  |  |
| 8-73 |  |  | 8-74 |  |  |
| 8-75 |  |  | 8-76 |  |  |
| 8-77 |  |  | 8-78 |  |  |
| 8-79 |  |  | 8-80 |  |  |

|      |                                                                                     |                                                                                     |       |                                                                                       |                                                                                       |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 8-81 |    |    | 8-82  |    |    |
| 8-83 |    |    | 8-84  |    |    |
| 8-85 |    |    | 8-86  |    |    |
| 8-87 |    |    | 8-88  |    |    |
| 8-89 |    |    | 8-90  |    |    |
| 8-91 |  |  | 8-92  |  |  |
| 8-93 |  |  | 8-94  |  |  |
| 8-95 |  |  | 8-96  |  |  |
| 8-97 |  |  | 8-98  |  |  |
| 8-99 |  |  | 8-100 |  |  |

5

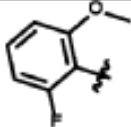
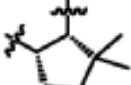
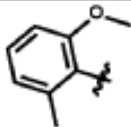
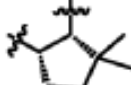
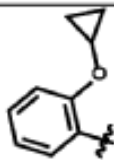
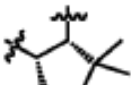
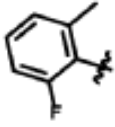
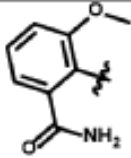
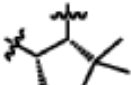
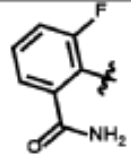
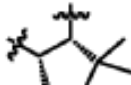
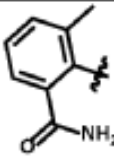
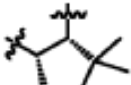
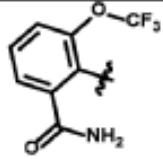
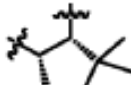
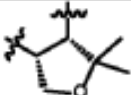
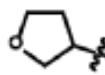
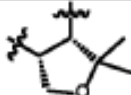
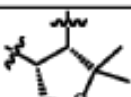
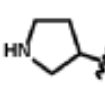
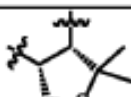
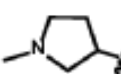
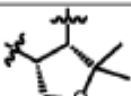
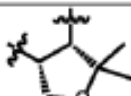
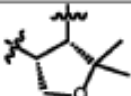
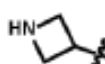
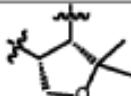
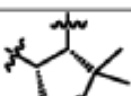
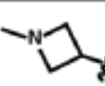
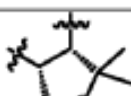
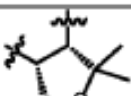
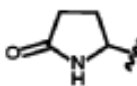
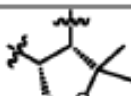
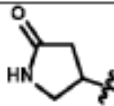
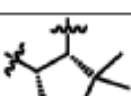
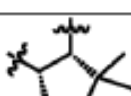
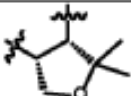
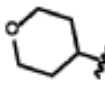
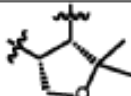
10

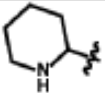
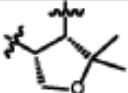
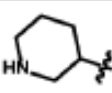
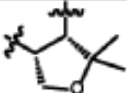
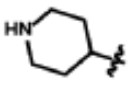
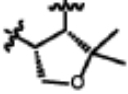
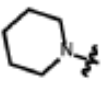
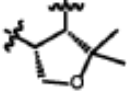
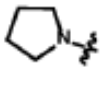
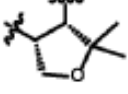
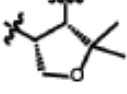
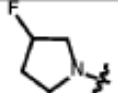
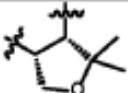
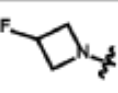
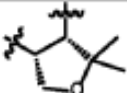
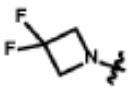
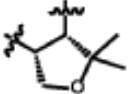
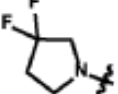
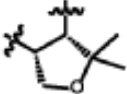
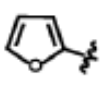
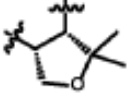
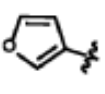
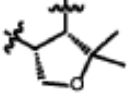
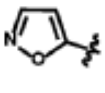
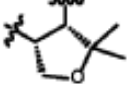
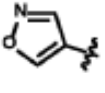
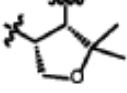
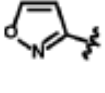
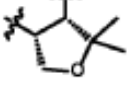
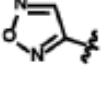
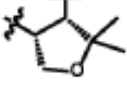
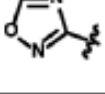
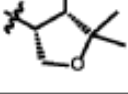
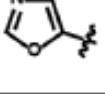
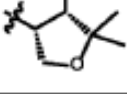
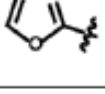
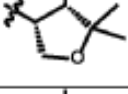
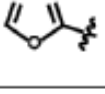
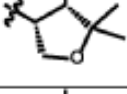
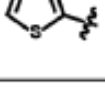
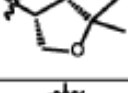
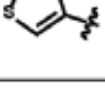
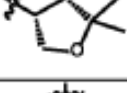
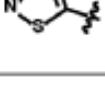
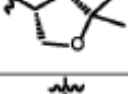
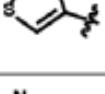
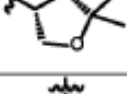
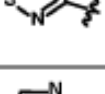
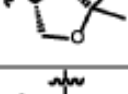
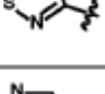
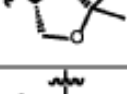
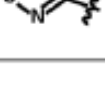
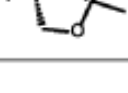
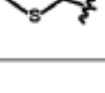
15

20

25

30

|       |                                                                                     |                                                                                     |       |                                                                                       |                                                                                       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 8-101 |    |    | 8-102 |    |    |
| 8-103 |    |    | 8-104 |    |    |
| 8-105 |    |    | 8-106 |    |    |
| 8-107 |    |    | 8-108 |    |    |
| 8-109 |    |    | 8-110 |    |    |
| 8-111 |  |   | 8-112 |  |   |
| 8-113 |  |  | 8-114 |  |  |
| 8-115 |  |  | 8-116 |  |  |
| 8-117 |  |  | 8-118 |  |  |
| 8-119 |  |  | 8-120 |  |  |
| 8-121 |  |  | 8-122 |  |  |
| 8-123 |  |  | 8-124 |  |  |

|       |                                                                                     |                                                                                     |       |                                                                                       |                                                                                       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 8-125 |    |    | 8-126 |    |    |
| 8-127 |    |    | 8-128 |    |    |
| 8-129 |    |    | 8-130 |    |    |
| 8-131 |    |    | 8-132 |    |    |
| 8-133 |    |    | 8-134 |    |    |
| 8-135 |    |    | 8-136 |    |    |
| 8-137 |   |   | 8-138 |   |   |
| 8-139 |  |  | 8-140 |  |  |
| 8-141 |  |  | 8-142 |  |  |
| 8-143 |  |  | 8-144 |  |  |
| 8-145 |  |  | 8-146 |  |  |
| 8-147 |  |  | 8-148 |  |  |
| 8-149 |  |  | 8-150 |  |  |
| 8-151 |  |  | 8-152 |  |  |

5

10

15

20

25

30

|       |  |  |       |  |  |
|-------|--|--|-------|--|--|
| 8-153 |  |  | 8-154 |  |  |
| 8-155 |  |  | 8-156 |  |  |
| 8-157 |  |  | 8-158 |  |  |
| 8-159 |  |  | 8-160 |  |  |
| 8-161 |  |  | 8-162 |  |  |
| 8-163 |  |  | 8-164 |  |  |
| 8-165 |  |  | 8-166 |  |  |
| 8-167 |  |  | 8-168 |  |  |
| 8-169 |  |  | 8-170 |  |  |
| 8-171 |  |  | 8-172 |  |  |
| 8-173 |  |  | 8-174 |  |  |
| 8-175 |  |  | 8-176 |  |  |
| 8-177 |  |  | 8-178 |  |  |
| 8-179 |  |  | 8-180 |  |  |

5

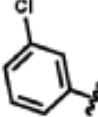
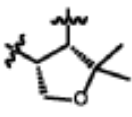
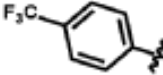
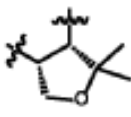
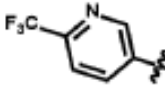
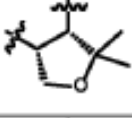
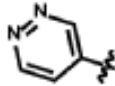
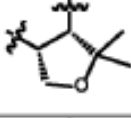
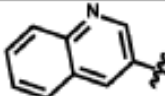
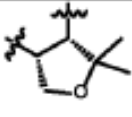
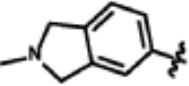
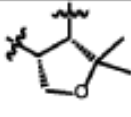
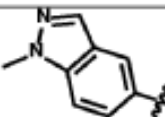
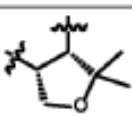
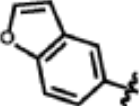
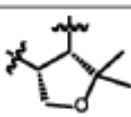
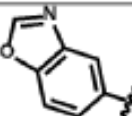
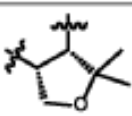
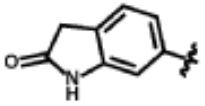
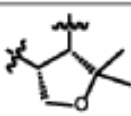
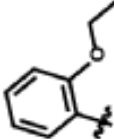
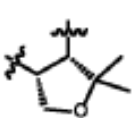
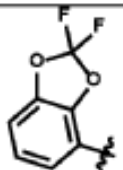
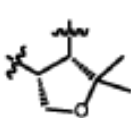
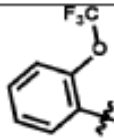
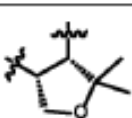
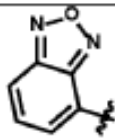
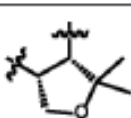
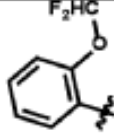
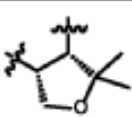
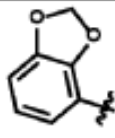
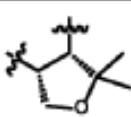
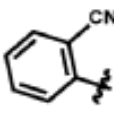
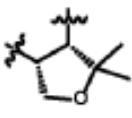
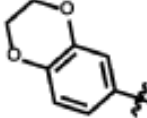
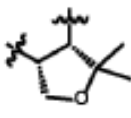
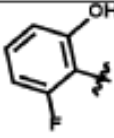
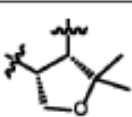
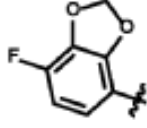
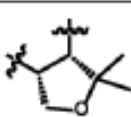
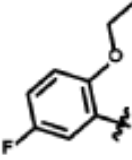
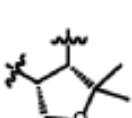
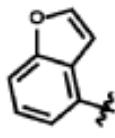
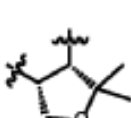
10

15

20

25

30

|       |                                                                                     |                                                                                     |       |                                                                                       |                                                                                       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 8-181 |    |    | 8-182 |    |    |
| 8-183 |    |    | 8-184 |    |    |
| 8-185 |    |    | 8-186 |    |    |
| 8-187 |    |    | 8-188 |    |    |
| 8-189 |    |    | 8-190 |    |    |
| 8-191 |   |    | 8-192 |   |    |
| 8-193 |  |  | 8-194 |  |  |
| 8-195 |  |  | 8-196 |  |  |
| 8-197 |  |  | 8-198 |  |  |
| 8-199 |  |  | 8-200 |  |  |
| 8-201 |  |  | 8-202 |  |  |

|       |  |  |       |  |  |
|-------|--|--|-------|--|--|
| 8-203 |  |  | 8-204 |  |  |
| 8-205 |  |  | 8-206 |  |  |
| 8-207 |  |  | 8-208 |  |  |
| 8-209 |  |  | 8-210 |  |  |
| 8-211 |  |  | 8-212 |  |  |
| 8-213 |  |  | 8-214 |  |  |
| 8-215 |  |  | 8-216 |  |  |
| 8-217 |  |  | 8-218 |  |  |
| 8-219 |  |  | 8-220 |  |  |

Los compuestos representativos de la invención incluyen, pero no se limitan a, compuestos de acuerdo con la Fórmula (XI-1), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde R<sub>2</sub> se define para cada compuesto en la Tabla 9.

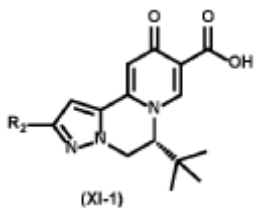
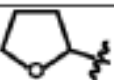
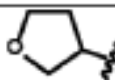
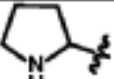
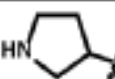
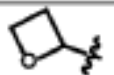
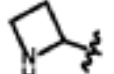
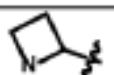
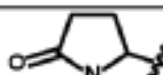
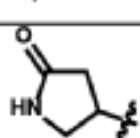
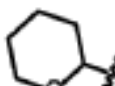
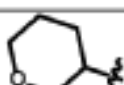
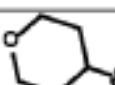
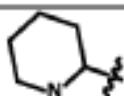
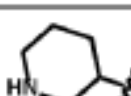
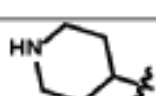
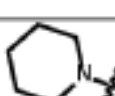
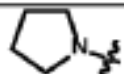
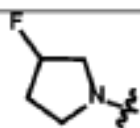
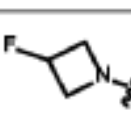
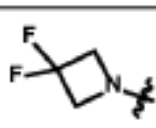
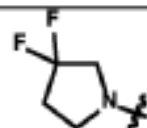


Tabla 9

| Compuesto | R <sub>2</sub>                                                                      | Compuesto | R <sub>2</sub>                                                                        |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 9-1       |    | 9-2       |    |
| 9-3       |    | 9-4       |    |
| 9-5       |    | 9-6       |    |
| 9-7       |    | 9-8       |    |
| 9-9       |    | 9-10      |    |
| 9-11      |    | 9-12      |    |
| 9-13      |   | 9-14      |   |
| 9-15      |  | 9-16      |  |
| 9-17      |  | 9-18      |  |
| 9-19      |  | 9-20      |  |
| 9-21      |  | 9-22      |  |
| 9-23      |  | 9-24      |  |
| 9-25      |  | 9-26      |  |

5

10

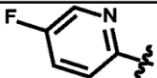
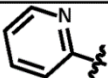
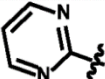
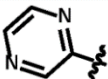
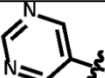
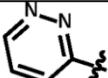
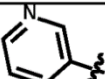
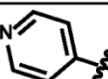
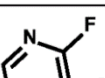
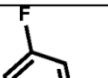
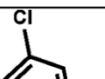
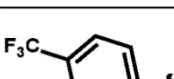
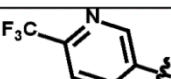
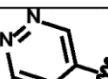
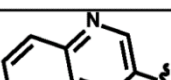
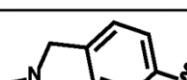
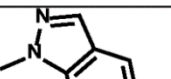
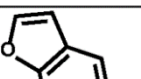
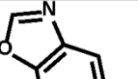
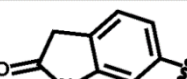
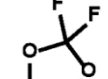
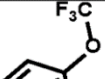
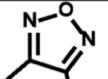
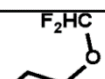
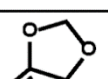
15

20

25

30

|      |                                                                                     |      |                                                                                       |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 9-27 |    | 9-28 |    |
| 9-29 |    | 9-30 |    |
| 9-31 |    | 9-32 |    |
| 9-33 |    | 9-34 |    |
| 9-35 |    | 9-36 |    |
| 9-37 |    | 9-38 |    |
| 9-39 |    | 9-40 |    |
| 9-41 |    | 9-42 |    |
| 9-43 |    | 9-44 |    |
| 9-45 |   | 9-46 |   |
| 9-47 |  | 9-48 |  |
| 9-49 |  | 9-50 |  |
| 9-51 |  | 9-52 |  |
| 9-53 |  | 9-54 |  |
| 9-55 |  | 9-56 |  |
| 9-57 |  | 9-58 |  |
| 9-59 |  | 9-60 |  |
| 9-61 |  | 9-62 |  |

|      |                                                                                     |      |                                                                                       |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 9-63 |    | 9-64 |    |
| 9-65 |    | 9-66 |    |
| 9-67 |    | 9-68 |    |
| 9-69 |    | 9-70 |    |
| 9-71 |    | 9-72 |    |
| 9-73 |    | 9-74 |    |
| 9-75 |    | 9-76 |    |
| 9-77 |  | 9-78 |   |
| 9-79 |  | 9-80 |  |
| 9-81 |  | 9-82 |   |
| 9-83 |  | 9-84 |  |
| 9-85 |  | 9-86 |  |
| 9-87 |  | 9-88 |  |

5

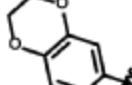
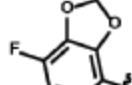
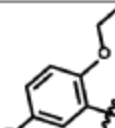
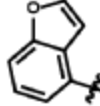
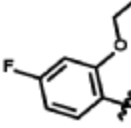
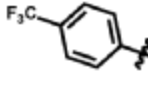
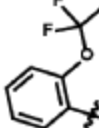
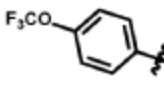
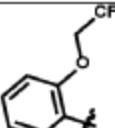
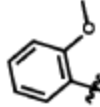
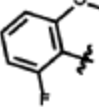
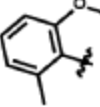
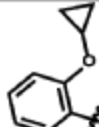
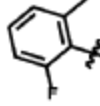
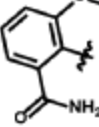
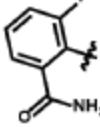
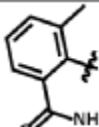
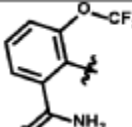
10

15

20

25

30

|       |                                                                                     |       |                                                                                       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 9-89  |    | 9-90  |     |
| 9-91  |    | 9-92  |     |
| 9-93  |    | 9-94  |     |
| 9-95  |    | 9-96  |     |
| 9-97  |    | 9-98  |     |
| 9-99  |   | 9-100 |    |
| 9-101 |  | 9-102 |   |
| 9-103 |  | 9-104 |   |
| 9-105 |  | 9-106 |   |
| 9-107 |  | 9-108 |   |
| 9-109 |  | 9-110 |  |

Los compuestos representativos de la invención incluyen, pero no se limitan a, compuestos de acuerdo con la Fórmula (XI-2), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde R<sub>2</sub> se define para cada compuesto en la Tabla 10.

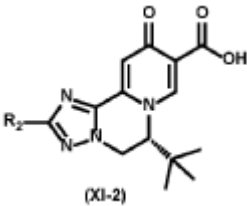


Tabla 10

| Compuesto | R <sub>2</sub> | Compuesto | R <sub>2</sub> |
|-----------|----------------|-----------|----------------|
| 10-1      |                | 10-2      |                |
| 10-3      |                | 10-4      |                |
| 10-5      |                | 10-6      |                |
| 10-7      |                | 10-8      |                |
| 10-9      |                | 10-10     |                |
| 10-11     |                | 10-12     |                |
| 10-13     |                | 10-14     |                |
| 10-15     |                | 10-16     |                |
| 10-17     |                | 10-18     |                |

5

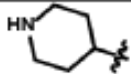
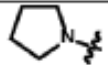
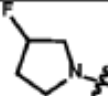
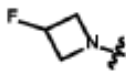
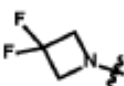
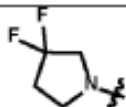
10

15

20

25

30

|       |                                                                                     |       |                                                                                       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 10-19 |    | 10-20 |    |
| 10-21 |    | 10-22 |    |
| 10-23 |    | 10-24 |    |
| 10-25 |    | 10-26 |    |
| 10-27 |    | 10-28 |    |
| 10-29 |    | 10-30 |    |
| 10-31 |    | 10-32 |    |
| 10-33 |    | 10-34 |    |
| 10-35 |   | 10-36 |   |
| 10-37 |  | 10-38 |  |
| 10-39 |  | 10-40 |  |
| 10-41 |  | 10-42 |  |
| 10-43 |  | 10-44 |  |
| 10-45 |  | 10-46 |  |
| 10-47 |  | 10-48 |  |
| 10-49 |  | 10-50 |  |
| 10-51 |  | 10-52 |  |

5

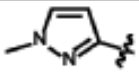
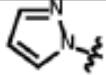
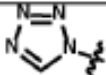
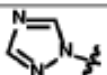
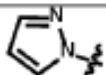
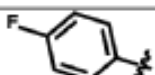
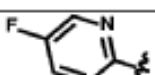
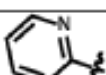
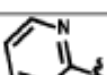
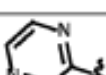
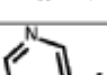
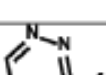
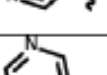
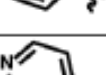
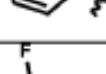
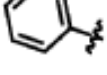
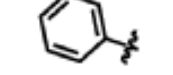
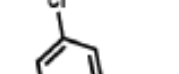
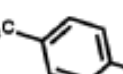
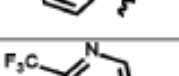
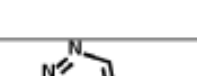
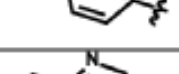
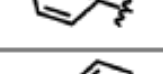
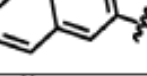
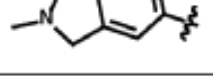
10

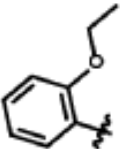
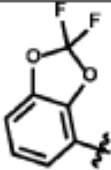
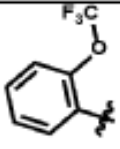
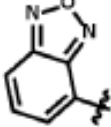
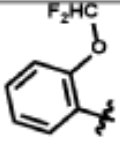
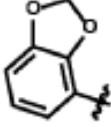
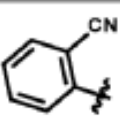
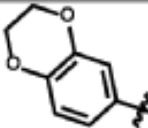
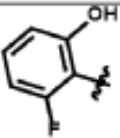
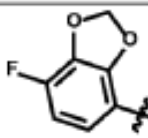
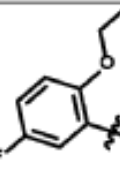
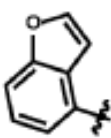
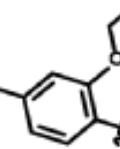
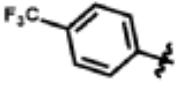
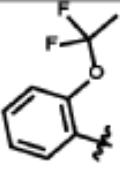
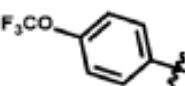
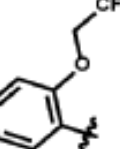
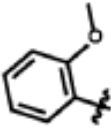
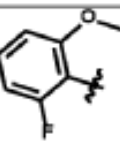
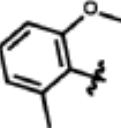
15

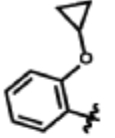
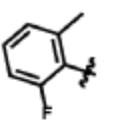
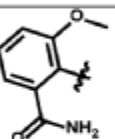
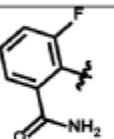
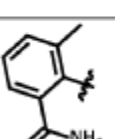
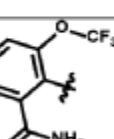
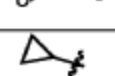
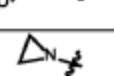
20

25

30

|       |                                                                                     |       |                                                                                       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 10-53 |    | 10-54 |    |
| 10-55 |    | 10-56 |    |
| 10-57 |    | 10-58 |    |
| 10-59 |    | 10-60 |    |
| 10-61 |    | 10-62 |    |
| 10-63 |    | 10-64 |    |
| 10-65 |    | 10-66 |    |
| 10-67 |    | 10-68 |    |
| 10-69 |   | 10-70 |   |
| 10-71 |  | 10-72 |  |
| 10-73 |  | 10-74 |  |
| 10-75 |  | 10-76 |  |
| 10-77 |  | 10-78 |   |
| 10-79 |  | 10-80 |  |
| 10-81 |  | 10-82 |   |

|        |                                                                                     |        |                                                                                       |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 10-83  |    | 10-84  |    |
| 10-85  |    | 10-86  |    |
| 10-87  |    | 10-88  |    |
| 10-89  |    | 10-90  |     |
| 10-91  |    | 10-92  |     |
| 10-93  |  | 10-94  |  |
| 10-95  |  | 10-96  |   |
| 10-97  |  | 10-98  |   |
| 10-99  |  | 10-100 |  |
| 10-101 |  | 10-102 |  |

|        |                                                                                   |        |                                                                                     |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 10-103 |  | 10-104 |  |
| 10-105 |  | 10-106 |  |
| 10-107 |  | 10-108 |  |
| 10-109 |  | 10-110 |  |

Los compuestos representativos de la invención incluyen, pero no se limitan a, compuestos de acuerdo con la Fórmula (XI-3), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde R<sub>2</sub> se define para cada compuesto en la Tabla 11.

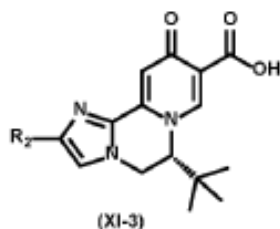


Tabla 11

| Compuesto | R <sub>2</sub>                                                                      | Compuesto | R <sub>2</sub>                                                                        |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 11-1      |  | 11-2      |  |
| 11-3      |  | 11-4      |  |
| 11-5      |  | 11-6      |  |
| 11-7      |  | 11-8      |  |
| 11-9      |  | 11-10     |  |
| 11-11     |  | 11-12     |  |

5

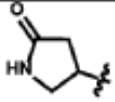
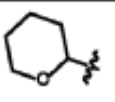
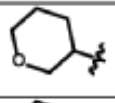
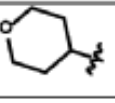
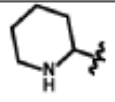
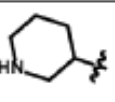
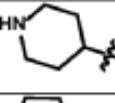
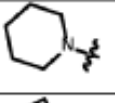
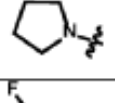
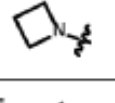
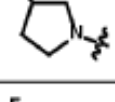
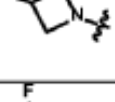
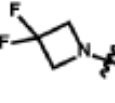
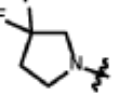
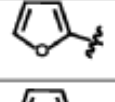
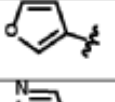
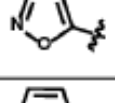
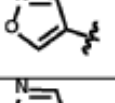
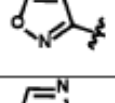
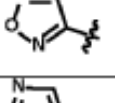
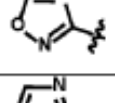
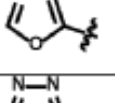
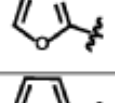
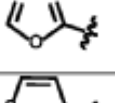
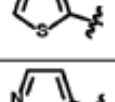
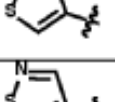
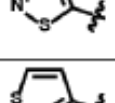
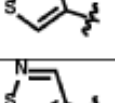
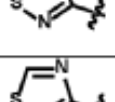
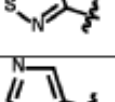
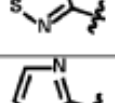
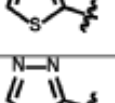
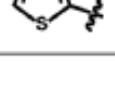
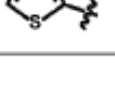
10

15

20

25

30

|       |                                                                                     |       |                                                                                       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 11-13 |    | 11-14 |    |
| 11-15 |    | 11-16 |    |
| 11-17 |    | 11-18 |    |
| 11-19 |    | 11-20 |    |
| 11-21 |    | 11-22 |    |
| 11-23 |    | 11-24 |    |
| 11-25 |    | 11-26 |    |
| 11-27 |   | 11-28 |   |
| 11-29 |  | 11-30 |  |
| 11-31 |  | 11-32 |  |
| 11-33 |  | 11-34 |  |
| 11-35 |  | 11-36 |  |
| 11-37 |  | 11-38 |  |
| 11-39 |  | 11-40 |  |
| 11-41 |  | 11-42 |  |
| 11-43 |  | 11-44 |  |
| 11-45 |  | 11-46 |  |

5

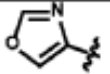
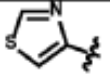
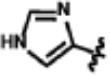
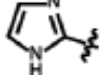
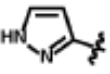
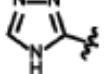
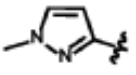
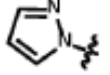
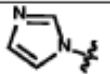
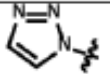
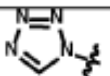
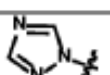
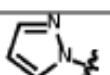
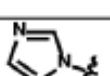
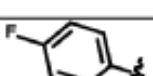
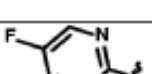
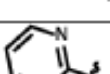
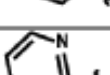
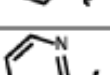
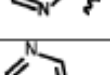
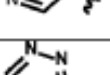
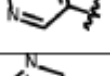
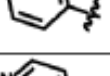
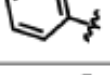
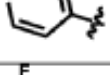
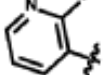
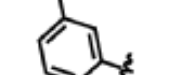
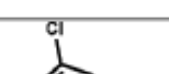
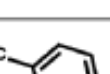
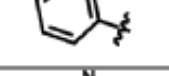
10

15

20

25

30

|       |                                                                                     |       |                                                                                       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 11-47 |    | 11-48 |    |
| 11-49 |    | 11-50 |    |
| 11-51 |    | 11-52 |    |
| 11-53 |    | 11-54 |    |
| 11-55 |    | 11-56 |    |
| 11-57 |    | 11-58 |    |
| 11-59 |    | 11-60 |    |
| 11-61 |    | 11-62 |     |
| 11-63 |   | 11-64 |   |
| 11-65 |  | 11-66 |  |
| 11-67 |  | 11-68 |  |
| 11-69 |  | 11-70 |  |
| 11-71 |  | 11-72 |  |
| 11-73 |  | 11-74 |   |
| 11-75 |  | 11-76 |  |
| 11-77 |  | 11-78 |   |

5

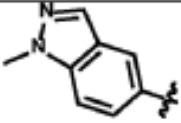
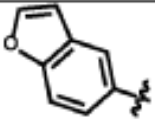
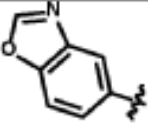
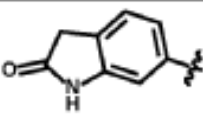
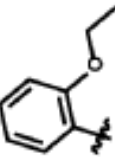
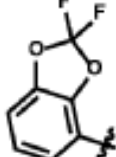
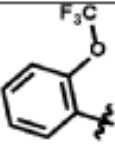
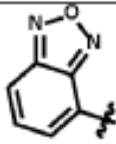
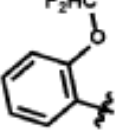
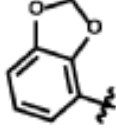
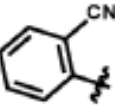
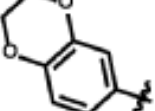
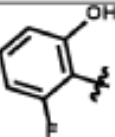
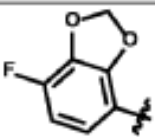
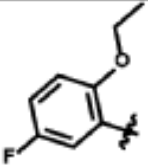
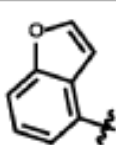
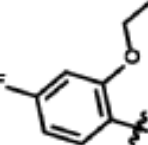
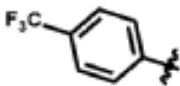
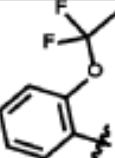
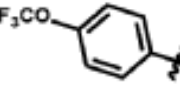
10

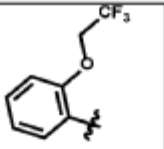
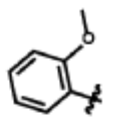
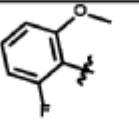
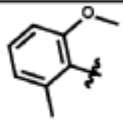
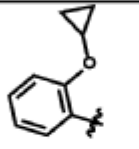
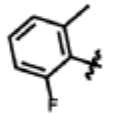
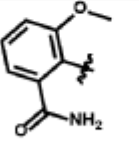
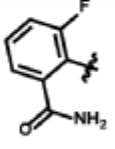
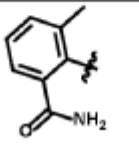
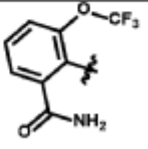
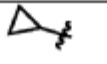
15

20

25

30

|       |                                                                                     |       |                                                                                       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 11-79 |    | 11-80 |    |
| 11-81 |    | 11-82 |    |
| 11-83 |    | 11-84 |    |
| 11-85 |    | 11-86 |    |
| 11-87 |    | 11-88 |    |
| 11-89 |  | 11-90 |  |
| 11-91 |  | 11-92 |  |
| 11-93 |  | 11-94 |  |
| 11-95 |  | 11-96 |  |
| 11-97 |  | 11-98 |  |

|        |                                                                                    |        |                                                                                     |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 11-99  |   | 11-100 |   |
| 11-101 |   | 11-102 |   |
| 11-103 |   | 11-104 |   |
| 11-105 |   | 11-106 |   |
| 11-107 |   | 11-108 |   |
| 11-109 |  | 11-110 |  |

Los compuestos representativos de la invención incluyen, pero no se limitan a, compuestos de acuerdo con la Fórmula (XI-4), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde R<sub>2</sub> se define para cada compuesto en la Tabla 12.

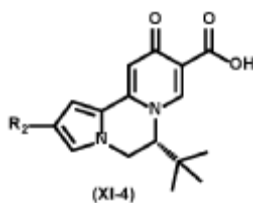
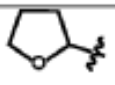
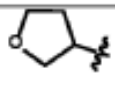
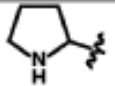
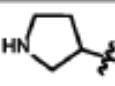


Tabla 12

| Compuesto | R <sub>2</sub>                                                                      | Compuesto | R <sub>2</sub>                                                                        |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 12-1      |  | 12-2      |  |
| 12-3      |  | 12-4      |  |

5

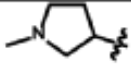
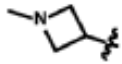
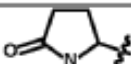
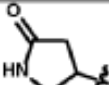
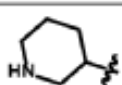
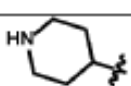
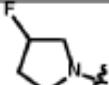
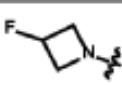
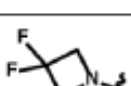
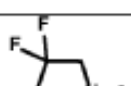
10

15

20

25

30

|       |                                                                                     |       |                                                                                       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 12-5  |    | 12-6  |    |
| 12-7  |    | 12-8  |    |
| 12-9  |    | 12-10 |    |
| 12-11 |    | 12-12 |    |
| 12-13 |    | 12-14 |    |
| 12-15 |    | 12-16 |    |
| 12-17 |    | 12-18 |    |
| 12-19 |    | 12-20 |    |
| 12-21 |   | 12-22 |   |
| 12-23 |  | 12-24 |  |
| 12-25 |  | 12-26 |  |
| 12-27 |  | 12-28 |  |
| 12-29 |  | 12-30 |  |
| 12-31 |  | 12-32 |  |
| 12-33 |  | 12-34 |  |
| 12-35 |  | 12-36 |  |
| 12-37 |  | 12-38 |  |

5

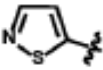
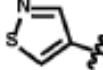
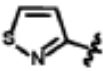
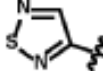
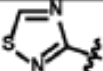
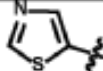
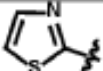
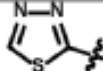
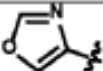
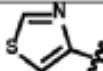
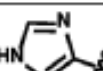
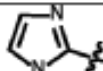
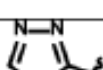
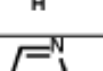
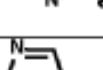
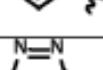
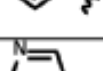
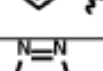
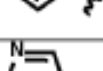
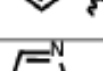
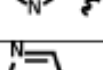
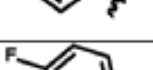
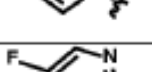
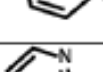
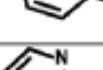
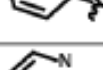
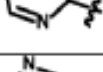
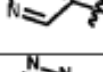
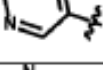
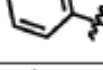
10

15

20

25

30

|       |                                                                                     |       |                                                                                       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 12-39 |    | 12-40 |    |
| 12-41 |    | 12-42 |    |
| 12-43 |    | 12-44 |    |
| 12-45 |    | 12-46 |    |
| 12-47 |    | 12-48 |    |
| 12-49 |    | 12-50 |    |
| 12-51 |    | 12-52 |    |
| 12-53 |    | 12-54 |    |
| 12-55 |   | 12-56 |   |
| 12-57 |  | 12-58 |  |
| 12-59 |  | 12-60 |  |
| 12-61 |  | 12-62 |  |
| 12-63 |  | 12-64 |  |
| 12-65 |  | 12-66 |  |
| 12-67 |  | 12-68 |  |
| 12-69 |  | 12-70 |  |

5

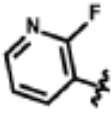
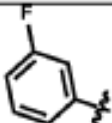
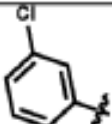
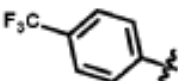
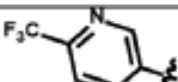
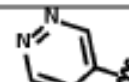
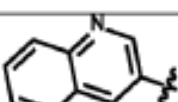
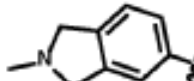
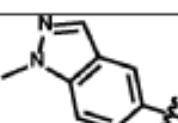
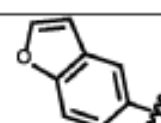
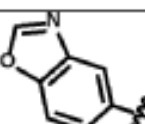
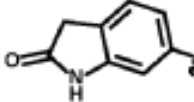
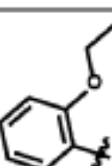
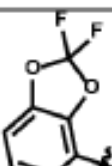
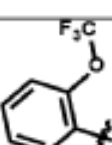
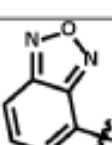
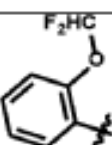
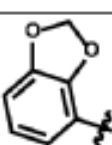
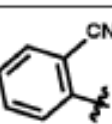
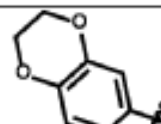
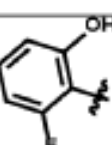
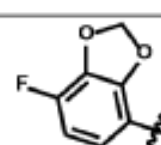
10

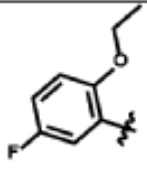
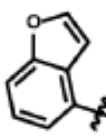
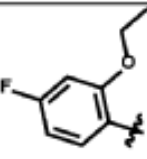
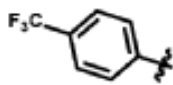
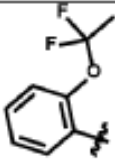
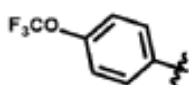
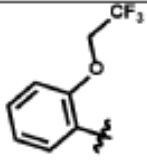
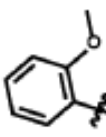
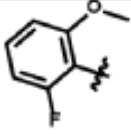
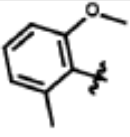
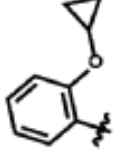
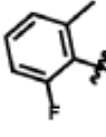
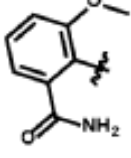
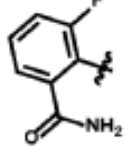
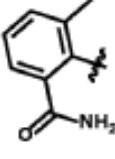
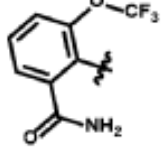
15

20

25

30

|       |                                                                                     |       |                                                                                       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 12-71 |    | 12-72 |    |
| 12-73 |    | 12-74 |    |
| 12-75 |    | 12-76 |    |
| 12-77 |    | 12-78 |    |
| 12-79 |    | 12-80 |    |
| 12-81 |    | 12-82 |    |
| 12-83 |  | 12-84 |  |
| 12-85 |  | 12-86 |  |
| 12-87 |  | 12-88 |  |
| 12-89 |  | 12-90 |  |
| 12-91 |  | 12-92 |  |

|        |                                                                                     |        |                                                                                       |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 12-93  |    | 12-94  |    |
| 12-95  |    | 12-96  |     |
| 12-97  |    | 12-98  |     |
| 12-99  |    | 12-100 |    |
| 12-101 |   | 12-102 |   |
| 12-103 |  | 12-104 |  |
| 12-105 |  | 12-106 |  |
| 12-107 |  | 12-108 |   |
| 12-109 |  | 12-110 |  |

Los compuestos representativos de la invención incluyen, pero no se limitan a, compuestos de acuerdo con la Fórmula (XI-5), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde R<sub>2</sub> se define para cada compuesto en la Tabla 13.

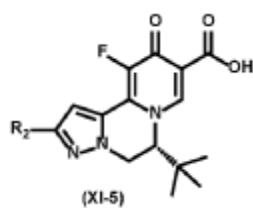


Tabla 13

| Compuesto | R <sub>2</sub> | Compuesto | R <sub>2</sub> |
|-----------|----------------|-----------|----------------|
| 13-1      |                | 13-2      |                |
| 13-3      |                | 13-4      |                |
| 13-5      |                | 13-6      |                |
| 13-7      |                | 13-8      |                |
| 13-9      |                | 13-10     |                |
| 13-11     |                | 13-12     |                |
| 13-13     |                | 13-14     |                |
| 13-15     |                | 13-16     |                |
| 13-17     |                | 13-18     |                |
| 13-19     |                | 13-20     |                |
| 13-21     |                | 13-22     |                |
| 13-23     |                | 13-24     |                |
| 13-25     |                | 13-26     |                |

5

10

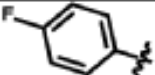
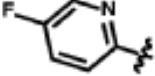
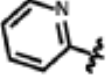
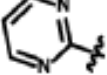
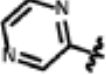
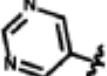
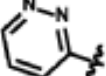
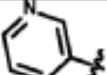
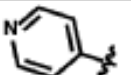
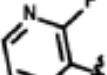
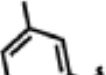
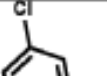
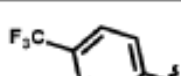
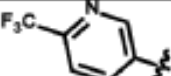
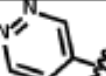
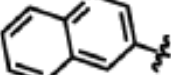
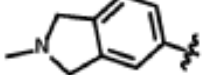
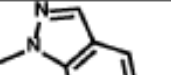
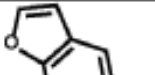
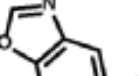
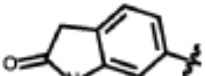
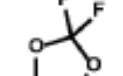
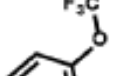
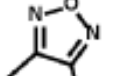
15

20

25

30

|       |                                                                                     |       |                                                                                       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 13-27 |    | 13-28 |    |
| 13-29 |    | 13-30 |    |
| 13-31 |    | 13-32 |    |
| 13-33 |    | 13-34 |    |
| 13-35 |    | 13-36 |    |
| 13-37 |    | 13-38 |    |
| 13-39 |    | 13-40 |    |
| 13-41 |    | 13-42 |    |
| 13-43 |    | 13-44 |    |
| 13-45 |  | 13-46 |  |
| 13-47 |  | 13-48 |  |
| 13-49 |  | 13-50 |  |
| 13-51 |  | 13-52 |  |
| 13-53 |  | 13-54 |  |
| 13-55 |  | 13-56 |  |
| 13-57 |  | 13-58 |  |
| 13-59 |  | 13-60 |  |

|       |                                                                                     |       |                                                                                       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 13-61 |    | 13-62 |    |
| 13-63 |    | 13-64 |    |
| 13-65 |    | 13-66 |    |
| 13-67 |    | 13-68 |    |
| 13-69 |    | 13-70 |    |
| 13-71 |    | 13-72 |    |
| 13-73 |    | 13-74 |     |
| 13-75 |  | 13-76 |  |
| 13-77 |  | 13-78 |   |
| 13-79 |  | 13-80 |  |
| 13-81 |  | 13-82 |   |
| 13-83 |  | 13-84 |  |
| 13-85 |  | 13-86 |  |

5

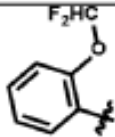
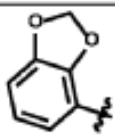
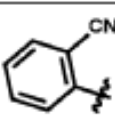
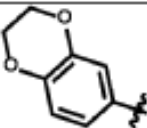
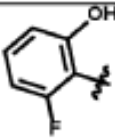
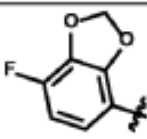
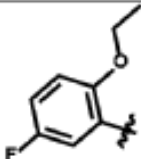
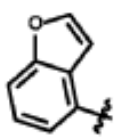
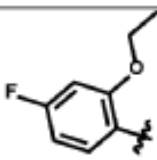
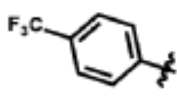
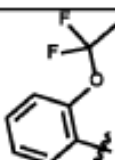
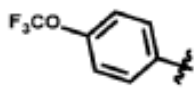
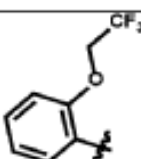
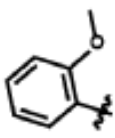
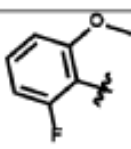
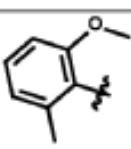
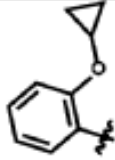
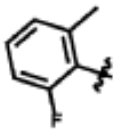
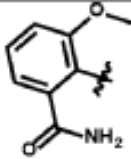
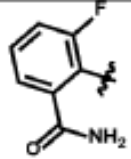
10

15

20

25

30

|        |                                                                                     |        |                                                                                       |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 13-87  |    | 13-88  |    |
| 13-89  |    | 13-90  |    |
| 13-91  |    | 13-92  |    |
| 13-93  |    | 13-94  |    |
| 13-95  |    | 13-96  |    |
| 13-97  |   | 13-98  |  |
| 13-99  |  | 13-100 |  |
| 13-101 |  | 13-102 |  |
| 13-103 |  | 13-104 |  |
| 13-105 |  | 13-106 |  |

|        |  |        |  |
|--------|--|--------|--|
| 13-107 |  | 13-108 |  |
| 13-109 |  | 13-110 |  |

Los compuestos representativos de la invención incluyen, pero no se limitan a, compuestos de acuerdo con la Fórmula (XI-6), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde R<sub>2</sub> se define para cada compuesto en la Tabla 14.

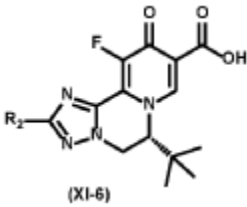
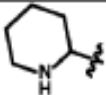
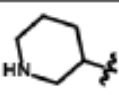
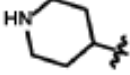
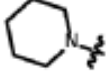
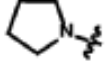
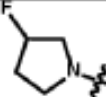
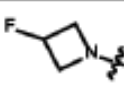
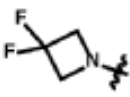
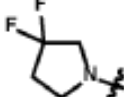
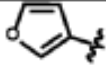
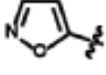
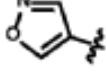
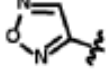
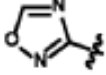
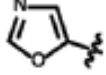
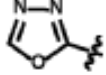
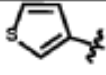
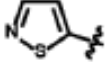
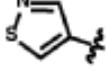
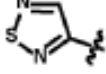
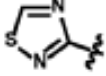
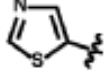
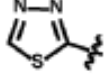
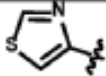
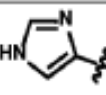
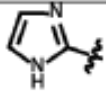


Tabla 14

| Compuesto | R <sub>2</sub> | Compuesto | R <sub>2</sub> |
|-----------|----------------|-----------|----------------|
| 14-1      |                | 14-2      |                |
| 14-3      |                | 14-4      |                |
| 14-5      |                | 14-6      |                |
| 14-7      |                | 14-8      |                |
| 14-9      |                | 14-10     |                |
| 14-11     |                | 14-12     |                |
| 14-13     |                | 14-14     |                |
| 14-15     |                | 14-16     |                |

|       |                                                                                     |       |                                                                                       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 14-17 |    | 14-18 |    |
| 14-19 |    | 14-20 |    |
| 14-21 |    | 14-22 |    |
| 14-23 |    | 14-24 |    |
| 14-25 |    | 14-26 |    |
| 14-27 |    | 14-28 |    |
| 14-29 |    | 14-30 |    |
| 14-31 |   | 14-32 |   |
| 14-33 |  | 14-34 |  |
| 14-35 |  | 14-36 |  |
| 14-37 |  | 14-38 |  |
| 14-39 |  | 14-40 |  |
| 14-41 |  | 14-42 |  |
| 14-43 |  | 14-44 |  |
| 14-45 |  | 14-46 |  |
| 14-47 |  | 14-48 |  |
| 14-49 |  | 14-50 |  |

5

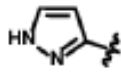
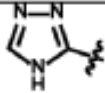
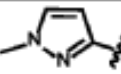
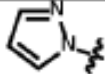
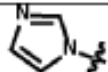
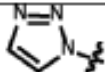
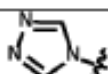
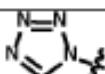
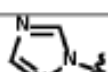
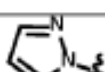
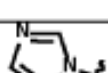
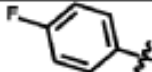
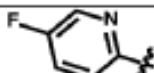
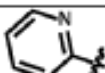
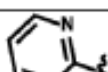
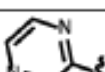
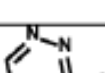
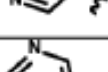
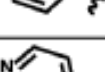
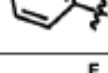
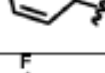
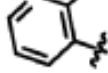
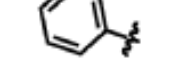
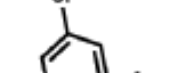
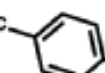
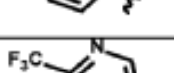
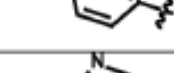
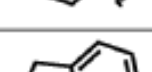
10

15

20

25

30

|       |                                                                                     |       |                                                                                       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 14-51 |    | 14-52 |    |
| 14-53 |    | 14-54 |    |
| 14-55 |    | 14-56 |    |
| 14-57 |    | 14-58 |    |
| 14-59 |    | 14-60 |    |
| 14-61 |    | 14-62 |    |
| 14-63 |    | 14-64 |    |
| 14-65 |    | 14-66 |    |
| 14-67 |   | 14-68 |   |
| 14-69 |  | 14-70 |  |
| 14-71 |  | 14-72 |  |
| 14-73 |  | 14-74 |   |
| 14-75 |  | 14-76 |  |
| 14-77 |  | 14-78 |   |
| 14-79 |  | 14-80 |  |

5

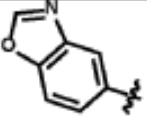
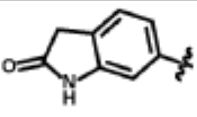
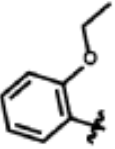
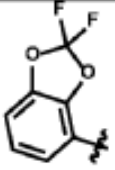
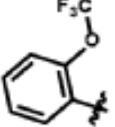
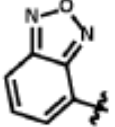
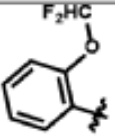
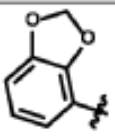
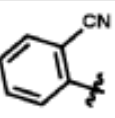
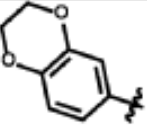
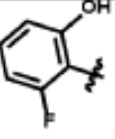
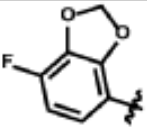
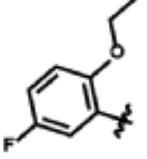
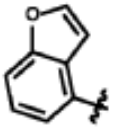
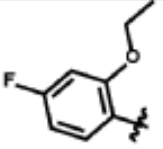
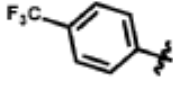
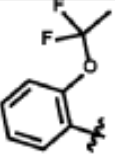
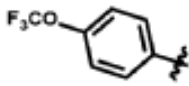
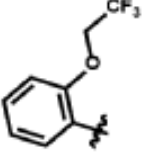
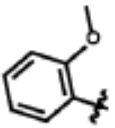
10

15

20

25

30

|       |                                                                                     |        |                                                                                       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 14-81 |    | 14-82  |     |
| 14-83 |    | 14-84  |    |
| 14-85 |    | 14-86  |    |
| 14-87 |    | 14-88  |    |
| 14-89 |    | 14-90  |    |
| 14-91 |   | 14-92  |   |
| 14-93 |  | 14-94  |  |
| 14-95 |  | 14-96  |  |
| 14-97 |  | 14-98  |   |
| 14-99 |  | 14-100 |  |

|        |  |        |  |
|--------|--|--------|--|
| 14-101 |  | 14-102 |  |
| 14-103 |  | 14-104 |  |
| 14-105 |  | 14-106 |  |
| 14-107 |  | 14-108 |  |
| 14-109 |  | 14-110 |  |

Los compuestos representativos de la invención incluyen, pero no se limitan a, compuestos de acuerdo con la Fórmula (XI-7), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde R<sub>2</sub> se define para cada compuesto en la Tabla 15.

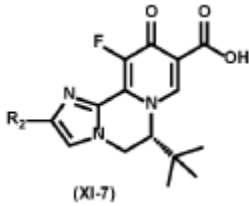


Tabla 15

| Compuesto | R <sub>2</sub> | Compuesto | R <sub>2</sub> |
|-----------|----------------|-----------|----------------|
| 15-1      |                | 15-2      |                |
| 15-3      |                | 15-4      |                |
| 15-5      |                | 15-6      |                |

5

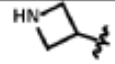
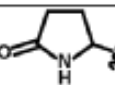
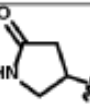
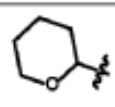
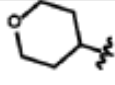
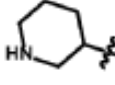
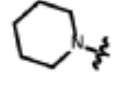
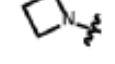
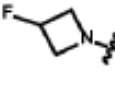
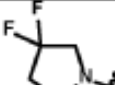
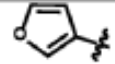
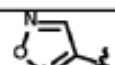
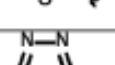
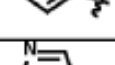
10

15

20

25

30

|       |                                                                                     |       |                                                                                       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 15-7  |    | 15-8  |    |
| 15-9  |    | 15-10 |    |
| 15-11 |    | 15-12 |    |
| 15-13 |    | 15-14 |    |
| 15-15 |    | 15-16 |    |
| 15-17 |    | 15-18 |    |
| 15-19 |    | 15-20 |    |
| 15-21 |    | 15-22 |    |
| 15-23 |   | 15-24 |   |
| 15-25 |  | 15-26 |  |
| 15-27 |  | 15-28 |  |
| 15-29 |  | 15-30 |  |
| 15-31 |  | 15-32 |  |
| 15-33 |  | 15-34 |  |
| 15-35 |  | 15-36 |  |
| 15-37 |  | 15-38 |  |
| 15-39 |  | 15-40 |  |

5

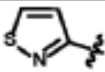
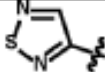
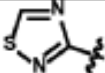
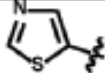
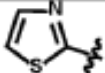
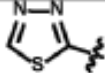
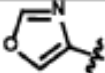
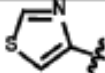
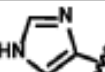
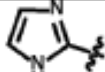
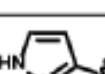
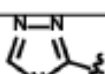
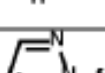
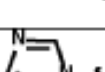
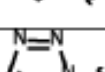
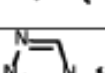
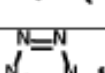
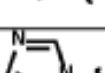
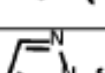
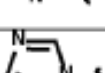
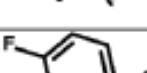
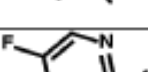
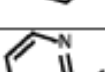
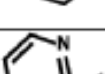
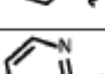
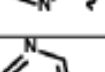
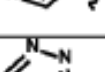
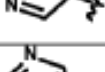
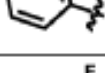
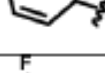
10

15

20

25

30

|       |                                                                                     |       |                                                                                       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 15-41 |    | 15-42 |    |
| 15-43 |    | 15-44 |    |
| 15-45 |    | 15-46 |    |
| 15-47 |    | 15-48 |    |
| 15-49 |    | 15-50 |    |
| 15-51 |    | 15-52 |    |
| 15-53 |    | 15-54 |    |
| 15-55 |    | 15-56 |    |
| 15-57 |   | 15-58 |   |
| 15-59 |  | 15-60 |  |
| 15-61 |  | 15-62 |  |
| 15-63 |  | 15-64 |  |
| 15-65 |  | 15-66 |  |
| 15-67 |  | 15-68 |  |
| 15-69 |  | 15-70 |  |
| 15-71 |  | 15-72 |  |

5

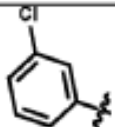
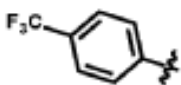
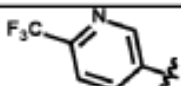
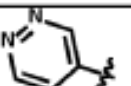
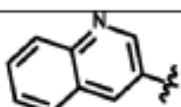
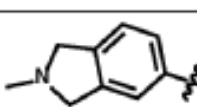
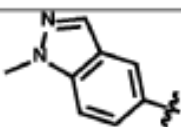
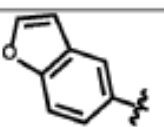
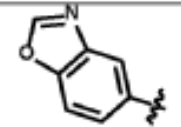
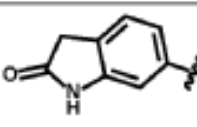
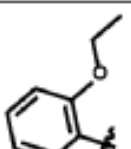
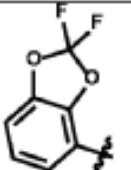
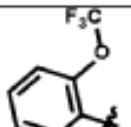
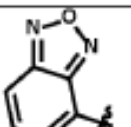
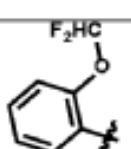
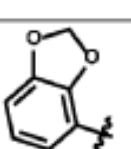
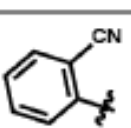
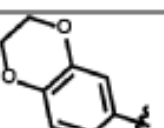
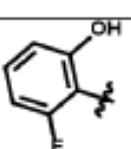
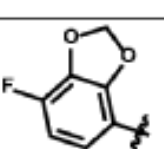
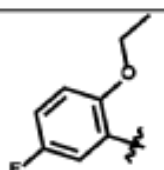
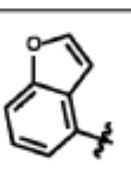
10

15

20

25

30

|       |                                                                                     |       |                                                                                       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 15-73 |    | 15-74 |    |
| 15-75 |    | 15-76 |    |
| 15-77 |    | 15-78 |     |
| 15-79 |    | 15-80 |    |
| 15-81 |    | 15-82 |     |
| 15-83 |   | 15-84 |   |
| 15-85 |  | 15-86 |  |
| 15-87 |  | 15-88 |  |
| 15-89 |  | 15-90 |  |
| 15-91 |  | 15-92 |  |
| 15-93 |  | 15-94 |  |

5

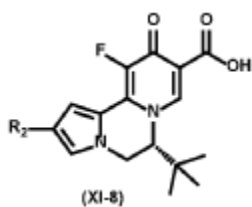
10

15

20

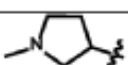
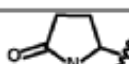
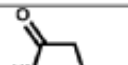
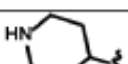
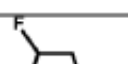
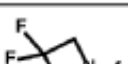
|        |  |        |  |
|--------|--|--------|--|
| 15-95  |  | 15-96  |  |
| 15-97  |  | 15-98  |  |
| 15-99  |  | 15-100 |  |
| 15-101 |  | 15-102 |  |
| 15-103 |  | 15-104 |  |
| 15-105 |  | 15-106 |  |
| 15-107 |  | 15-108 |  |
| 15-109 |  | 15-110 |  |

Los compuestos representativos de la invención incluyen, pero no se limitan a, compuestos de acuerdo con la Fórmula (XI-8), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde R<sub>2</sub> se define para cada compuesto en la Tabla 16.



30

Tabla 16

| Compuesto | R <sub>2</sub>                                                                      | Compuesto | R <sub>2</sub>                                                                        |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 16-1      |    | 16-2      |    |
| 16-3      |    | 16-4      |    |
| 16-5      |    | 16-6      |    |
| 16-7      |    | 16-8      |    |
| 16-9      |    | 16-10     |    |
| 16-11     |    | 16-12     |     |
| 16-13     |    | 16-14     |    |
| 16-15     |   | 16-16     |   |
| 16-17     |  | 16-18     |  |
| 16-19     |  | 16-20     |  |
| 16-21     |  | 16-22     |  |
| 16-23     |  | 16-24     |  |
| 16-25     |  | 16-26     |  |
| 16-27     |  | 16-28     |  |
| 16-29     |  | 16-30     |  |
| 16-31     |  | 16-32     |  |

5

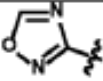
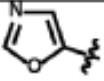
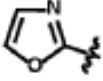
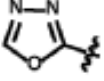
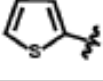
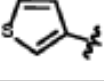
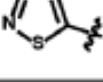
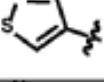
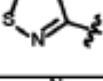
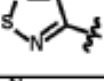
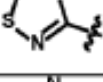
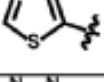
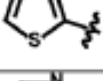
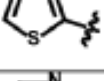
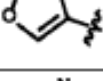
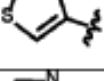
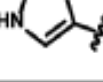
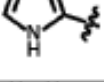
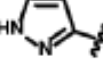
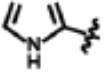
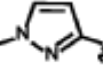
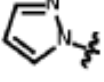
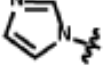
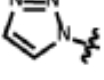
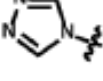
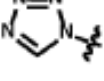
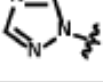
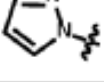
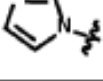
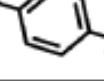
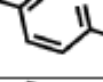
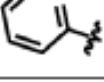
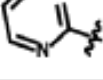
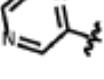
10

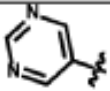
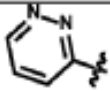
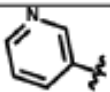
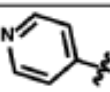
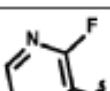
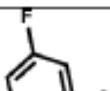
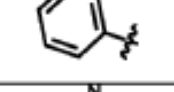
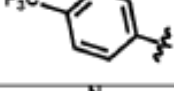
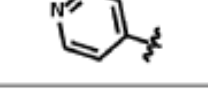
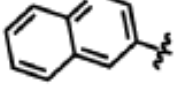
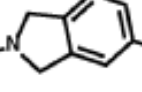
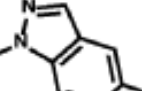
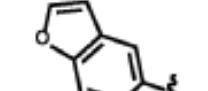
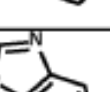
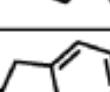
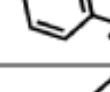
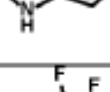
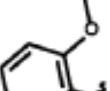
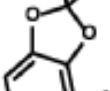
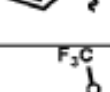
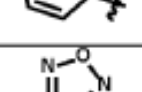
15

20

25

30

|       |                                                                                     |       |                                                                                       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 16-33 |    | 16-34 |    |
| 16-35 |    | 16-36 |    |
| 16-37 |    | 16-38 |    |
| 16-39 |    | 16-40 |    |
| 16-41 |    | 16-42 |    |
| 16-43 |    | 16-44 |    |
| 16-45 |    | 16-46 |    |
| 16-47 |    | 16-48 |    |
| 16-49 |  | 16-50 |  |
| 16-51 |  | 16-52 |  |
| 16-53 |  | 16-54 |  |
| 16-55 |  | 16-56 |  |
| 16-57 |  | 16-58 |  |
| 16-59 |  | 16-60 |  |
| 16-61 |  | 16-62 |  |
| 16-63 |  | 16-64 |  |
| 16-65 |  | 16-66 |  |

|       |                                                                                     |       |                                                                                       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 16-67 |    | 16-68 |    |
| 16-69 |    | 16-70 |    |
| 16-71 |    | 16-72 |    |
| 16-73 |    | 16-74 |     |
| 16-75 |    | 16-76 |    |
| 16-77 |    | 16-78 |     |
| 16-79 |    | 16-80 |    |
| 16-81 |   | 16-82 |    |
| 16-83 |  | 16-84 |  |
| 16-85 |  | 16-86 |  |
| 16-87 |  | 16-88 |  |
| 16-89 |  | 16-90 |  |

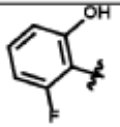
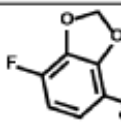
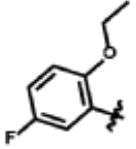
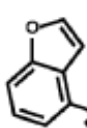
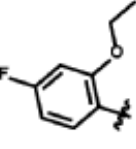
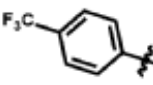
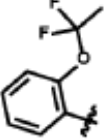
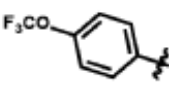
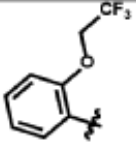
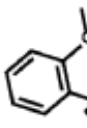
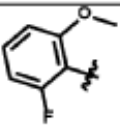
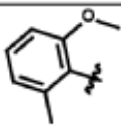
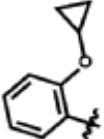
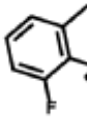
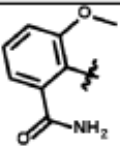
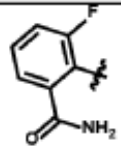
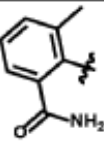
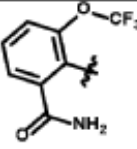
5

10

15

20

25

|        |                                                                                     |        |                                                                                       |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 16-91  |    | 16-92  |    |
| 16-93  |    | 16-94  |    |
| 16-95  |    | 16-96  |     |
| 16-97  |    | 16-98  |     |
| 16-99  |    | 16-100 |    |
| 16-101 |   | 16-102 |   |
| 16-103 |  | 16-104 |  |
| 16-105 |  | 16-106 |  |
| 16-107 |  | 16-108 |  |
| 16-109 |  | 16-110 |  |

30 Se apreciará que la descripción de la presente invención en la presente descripción debe interpretarse en concordancia con las leyes y principios de la unión química. En algunos casos, puede ser necesario eliminar un átomo de hidrógeno para acomodar un sustituyente en cualquier ubicación dada.

Todavía se apreciará que los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden existir en formas racémicas, diastereoisoméricas y ópticamente activas. Se apreciará aún que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautoméricas. Se considera que todos los tautómeros están dentro del alcance de la presente invención.

En una modalidad, los compuestos descritos en la presente descripción son adecuados para una monoterapia y son eficaces contra cepas de VHB naturales o nativas y contra cepas de VHB resistentes a fármacos conocidos actualmente. En otra modalidad, los compuestos descritos en la presente descripción son adecuados para su uso en una terapia de combinación.

En otra modalidad, los compuestos de la invención pueden usarse en métodos para modular (por ejemplo, inhibir, interrumpir o acelerar) la actividad del ADNccc del VHB. En aún otra modalidad, los compuestos de la invención pueden usarse en métodos para disminuir o prevenir la formación del ADNccc del VHB. En otra modalidad, el agente terapéutico adicional se selecciona de inhibidor central, que incluye GLS4, GLS4JHS, JNJ-379, ABI-H0731, ABI-H2158, AB-423, AB-506, WX-066, y QL-0A6A; terapias de modulador inmunitario o estimulador inmunitario, que incluyen el activador de respuesta de células T AIC649 y agentes biológicos que pertenecen a la clase del interferón, tales como el interferón alfa 2a o 2b o interferones modificados tales como el interferón pegilado, alfa 2a, alfa 2b, lambda; o moduladores de TLR tales como agonistas de TLR-7, agonistas de TLR-8 o agonistas de TLR-9; o vacunas terapéuticas para estimular una respuesta inmunitaria específica de VHB, tales como partículas similares a virus compuestas de HBcAg y HBsAg, complejos inmunitarios de HBsAg y HBsAb, o proteínas recombinantes que comprenden HBx, HBsAg y HBcAg en el contexto de un vector de levadura; o activador de inmunidad tales como SB-9200 de ciertos sensores de ARN viral celular tales como RIG-I, NOD2 y proteína MDA5, o ARN de interferencia (ARNi) o ARN de interferencia pequeño (ARNip) tales como ARC-520, ARC-521, ARB-1467 y ALN-VHB ARNi, o agentes antivirales que bloquean la entrada o maduración viral o se dirigen a la polimerasa del VHB, tales como inhibidores de la polimerasa nucleósidos o nucleótidos o no-nucleós(t)idos, y agentes de mecanismos distintos o desconocidos lo que incluye agentes que interrumpen la función de otra u otras proteínas virales esenciales o proteínas hospedadoras requeridas para la replicación o persistencia del VHB, tales como REP 2139, RG7834 y AB-452. En una modalidad de la terapia de combinación, el inhibidor de la transcriptasa inversa es al menos uno de Zidovudina, Didanosina, Zalcitabina, ddA, Stavudina, Lamivudina, Aba-cavir, Emtricitabina, Entecavir, Apricitabina, Atevirapina, ribavirina, aciclovir, famciclovir, valaciclovir,

ganciclovir, valganciclovir, tenofovir, adefovir, PMPA, cidofovir, efavirenz, nevirapina, delavirdina o etravirina.

En otra modalidad de la terapia de combinación, el agonista de TLR-7 se selecciona del grupo que consiste en SM360320 (12-bencil-8-hidroxi-2-(2-metoxi-etoxi)adenina), AZD 8848 (metil[3-({[3-  
5 (6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-12-il)propil][3-(4-morfolinil)propil]amino metil)fenil]acetato), GS-9620 (4-Amino-2-butoxi-8-[3-(1-pirrolidinilmetil)bencil]-7,8-dihidro-6(5H)-pteridinona), AL-034 (TQ-A3334) y RO6864018.

En otra modalidad de la terapia de combinación, el agonista de TLR-8 es GS-9688.

En una modalidad de estas terapias de combinación, el compuesto y el agente terapéutico adicional  
10 se formulan conjuntamente. En otra modalidad, el compuesto y el agente terapéutico adicional se administran conjuntamente.

En otra modalidad de la terapia de combinación, la administración del compuesto de la invención permite la administración del agente terapéutico adicional a una dosis o frecuencia más baja en comparación con la administración de al menos un agente terapéutico adicional solo que se requiere  
15 para lograr resultados similares para tratar profilácticamente una infección por VHB en un individuo que necesita de esto.

En otra modalidad de la terapia de combinación, antes de administrar la cantidad eficaz terapéuticamente del compuesto de la invención, se conoce que el individuo es refractario a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de la polimerasa del VHB, interferón,  
20 inhibidor de la entrada viral, inhibidor de la maduración viral, modulador del ensamblaje de las distintas cápsides, compuestos antivirales de mecanismos diferentes o desconocidos, y sus combinaciones.

En otra modalidad más del método, la administración del compuesto de la invención reduce la carga viral en el individuo en mayor medida en comparación con la administración del compuesto  
25 seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de la polimerasa del VHB, interferón, inhibidor de la entrada viral, inhibidor de la maduración viral, modulador del ensamblaje de las distintas cápsides, compuestos antivirales de mecanismo distinto o desconocido, y sus combinaciones.

En otra modalidad, la administración del compuesto de la invención provoca una menor incidencia de mutaciones virales y/o resistencia viral que la administración de un compuesto seleccionado del  
30 grupo que consiste en un inhibidor de la polimerasa del VHB, interferón, inhibidor de entrada viral, inhibidor de maduración viral, modulador del ensamblaje de las distintas cápsides, compuestos antivirales de mecanismo distinto o desconocido y sus combinaciones.

Debe entenderse que los compuestos abarcados por la presente invención son aquellos que son adecuadamente estables para su uso como agentes farmacéuticos.

## DEFINICIONES

5 Más abajo se mencionan las definiciones de diversos términos usados para describir esta invención. Estas definiciones se aplican a los términos a medida que se usan a lo largo de esta descripción y reivindicaciones, a menos que se limite de cualquier otra manera en casos específicos, ya sea individualmente o como parte de un grupo más grande.

El término "arilo", como se usa en la presente, se refiere a un sistema de anillos carbocíclicos mono o policíclicos que comprenden al menos un anillo aromático, que incluye, pero no se limita a, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo e indenilo. Un arilo policíclico es un sistema de anillos policíclicos que comprende al menos un anillo aromático. Los arilos policíclicos pueden comprender anillos fusionados, anillos unidos covalentemente o una de sus combinaciones.

El término "heteroarilo", como se usa en la presente, se refiere a un radical aromático mono- o policíclico que tiene uno o más átomos del anillo seleccionados de S, O y N; y los restantes átomos del anillo son carbono, en donde cualquier N o S contenido dentro del anillo puede estar oxidado opcionalmente. Heteroarilo incluye, pero no se limita a, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, quinoxalinilo. Un heteroarilo policíclico puede comprender anillos fusionados, anillos unidos covalentemente o una de sus combinaciones.

De acuerdo con la invención, los grupos aromáticos pueden estar sustituidos o no.

El término "alquilo" como se usa en la presente descripción, se refiere a radicales de hidrocarburos saturados, de cadena lineal o ramificada. "Alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>", "alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>", "alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>", "alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>" o "alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" se refieren a grupos alquilo que contienen uno a cuatro, uno a seis, uno a ocho, uno a doce, 2 a 4 y 3 a 6 átomos de carbono respectivamente. Los ejemplos de radicales alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> incluyen pero sin limitarse a, radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, neopentilo, n-hexilo, heptilo y octilo.

El término "alquenilo" como se usa en la presente descripción, se refiere a radicales de hidrocarburos de cadena lineal o ramificada que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono por la eliminación de un solo átomo de hidrógeno. "Alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>", "alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>", "alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>", "alquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>", o "alquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>", se refieren a grupos alquenilo que contienen de dos a

ocho, de dos a doce, dos a cuatro, tres a cuatro o tres a seis átomos de carbono respectivamente. Los grupos alquenoilo incluyen, pero sin limitarse a, por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, 2-metil-2-buten-2-ilo, heptenilo, octenilo y similares.

El término “alquinoilo” como se usa en la presente descripción, se refiere a radicales de hidrocarburos de cadena lineal o ramificada que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono por la eliminación de un solo átomo de hidrógeno. “Alquinoilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>”, “alquinoilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>”, “alquinoilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>”, “alquinoilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>” o “alquinoilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>” se refieren a grupos alquinoilo que contienen de dos a ocho, de dos a doce, dos a cuatro, tres a cuatro o tres a seis átomos de carbono respectivamente. Los grupos alquinoilo representativos incluyen, pero sin limitarse a, por ejemplo, etinilo, 2-propinilo, 2-butenilo, heptinilo, octinilo y similares.

El término “cicloalquilo”, como se usa en la presente descripción, se refiere a un anillo carbocíclico saturado monocíclico o policíclico o a un grupo bi o tricíclico fusionado, sistema con puentes o espiro, y los átomos de carbono pueden sustituirse opcionalmente con oxo o sustituirse opcionalmente con doble enlace olefínico exocíclico. Los grupos cicloalquilo preferidos incluyen cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> y cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>. Los ejemplos de cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclooctilo, 4-metilen-ciclohexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.1.0]hexilo, espiro[2.5]octilo, 3-metilenbiciclo[3.2.1]octilo, espiro[4.4]nonanilo y similares.

El término “cicloalquenoilo”, como se usa en la presente descripción, se refiere a un anillo carbocíclico monocíclico o policíclico o a un grupo bi o tricíclico fusionado, sistema con puente o espiro que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono y los átomos de carbono pueden sustituirse opcionalmente con oxo o sustituirse opcionalmente con doble enlace olefínico exocíclico. Los grupos cicloalquenoilo preferidos incluyen grupos cicloalquenoilo de C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquenoilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o cicloalquenoilo de C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>. Los ejemplos de cicloalquenoilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> incluyen, pero no se limitan a, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, biciclo[2.2.1]hept-2-enilo, biciclo[3.1.0]hex-2-enilo, espiro[2.5]oct-4-enilo, espiro[4.4]non-1-enilo, biciclo[4.2.1]non-3-en-12-ilo y similares.

Como se usa en la presente descripción, el término “arilalquilo” significa un grupo funcional en donde una cadena de alqueno se une a un grupo arilo, por ejemplo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-fenilo. El término “arilalquilo sustituido” significa un grupo funcional arilalquilo en el que el grupo arilo está sustituido. De manera similar, el término “heteroarilalquilo” significa un grupo funcional en donde

una cadena de alquileo se une a un grupo heteroarilo. El término “heteroarilalquilo sustituido” significa un grupo funcional heteroarilalquilo en el que el grupo heteroarilo está sustituido.

Como se usa en la presente descripción, el término “alcoxi” empleado solo o en combinación con otros términos significa, a menos que se indique de cualquier otra manera, un grupo alquilo que tiene el número designado de átomos de carbono conectados al resto de la molécula por medio de un átomo de oxígeno, tal como, por ejemplo, metoxi, etoxi, 2-propoxi, 2-propoxi (isopropoxi) y los homólogos e isómeros superiores. Los alcoxi preferidos son alcoxi (C<sub>2</sub>–C<sub>3</sub>).

Se entiende que cualquier porción alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocíclico y cicloalqueno descrita en la presente descripción también puede ser un grupo alifático o un grupo alicíclico.

Un grupo “alifático” es una porción no aromática compuesta de cualquier combinación de átomos de carbono, átomos de hidrógeno, átomos de halógeno, oxígeno, nitrógeno u otros átomos, y contiene opcionalmente una o más unidades de insaturación, por ejemplo, dobles y/o triples enlaces.

Los ejemplos de grupos alifáticos son grupos funcionales, tales como alquilo, alqueno, alquino, O, OH, NH, NH<sub>2</sub>, C(O), S(O)<sub>2</sub>, C(O)O, C(O)NH, OC(O)O, OC(O)NH, OC(O)NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH, S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)C(O)NH, NHS(O)<sub>2</sub>NH, NHS(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C(O)NHS(O)<sub>2</sub>, C(O)NHS(O)<sub>2</sub>NH o C(O)NHS(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, y similares, grupos que comprenden uno o más grupos funcionales, hidrocarburos no aromáticos (opcionalmente sustituidos), y grupos en donde uno o más carbonos de un hidrocarburo no aromático (opcionalmente sustituido) se reemplazan por un grupo funcional. Los átomos de carbono de un grupo alifático pueden sustituirse opcionalmente con oxo.

Un grupo alifático puede ser de cadena lineal, ramificada, cíclica, o una combinación de estas y preferentemente contiene entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 átomos de carbono, más típicamente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 12 átomos de carbono. Además de los grupos de hidrocarburos alifáticos, como se usa en la presente descripción, los grupos alifáticos incluyen expresamente, por ejemplo, alcoxilalquilos, polialcoxilalquilos, tales como polialquilenglicoles, poliaminas y poliiminas, por ejemplo. Los grupos alifáticos pueden sustituirse opcionalmente.

Los términos “heterocíclico” o “heterocicloalquilo” pueden usarse de manera intercambiable y se refieren a un anillo no aromático o a un grupo bi o tricíclico fusionado, con puente o sistema espiro, donde (i) cada sistema de anillo contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, (ii) cada sistema de anillo puede saturarse o insaturarse (iii) los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente, (iv) el heteroátomo de nitrógeno

puede cuaternizarse opcionalmente, (v) cualquiera de los anillos anteriores pueden fusionarse con un anillo aromático, y (vi) los átomos del anillo restantes son átomos de carbono que pueden sustituirse opcionalmente con oxo o sustituirse opcionalmente con un doble enlace olefínico exocíclico. Los grupos de heterocicloalquilo representativos incluyen, pero no se limitan a, 1,3-  
5 dioxolano, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinoxalinilo, piridazinonilo, 2-azabicyclo[2.2.1]-heptilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octilo, 5-azaespiro[2.5]octilo, 2-oxa-7-azaespiro[4.4]nonanilo, 7-oxooxepan-4-ilo y tetrahidrofurilo. Tales grupos heterocíclicos pueden sustituirse adicionalmente. Los grupos heteroarilo o heterocíclicos pueden unirse a C o a N (donde  
10 sea posible).

Se entiende que cualquier porción alquilo, alquenilo, alquinilo, alicíclica, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterocíclica, alifática o similares, descrita en la presente descripción también puede ser un grupo divalente o multivalente cuando se usan como un enlace para conectar dos o más grupos o sustituyentes, que pueden estar en el o los mismos átomos o en  
15 átomos diferentes. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente la valencia de cualquiera de tales grupos a partir del contexto en el que aparece.

El término "sustituido" se refiere a la sustitución por sustitución independiente de uno, dos o tres o más de los átomos de hidrógeno con sustituyentes que incluyen, sin limitarse a, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>; alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, hidroxiprotectido, -  
20 NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, amino protegido, oxo, tioxo, -NH-alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, -NH-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, -NH-alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, -NH-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, -NH-arilo, -NH-heteroarilo, -NH-heterocicloalquilo, -dialquilamino, -diariloamino, -diheteroariloamino, -O-alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, -O-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, -O-alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, -O-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterocicloalquilo, -C(O)-alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, -C(O)-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, -C(O)-alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, -C(O)-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, -C(O)-  
25 arilo, -C(O)-heteroarilo, -C(O)-heterocicloalquilo, -CONH<sub>2</sub>, -CONH-alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, -CONH-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, -CONH-alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, -CONH-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, -CONH-arilo, -CONH-heteroarilo, -CONH-heterocicloalquilo, -OCO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, -OCO<sub>2</sub>-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, -OCO<sub>2</sub>-alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, -OCO<sub>2</sub>-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, -OCO<sub>2</sub>-arilo, -OCO<sub>2</sub>-heteroarilo, -OCO<sub>2</sub>-heterocicloalquilo, -CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, -CO<sub>2</sub>-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, -CO<sub>2</sub>-alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, CO<sub>2</sub>-  
30 cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, -CO<sub>2</sub>-arilo, CO<sub>2</sub>-heteroarilo, CO<sub>2</sub>-heterocicloalquilo, -OCONH<sub>2</sub>, -OCONH-alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, -OCONH-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, -OCONH-alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, -OCONH-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, -OCONH-arilo, -OCONH-heteroarilo, -OCONH-heterocicloalquilo, -NHC(O)H, -NHC(O)-

alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, -NHC(O)-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, -NHC(O)-alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, -NHC(O)-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>,  
 -NHC(O)-arilo, -NHC(O)-heteroarilo, -NHC(O)-heterociclo-alquilo, -NHCO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, -  
 NHCO<sub>2</sub>-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, -NHCO<sub>2</sub>-alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, -NHCO<sub>2</sub>-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, -NHCO<sub>2</sub>-arilo, -  
 NHCO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NHCO<sub>2</sub>- heterocicloalquilo, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NHC(O)NH-alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, -  
 5 NHC(O)NH-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, -NHC(O)NH-alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, -NHC(O)NH-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, -  
 NHC(O)NH-arilo, -NHC(O)NH-heteroarilo, -NHC(O)NH-heterocicloalquilo, NHC(S)NH<sub>2</sub>, -  
 NHC(S)NH-alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, -NHC(S)NH-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, -NHC(S)NH-alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, -  
 NHC(S)NH-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, -NHC(S)NH-arilo, -NHC(S)NH-heteroarilo, -NHC(S)NH-  
 heterocicloalquilo, -NHC(NH)NH<sub>2</sub>, -NHC(NH)NH-alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, -NHC(NH)NH-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>,  
 10 -NHC(NH)NH-alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, -NHC(NH)NH-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, -NHC(NH)NH-arilo, -  
 NHC(NH)NH-heteroarilo, -NHC(NH)NH-heterocicloalquilo, -NHC(NH)-alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, -  
 NHC(NH)-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, -NHC(NH)-alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, -NHC(NH)-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, -  
 NHC(NH)-arilo, -NHC(NH)-heteroarilo, -NHC(NH)-heterocicloalquilo, -C(NH)NH-alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>,  
 -C(NH)NH-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, -C(NH)NH-alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, -C(NH)NH-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, -  
 15 C(NH)NH-arilo, -C(NH)NH-heteroarilo, -C(NH)NH-heterocicloalquilo, -S(O)-alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, -  
 S(O)-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, - S(O)-alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, -S(O)-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, -S(O)-arilo, -S(O)-  
 heteroarilo, -S(O)-heterocicloalquilo, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH-alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, -SO<sub>2</sub>NH-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>,  
 -SO<sub>2</sub>NH-alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, -SO<sub>2</sub>NH-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, -SO<sub>2</sub>NH-arilo, -SO<sub>2</sub>NH-heteroarilo, -  
 SO<sub>2</sub>NH- heterocicloalquilo, -NHSO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, -NHSO<sub>2</sub>-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, - NHSO<sub>2</sub>-alquinilo  
 20 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, -NHSO<sub>2</sub>-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, -NHSO<sub>2</sub> -arilo, -NHSO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NHSO<sub>2</sub>-  
 heterocicloalquilo, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -arilo, -arilalquilo, -heteroarilo, -heteroarilalquilo, -  
 heterocicloalquilo, -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, polialcoxialquilo, polialcoxi, -metoximetoxi, -metoxietoxi,  
 -SH, -S-alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, -S-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, -S-alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, -S-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, -S-arilo, -S -  
 heteroarilo, -S-heterocicloalquilo, o metiltio-metilo. En determinadas modalidades, los sustituyentes  
 25 se seleccionan independientemente de halo, preferentemente Cl y F; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, preferentemente  
 metil y etilo; halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, tales como fluorometilo, difluorometilo, y trifluorometilo;  
 alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>; halo-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>; cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, tal como ciclopropilo; alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, tales  
 como metoxi y etoxi; halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tales como fluorometoxi, difluorometoxi, y trifluorometoxi,  
 -CN; -OH; NH<sub>2</sub>; alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino; y NO<sub>2</sub>. Se entiende que los arilos,  
 30 heteroarilos, alquilos, y similares pueden sustituirse adicionalmente. En algunos casos, cada  
 sustituyente en una porción sustituida, adicionalmente está sustituido opcionalmente con uno o más  
 grupos, cada grupo se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -F, -

Cl, -Br, -I, -OH, -NO<sub>2</sub>, -CN, y -NH<sub>2</sub>. Preferentemente, un grupo alquilo sustituido, está sustituido con uno o más átomos de halógeno, con mayor preferencia uno o más átomos de flúor o cloro.

El término “halo” o halógeno” solo o como parte de otro sustituyente, como se usa en la presente descripción, se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

- 5 El término “opcionalmente sustituido”, como se usa en la presente descripción, se refiere a que el grupo referenciado puede estar sustituido o no. En una modalidad, el grupo referenciado se sustituye opcionalmente con cero sustituyentes, es decir, el grupo referenciado no se sustituye. En otra modalidad, el grupo referenciado se sustituye opcionalmente con uno o más grupos adicionales individualmente y se selecciona independientemente de los grupos descritos en la presente descripción.

El término “hidrógeno” incluye hidrógeno y deuterio. Además, la mención de un átomo incluye otros isótopos de ese átomo siempre que el compuesto resultante sea farmacéuticamente aceptable.

- El término “grupo activador de hidroxilo”, como se usa en la presente descripción, se refiere a una porción química lábil que se conoce en la técnica por activar un grupo hidroxilo de manera que salga durante los procedimientos de síntesis tal como en una reacción de sustitución o de eliminación. Los ejemplos de un grupo activador de hidroxilo incluyen, pero no se limitan a, mesilato, tosilato, triflato, p-nitrobenzoato, fosfonato y similares.

- El término “hidroxilo activado”, como se usa en la presente descripción, se refiere a un grupo hidroxilo activado con un grupo activador de hidroxilo, como se definió anteriormente, que incluye grupos mesilato, tosilato, triflato, p-nitrobenzoato, fosfonato, por ejemplo.

- El término “grupo protector de hidroxilo” como se usa en la presente descripción, se refiere a una porción química lábil que se conoce en la técnica por proteger un grupo hidroxilo contra reacciones no deseadas durante los procedimientos de síntesis. Después de dicho(s) procedimiento(s) de síntesis el grupo protector de hidroxilo como se describió en la presente descripción puede eliminarse selectivamente. Los grupos protectores de hidroxilo como se conocen en la técnica se describen generalmente en T.H. Greene y P.G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ra edición, John Wiley & Sons, Nueva York (1999). Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo incluyen benciloxycarbonilo, 4-metoxibenciloxycarbonilo, terc-butoxi-carbonilo, isopropoxycarbonilo, difenilmetoxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, aliloxycarbonilo, acetilo, formilo, cloroacetilo, trifluoroacetilo, metoxiacetilo, fenoxiacetilo, benzoilo, metilo, t-butilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsilil etilo, alilo, bencilo, trifenil-metil (tritilo), metoximetilo, metiltiometilo, benciloximetilo, 2-(trimetilsilil)-etoximetilo, metanosulfonilo, trimetilsililo, triisopropilsililo y similares.

El término "hidroxilo protegido", como se usa en la presente, se refiere a un grupo hidroxilo protegido con un grupo protector de hidroxilo, como se definió anteriormente, lo que incluye grupos benzoilo, acetilo, trimetilsililo, trietilsililo, metoximetilo, por ejemplo.

El término "grupo hidroxilo pro fármaco", como se usa en la presente descripción, se refiere a un grupo modulador que se conoce en la técnica por cambiar las propiedades fisicoquímicas, y por tanto las propiedades biológicas de un fármaco original de una manera transitoria mediante el encubrimiento o enmascaramiento del grupo hidroxilo. Después de dicho(s) procedimiento(s) de síntesis, el grupo hidroxilo profármaco como se describe en la presente descripción debe ser capaz de revertirse a grupo hidroxilo in vivo. Los grupos de profármacos hidroxilo como se conocen en la técnica se describen en general en Kenneth B. Sloan, Prodrugs. Topical and Ocular Drug Delivery (Drugs and the Pharmaceutical Sciences; volumen 53), Marcel Dekker, Inc., Nueva York (1992).

El término "grupo protector de amino" como se usa en la presente descripción, se refiere a una porción química lábil que se conoce en la técnica por proteger un grupo amino contra reacciones no deseadas durante los procedimientos de síntesis. Después de dicho(s) procedimiento(s) sintéticos, el grupo protector de amino como se describe en la presente descripción puede eliminarse selectivamente. Los grupos protectores de amino como se conocen en la técnica se describen generalmente en T.H. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ra edición, John Wiley & Sons, Nueva York (1999). Los ejemplos de grupos protectores de amino incluyen, pero no se limitan a, metoxycarbonilo, t-butoxycarbonilo, 12-fluorenil-metoxycarbonilo, benciloxycarbonilo y similares.

El término "amino protegido", como se usa en la presente descripción, se refiere a un grupo amino protegido con un grupo protector de amino como se definió anteriormente.

El término "grupo saliente" se refiere a un grupo funcional o átomo que puede desplazarse por otro grupo funcional o átomo en una reacción de sustitución, tal como una reacción de sustitución nucleofílica. A manera de ejemplo, los grupos salientes representativos incluyen grupos cloro, bromo y yodo; grupos de éster sulfónico, tales como mesilato, tosilato, brosilato, nosilato y similares; y grupos aciloxi, tales como acetoxi, trifluoroacetoxi y similares.

El término "solvente aprótico," como se usa en la presente, se refiere a un solvente que es relativamente inerte a la actividad de protones, es decir, que no actúa como un donante de protones.

Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, hidrocarburos, tales como hexano y tolueno, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, tales como, por ejemplo, cloruro de metileno, cloruro de etileno, cloroformo, y similares, compuestos heterocíclicos, tales como, por ejemplo,

- tetrahidrofurano y N-metilpirrolidinona, y éteres tales como éter dietílico, éter bis-metoximetílico. Dichos compuestos se conocen bien por los expertos en la técnica, y será obvio para los expertos en la técnica que pueden preferirse solventes individuales o mezclas de estos para compuestos y condiciones de la reacción específicos, en dependencia de factores tales como la solubilidad de los reactivos, la reactividad de los reactivos y los intervalos de temperatura preferidos, por ejemplo. Otros análisis de los solventes apróticos pueden encontrarse en libros de texto de química orgánica o en monografías especializadas, por ejemplo: *Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification*. 4ta edición, editada por John A. Riddick y otros, Vol. II, en *Techniques of Chemistry Series*. John Wiley & Sons, NY, 1986.
- El término “solvente prótico”, como se usa en la presente descripción, se refiere a un solvente que tiende a proporcionar protones, tal como un alcohol, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, t-butanol y similares. Dichos solventes se conocen bien por los expertos en la técnica, y será obvio para los expertos en la técnica que solventes individuales o mezclas de estos pueden preferirse para compuestos y condiciones de reacción específicos, en dependencia de factores tales como la solubilidad de los reactivos, la reactividad de los reactivos y los intervalos de temperatura preferidos, por ejemplo. Otros análisis de solventes protogénicos pueden encontrarse en libros de texto de química orgánica o en monografías especializadas, por ejemplo: *Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification*. 4ta edición, editada por John A. Riddick y otros, Vol. II, en *Techniques of Chemistry Series*. John Wiley & Sons, NY, 1986.
- Las combinaciones de sustituyentes y variables previstas por esta invención son solo aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables. El término “estable”, como se usa en la presente descripción, se refiere a compuestos que poseen estabilidad suficiente para permitir su producción y que mantiene la integridad del compuesto por un periodo de tiempo suficiente para ser útil para los propósitos detallados en la presente descripción (por ejemplo, administración terapéutica o profiláctica a un sujeto).
- Los compuestos sintetizados pueden separarse de una mezcla de reacción y purificarse adicionalmente por un método tal como cromatografía en columna, cromatografía líquida de alta presión, o recristalización. Como puede apreciar el experto, otros métodos para sintetizar los compuestos de la fórmula en la presente descripción serán evidentes para los expertos en la técnica.
- Adicionalmente, las etapas diversas de síntesis pueden realizarse en una secuencia u orden alternos para producir los compuestos deseados. Las transformaciones químicas de síntesis y las metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles en la síntesis de los

compuestos descritos en la presente descripción se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, aquellas tales como las descritas en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*. 2<sup>da</sup> Ed. Wiley- VCH (1999); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*. 3ra Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*. John Wiley & Sons (1994); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*. John Wiley and Sons (1995), y ediciones posteriores de estos.

El término “sujeto”, como se usa en la presente descripción, se refiere a un animal. Preferentemente, el animal es un mamífero. Con mayor preferencia, el mamífero es un ser humano. Un sujeto se refiere además, por ejemplo, a perros, gatos, caballos, ganado, cerdos, conejillos de India, peces, aves y similares.

Los compuestos de esta invención pueden modificarse mediante la unión de grupos funcionales adecuados para aumentar propiedades biológicas selectivas. Dichas modificaciones se conocen en la técnica y pueden incluir las que aumentan la penetración biológica a un sistema biológico determinado (por ejemplo, sangre, sistema linfático, sistema nervioso central), aumento de la disponibilidad oral, aumento de la solubilidad para permitir la administración mediante inyección, alteración del metabolismo y alteración de la tasa de excreción.

Los compuestos descritos en la presente descripción contienen uno o más centros asimétricos y por lo tanto dan lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-, o como (D)- o (L)- para los aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos estos isómeros posibles, así como también sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticos pueden prepararse a partir de sus respectivos precursores ópticamente activos mediante los procedimientos descritos anteriormente, o mediante la resolución de las mezclas racémicas. La resolución puede llevarse a cabo en presencia de un agente de resolución, por cromatografía o por cristalización repetida o por alguna combinación de estas técnicas que son conocidas para los expertos en la técnica. Otros detalles respecto a las resoluciones pueden encontrarse en Jacques, y otros, *Enantiomers. Racemates and Resolutions* (John Wiley & Sons, 1981). Cuando los compuestos descritos en la presente descripción contienen dobles enlaces olefínicos, otra insaturación, u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique de cualquier otra manera, se pretende que los compuestos incluyan ambos isómeros geométricos E y Z o isómeros cis y trans. Igualmente, se pretende que se incluyan además todas las formas tautoméricas. Los tautómeros pueden ser cíclicos o acíclicos. La configuración de cualquier doble enlace carbono-carbono que aparece en la presente descripción se selecciona solo por

conveniencia y no pretende designar una configuración particular a menos que el texto así lo indique; por lo tanto un doble enlace carbono-carbono o un doble enlace carbono-heteroátomo representado arbitrariamente en la presente descripción como trans puede ser cis, trans, o una mezcla de los dos en cualquier proporción.

- 5 Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir además en diferentes formas conformacionales estables que pueden separarse. La asimetría torsional debido a una rotación restringida alrededor de un simple enlace asimétrico, por ejemplo debido a un impedimento estérico o tensión del anillo, puede permitir la separación de diferentes confórmeros. La presente invención incluye cada isómero conformacional de estos compuestos y mezclas de estos.
- 10 Como se usa en la presente, el término "sal aceptable farmacéuticamente," se refiere a las sales que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuadas para usar en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y están acordes con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge, y otros describen sales
- 15 farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 66: 2-19 (1977). Las sales pueden prepararse in situ durante el aislamiento y la purificación final de los compuestos de la invención, o separadamente al hacer reaccionar la función de base libre con un ácido orgánico adecuado. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, las sales por adición de ácido no tóxicas que son sales de un grupo amino formado con ácidos
- 20 inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o mediante el uso de otros métodos usados en la técnica tal como el intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato,
- 25 butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, propionato de ciclopentano, digluconato, dodecil sulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato,
- 30 pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Otras sales farmacéuticamente

aceptables incluyen, cuando es adecuado, cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario, y amina formados mediante el uso de contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, sulfonato y aril sulfonato.

5 Como se usa en la presente, el término "éster aceptable farmacéuticamente" se refiere a ésteres que se hidrolizan in vivo e incluyen aquellos que se metabolizan fácilmente en el cuerpo humano para dejar el compuesto parental o una sal de este. Los grupos éster adecuados incluyen, por ejemplo, los derivados de ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, particularmente ácidos alcanoico, alquenoico, cicloalcanoico y alcanodioico, en los que cada resto alquilo o alquenoilo tiene ventajosamente no más de 6 átomos de carbono. Ejemplos de ésteres particulares incluyen, pero no  
10 se limitan a, formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos.

### COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una cantidad eficaz terapéuticamente de un compuesto de la presente invención formulado junto con uno o más  
15 portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Como se usa en la presente, el término "portador o excipiente aceptable farmacéuticamente" significa un relleno, diluyente, material de encapsulación o auxiliar de formulación, sólido, semisólido o líquido, no tóxico e inerte de cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa;  
20 almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa de sodio, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites tales como aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles tales como propilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo  
25 y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico, y soluciones tampón de fosfato, así como también otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como también agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, saborizantes y agentes  
30 perfumantes, conservantes y antioxidantes, pueden además estar presentes en la composición de acuerdo con el criterio del formulador.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse oralmente, parenteralmente, mediante aerosol de inhalación, tópicamente, rectalmente, nasalmente, bucalmente, vaginalmente o por medio de un depósito implantado, preferentemente, mediante administración oral o administración por inyección. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención  
5 pueden contener cualquier portador, adyuvante o vehículo convencional no tóxico aceptable farmacéuticamente. En algunos casos, el pH de la formulación puede ajustarse con ácidos, bases o tampones farmacéuticamente aceptables para aumentar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de administración. El término parenteral como se usa en la presente descripción incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular,  
10 intraarterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, y elixires farmacéuticamente aceptables. En adición a los compuestos activos, las formas de dosificación líquida pueden contener diluyentes inertes que se usan comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros solventes,  
15 agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, los aceites de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de los mismos. Aparte de los diluyentes inertes, las composiciones orales  
20 pueden incluir, además, adyuvantes tales como agentes humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión, edulcorantes, saborizantes y agentes perfumantes.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, las suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida mediante el uso de agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril  
25 puede ser también una suspensión, solución o emulsión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución isotónica de cloruro de sodio. En adición, los aceites fijos, estériles se emplean convencionalmente como solventes o medios de suspensión. Con este fin, puede emplearse cualquier  
30 aceite fijo insípido lo que incluye mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico se usan en la preparación de inyectables.

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

- 5 Para prolongar el efecto de un fármaco, frecuentemente es conveniente ralentizar la absorción del fármaco a partir de una inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con pobre solubilidad en agua. Por tanto la velocidad de absorción del fármaco depende de su velocidad de disolución, que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, una absorción retardada de una forma farmacéutica administrada parenteralmente se logra mediante la disolución o suspensión del fármaco en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se crean mediante la formación de matrices de microencapsulación del fármaco en polímeros biodegradables tales como poliláctido-poliglicolida. En dependencia de la relación del fármaco respecto al polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la velocidad de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de depósito inyectables también se preparan mediante el atrapamiento del fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

- 20 Las composiciones para la administración rectal o vaginal son, preferentemente, supositorios que pueden prepararse mediante la mezcla de los compuestos de esta invención con excipientes o portadores no irritantes adecuados tales como la manteca de cacao, polietilenglicol o una cera supositorio que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura del cuerpo y por lo tanto se derriten en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

- 25 Las formas de dosificación sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o portador inerte aceptable farmacéuticamente, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o: a) rellenos o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa, y acacia, c) humectantes tal como glicerol, d) agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, 30 determinados silicatos, y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la solución tal como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes

humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, y mezclas de los mismos. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras, la forma de dosificación puede comprender, además, agentes tamponantes.

Las composiciones sólidas de un tipo similar se pueden emplear, además, como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras mediante el uso de excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como también polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Las formas de dosificación sólidas de los comprimidos, pastillas recubiertas, cápsulas, píldoras, y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y capas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Estas pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que ellas liberan el o los ingredientes activos solos, o preferentemente, en una parte determinada del tracto intestinal, opcionalmente, en una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de incorporación que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un portador aceptable farmacéuticamente y cualquier conservante o tampón necesario como pueda requerirse.

Dentro del alcance de esta invención también se contemplan la formulación oftálmica, gotas para los oídos, ungüentos para los ojos, polvos y soluciones.

Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, en adición a un compuesto activo de esta invención, excipientes tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de los mismos.

Los polvos y aerosoles pueden contener, en adición a los compuestos de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y poliamida en polvo, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener adicionalmente propelentes habituales tal como clorofluorohidrocarburos.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja adicional de proporcionar una administración controlada de un compuesto al cuerpo. Dichas formas de dosificación pueden obtenerse al disolver o dispensar el compuesto en el medio apropiado. Los potenciadores de la absorción pueden usarse, además, para

aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse al proporcionar una membrana que controla la velocidad o mediante la dispersión del compuesto en una matriz polimérica o gel.

5 Para la administración pulmonar, una composición terapéutica de la invención se formula y administra al paciente en forma de partículas sólidas o líquidas mediante la administración directa por ejemplo, la inhalación en el sistema respiratorio. Las formas de partículas sólidas o líquidas del compuesto activo que se preparan para la práctica de la presente invención incluyen partículas de tamaño respirable: es decir, partículas de un tamaño suficientemente pequeño para pasar a través de la boca y la laringe después de la inhalación y hacia los bronquios y alveolos de los pulmones. La  
10 administración de compuestos terapéuticos en aerosol, particularmente antibióticos en aerosol, se conoce en la técnica (ver, por ejemplo la patente de Estados Unidos Núm. 5,767,068 de Van Devanter y otros, la patente de Estados Unidos núm. 5,508,269 de Smith y otros, y documento WO 98/43650 de Montgomery, todos los cuales se incorporan en la presente como referencia).

## 15 TERAPIA DE COMBINACIÓN Y ALTERNANCIA

Se ha reconocido que las variantes resistentes a fármacos de VIH, VHB y VHC pueden emerger después de un tratamiento prolongado con un agente antiviral. La resistencia a fármacos se produce más típicamente por la mutación de un gen que codifica una proteína tal como una enzima que se usa en la replicación viral, y más típicamente en el caso del VIH, la transcriptasa inversa, proteasa o  
20 ADN polimerasa, y en el caso del VHB, la ADN polimerasa, o en el caso del VHC, la ARN polimerasa, proteasa o helicasa. Recientemente, se ha demostrado que la eficacia de un fármaco contra una infección por VIH puede prolongarse, aumentarse, o restablecerse mediante la administración del compuesto en combinación o alternancia con un segundo, y quizás tercer compuesto antiviral que induce una mutación diferente de la provocada por el fármaco principal.  
25 Los compuestos pueden usarse para la combinación y se seleccionan del grupo que consiste en un inhibidor de la polimerasa de VHB, interferón, moduladores de TLR tal como agonistas de TLR-7 o agonistas de TLR-9, vacunas terapéuticas, activador inmunitario de determinados sensores de ARN virales celulares, inhibidor de la entrada viral, inhibidor de la maduración viral, modulador del ensamblaje de las distintas cápsides, compuestos antivirales de mecanismo diferente o desconocido  
30 y sus combinaciones. Alternativamente, la farmacocinética, la biodistribución, u otro parámetro del fármaco puede alterarse por dicha terapia de combinación o alternancia. En general, la terapia de

combinación se prefiere típicamente sobre la terapia de alternancia porque induce múltiples estresores simultáneos sobre el virus.

Los compuestos preferidos para la terapia de combinación o alternancia para el tratamiento de VHB incluyen 3TC, FTC, L-FMAU, interferón, adefovir dipivoxil, entecavir, telbivudina (L-dT),  
5 valtorcitabina (3'-valinil L-dC),  $\beta$ -D-dioxolanil-guanina (DXG),  $\beta$ -D-dioxolanil-2,6-diaminopurina (DAPD), y  $\beta$ -D-dioxolanil-6-cloropurina (ACP), famciclovir, penciclovir, lobucavir, ganciclovir, y ribavirina.

Aunque la invención se ha descrito con respecto a diversas modalidades preferidas, no se pretende limitarla a ellas, sino que más bien los expertos en la técnica reconocerán que pueden realizarse  
10 variaciones y modificaciones en ellas que están dentro del espíritu de la invención y el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

#### ACTIVIDAD ANTIVIRAL

Una cantidad o dosis inhibitoria de los compuestos de la presente invención puede estar en el  
15 intervalo de aproximadamente 0.01 mg/Kg a aproximadamente 500 mg/Kg, alternativamente de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/Kg. Las cantidades o dosis inhibitorias variarán además en dependencia de la vía de administración, así como también de la posibilidad de uso conjunto con otros agentes.

De acuerdo con los métodos de tratamiento de la presente invención, las infecciones virales, las  
20 afecciones se tratan o previenen en un paciente tal como un ser humano u otro animal mediante la administración al paciente de una cantidad eficaz terapéuticamente de un compuesto de la invención, en cantidades tales y durante un tiempo tal según sea necesario para lograr el resultado deseado.

Por una "cantidad eficaz terapéuticamente" de un compuesto de la invención se entiende una cantidad del compuesto que confiere un efecto terapéutico sobre el sujeto tratado, a una relación  
25 beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. El efecto terapéutico puede ser objetivo (es decir, medible mediante alguna prueba o marcador) o subjetivo (es decir, el sujeto da una indicación de un efecto o siente el efecto). Una cantidad eficaz del compuesto descrito anteriormente puede estar en el intervalo de aproximadamente 0.1 mg/Kg a aproximadamente 500 mg/Kg, preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/Kg. Las dosis eficaces  
30 variarán, además, en dependencia de la vía de administración, así como también de la posibilidad de uso conjunto con otros agentes. Sin embargo, se entenderá que el uso diario total de los compuestos y las composiciones de la presente invención se decidirá por el médico especialista dentro del alcance

del buen juicio médico. El nivel de dosis eficaz terapéuticamente específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, lo que incluye el trastorno que se trata y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración, y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o simultáneamente con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

La dosis diaria total de los compuestos de esta invención que se administran a un ser humano u otro animal en dosis únicas o divididas pueden ser en cantidades, por ejemplo, de 0.01 a 50 mg/kg de peso corporal o más usualmente de 0.1 a 25 mg/kg de peso corporal. Las composiciones de dosis únicas pueden contener tales cantidades o submúltiplos de estas para obtener la dosis diaria.

En general, los regímenes de tratamiento de acuerdo con la presente invención comprenden la administración a un paciente en necesidad de dicho tratamiento de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg del (de los) compuesto(s) de esta invención por día en dosis única o múltiples.

Los compuestos de la presente invención descritos en la presente descripción pueden, por ejemplo, administrarse mediante inyección, por vía intravenosa, intraarterial, subdérmica, intraperitoneal, intramuscular, o subcutánea; o por vía oral, bucal, nasal, transmucosal, tópica, en una preparación oftálmica, o mediante inhalación, con una dosificación en el intervalo de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal, alternativamente dosificaciones entre 1 mg y 1000 mg/dosis, cada 4 a 120 horas, o de acuerdo con los requerimientos del fármaco en particular. Los métodos en la presente descripción contemplan la administración de una cantidad eficaz de un compuesto o composición del compuesto para lograr el efecto deseado o indicado. Típicamente, las composiciones farmacéuticas de esta invención se administrarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 veces por día o alternativamente, como una infusión continua. Dicha administración puede usarse como una terapia crónica o aguda. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con excipientes o portadores farmacéuticos para producir una única forma de dosificación variará en dependencia del huésped tratado y el modo de administración en particular. Una preparación típica contendrá de aproximadamente 5 % a aproximadamente 95 % del compuesto activo (p/p). Alternativamente, tales preparaciones pueden contener de aproximadamente 20 % a aproximadamente 80 % del compuesto activo.

Pueden requerirse dosis menores o mayores que las mencionadas anteriormente. La dosificación y los regímenes de tratamiento específicos para cualquier paciente en particular dependerán de una variedad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad y el transcurso de la enfermedad, afección o síntomas, la disposición del paciente a la enfermedad, afección o síntomas, y el criterio del médico responsable.

Tras la mejora de una afección del paciente, puede administrarse una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación de esta invención, si fuera necesario.

Subsecuentemente, la dosificación o la frecuencia de administración, o ambas, puede reducirse, en función de los síntomas, a un nivel al que se mantiene la afección mejorada cuando los síntomas se han aliviado al nivel deseado. Sin embargo, los pacientes pueden requerir tratamiento intermitente a largo plazo tras cualquier recurrencia de los síntomas de la enfermedad.

Cuando las composiciones de esta invención comprenden una combinación de un compuesto de la fórmula descrita en la presente descripción y uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales, tanto el compuesto como el agente adicional deben presentarse a niveles de dosificación entre aproximadamente 1 y 100 %, y con mayor preferencia entre aproximadamente 5 y 95 % de la dosificación administrada normalmente en un régimen de monoterapia. Los agentes adicionales pueden administrarse separadamente, como parte de un régimen de dosis múltiples, de los compuestos de esta invención.

Alternativamente, los agentes pueden ser parte de una forma de dosificación única, mezclados junto con los compuestos de esta invención en una sola composición.

Dichos “agentes terapéuticos o profilácticos adicionales” incluyen pero sin limitarse a, terapias inmunitarias (por ejemplo interferón), vacunas terapéuticas, agentes antifibróticos, agentes antiinflamatorios como corticosteroides o AINE, broncodilatadores como agonistas beta-2 adrenérgicos y xantinas (por ejemplo teofilina), agentes mucolíticos, antimuscarínicos, antileucotrienos, inhibidores de la adhesión celular (por ejemplo antagonistas de ICAM), antioxidantes (por ejemplo N-acetilcisteína), agonistas de citocinas, antagonistas de citocinas, surfactantes pulmonares y/o agentes antimicrobianos y antivirales (por ejemplo ribavirina y amantidina). Las composiciones de acuerdo con la invención pueden usarse, además, en combinación con la terapia génica de reemplazo.

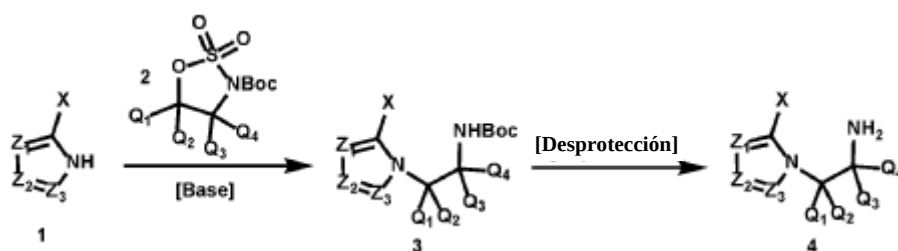
Abreviaturas

Las abreviaturas que pueden usarse en las descripciones del esquema y los ejemplos que le continúan son: Ac para acetilo; AcOH para ácido acético; Boc<sub>2</sub>O para di-terc-butil-dicarbonato; Boc para t-butoxicarbonilo; Bz para benzoilo; Bn para bencilo; t-BuOK para t-butóxido de potasio; salmuera para solución de cloruro sódico en agua; CDI para carbonildiimidazol; DCM o CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para diclorometano; CH<sub>3</sub> para metilo; CH<sub>3</sub>CN para acetonitrilo; Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> para carbonato de cesio; CuCl para cloruro de cobre (I); CuI para yoduro de cobre (I); dba para acetona de dibencilideno; DBU para 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-eno; DEAD para dietilazodicarboxilato; DIAD para azodicarboxilato de diisopropilo; DIPEA o (i-Pr)<sub>2</sub>EtN para N,N,-diisopropiletilamina; DMP o Dess-Martin periodinane para 1,1,2-tris(acetiloxi)-1,2-dihidro-1,2-benzodioxol-3-(1H)-ona; DMAP para 4-dimetilamino-piridina; DME para 1,2-dimetoxietano; DMF para N,N-dimetilformamida; DMSO para dimetilsulfóxido; EtOAc para acetato de etilo; EtOH para etanol; Et<sub>2</sub>O para éter dietílico; HATU para Hexafluoro-fosfato de O-(7-azabenzotriazol-2-il)-N,N,N',N',-tetrametiluronio; HCl para cloruro de hidrógeno; K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> para carbonato de potasio; n-BuLi para n-butil litio; DDQ para 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona; LDA para diisopropilamida de litio; LiTMP para 2,2,6,6-tetrametil-piperidinato de litio; MeOH para metanol; Mg para magnesio; MOM para metoximetilo; Ms para mesil o -SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>; NaHMDS para bis(trimetilsilil)amida de sodio; NaCl para cloruro de sodio; NaH para hidruro de sodio; NaHCO<sub>3</sub> para bicarbonato de sodio o hidrógeno carbonato de sodio; Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> para carbonato de sodio; NaOH para el hidróxido de sodio; Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> para sulfato de sodio; NaHSO<sub>3</sub> para bisulfito de sodio o el hidrógeno sulfito de sodio; Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> para el tiosulfato de sodio; NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> para hidrazina; NH<sub>4</sub>Cl para cloruro de amonio; Ni para níquel; OH para el hidroxilo; OsO<sub>4</sub> para tetróxido de osmio; OTf para el triflato; PPA para el ácido polifosfórico; PTSA para el ácido p-toluenosulfónico; PPTS para p-toluenosulfonato de piridinio; TBAF para fluoruro de tetrabutilamonio; TEA o Et<sub>3</sub>N para trietilamina; TES para trietilsililo; TESCl para cloruro de trietilsililo; TESOTf para trifluorometanosulfonato de trietilsililo; TFA para ácido trifluoroacético; THF para tetrahidrofurano; TMEDA para N,N',N'-tetrametiletilen-diamina; TPP o PPh<sub>3</sub> para trifenil-fosfina; Tos o Ts para tosilo o -SO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>; TS<sub>2</sub>O para anhídrido tolilsulfónico o tosil-anhídrido; TsOH para ácido p-tolilsulfónico; Pd para paladio; Ph para fenilo; Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> para tris(dibencilidenoacetona) dipaladio (0); Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> para tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0); PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> para trans-diclorobis-(trifenilfosfina)paladio (II); Pt para platino; Rh para rodio; TA para temperatura ambiente; Ru para rutenio; TBS para terc-butil dimetil sililo; TMS para trimetil sililo; o TMSCl para cloruro de trimetil sililo.

## MÉTODOS SINTÉTICOS

Los compuestos y procesos de la presente invención se comprenderán mejor junto con los siguientes esquemas de síntesis que ilustran los métodos mediante los cuales pueden prepararse los compuestos de la invención. Estos esquemas tienen un propósito ilustrativo, y no pretenden limitar el alcance de la invención. Los solventes, reactivos o condiciones de la reacción equivalentes, similares, o adecuados pueden sustituirse por los solventes, reactivos, o condiciones de la reacción en particular descritos en la presente descripción sin apartarse del alcance general del método de síntesis.

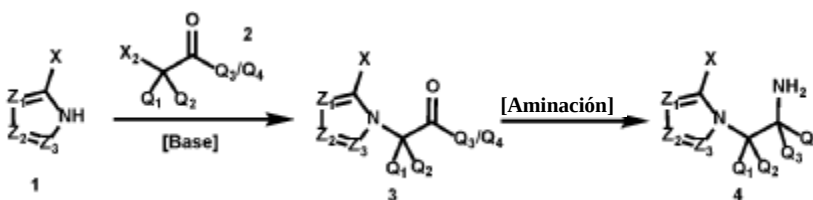
Esquema 1 :



Los compuestos que se ilustran en el Esquema 1, tal como 4 ( $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$  y  $Q_4$  como se definieron anteriormente; X se define como halógeno) pueden prepararse de acuerdo con los métodos sintéticos ilustrados en la presente descripción, o mediante métodos similares conocidos por los expertos en la técnica.

El intermediario 1 puede hacerse reaccionar en una reacción de formación de enlace carbono-nitrógeno con sulfamidato 2, típicamente mediado por una base (indicada como [Base]) que incluye, pero sin limitarse a:  $K_2CO_3$ ,  $CS_2CO_3$ , KOAc, NaOtBu, NaOH, KOH, NaH,  $Et_3N$ , o DBU. El carbamato 3 puede hacerse reaccionar en una etapa de desprotección (indicada como [Desprotección]) mediante el uso de reactivos que incluyen, pero sin limitarse a: TFA, HCl o  $H_2SO_4$  para producir la amina 4.

Esquema 2:

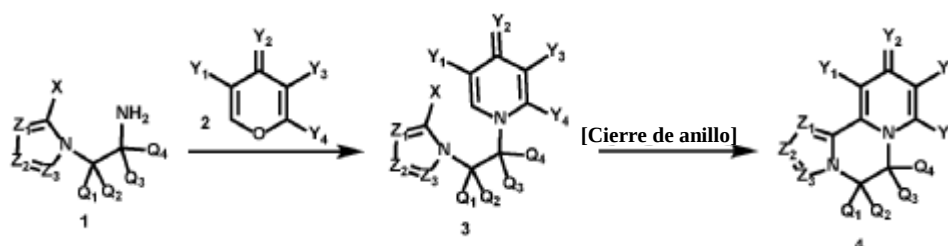


Los compuestos que se ilustran en el Esquema 2, tal como 4 ( $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$  y  $Q_4$  como se definieron anteriormente; X se define como halógeno) pueden prepararse de acuerdo con los

métodos sintéticos ilustrados en la presente descripción, o mediante métodos similares conocidos por los expertos en la técnica.

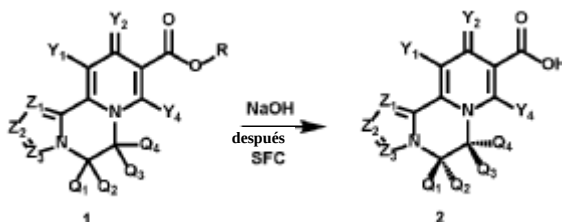
El intermediario 1 puede hacerse reaccionar en una reacción de formación de enlace carbono-nitrógeno con cetona 2 (X<sub>2</sub> definido como halógeno, -OTf, -OMs, -OAc o -OTs) típicamente mediado por una base (indicada como [Base]) que incluye, pero sin limitarse a: K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KOAc, NaOtBu, NaOH, KOH, Et<sub>3</sub>N, o DBU. El Intermediario 3 puede reaccionar en una etapa de aminación (indicada como [Aminación]) mediante el uso de reactivos que incluyen, pero sin limitarse a: NaBH<sub>3</sub>CN y NH<sub>4</sub>OAc para producir la amina 4.

Esquema 3 :



Los compuestos que se ilustran en el Esquema 3, tal como 4 (Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub>, Q<sub>4</sub>, Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, y Y<sub>4</sub> como se definieron anteriormente) pueden prepararse de acuerdo con los métodos sintéticos ilustrados en la presente descripción, o mediante métodos similares conocidos por los expertos en la técnica. La amina 1 (X definida como halógeno) puede hacerse reaccionar en una reacción de condensación con pirano 2 para producir el intermediario 3. El intermediario 3 puede reaccionar en una etapa de cierre del anillo (denominado [Cierre del anillo]) mediado típicamente por un reactivo que contiene metal que incluye, pero no se limita a: Pd(OAc)<sub>2</sub>, PdBr<sub>2</sub>, o Pd-SPhos G3 y una base, que incluye, sin limitarse a: KOAc, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N, o K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> para producir el heterociclo 4.

Esquema 4:

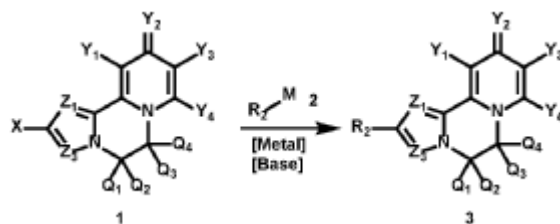


Los compuestos que se ilustran en el Esquema 4, tal como 2 (Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub>, Q<sub>4</sub>, Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, y Y<sub>4</sub> como se definieron anteriormente) pueden prepararse de acuerdo con los métodos sintéticos ilustrados en la presente descripción, o mediante métodos similares conocidos por los expertos en la técnica. El intermediario 1 (R definido como hidrógeno, opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, o arilo opcionalmente sustituido) puede hacerse reaccionar en condiciones hidrolíticas mediadas

por NaOH, y seguido de purificación mediante el uso de SFC, pueden obtenerse compuestos tal como 2 con alta pureza óptica.

Esquema 5:

5



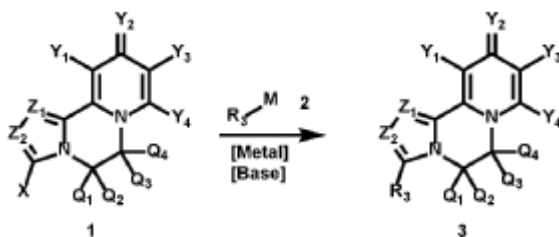
10

Los compuestos que se ilustran en el Esquema 5, tal como 3 ( $Z_1$ ,  $Z_3$ ,  $R_2$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$ ,  $Q_4$ ,  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ , y  $Y_4$  como se definieron anteriormente) pueden prepararse de acuerdo con los métodos sintéticos ilustrados en la presente descripción, o mediante métodos similares conocidos por los expertos en la técnica. Compuesto 1 ( $X$  definido como halógeno,  $-B(OH)_2$ ,  $-BF_3K$ ,  $-B$  (pin),  $-OTf$  o  $-OMs$ ) pueden reaccionar en una reacción de acoplamiento con 2 ( $M$  definido como halógeno,  $-B(OH)_2$ ,  $-BF_3K$ ,  $-B$  (pin),  $-OTf$  o  $-OMs$ ) que está mediado por un reactivo que contiene metal (indicado como [Metal]) que incluye, pero sin limitarse a reactivos que contienen: Pd, Cu, Zn, Fe, Ir, Ru, Rh o Ni, y una base (indicada como [Base]) que incluye, pero sin limitarse a: KOAc,  $K_2CO_3$ ,  $CS_2CO_3$ ,  $Et_3N$ , o  $K_3PO_4$  para producir 3.

15

Esquema 6:

20

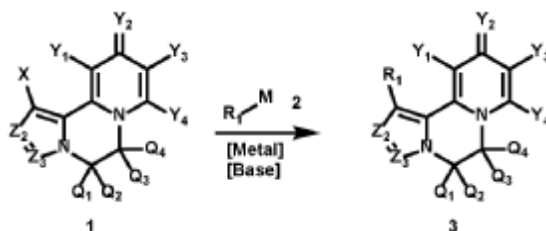


Los compuestos que se ilustran en el Esquema 6, tal como 3 ( $Z_1$ ,  $R_3$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$ ,  $Q_4$ ,  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ , y  $Y_4$  como se definieron anteriormente) pueden prepararse de acuerdo con los métodos sintéticos ilustrados en la presente descripción, o mediante métodos similares conocidos por los expertos en la técnica. Compuesto 1 ( $X$  definido como halógeno,  $-B(OH)_2$ ,  $-BF_3K$ ,  $-B$  (pin),  $-OTf$  o  $-OMs$ ) pueden reaccionar en una reacción de acoplamiento con 2 ( $M$  definido como halógeno,  $-B(OH)_2$ ,  $-BF_3K$ ,  $-B$  (pin),  $-OTf$  o  $-OMs$ ) que está mediado por un reactivo que contiene metal (indicado como [Metal]) que incluye, pero sin limitarse a reactivos que contienen: Pd, Cu, Zn, Fe, Ir, Ru, Rh o Ni, y una base (indicada como [Base]) que incluye, pero sin limitarse a: KOAc,  $K_2CO_3$ ,  $CS_2CO_3$ ,  $Et_3N$ , o  $K_3PO_4$  para producir 3.

25

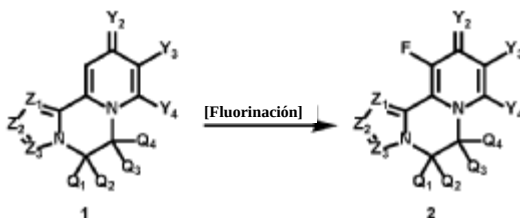
30

Esquema 7:



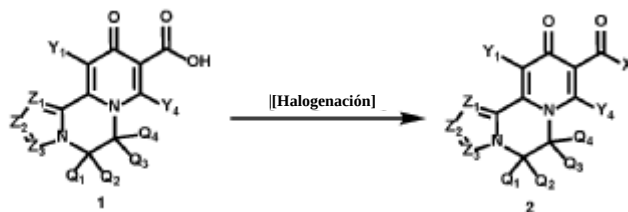
Los compuestos que se ilustran en el Esquema 7, tal como 3 ( $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $R_1$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$ ,  $Q_4$ ,  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ , y  $Y_4$  como se definieron anteriormente) pueden prepararse de acuerdo con los métodos sintéticos ilustrados en la presente descripción, o mediante métodos similares conocidos por los expertos en la técnica. Compuesto 1 ( $X$  definido como halógeno,  $-B(OH)_2$ ,  $-BF_3K$ ,  $-B$  (pin),  $-OTf$  o  $-OMs$ ) pueden reaccionar en una reacción de acoplamiento con 2 ( $M$  definido como halógeno,  $-B(OH)_2$ ,  $-BF_3K$ ,  $-B$  (pin),  $-OTf$  o  $-OMs$ ) que está mediado por un reactivo que contiene metal (indicado como [Metal]) que incluye, pero sin limitarse a reactivos que contienen: Pd, Cu, Zn, Fe, Ir, Ru, Rh o Ni, y una base (indicada como [Base]) que incluye, pero sin limitarse a: KOAc,  $K_2CO_3$ ,  $CS_2CO_3$ ,  $Et_3N$ , o  $K_3PO_4$  para producir 3.

Esquema 8:



Los compuestos que se ilustran en el Esquema 8, tal como 2 ( $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$ ,  $Q_4$ ,  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ , y  $Y_4$  como se definieron anteriormente) pueden prepararse de acuerdo con los métodos sintéticos ilustrados en la presente descripción, o mediante métodos similares conocidos por los expertos en la técnica. 1 puede reaccionar en una reacción de fluorinación (denominada [Fluorinación]) con un reactivo electrofílico que incluye, pero sin limitarse a: NFSI o SelectFluor, para producir compuestos fluorados 2.

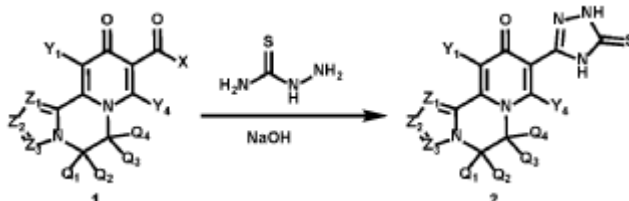
Esquema 9:



Los compuestos que se ilustran en el Esquema 9, tal como 2 ( $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$ ,  $Q_4$ ,  $Y_1$ , y  $Y_4$  como se definieron anteriormente;  $X$  se define como halógeno) pueden prepararse de acuerdo con

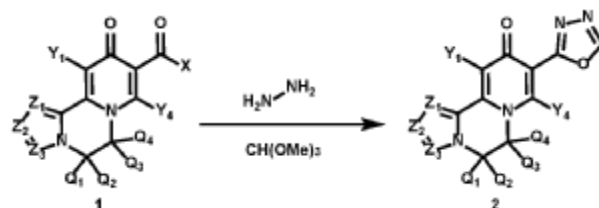
los métodos sintéticos ilustrados en la presente descripción, o mediante métodos similares conocidos por los expertos en la técnica. El ácido 1 puede hacerse reaccionar en una reacción de halogenación (indicada como [Halogenación]) con un reactivo electrofílico que incluye, pero sin limitarse a:  $\text{SOCl}_2$ , cloruro de oxalilo, reactivo de Ghosez o  $\text{POBr}_3$  para producir haluro de acilo 2.

5 Esquema 10:



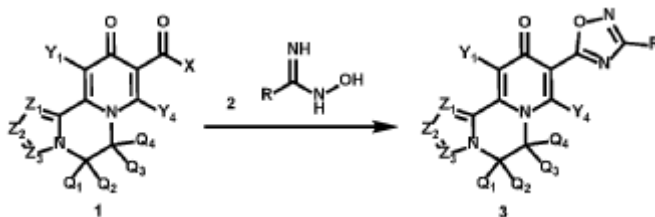
10 Los compuestos que se ilustran en el Esquema 10, tal como 2 ( $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$ ,  $Q_4$ ,  $Y_1$ , y  $Y_4$  como se definieron anteriormente) pueden prepararse de acuerdo con los métodos sintéticos ilustrados en la presente descripción, o mediante métodos similares conocidos por los expertos en la técnica. El haluro de acilo 1 (X definido como halógeno) puede hacerse reaccionar en una reacción de ciclación con hidrazinacarbotoioamida y NaOH para producir 2

15 Esquema 11 :



20 Los compuestos que se ilustran en el Esquema 11, tal como 2 ( $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$ ,  $Q_4$ ,  $Y_1$ , y  $Y_4$  como se definieron anteriormente) pueden prepararse de acuerdo con los métodos sintéticos ilustrados en la presente descripción, o mediante métodos similares conocidos por los expertos en la técnica. El haluro de acilo 1 (X definido como halógeno) puede hacerse reaccionar en una reacción de ciclación con hidrazina y trimetilortoformiato para producir 2

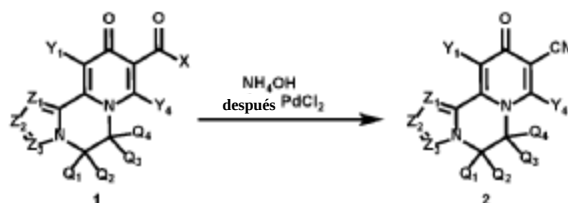
25 Esquema 12:



30 Los compuestos que se ilustran en el Esquema 12, tal como 3 ( $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$ ,  $Q_4$ ,  $Y_1$ , y  $Y_4$  como se definieron anteriormente; R definido como alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente

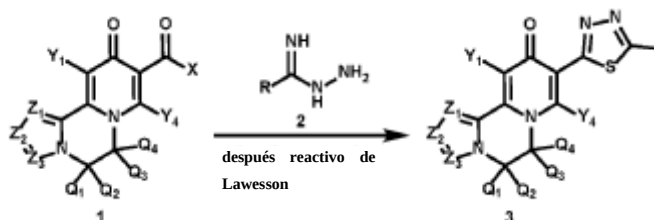
sustituido) pueden prepararse de acuerdo con los métodos sintéticos ilustrados en la presente descripción, o mediante métodos similares conocidos por los expertos en la técnica. El haluro de acilo 1 (X definido como halógeno) puede hacerse reaccionar en una reacción de ciclación con 2 para producir 3.

5 Esquema 13:



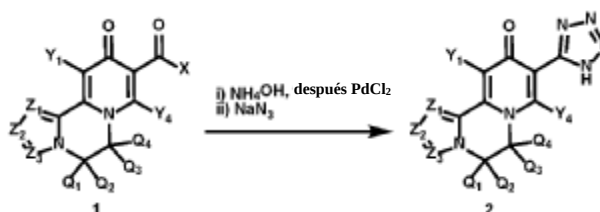
10 Los compuestos que se ilustran en el Esquema 13, tal como 2 ( $\text{Z}_1$ ,  $\text{Z}_2$ ,  $\text{Z}_3$ ,  $\text{Q}_1$ ,  $\text{Q}_2$ ,  $\text{Q}_3$ ,  $\text{Q}_4$ ,  $\text{Y}_1$ , y  $\text{Y}_4$  como se definieron anteriormente) pueden prepararse de acuerdo con los métodos sintéticos ilustrados en la presente descripción, o mediante métodos similares conocidos por los expertos en la técnica. El haluro de acilo 1 (X definido como halógeno) puede hacerse reaccionar en una reacción de funcionalización con hidróxido de amonio y cloruro de paladio (II) para producir 2.

15 Esquema 14:



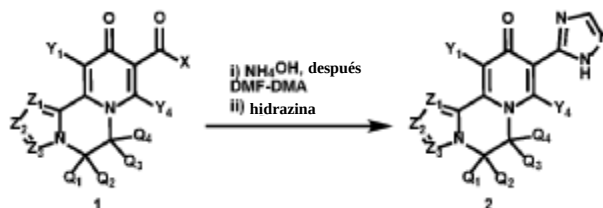
20 Los compuestos que se ilustran en el Esquema 14, tal como 3 ( $\text{Z}_1$ ,  $\text{Z}_2$ ,  $\text{Z}_3$ ,  $\text{Q}_1$ ,  $\text{Q}_2$ ,  $\text{Q}_3$ ,  $\text{Q}_4$ ,  $\text{Y}_1$ , y  $\text{Y}_4$  como se definieron anteriormente; R definido como alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido) pueden prepararse de acuerdo con los métodos sintéticos ilustrados en la presente descripción, o mediante métodos similares conocidos por los expertos en la técnica. El haluro de acilo 1 (X definido como halógeno) puede hacerse reaccionar en una reacción de ciclación con 2, y después del tratamiento con el reactivo de Lawesson, se producen compuestos tal como 3.

Esquema 15:



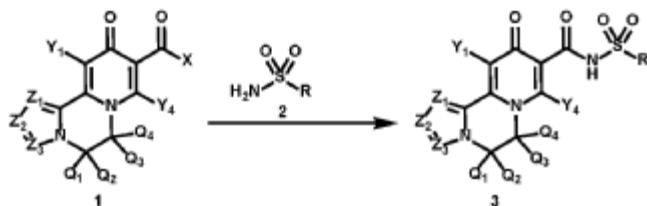
Los compuestos que se ilustran en el Esquema 15, tal como 2 ( $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$ ,  $Q_4$ ,  $Y_1$ , y  $Y_4$  como se definieron anteriormente) pueden prepararse de acuerdo con los métodos sintéticos ilustrados en la presente descripción, o mediante métodos similares conocidos por los expertos en la técnica. El haluro de acilo 1 ( $X$  definido como halógeno) puede hacerse reaccionar en una reacción de ciclación con hidróxido de amonio y cloruro de paladio (II), seguido por reacción con azida sódica para producir 2.

Esquema 16:



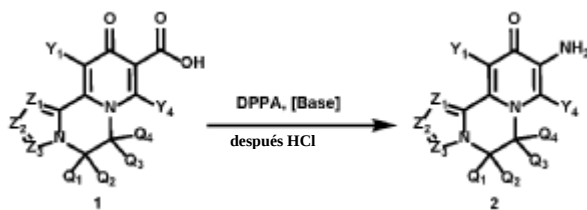
Los compuestos que se ilustran en el Esquema 16, tal como 2 ( $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$ ,  $Q_4$ ,  $Y_1$ , y  $Y_4$  como se definieron anteriormente) pueden prepararse de acuerdo con los métodos sintéticos ilustrados en la presente descripción, o mediante métodos similares conocidos por los expertos en la técnica. El haluro de acilo 1 ( $X$  definido como halógeno) puede hacerse reaccionar en una reacción de ciclación con hidróxido de amonio y DMF-DMA, seguido por reacción con hidrazina para producir 2.

Esquema 17:



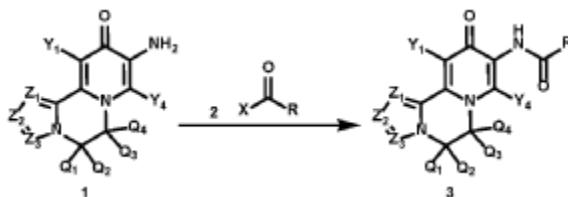
Los compuestos que se ilustran en el Esquema 17, tal como 3 ( $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$ ,  $Q_4$ ,  $Y_1$ , y  $Y_4$  como se definieron anteriormente;  $R$  definido como alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido) pueden prepararse de acuerdo con los métodos sintéticos ilustrados en la presente descripción, o mediante métodos similares conocidos por los expertos en la técnica. El haluro de acilo 1 ( $X$  definido como halógeno) puede hacerse reaccionar en una reacción con sulfona 2 para producir 3.

Esquema 18:



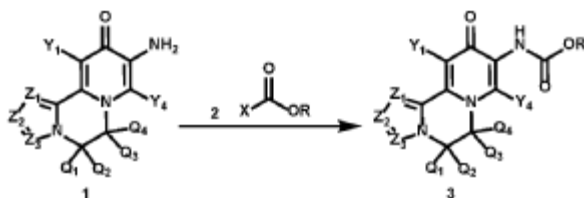
5 Los compuestos que se ilustran en el Esquema 18, tal como 2 ( $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$ ,  $Q_4$ ,  $Y_1$ , y  $Y_4$  como se definieron anteriormente) pueden prepararse de acuerdo con los métodos sintéticos ilustrados en la presente descripción, o mediante métodos similares conocidos por los expertos en la técnica. El ácido 1 puede hacerse reaccionar en una reacción de transposición con DPPA, una base adecuada (indicada como [Base]) que incluye, sin limitarse a:  $Et_3N$  o base de Hunig, y seguido de la  
10 reacción con HCl, se producen compuestos tal como 2.

Esquema 19:



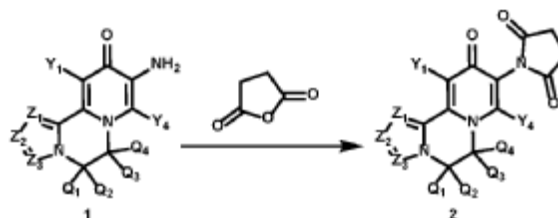
15 Los compuestos que se ilustran en el Esquema 19, tal como 3 ( $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$ ,  $Q_4$ ,  $Y_1$ , y  $Y_4$  como se definieron anteriormente; R definido como alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido) pueden prepararse de acuerdo con los métodos sintéticos ilustrados en la presente descripción, o mediante métodos similares conocidos por los expertos en la técnica. La amina 1  
20 puede hacerse reaccionar con haluro de acilo 2 (X definido como halógeno) para producir 3.

Esquema 20:



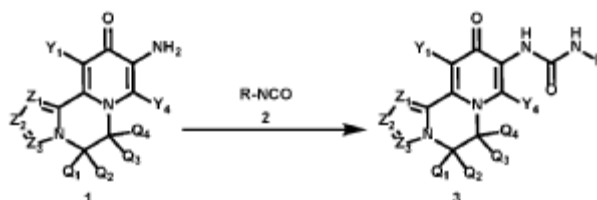
25 Los compuestos que se ilustran en el Esquema 20, tal como 3 ( $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$ ,  $Q_4$ ,  $Y_1$ , y  $Y_4$  como se definieron anteriormente; R definido como alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido) pueden prepararse de acuerdo con los métodos sintéticos ilustrados en la presente descripción, o mediante métodos similares conocidos por los expertos en la técnica. La amina 1  
30 puede hacerse reaccionar con haluro de acilo 2 (X definido como halógeno) para producir 3.

Esquema 21:



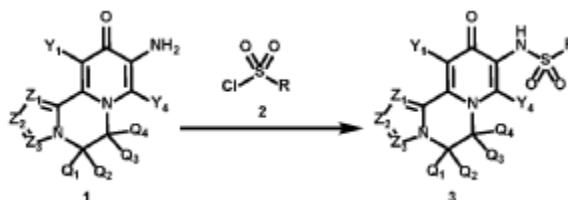
Los compuestos que se ilustran en el Esquema 21, tal como 2 ( $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$ ,  $Q_4$ ,  $Y_1$ , y  $Y_4$  como se definieron anteriormente) pueden prepararse de acuerdo con los métodos sintéticos ilustrados en la presente descripción, o mediante métodos similares conocidos por los expertos en la técnica. La amina 1 puede hacerse reaccionar en una reacción de ciclación con dihidrofuran-2,5-diona para producir 2.

Esquema 22:



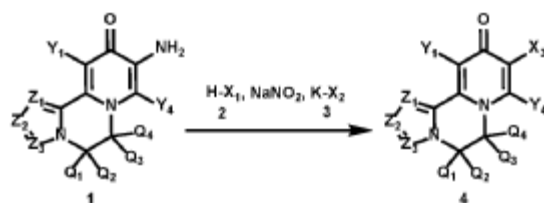
Los compuestos que se ilustran en el Esquema 22, tal como 3 ( $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$ ,  $Q_4$ ,  $Y_1$ , y  $Y_4$  como se definieron anteriormente; R definido como alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido) pueden prepararse de acuerdo con los métodos sintéticos ilustrados en la presente descripción, o mediante métodos similares conocidos por los expertos en la técnica. La amina 1 puede hacerse reaccionar en una reacción con isocianato 2 para producir 3.

Esquema 23:



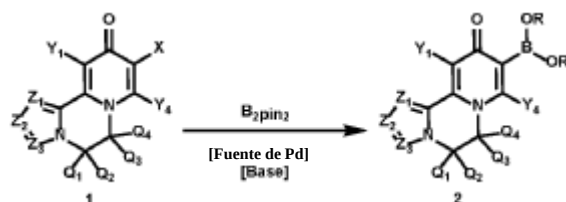
Los compuestos que se ilustran en el Esquema 23, tal como 3 ( $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$ ,  $Q_4$ ,  $Y_1$ , y  $Y_4$  como se definieron anteriormente; R definido como alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido) pueden prepararse de acuerdo con los métodos sintéticos ilustrados en la presente descripción, o mediante métodos similares conocidos por los expertos en la técnica. La amina 1 puede hacerse reaccionar en una reacción con cloruro de sulfonilo 2 para producir 3.

Esquema 24:



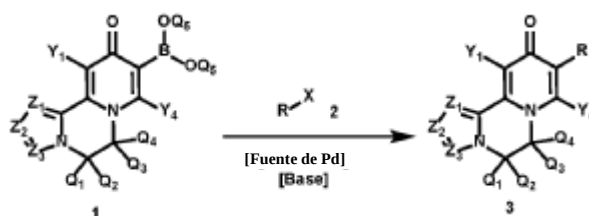
Los compuestos que se ilustran en el Esquema 24, tal como 4 ( $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$ ,  $Q_4$ ,  $Y_1$ , y  $Y_4$  como se definieron anteriormente; X se define como halógeno) pueden prepararse de acuerdo con los métodos sintéticos ilustrados en la presente descripción, o mediante métodos similares conocidos por los expertos en la técnica. La amina 1 puede hacerse reaccionar en una reacción de tipo Sandmeyer con el compuesto prótico 2 ( $X_1$  definido como halógeno), nitrito de sodio y una sal de potasio ( $X_2$  definido como halógeno) para producir 4.

Esquema 25:



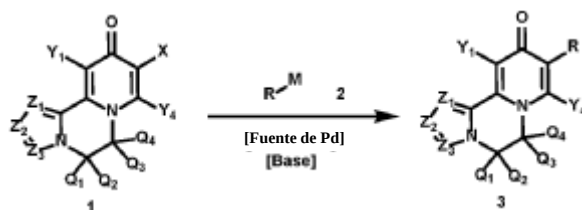
Los compuestos que se ilustran en el Esquema 25, tal como 2 ( $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$ ,  $Q_4$ ,  $Y_1$  y  $Y_4$  como se definió previamente; cada R se define independientemente como hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido; alternatively, los grupos R se pueden combinar para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido) se pueden preparar de acuerdo con los métodos sintéticos ilustrados en la presente descripción, o mediante métodos similares conocidos por los expertos en la técnica. El haluro 1 puede hacerse reaccionar en una reacción de borilación, típicamente mediada por un reactivo que contiene Pd (indicado como [fuente de Pd]) que incluye, pero sin limitarse a:  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  o  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , y una base (indicada como [Base]) que incluye, pero sin limitarse a: KOAc,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , o  $\text{Et}_3\text{N}$  para producir 2.

Esquema 26:



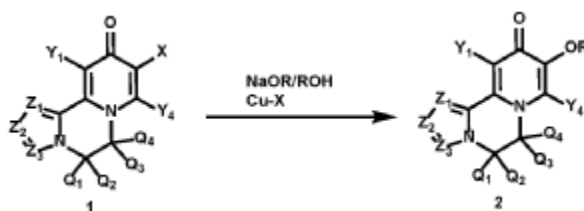
Los compuestos que se ilustran en el Esquema 26, tal como 3 ( $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$ ,  $Q_4$ ,  $Y_1$ , y  $Y_4$  como se definieron anteriormente; R definido como alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido) pueden prepararse de acuerdo con los métodos sintéticos ilustrados en la presente descripción, o mediante métodos similares conocidos por los expertos en la técnica. El intermediario 1 que contiene boro (cada  $Q_5$  se define independientemente como hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido; alternativamente, los grupos R pueden combinarse para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido) puede hacerse reaccionar en una reacción de acoplamiento con el haluro 2 (X definido como halógeno), típicamente mediado por un reactivo que contiene Pd (indicado como [fuente de Pd]) que incluye, pero sin limitarse a:  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  o  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , y una base (indicada como [Base]) que incluye, pero sin limitarse a: KOAc,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , o  $\text{Et}_3\text{N}$  para producir 3.

Esquema 27:



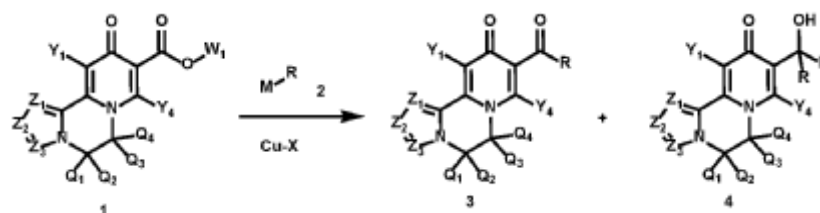
Los compuestos que se ilustran en el Esquema 27, tal como 3 ( $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$ ,  $Q_4$ ,  $Y_1$ , y  $Y_4$  como se definieron anteriormente; R definido como alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido) pueden prepararse de acuerdo con los métodos sintéticos ilustrados en la presente descripción, o mediante métodos similares conocidos por los expertos en la técnica. El haluro 1 (X definido como halógeno) puede hacerse reaccionar en una reacción de acoplamiento con 2 (M definido como un grupo funcional que contiene un átomo que incluye, pero sin limitarse a: B, Sn, Al, Si, Zn o Mg), típicamente mediado por un reactivo que contiene Pd (indicado como [fuente de Pd]) que incluye, pero sin limitarse a:  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  o  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , y una base (indicada como [Base]) que incluye, pero sin limitarse a: KOAc,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , o  $\text{Et}_3\text{N}$  para producir 3.

Esquema 28:



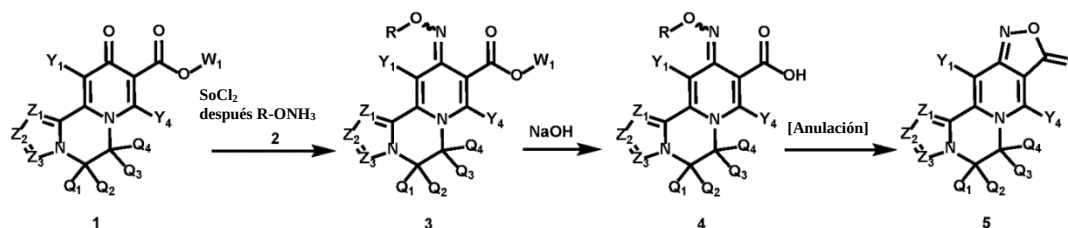
Los compuestos que se ilustran en el Esquema 28, tal como 3 (Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub>, Q<sub>4</sub>, Y<sub>1</sub>, y Y<sub>4</sub> como se definieron anteriormente; R definido como alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido) pueden prepararse de acuerdo con los métodos sintéticos ilustrados en la presente descripción, o mediante métodos similares conocidos por los expertos en la técnica. El haluro 1 (X definido como halógeno) puede hacerse reaccionar en una reacción de acoplamiento con un reactivo que contiene Cu que incluye, pero sin limitarse a: CuBr o Cul, y un alcohol y su base conjugada, específicamente, NaOR/ROH para producir 3.

Esquema 29:



Los compuestos que se ilustran en el Esquema 29, tales como 3 y/o 4 (Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub>, Q<sub>4</sub>, Y<sub>1</sub>, y Y<sub>4</sub> como se definieron anteriormente; cada R definido independientemente como alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido) se puede preparar de acuerdo con los métodos sintéticos ilustrados en la presente descripción, o mediante métodos similares conocidos por los expertos en la técnica. El éster 1 (W<sub>1</sub> definido como alquilo opcionalmente sustituido) puede hacerse reaccionar en una reacción de sustitución con 2 (M definido como un grupo funcional que contiene un átomo que incluye, pero sin limitarse a: B, Sn, Al, Si, Zn o Mg), típicamente mediado por un reactivo que contiene Cu que incluye, pero sin limitarse a: Cul o CuBr para producir 3 y/o 4.

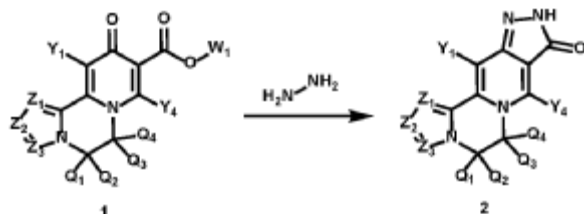
Esquema 30:



Los compuestos que se ilustran en el Esquema 30, tal como 5 (Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub>, Q<sub>4</sub>, Y<sub>1</sub> y Y<sub>4</sub> como se definieron anteriormente) pueden prepararse de acuerdo con los métodos sintéticos ilustrados en la presente descripción, o mediante métodos similares conocidos por los expertos en la técnica. El éster 1 (W<sub>1</sub> definido como alquilo opcionalmente sustituido) puede activarse con cloruro

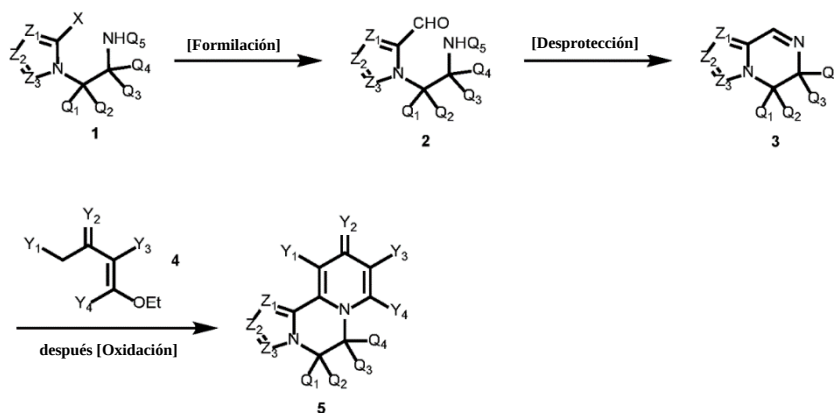
de tionilo, después reaccionar con la amina 2 (R definido como hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido) para producir la oxima 3. Esto puede someterse a saponificación con NaOH para producir el ácido 4. Este intermediario puede hacerse reaccionar en una reacción de ciclación (indicada como [Anulación]) para producir 5.

5 Esquema 31:



10 Los compuestos que se ilustran en el Esquema 31, tal como 2 ( $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$ ,  $Q_4$ ,  $Y_1$ , y  $Y_4$  como se definieron anteriormente) pueden prepararse de acuerdo con los métodos sintéticos ilustrados en la presente descripción, o mediante métodos similares conocidos por los expertos en la técnica. El éster 1 ( $W_1$  definido como alquilo opcionalmente sustituido) puede hacerse reaccionar en una reacción de ciclación con hidrazina para producir 2.

15 Esquema 32:

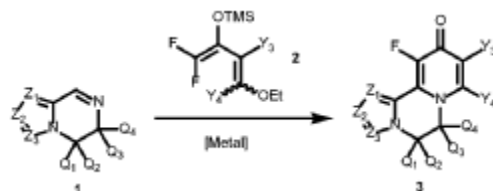


20 Los compuestos que se ilustran en el Esquema 32, tal como 5 ( $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$ ,  $Q_4$ ,  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ , y  $Y_4$  como se definieron anteriormente) pueden prepararse de acuerdo con los métodos sintéticos ilustrados en la presente descripción, o mediante métodos similares conocidos por los expertos en la técnica. El azol 1 ( $X$  definido como halógeno,  $Q_5$  definido como un grupo protector basado en carbono que incluye, pero sin limitarse a: Boc o tritilo) puede hacerse reaccionar en una reacción de formilación (indicada como [Formilación] en el Esquema 32) que está mediada por una base fuerte, que incluye, pero sin limitarse a: cloruro de isopropilmagnesio o LDA, para producir el aldehído 2. Este puede hacerse reaccionar en una reacción de desprotección (indicada como [Desprotección] en el Esquema 32) mediada por un reactivo ácido que incluye, pero sin limitarse a: TFA o HCl, para

producir el intermediario 3. Este puede hacerse reaccionar con el compuesto 4 para producir un cicloaducto intermediario que puede oxidarse (indicado como [Oxidación] en el Esquema 32) para producir la piridona 5.

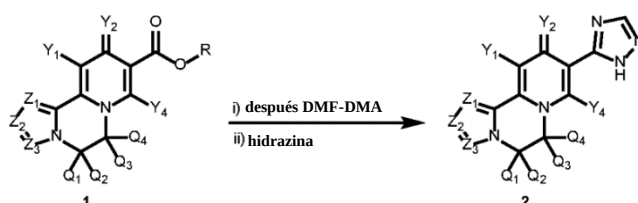
Esquema 33:

5



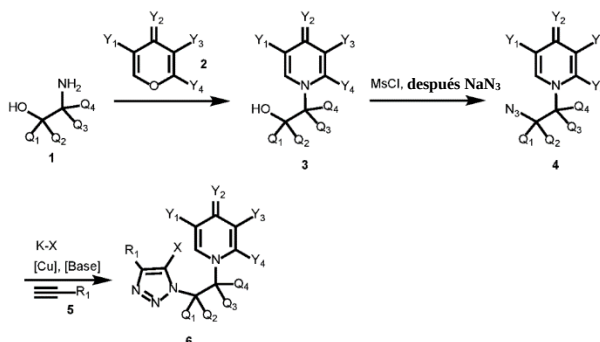
Los compuestos que se ilustran en el Esquema 33, tal como 3 ( $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$ ,  $Q_4$ ,  $Y_3$  y  $Y_4$  como se definieron anteriormente) pueden prepararse de acuerdo con los métodos sintéticos ilustrados en la presente descripción, o mediante métodos similares conocidos por los expertos en la técnica. El azol 1 puede hacerse reaccionar como una anulación con el intermediario 2, mediado por un reactivo a base de metal (indicado como [Metal] en el esquema 33) que incluye, pero sin limitarse a:  $ZnI_2$ ,  $ZnBr_2$  o  $ZnCl_2$ , para producir la piridona 3.

15 Esquema 34:



Los compuestos que se ilustran en el Esquema 34, tal como 2 ( $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$ ,  $Q_4$ ,  $Y_1$ ,  $Y_2$  y  $Y_4$  como se definieron anteriormente) pueden prepararse de acuerdo con los métodos sintéticos ilustrados en la presente descripción, o mediante métodos similares conocidos por los expertos en la técnica. El éster 1 ( $R$  definido como alquilo opcionalmente sustituido) puede hacerse reaccionar con amoníaco y después con DMF-DMA. Después de la reacción con hidrazina, puede producirse el triazol 2.

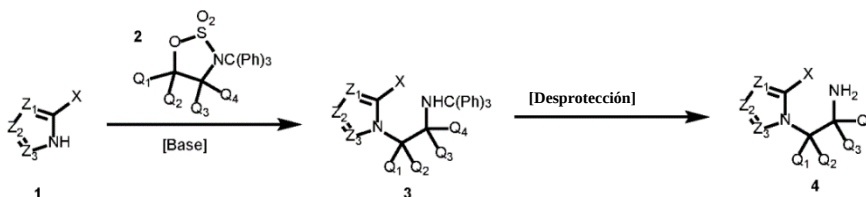
Esquema 35:



30

Los compuestos que se ilustran en el Esquema 35, tal como 6 ( $R_1$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$ ,  $Q_4$ ,  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ , y  $Y_4$  como se definieron anteriormente; X definido como halógeno) como se definieron previamente; X definido como halógeno) se puede preparar de acuerdo con los métodos sintéticos ilustrados en la presente descripción, o mediante métodos similares conocidos por los expertos en la técnica. El aminoalcohol 1 puede condensarse con el pirano 2 para producir el intermediario 3. La función de alcohol puede activarse con  $MsCl$  y después removerse con  $NaN_3$  para producir la azida 4. Este puede experimentar una reacción de cicloadición con el alquino 5, mediada por una sal de potasio, un reactivo de cobre (indicado como  $[Cu]$  en el esquema 35) que incluye, pero sin limitarse a:  $CuCl_2$ ,  $Cu(OAc)_2$  o  $Cu(ClO_4)_2$  hexahidrato y una base (indicada como  $[Base]$  en el Esquema 35) que incluye, pero sin limitarse a:  $Et_3N$ , DBU o DIPEA, para producir el triazol 6.

Esquema 36:



Los compuestos que se ilustran en el Esquema 36, tal como 4 ( $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$  y  $Q_4$  como se definieron anteriormente; X se define como halógeno) pueden prepararse de acuerdo con los métodos sintéticos ilustrados en la presente descripción, o mediante métodos similares conocidos por los expertos en la técnica.

El intermediario 1 puede hacerse reaccionar en una reacción de formación de enlace carbono-nitrógeno con sulfamidato 2, típicamente mediado por una base (indicada como  $[Base]$ ) que incluye, pero sin limitarse a:  $K_2CO_3$ ,  $Cs_2CO_3$ ,  $KOAc$ ,  $NaOtBu$ ,  $NaOH$ ,  $KOH$ ,  $NaH$ ,  $Et_3N$ , o DBU. La amina 3 puede hacerse reaccionar en una etapa de desprotección (indicada como  $[Desprotección]$ ) mediante el uso de reactivos que incluyen, pero sin limitarse a: TFA,  $HCl$  o  $H_2SO_4$  para producir la amina 4.

Todas las referencias citadas en la presente descripción, ya sea en forma impresa, electrónica, medios de almacenamiento legibles por computadora u otra forma, se incorporan expresamente como referencia en su totalidad, lo que incluye pero no se limita a, resúmenes, artículos, revistas, publicaciones, textos, tratados, sitios web de internet, bases de datos, patentes y publicaciones de patentes.

Diversos cambios y modificaciones a las modalidades descritas serán evidentes para los expertos en la técnica y tales cambios y modificaciones que incluyen, sin limitación, los relacionados con las

estructuras químicas, sustituyentes, derivados, formulaciones y/o métodos de la invención, pueden realizarse sin apartarse del espíritu de la invención y el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Aunque la invención se ha descrito con respecto a diversas modalidades preferidas, no se pretende limitarla a ellas, sino que más bien los expertos en la técnica reconocerán que pueden realizarse variaciones y modificaciones en ellas que están dentro del espíritu de la invención y el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

#### Ejemplos

Los compuestos y procedimientos de la presente invención, se entenderán mejor en relación con los siguientes ejemplos, que se destinan solo como una ilustración y no limitan el ámbito de la invención.

- 10 Los materiales de partida estaban disponibles de un proveedor comercial o se producían mediante métodos bien conocidos por los expertos en la técnica.

#### Condiciones generales:

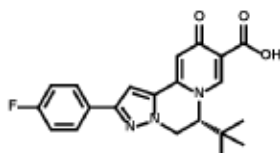
- Los espectros de masas se corrieron en sistemas LC-MS mediante el uso de la ionización por electropulverización. Se trataba de sistemas Agilent 1290 Infinity II con un detector de cuadrupolo Agilent 6120. Los espectros se obtuvieron mediante el uso de una columna ZORBAX Eclipse XDB-C18 (4.6 x 30 mm, 1.8 micras). Los espectros se obtuvieron a 298 K mediante el uso de una fase móvil de ácido fórmico al 0.1 % en agua (A) y ácido fórmico al 0.1 % en acetonitrilo (B). Los espectros se obtuvieron con el siguiente gradiente de solvente: 5 % (B) de 0-1.5 min, 5-95 % (B) de 1.5-4.5 min, y 95 % (B) de 4.5-6 min. El régimen de flujo del solvente fue 1.2 mL/min. Los compuestos se detectaron a longitudes de onda de 210 nm y 254 nm.  $[M+H]^+$  se refiere a pesos moleculares monoisotópicos.
- 15 20

Los espectros de RMN se corrieron en un espectrómetro Bruker de 400 MHz. Los espectros se midieron a 298 K y se referenciaron mediante el uso del pico del solvente. Los cambios químicos para RMN<sup>1</sup>H se informan en partes por millón (ppm).

- 25 Los compuestos se purificaron mediante cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa (RPHPLC) mediante el uso de un sistema automático de manipulación de líquidos Gilson GX-281. Los compuestos se purificaron en una columna Phenomenex Kinetex EVO C18 (250 x 21.2 mm, 5 micras), a menos que se especifique lo contrario. Los compuestos se purificaron a 298K mediante el uso de una fase móvil de agua (A) y acetonitrilo (B) mediante el uso de un gradiente de elución entre 0 % y 100 % (B), a menos que se especifique lo contrario. El régimen de flujo del solvente fue de 20 mL/min y los compuestos se detectaron a una longitud de onda de 254 nm.
- 30

Alternativamente, los compuestos se purificaron mediante cromatografía líquida en fase normal (NPLC) mediante el uso de un sistema de purificación Teledyne ISCO Combiflash. Los compuestos se purificaron en un cartucho de gel de sílice REDISEP. Los compuestos se purificaron a 298 K y se detectaron a una longitud de onda de 254 nm.

- 5 Ejemplo 1: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido [2,2-c] pirazina-12-carboxílico.

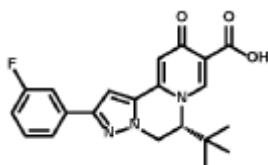


- 10 Etapa 1 : Se cargó un matraz secado al horno con 3,5-dibromo-1H-pirazol (3 g, 13.28 mmol) y THF (30 mL). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y para esto se añadió hidruro de sodio (584 mg, 14.61 mmol). Después de agitar a esta temperatura durante 20 minutos, una solución de terc-butil(R)-4-(terc-butil)-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de 2,2-dióxido (4.45 g, 15.94 mmol) se añadió como una solución en THF (20 mL). La mezcla de reacción después se calentó a TA. Después  
15 de 6 h, se añadió MeOH (1 mL) y después se eliminaron los volátiles. El residuo se disolvió en DCM (50 mL) y después se añadió TEA (10 mL). Después de agitar a TA durante 14 h, se eliminaron los volátiles y el producto crudo se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI MS m/z = 326.1 [M+H]<sup>+</sup>.

- Etapa 2: El material de la etapa anterior se disolvió en 2: 1 EtOH:AcOH (25 mL). A esto se le añadió  
20 una solución de 4-oxo-4H-piran-3-carboxilato de etilo (3.34 g, 19.84 mmol) como una solución en EtOH (10 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 h, después se dejó alcanzar la TA. Se eliminaron los volátiles y el residuo se purificó sobre gel de sílice con MeOH:EtOAc al 0-  
15 % para proporcionar (R)-2-(2-(3,5-dibromo-1H-pirazol-2-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (3.5 g, 57 % de rendimiento en tres etapas). ESI MS m/z = 476.1  
25 [M+H]<sup>+</sup>.

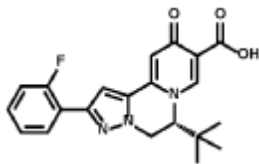
- Etapa 3: Se cargó un frasco secado al horno con (R)-2-(2-(3,5-dibromo-1H-pirazol-2-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de etilo (3 g, 6.31 mmol), PdBr<sub>2</sub> (168 mg, 0.631 mmol), KOAc (929 mg, 9.47 mmol) y DMF (25 mL). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 14 h. Después, se eliminó la DMF y el residuo se purificó en gel de sílice con MeO:fEtOAc  
30 al 0-15 % para proporcionar (R)-2-bromo-6-(terc-butil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido [2,2-c]pirazina-12-carboxilato de etilo (1.3 g, 52 % de rendimiento). ESI MS m/z = 395.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 4: Un frasco secado al horno se cargó con (R)-2-bromo-6-(terc-butil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1, 5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxilato de etilo (25 mg, 0.063 mmol), ácido (4-fluorofenil)borónico (9 mg, 0.063 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (62 mg, 0.19 mmol) y Pd-XPhos-G3 (7 mg, 0.006 mmol). El frasco se purgó con nitrógeno gaseoso, después se añadieron 1,4-dioxano (2 mL) y agua (1 mL). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h, después de dejó alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 mL) y el pH se ajustó a 3 con HCl ac. 1 M El producto se extrajo con DCM (3x5 mL) y las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó mediante RP-HPLC para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido [2,2-c]pirazin-12-carboxílico (2 mg, 12 % de rendimiento). ESI MS m/z = 382.1 [M+H]<sup>+</sup>. Ejemplo 2: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(3-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c] pirazina-12-carboxílico.



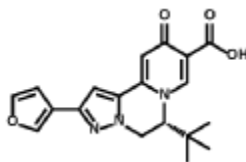
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (3-fluorofenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(3-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo [1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (2 mg). ESI MS m/z = 382.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 3: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c] pirazina-12-carboxílico.



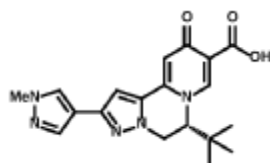
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (2-fluorofenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo [1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (2.6 mg). ESI MS m/z = 382.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 4: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(fura-3-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.



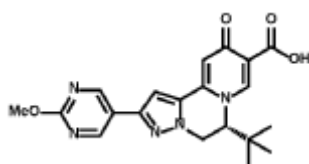
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido furan-3-ilborónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(furan-3-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo [1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.5 mg). ESI MS  $m/z = 354.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 5: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-metil-1H-pirazol-4-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.



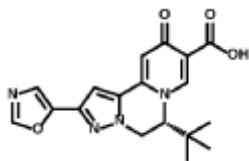
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-metil-1H-pirazol-4-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.9 mg). ESI MS  $m/z = 368.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 6: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-metoxipirimidin-5-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.



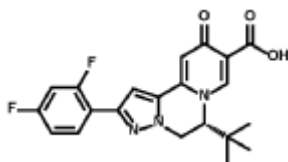
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (2-metoxipirimidin-5-il)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-metoxipirimidin-5-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.5 mg). ESI MS  $m/z = 396.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 7: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(oxazol-5-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.



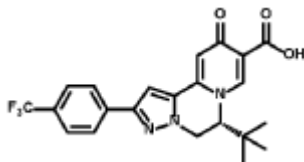
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(oxazol-5-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.4 mg). ESI MS  $m/z = 355.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 8: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2,4-difluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.



El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (2,4-difluorofenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2,4-difluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico (1.4 mg). ESI MS  $m/z = 400.1 [M+H]^+$ . RMN H1 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  15.46 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.00 (td, 7= 8.6, 6.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J= 3.3 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.01 - 6.89 (m, 2H), 4.94 (d, J= 14.2 Hz, 1H), 4.69 (dd, J= 13.8, 3.8 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 0.91 (s, 9H).

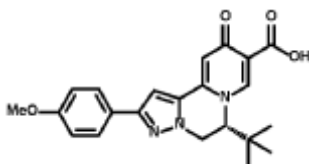
Ejemplo 9: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-10-oxo-2-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.



El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (4-(trifluorometil)fenil)borónico en lugar de ácido (4-

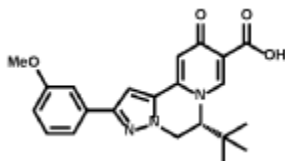
fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-10-oxo-2-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidro-10H-pirazolo [1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.5 mg). ESI MS  $m/z = 432.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 10: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-metoxifenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c] pirazina-12-carboxílico.



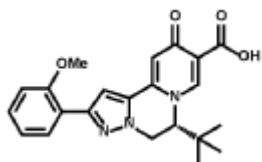
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (4-metoxifenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-metoxifenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.7 mg). ESI MS  $m/z = 394.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 11: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(3-metoxifenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c] pirazina-12-carboxílico.



El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (3-metoxifenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(3-metoxifenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.7 mg). ESI MS  $m/z = 394.1 [M+H]^+$ .

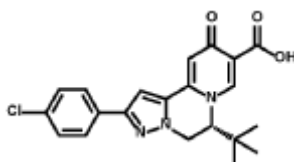
Ejemplo 12: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-metoxifenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c] pirazina-12-carboxílico.



El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-

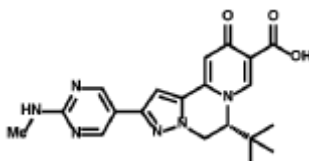
carboxílico, excepto que se usó ácido (2-metoxifenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-metoxifenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.7 mg). ESI MS  $m/z$  = 394.1  $[M+H]^+$ . RMN H1 (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  15.59 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.99 (dd, 7= 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.35 (ddd, 7= 8.4, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.07 - 6.98 (m, 3H), 4.92 (d, J= 14.3 Hz, 1H), 4.68 (dd, J= 14.4, 5.0 Hz, 1H), 4.27 (d, J= 4.8 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 0.89 (s, 9H).

Ejemplo 13: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-clorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.



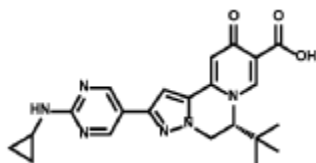
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (4-clorofenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-clorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.3 mg). ESI MS  $m/z$  = 398.1  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 14: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-metilaminopirimidin-5-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.



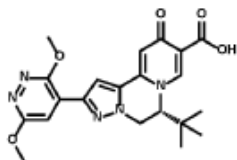
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (2-(metilamino)pirimidin-5-il)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-metilaminopirimidin-5-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.1 mg). ESI MS  $m/z$  = 395.1  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 15: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-ciclopropilamino)pirimidin-5-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.



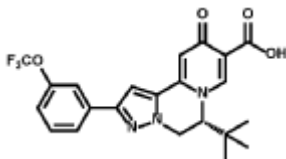
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (2-(ciclopropilamino)pirimidin-5-il)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-(ciclopropilamino)pirimidin-5-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.1 mg). ESI MS  $m/z = 421.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 16: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(3,6-dimetoxipiridazin-4-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.



El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (3,6-dimetoxipiridazin-4-il)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(3,6-dimetoxipiridazin-4-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.5 mg). ESI MS  $m/z = 426.1 [M+H]^+$ . RMN H1 (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  15.32 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.95 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 4.69 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 4.27 - 4.23 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 0.90 (s, 9H).

Ejemplo 17: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-10-oxo-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.

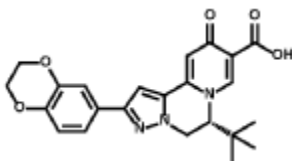


El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (3-(trifluorometoxi)fenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-10-oxo-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.

(trifluorometoxi)fenil)-5,6-dihidro-10H-pirazolo [1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.9 mg). ESI MS  $m/z = 448.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 18: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c] pirazina-12-carboxílico.

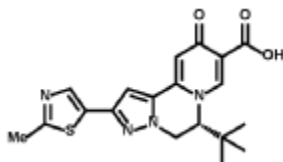
5



El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó (2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2,3 - dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-10-oxo-5, 6-dihidro- 10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.3 mg). ESI MS  $m/z = 422.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 19: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-metiltiazol-5-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c] pirazina-12-carboxílico.

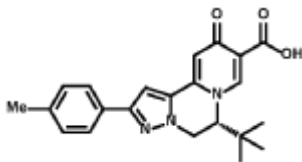
15



El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (2-metiltiazol-5-il)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-metiltiazol-5-il))-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.1 mg). ESI MS  $m/z = 385.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 20: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-10-oxo-2-(p-tolil)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c] pirazina-12-carboxílico.

25

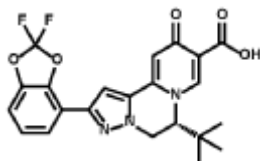


El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido p-tolilborónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la

30

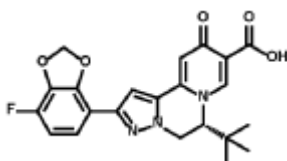
etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-10-oxo-2-(p-tolil)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.7 mg). ESI MS  $m/z$  = 378.1  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 21: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c] pirazina-12-carboxílico.



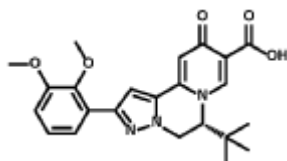
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó (2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-il)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.9 mg). ESI MS  $m/z$  = 444.1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  15.44 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.71 (dd,  $J$  = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.19 - 7.13 (m, 2H), 7.09 - 7.05 (m, 2H), 4.97 (d,  $J$  = 14.4 Hz, 1H), 4.72 (dd,  $J$  = 14.5, 5.0 Hz, 1H), 4.32 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 0.91 (s, 9H).

Ejemplo 22: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(7-fluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c] pirazina-12-carboxílico.



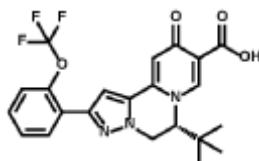
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó (7-fluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-il)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(7-fluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.5 mg). ESI MS  $m/z$  = 426.1  $[M+H]^+$ . RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  15.40 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.42 (dd,  $J$  = 9.0, 4.8 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.77 (t,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 6.22 - 6.15 (m, 2H), 4.94 (d,  $J$  = 14.4 Hz, 1H), 4.67 (dd,  $J$  = 14.4, 5.1 Hz, 1H), 4.22 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 0.90 (s, 9H).

Ejemplo 23: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2,3-dimetoxifenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c] pirazina-12-carboxílico.



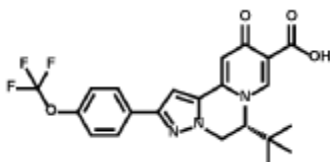
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (2,3-dimetoxifenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2,3-dimetoxifenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.9 mg). ESI MS  $m/z = 424.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 24: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-10-oxo-2-(2-(trifluorometoxi)fenil)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.



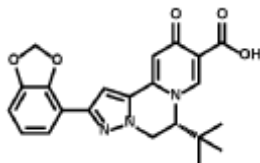
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (2-(trifluorometoxi)fenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-10-oxo-2-(2-(trifluorometoxi)fenil)-5,6-dihidro-10H-pirazolo [1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.1 mg). ESI MS  $m/z = 448.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 25: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-10-oxo-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.



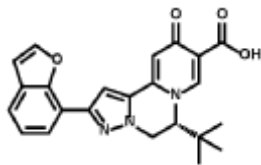
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (4-(trifluorometoxi)fenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-10-oxo-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-5,6-dihidro-10H-pirazolo [1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.5 mg). ESI MS  $m/z = 448.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 26: Síntesis del ácido (R)-2-(benzo[d][1,3]dioxol-4-il)-6-(terc-butil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.



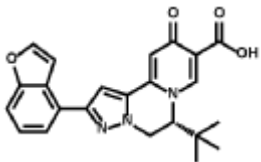
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó benzo[d][1,3]dioxol-4-ilborónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-2-(benzo[d][1,3]dioxol-4-il)-6-(terc-butil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.5 mg). ESI MS  $m/z = 408.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 27: Síntesis del ácido (R)-2-(benzofuran-7-il)-6-(terc-butil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.



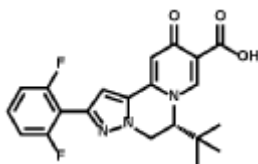
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó benzofuran-7-ilborónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-2-(benzofuran-7-il)-6-(terc-butil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.2 mg). ESI MS  $m/z = 404.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 28: Síntesis del ácido (R)-2-(benzofuran-4-il)-6-(terc-butil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.



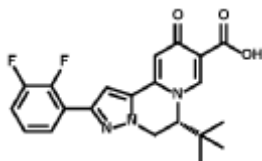
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó benzofuran-4-ilborónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-2-(benzofuran-4-il)-6-(terc-butil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.7 mg). ESI MS  $m/z = 404.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 29: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2,6-difluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.



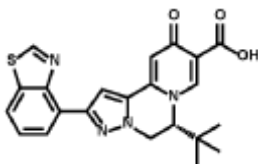
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (2,6-difluorofenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2,6-difluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.4 mg). ESI MS  $m/z$  = 400.1  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 30: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2,3-difluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.



El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (2,3-difluorofenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2,3-difluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.4 mg). ESI MS  $m/z$  = 400.1  $[M+H]^+$ .

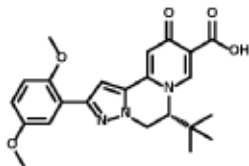
Ejemplo 31: Síntesis del ácido (R)-2-(benzo[d]tiazol-4-il)-6-(terc-butil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.



El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó benzofuran-4-ilborónico en lugar de ácido benzo[d]tiazol-4-ilborónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-2-(benzo[d]tiazol-4-il)-6-(tert-butil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.7 mg). ESI MS  $m/z$  = 421.1

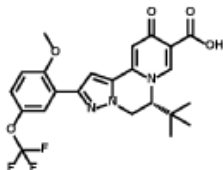
[M+H]<sup>+</sup>. RMN H1 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 15.50 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.22 (dd, 7 = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 8.00 (dd, 7 = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.54 (t, 7 = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.00 (d, 7 = 14.3 Hz, 1H), 4.73 (dd, 7 = 14.4, 4.9 Hz, 1H), 4.23 (d, 7 = 4.7 Hz, 1H), 0.93 (s, 9H).

Ejemplo 32: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2,5-dimetoxifenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.



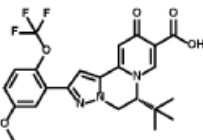
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (2,5-dimetoxifenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2,5-dimetoxifenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.9 mg). ESI MS m/z = 424.1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN H1 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 15.47 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.58 (d, 7 = 2.9 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.97 - 6.87 (m, 2H), 4.94 (d, 7 = 14.3 Hz, 1H), 4.65 (dd, 7 = 14.4, 5.0 Hz, 1H), 4.17 (d, 7 = 4.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 0.91 (s, 9H).

Ejemplo 33: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-methoxy-5-trifluorometoxi)fenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.



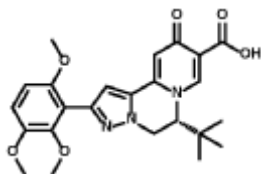
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo [1,5-a] pirido [2,2-c] pirazina-12-carboxílico, excepto que se usó el ácido (2-metoxi-5- (trifluorometoxi)fenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico (1.7 mg). ESI MS m/z = 478.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 34: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(5-metoxi-2-trifluorometoxi)fenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.



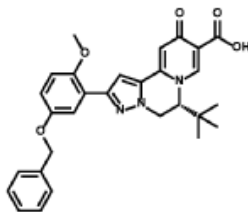
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (2-etoxi-5-metoxifenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(5-metoxi-2-trifluorometoxi)fenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.7 mg). ESI MS  $m/z = 478.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 35: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-10-oxo-2-(2,3,6-trimetoxifenil)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.



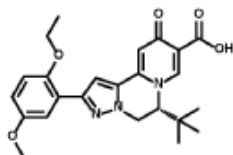
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (2,3,6-trimetoxifenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-10-oxo-2-(2,3,6-trimetoxifenil)-5,6-dihidro-10H-pirazolo [1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.7 mg). ESI MS  $m/z = 454.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 36: Síntesis del ácido (R)-2-(5-(benciloxi)-2-metoxifenil)-6-(terc-butil)-2-(2-metoxifenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c] pirazina-12-carboxílico.



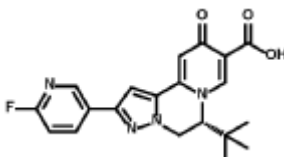
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (5-(benciloxi)-2-metoxifenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-2-(5-(benciloxi)-2-metoxifenil)-6-(terc-butil)-2-(2-metoxifenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.7 mg). ESI MS  $m/z = 500.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 37: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-etoxi-5-metoxifenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c] pirazina-12-carboxílico.



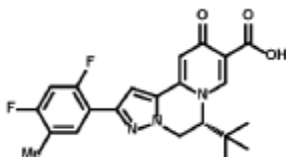
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (2-etoxi-5-metoxifenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-etoxi-5-metoxifenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.3 mg). ESI MS  $m/z = 438.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 38: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(6-fluoropiridin-3-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.



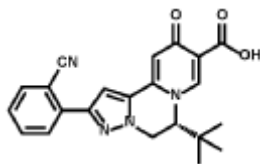
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (6-fluoropiridin-3-il)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(6-fluoropiridin-3-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo [1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.5 mg). ESI MS  $m/z = 383.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 39: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2,4-difluoro-5-metilfenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c] pirazina-12-carboxílico.



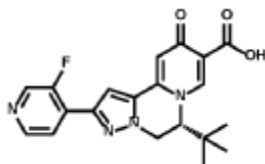
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (2,4-difluoro-5-metilfenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2,4-difluoro-5-metilfenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1 mg). ESI MS  $m/z = 414.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 40: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-cianofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.



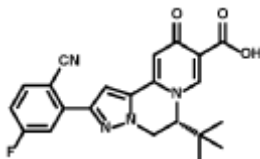
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (2-cianofenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-cianofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.7 mg). ESI MS  $m/z$  = 389.1  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 41: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(3-fluoropiridin-4-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.



El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (6-fluoropiridin-3-il)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(3-fluoropiridin-4-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1 mg). ESI MS  $m/z$  = 383.1  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 42: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-ciano-5-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.

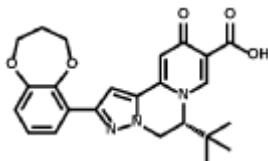


El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (2-ciano-5-fluorofenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-ciano-5-

fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo [1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (0.8 mg).  
ESI MS  $m/z = 407.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 43: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-6-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.

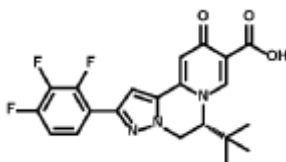
5



El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó (3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-6-il)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(3,4 - dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxin-6-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.5 mg). ESI MS  $m/z = 436.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 44: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-10-oxo-2-(2,3,4-trifluorofenil)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.

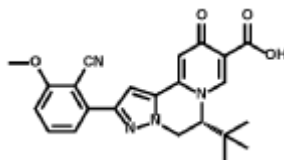
15



El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (2,3,4-trifluorofenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-10-oxo-2-(2,3,4-trifluorofenil)-5,6-dihidro-10H-pirazolo [1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.4 mg). ESI MS  $m/z = 418.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 45: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-ciano-3-metoxifenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.

25

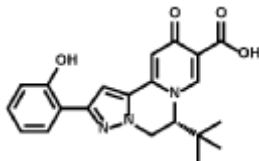


El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido -(2-ciano-3-metoxifenil)borónico en lugar de ácido (4-

30

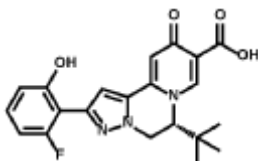
fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2--(2-ciano-3-metoxifenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.7 mg). ESI MS  $m/z = 419.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 46: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-hidroxifenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.



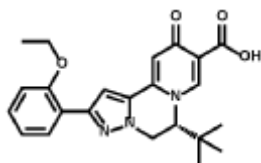
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (2-hidroxifenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-hidroxifenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.1 mg). ESI MS  $m/z = 380.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 47: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico.



El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (2-fluoro-6-hidroxifenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.2 mg). ESI MS  $m/z = 398.1 [M+H]^+$ . RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  15.29 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.28 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.87 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.73 (ddd,  $J = 11.5, 8.3, 1.1$  Hz, 1H), 4.93 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 4.73 (dd,  $J = 14.5, 5.2$  Hz, 1H), 4.29 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 0.91 (s, 9H).

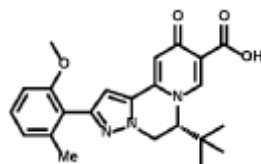
Ejemplo 48: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-etoxifenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.



El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido

5 (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (2-etoxifenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-etoxifenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.5 mg). ESI MS  $m/z$  = 408.1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  15.50 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.02 (dd,  $J$ = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.06 - 6.95 (m, 3H), 4.93 (d,  $J$ = 14.4 Hz, 1H), 4.66 (dd,  $J$ = 14.4, 5.2 Hz, 1H), 4.22 - 4.13 (m, 3H), 1.52 (t,  $J$ = 6.9 Hz, 3H), 0.91 (s, 9H).

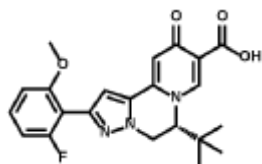
Ejemplo 49: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-metoxi-6-metilfenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.



El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido

15 (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (2-metoxi-6-metilfenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-metoxi-6-metilfenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.3 mg). ESI MS  $m/z$  = 408.1  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 50: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.



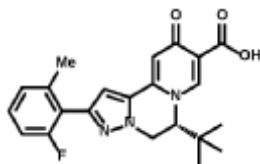
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido

25 (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (2-fluoro-6-metoxifenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-fluoro-6-

metoxifenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1 mg).  
ESI MS  $m/z = 412.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 51: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-fluoro-6-metilfenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.

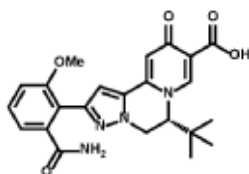
5



El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido -(2-fluoro-6-metilfenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-fluoro-6-metilfenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1 mg). ESI MS  $m/z = 396.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 52: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-carbamoil-6-metoxifenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.

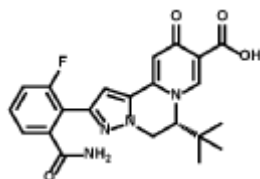
15



El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (2-ciano-6-metoxifenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-carbamoil-6-metoxifenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.2 mg). ESI MS  $m/z = 437.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 53: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-carbamoil-6-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.

25

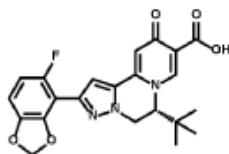


El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (2-ciano-6-fluorofenil)borónico en lugar de ácido (4-

30

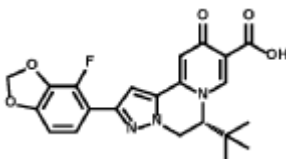
fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-carbamoil-6-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.3 mg). ESI MS  $m/z = 425.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 54: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(5-fluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c] pirazina-12-carboxílico.



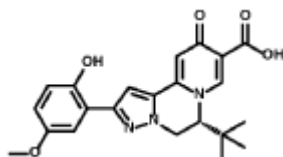
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó (5-fluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-il)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(5-fluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.5 mg). ESI MS  $m/z = 426.1 [M+H]^+$ . RMN H1 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  15.36 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.18 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.79 - 6.63 (m, 2H), 6.16 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 6.11 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 5.02 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 4.70 (dd,  $J = 14.5, 5.2$  Hz, 1H), 4.19 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 0.91 (s, 9H).

Ejemplo 55: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c] pirazina-12-carboxílico.



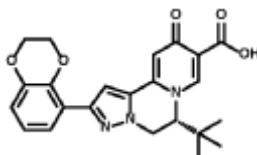
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó (5-fluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-il)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1 mg). ESI MS  $m/z = 426.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 56: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-hidroxi-5-metoxifenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.



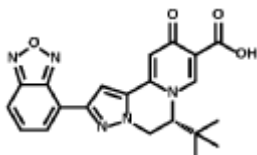
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (2-hidroxi-5-metoxifenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-hidroxi-5-metoxifenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.3 mg). ESI MS  $m/z = 410.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 57: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.



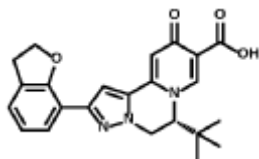
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó (2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-il)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2,3 - dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-il)-10-oxo-5, 6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.3 mg). ESI MS  $m/z = 422.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 58: Síntesis del ácido (R)-2-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-4-il)-6-(terc-butil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.



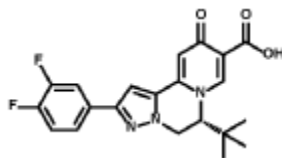
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó benzo[c][1,2,5]oxadiazol-4-ilborónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-2-(benzo[c][1,2,5]dioxol-4-il)-6-(terc-butil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1 mg). ESI MS  $m/z = 406.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 59: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.



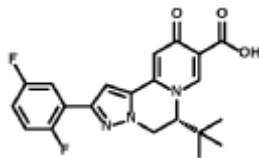
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (2,3-dihidrobenzofuran-7-il)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.2 mg). ESI MS  $m/z = 406.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 60: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(3,4-difluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.



El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (3,4-difluorofenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(3,4-difluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.1 mg). ESI MS  $m/z = 400.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 61: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2,5-difluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.

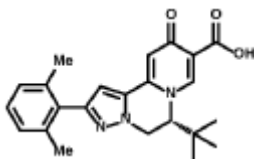


El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (2,5-difluorofenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2,5-difluorofenil)-

10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.4 mg). ESI MS  $m/z$  = 400.1  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 62: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2,6-dimetilfenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.

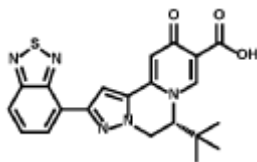
5



El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (2,6-dimetilfenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2,6-dimetilfenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.5 mg). ESI MS  $m/z$  = 412.1  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 63: Síntesis del ácido (R)-2-(benzo[c][1,2,5]tiadiazol-4-il)-6-(terc-butil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.

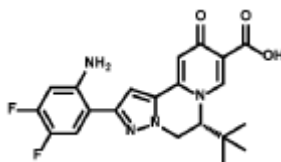
15



El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó benzo[c][1,2,5]tiadiazol-4-ilborónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-2-(benzo[c][1,2,5]tiadiazol-4-il)-6-(terc-butil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1 mg). ESI MS  $m/z$  = 422.1  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 64: Síntesis del ácido (R)-2-(2-amino-4,5-difluorofenil)-6-(terc-butil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.

25

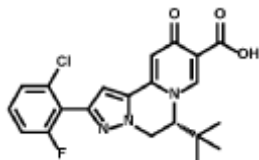


El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (2-amino-4,5-difluorofenil)borónico en lugar de ácido (4-

30

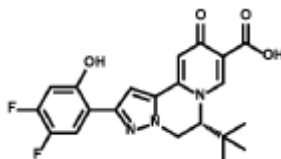
fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-amino-4,5-difluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1 mg). ESI MS  $m/z = 415.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 65: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.



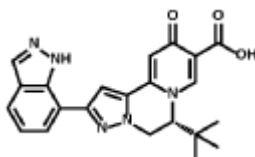
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (2-cloro-6-fluorofenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1 mg). ESI MS  $m/z = 416.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 66: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4,5-difluoro-2-hidroxifenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico.



El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (4,5-difluoro-2-hidroxifenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4,5-difluoro-2-hidroxifenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.6 mg). ESI MS  $m/z = 416.1 [M+H]^+$ .

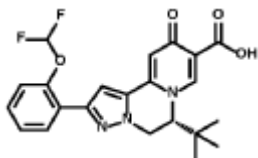
Ejemplo 67: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(1H-indazol-7-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.



El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-

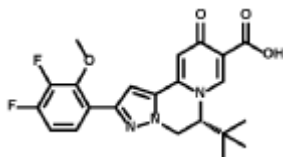
carboxílico, excepto que se usó ácido (1H-indazol-7-il)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(1H-indazol-7-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1 mg). ESI MS  $m/z$  = 404.1  $[M+H]^+$ .

- 5 Ejemplo 68: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-(difluorometoxi)fenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.



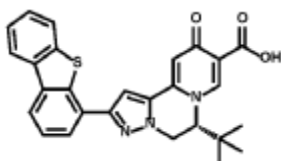
- 10 El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (2-(difluorometoxi)fenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-(difluorometoxi)fenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico  
15 (2.1 mg). ESI MS  $m/z$  = 430.1  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 69: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.



- 20 El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (3,4-difluoro-2-metoxifenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.2 mg).  
25 ESI MS  $m/z$  = 430.1  $[M+H]^+$ .

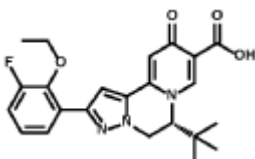
Ejemplo 70: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(dibenzo[b,d]tiofen-4-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.



30

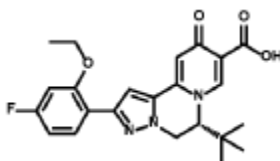
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó benzofuran-4-ilborónico en lugar de ácido dibenzo[b,d]tiofen-4-il)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(dibenzo[b,d]tiofen-4-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1 mg). ESI MS  $m/z$  = 470.1  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 71: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-etoxi-3-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.



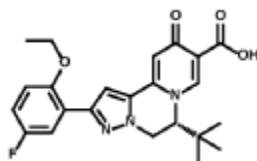
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (2-etoxi-3-fluorofenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-etoxi-3-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.4 mg). ESI MS  $m/z$  = 426.1  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 72: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-etoxi-4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.



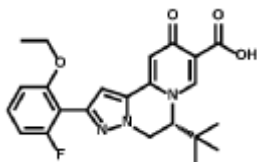
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (2-etoxi-4-fluorofenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-etoxi-4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.8 mg). ESI MS  $m/z$  = 426.1  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 73: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-etoxi-5-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.



El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (2-etoxi-5-fluorofenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-etoxi-5-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.4 mg). ESI MS  $m/z = 426.1 [M+H]^+$ .

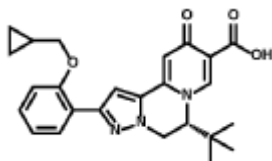
Ejemplo 74: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-etoxi-6-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.



El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (2-etoxi-6-fluorofenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-etoxi-6-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.4 mg).

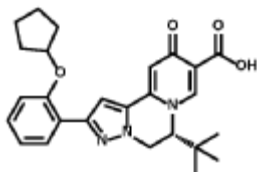
ESI MS  $m/z = 426.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 75: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-(ciclopropilmetoxi)fenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.



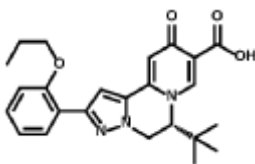
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (2-(ciclopropilmetoxi)fenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-(ciclopropilmetoxi)fenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.3 mg). ESI MS  $m/z = 434.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 76: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-(ciclopentiloxi)fenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.



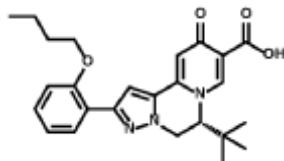
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (2-(ciclopentiloxi)fenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-(ciclopentiloxi)fenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.2 mg). ESI MS  $m/z = 448.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 77: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-10-oxo-2-(2-propoxifenil)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.



El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (2-propoxifenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-10-oxo-2-(2-propoxifenil)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.6 mg). ESI MS  $m/z = 422.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 78: Síntesis del ácido (R)-2-(2-butoxifenil)-6-(terc-butil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.

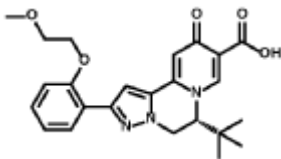


El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (2-butoxifenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-2-(2-butoxifenil)-6-(terc-butil)-10-

oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.3 mg). ESI MS  $m/z$  = 436.1  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 79: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-metoxietoxi)fenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.

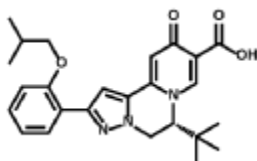
5



El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (2-(2-metoxietoxi)fenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-(2-metoxietoxi)fenil))-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.1 mg). ESI MS  $m/z$  = 438.1  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 80: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-isobutoxifenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.

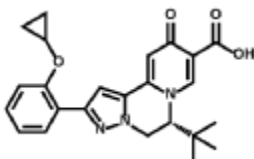
15



El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (2-isobutoxifenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-isobutoxifenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.7 mg). ESI MS  $m/z$  = 436.1  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 81: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-ciclopropoxifenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.

25

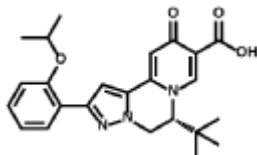


El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (2-ciclopropoxifenil)borónico en lugar de ácido (4-

30

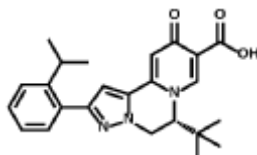
fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-ciclopropoxifenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.3 mg). ESI MS  $m/z = 420.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 82: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-isopropoxifenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.



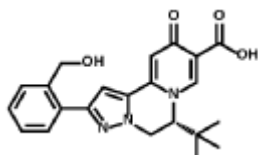
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (2-isopropoxifenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-isopropoxifenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico (1.2 mg). ESI MS  $m/z = 422.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 83: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-isopropilfenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.



El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (2-isopropilfenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-isopropilfenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.3 mg). ESI MS  $m/z = 406.1 [M+H]^+$ .

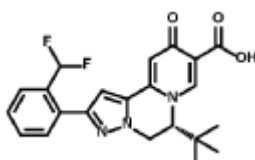
Ejemplo 84: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-(hidroximetil)fenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.



El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-

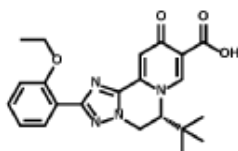
carboxílico, excepto que se usó ácido (2-(hidroximetil)fenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-(hidroximetil)fenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (1.3 mg). ESI MS  $m/z$  = 394.1  $[M+H]^+$ .

- 5 Ejemplo 85: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-(difluorometil)fenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico.



- 10 El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazin-12-carboxílico, excepto que se usó ácido (2-(difluorometil)fenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-(difluorometil)fenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico  
15 (1.7 mg). ESI MS  $m/z$  = 414.1  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 86: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-etoxifenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirido[1,2-a][1,2,4]triazolo[5,2-c]pirazina-12-carboxílico.



- 20 Etapa 1 : Se cargó un matraz secado al horno con 3,5-dibromo-1H-1,2,4-triazol (5 g, 22.04 mmol) y THF (100 mL). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y para esto se añadió hidruro de sodio (582 mg, 24.24 mmol). Después de agitar a esta temperatura durante 20 minutos, una solución de terc-butil(R)-4-(terc-butil)-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato 2,2-dióxido (7.39 g, 26.4 mmol) se  
25 añadió como una solución en THF (50 mL). La mezcla de reacción después se calentó a TA. Después de 6 h, se añadió MeOH (2 mL) y después se eliminaron los volátiles. El residuo se disolvió en DCM (100 mL), después se añadió TEA (20 mL). Después de agitar a TA durante 14 h, se eliminaron los volátiles y el producto crudo se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI MS  $m/z$  = 327.1  $[M+H]^+$ .

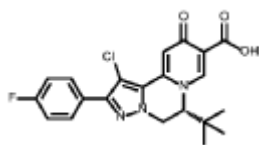
- 30 Etapa 2: El material de la etapa anterior se disolvió en 2: 1 EtOH:AcOH (25 mL). A esto se le añadió una solución de 4-oxo-4H-piran-3-carboxilato de etilo (3.09 g, 18.8 mmol) como una solución en EtOH (10 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 h, después se dejó alcanzar la

TA. Se eliminaron los volátiles y el residuo se purificó sobre gel de sílice con MeOH:EtOAc al 0-15 % para proporcionar (R)-2-(2-(3,5-dibromo-1H-1,2,4-triazol-2-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (1.5 g, 21 % de rendimiento en tres etapas). ESI MS m/z = 477.1 [M+H]<sup>+</sup>.

5 Etapa 3: Se cargó un frasco secado al horno con (R)-2-(2-(3,5-dibromo-1H-1,2,4-triazol-2-il)-3,3-dimetilbutan-2-ilo)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (530 mg, 1.11 mmol), PdBr<sub>2</sub> (59 mg, 0.223 mmol), KOAc (328 mg, 3.34 mmol) y DMF (25 mL). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 14 h. Después, se eliminó la DMF y el residuo se purificó en gel de sílice con MeOH:EtOAc al 0-15 % para proporcionar (R)-2-bromo-6-(terc-butil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-  
10 pirido[1,2-a][1,2,4]triazolo[5,2-c]pirazina-12-carboxilato de etilo (6 mg, 1 % de rendimiento). ESI MS m/z = 396.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 4: Un frasco secado al horno se cargó con (R)-2-bromo-6-(terc-butil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirido[1,2-a][1,2,4]triazolo[5,2-c]pirazina-12-carboxilato de etilo (6 mg, 0.015 mmol), ácido (2-etoxifenil)borónico (4 mg, 0.023 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15 mg, 0.046 mmol) y Pd-XPhos-G3 (1.2 mg, 0.002 mmol). El frasco se purgó con nitrógeno gaseoso, después se añadieron 1,4-dioxano (2 mL) y agua (1 mL). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h, después de dejó alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 mL) y el pH se ajustó a 3 con HCl ac. 2 N El producto se extrajo con DCM (3x5 mL) y las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó mediante RP-HPLC para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-  
15 butil)-2-(2-etoxifenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirido[1,2-a][1,2,4]triazolo[5,2-c]pirazina-12-  
20 carboxílico (1.7 mg, 29 % de rendimiento). ESI MS m/z = 409.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 87: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1-cloro-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



25 Etapa 1 : A una solución de 4-cloro-1H-pirazol (80.0 g) y NaOH (125.5 g) en agua (1.5 L) se añadió Br<sub>2</sub> (100.0 mL) gota a gota a at 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se aciduló con HCl ac. 3 M Los sólidos se filtraron y se lavaron  
30 con agua (500 mL x 3). La torta de filtración se trituró con PE/EA (10:1) varias veces y se filtró. El sólido blanco se secó al vacío para producir 3,5-dibromo-4-cloro-1H-pirazol (101 g, 50 % de

rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14.14 (s, 1H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 119.70, 110.95.

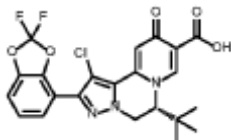
Etapas 2: Una solución de 3,5-dibromo-4-cloro-1H-pirazol (5.0 g) en THF (100 mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. Se añadió en porciones hidruro de sodio al 60 % en peso (0.845 g). Se dejó agitar la  
5 mezcla a 0 °C hasta que cesó el burbujeo. Se añadió en porciones (6.44 g) (R)-4-(terc-butil)-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de terc-butilo 2,2-dióxido 0 °C. La mezcla se agitó durante 5 min, después se dejó alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min más, después se abrió al aire y se inactivó con una pequeña cantidad de metanol. Se eliminaron los volátiles y el residuo se disolvió en DCM (100 mL).

10 Después, se añadió ácido trifluoroacético (37 mL) y la solución resultante se agitó durante 15 min. Se eliminaron los volátiles y el residuo se disolvió en etanol (48 mL) y ácido acético (24 mL). Después, se añadió 4-oxo-4H-piran-3-carboxilato de etilo (4.84 g) como una solución en etanol (24 mL). La mezcla se calentó hasta reflujo durante 5 h. Se eliminaron los volátiles y el producto se purificó en gel de sílice (MeOH:EtOAc 0-15 %) para proporcionar (R)-1-(1-(3,5-dibromo-4-cloro-  
15 1H-pirazol-1-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (2100 mg, 21 % de rendimiento).

Etapas 3: Se cargó un frasco de microondas con (R)-1-(1-(3,5-dibromo-4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (500 mg), pivalato de cesio (690 mg), bromuro de paladio (II) (250 mg) y DMF (20 mL) bajo nitrógeno. Se burbujeó nitrógeno a  
20 través de la solución resultante durante 10 min. La solución resultante se calentó en el microondas a 120 °C durante 60 min. La solución resultante se filtró, se concentró y purificó en gel de sílice (MeOH: EtOAc 0-15 %) para proporcionar (R)-2-bromo-6-(terc-butil)-1-cloro-10-oxo-5, 6-dihidro-10H -pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxilato de etilo (313 mg, 74 % de rendimiento).

Etapas 4: Una solución de 2-(4-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (16 mg), (R)-2-  
25 bromo-6-(terc-butil)-1-cloro-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxilato de etilo (27 mg), carbonato de cesio (61 mg) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (7 mg) se calentó en 1,4-dioxano (1.4 mL) y agua (0.7 mL) a 100 °C con agitación en un frasco sellado durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron cloruro de metileno y HCl 1 N. La mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno y las capas orgánicas se concentraron. El residuo se  
30 purificó mediante RP-HPLC para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-1-cloro-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,2-c]pirazina-12-carboxílico (4.4 mg, 12 % de rendimiento). ESI MS m/z = 416.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 88: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1-cloro-2-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



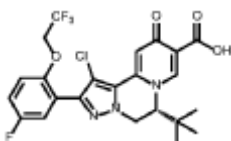
5

El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1-cloro-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 87), excepto que se usó 2-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en lugar de 2-(4-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-1-cloro-2-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (2.2 mg). ESI MS  $m/z = 478.1 [M+H]^+$ .

10

Ejemplo 89: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1-cloro-2-(5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.

15

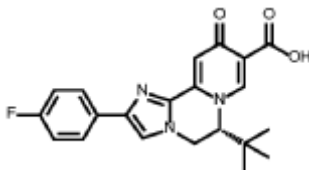


El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1-cloro-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 87), excepto que se usó 2-(5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en lugar de 2-(4-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en la etapa 4 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-1-cloro-2-(5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (1.1 mg). ESI MS  $m/z = 514.1 [M+H]^+$ .

20

Ejemplo 90: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-imidazo[1,2-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.

25



30

Etapa 1 : Se enfrió una solución de 2,4-dibromo-1H-imidazol (5.0 g) en THF (100 mL) a 0 °C bajo nitrógeno. Se añadió en porciones hidruro de sodio al 60% en peso (0.975 g). Se dejó agitar la mezcla a 0 °C hasta que cesó el burbujeo. Se añadió en porciones (R)-4-(terc-butil)-1,2,3-oxatiazolidin-3-

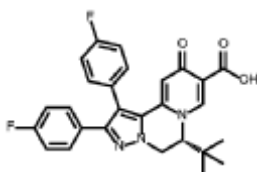
carboxilato de terc-butilo 2,2-dióxido (7.42 g) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 5 min, después se dejó alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min más, después se abrió al aire y se inactivó con una pequeña cantidad de metanol. Se eliminaron los volátiles y el residuo se disolvió en DCM (100 mL). Después, se añadió ácido trifluoroacético (43 mL) y la solución resultante se agitó durante 15 min. Se eliminaron los volátiles y el residuo se disolvió en etanol (55 mL) y ácido acético (28 mL). Después, se añadió 4-oxo-4H-piran-3-carboxilato de etilo (5.6 g) como una solución en etanol (55 mL). La mezcla se calentó hasta reflujo durante 5 h. Se eliminaron los volátiles y el producto se purificó en gel de sílice (MeOH:EtOAc 0-15%) para proporcionar (R)-1-(1-(3,5-dibromo-4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (2 g, 19 % de rendimiento).

Etapla 2: Se cargó un frasco de microondas con (R)-1-(1-(2,4-dibromo-1H-imidazol-1-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de etilo (60 mg), pivalato de cesio (89 mg), PCy3-Pd G4 (9 mg) y DMF (5 mL) bajo nitrógeno. Se burbujeó nitrógeno a través de la solución resultante durante 10 min. La solución resultante se calentó en el microondas a 130 °C durante 10 min. La solución resultante se filtró, se concentró y se purificó en gel de sílice (MeOH:EtOAc 0-15 %) para proporcionar (R)-2-bromo-6-(terc-butil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-imidazo[1,2-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxilato de etilo (10 mg, 16 % de rendimiento).

Etapla 3: Una solución de 2-(4-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (15 mg), (R)-2-bromo-6-(terc-butil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-imidazo[1,2-a]pirido[2,1-c]pirazin-9-carboxilato de etilo (22 mg), carbonato de cesio (55 mg) y XPhos-Pd G3 (5 mg) en 1,4-dioxano (1.4 mL) y agua (0.7 mL) a 100 °C con agitación en un frasco sellado durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron cloruro de metileno y HCl 1 N.

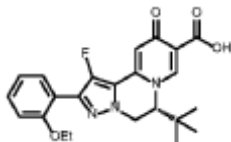
La mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno y las capas orgánicas se concentraron. El residuo se purificó mediante RPHPLC para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-imidazo[1,2-a]pirido[2,1-c]pirazin-9-carboxílico (7.4 mg, 35 % de rendimiento). ESI MS m/z = 382.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 91: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1,2-bis(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



Una solución de ácido (4-fluorofenil)borónico (41 mg), (R)-2-bromo-6-(terc-butil)-1-cloro-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxilato de etilo (27 mg), carbonato de cesio (42 mg) y XPhos-Pd G3 (2 mg) en 1,4-dioxano (1.4 mL) y agua (0.7 mL) se calentó a 100 °C con agitación en un frasco sellado durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron cloruro de metileno y HCl 1 N. La mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno y las capas orgánicas se concentraron. El residuo se purificó mediante RPHPLC para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-1,2-bis(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,2-a]pirido[2,1-c]pirazin-9-carboxílico (3.9 mg, 8 % de rendimiento). ESI MS  $m/z = 476.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 92: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-etoxifenil)-1-fluoro-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



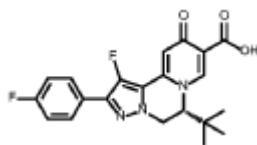
Etapas 1 : Se calentó una solución de 3,5-dibromo-1H-pirazol (5.0 g) y Selectfluor (23.5 g) en MeCN (110 mL) a 100 °C durante 16 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó, filtró y concentró para proporcionar 3,5-dibromo-4-fluoro-1H-pirazol (5.4 g, 99 % de rendimiento), que se usó directamente sin ninguna purificación adicional.

Etapas 2: Se enfrió una solución de 3,5-dibromo-4-fluoro-1H-pirazol (540 mg) en THF (11 mL) a 0 °C bajo nitrógeno. Se añadió hidruro de sodio al 60 % en peso (97 mg). Se dejó agitar la mezcla a 0 °C hasta que cesó el burbujeo. Se añadió en porciones (R)-4-(terc-butil)-1, 2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de terc-butilo 2,2-dióxido (740 g) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 5 min, después se dejó alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min más, después se abrió al aire y se inactivó con una pequeña cantidad de metanol. Se eliminaron los volátiles y el residuo se disolvió en DCM (10 mL). Después, se añadió ácido trifluoroacético (4 mL) y la solución resultante se agitó durante 15 min. Se eliminaron los volátiles y el residuo se disolvió en etanol (5 mL) y ácido acético (3 mL). Después, se añadió 4-oxo-4H-piran-3-carboxilato de etilo (559 mg) como una solución en etanol (5 mL). La mezcla se calentó hasta reflujo durante 5 h. Se eliminaron los volátiles y el producto se purificó en gel de sílice (MeOH:EtOAc 0-15 %) para proporcionar (R)-1-(1-(3,5-dibromo-4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (183 mg, 17 % de rendimiento).

Etapa 3: Se cargó un frasco de microondas con (R)-1-(1-(2,4-dibromo-4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de etilo (30 mg), pivalato de cesio (40 mg), PCy<sub>3</sub>-Pd G4 (3 mg) y DMF (2 mL) bajo nitrógeno. Se burbujeó nitrógeno a través de la solución resultante durante 10 min. La solución resultante se calentó en el microondas a 120 °C durante 30 min. La solución resultante se filtró, se concentró y se purificó en gel de sílice (MeOH:EtOAc 0-15 %) para proporcionar (R)-2-bromo-6-(terc-butil)-1-fluoro-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxilato de etilo (5 mg, 22 % de rendimiento).

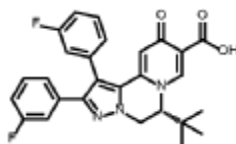
Etapa 4: Una solución de ácido (2-etoxifenil)borónico (24 mg), (R)-2-bromo-6-(terc-butil)-1-fluoro-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxilato de etilo (50 mg), carbonato de cesio (120 mg) y Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (14 mg) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (1.5 mL) se calentó a 100 °C con agitación en un frasco sellado durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron cloruro de metileno y HCl 1 N. La mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno y las capas orgánicas se concentraron. El residuo se purificó mediante RPHPLC para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-etoxifenil)-1-fluoro-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazin-9-carboxílico (3.2 mg, 6 % de rendimiento). ESI MS m/z = 426.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 93: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1-fluoro-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



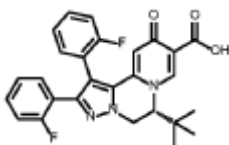
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(2-etoxifenil)-1-fluoro-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazin-9-carboxílico (Ejemplo 92), excepto que se usó ácido (4-fluorofenil)borónico en lugar de ácido (2-etoxifenil)borónico en la etapa 3 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-1-fluoro-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazin-9-carboxílico (11 mg). ESI MS m/z = 400.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 94: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1,2-bis(3-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



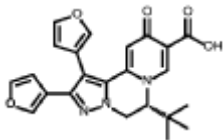
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1,2-bis(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 91), excepto que se usó ácido (3-fluorofenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-1,2-bis(3-fluorofenil)-10-oxo-5, 6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a] pirido[2,1-c] pirazina-9-carboxílico (1.5 mg). ESI MS  $m/z$  = 476.1  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 95: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1,2-bis(2-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



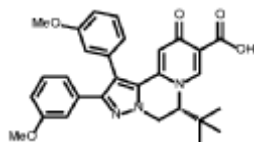
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1,2-bis(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 91), excepto que se usó ácido (2-fluorofenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-1,2-bis(2-fluorofenil)-10-oxo-5, 6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (2.1 mg). ESI MS  $m/z$  = 476.1  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 96: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1,2-di(furan-3-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



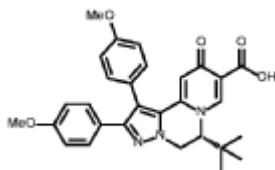
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1,2-bis(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 91), excepto que se usó 2-(furan-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-1,2-di(furan-3-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (1.2 mg). ESI MS  $m/z$  = 420.1  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 97: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1,2-bis(3-metoxifenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



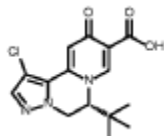
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1,2-bis(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 91), excepto que se usó ácido (3-metoxifenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-1,2-bis(3-metoxifenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (2.1 mg). ESI MS  $m/z = 500.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 98: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1,2-bis(4-metoxifenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1,2-bis(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 91), excepto que se usó ácido (4-metoxifenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-1,2-bis(4-metoxifenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (22 mg). ESI MS  $m/z = 500.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 99: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1-cloro-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.

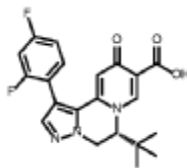


Etapla 1 : Una solución de (R)-2-bromo-6-(terc-butil)-1-cloro-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxilato de etilo (50 mg), carbonato de cesio (120 mg) y  $Pd(PPh_3)_4$  (15 mg) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (1 mL) se calentó a 80 °C con agitación en un frasco sellado durante 8 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron cloruro de metileno y HCl 1 N. La mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno y las capas orgánicas se concentraron. El residuo se purificó mediante RPHPLC para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-1-cloro-10-

oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (12 mg). ESI MS  $m/z$  = 322.1  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 100: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1(2,4-difluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.

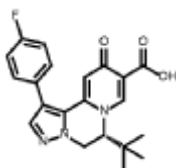
5



Etapa 1 : Una solución de (R)-6-(terc-butil)-1-cloro-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico ácido (50 mg), ácido (2,4-difluorofenil)borónico (62 mg),  
10 carbonato de cesio (120 mg) y Pd-XPhos-G3 (12 mg) en DMF (3 mL) y agua (1 mL) se calentó a 120 °C con agitación en un frasco sellado durante 11 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió HCl 1N. La mezcla de reacción se filtró a través de un separador de fases y se concentró. El residuo se purificó mediante RPHPLC para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(2,4-difluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,2-a]pirido[2,1-c]pirazin-9-carboxílico (2 mg).  
15 ESI MS  $m/z$  = 400.1  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 101: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.

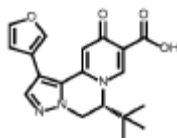
20



El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(2,4-difluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 100), excepto que se usó ácido (4-fluorofenil)borónico en lugar de ácido (2,4-difluorofenil)borónico para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(4-fluorofenil)-  
25 10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (3 mg). ESI MS  $m/z$  = 382.1  $[M+H]^+$ .

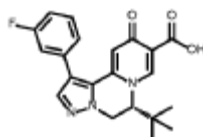
Ejemplo 102: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(furan-3-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.

30



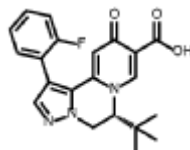
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(2,4-difluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 100), excepto que se usó ácido 3-furanilborónico en lugar de ácido (2,4-difluorofenil)borónico para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(furan-3-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (5 mg). ESI MS  $m/z$  = 354.1  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 103: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(3-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



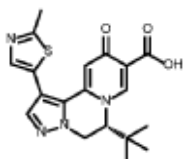
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(2,4-difluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 100), excepto que se usó ácido (3-fluorofenil)borónico en lugar de ácido (2,4-difluorofenil)borónico para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(3-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (4 mg). ESI MS  $m/z$  = 382.1  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 104: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(2-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(2,4-difluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 100), excepto que se usó ácido (2-fluorofenil)borónico en lugar de ácido (2,4-difluorofenil)borónico para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(2-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (2 mg). ESI MS  $m/z$  = 382.1  $[M+H]^+$ .

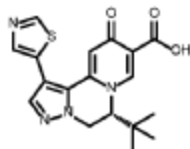
Ejemplo 105: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(2-metiltiazol-5-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido

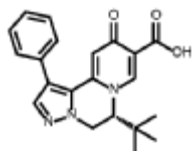
- 5 (R)-6-(terc-butil)-1-(2,4-di fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 91), excepto que se usó ácido (2-metiltiazol-5-il)borónico en lugar de ácido (2,4-difluorofenil)borónico para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(2-metiltiazol-5-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (3 mg). ESI MS  $m/z = 385.1 [M+H]^+$ .

- 10 Ejemplo 106: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(tiazol-5-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



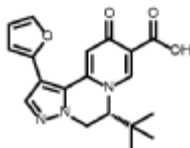
- 15 El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(2,4-difluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 100), excepto que se usó ácido tiazol-5-ilborónico en lugar de ácido (2,4-difluorofenil)borónico para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-10-oxo-1-(tiazol-5-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (1 mg). ESI MS  $m/z = 371.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 107: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-10-oxo-1-fenil-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



- 25 El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(2,4-difluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 100), excepto que se usó ácido fenilborónico en lugar de ácido (2,4-difluorofenil)borónico para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-10-oxo-1-fenil-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (3 mg). ESI MS  $m/z = 364.1 [M+H]^+$ .

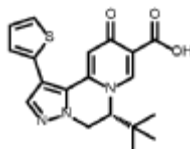
Ejemplo 108: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(furan-2-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido

5 (R)-6-(terc-butil)-1-(2,4-difluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 100), excepto que se usó ácido furan-2-ilborónico en lugar de ácido (2,4-difluorofenil)borónico para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(furan-2-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico. ESI MS  $m/z = 354.1 [M+H]^+$ .

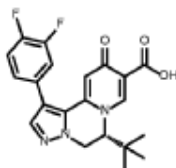
Ejemplo 109: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido

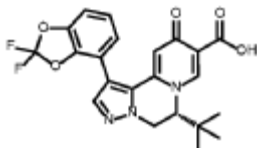
15 (R)-6-(terc-butil)-1-(2,4-difluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 100), excepto que se usó ácido tiofen-2-ilborónico en lugar de ácido (2,4-difluorofenil)borónico para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-10-oxo-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (8 mg). ESI MS  $m/z = 370.1 [M+H]^+$ .

20 Ejemplo 110: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(3,4-difluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



25 El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(2,4-difluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 100), excepto que se usó ácido (3,4-difluorofenil)borónico en lugar de ácido (2,4-difluorofenil)borónico para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(3,4-difluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (2 mg).  
30 ESI MS  $m/z = 400.1 [M+H]^+$ .

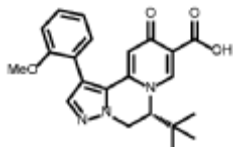
Ejemplo 111: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido

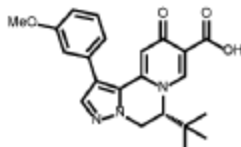
5 (R)-6-(terc-butil)-1-(2,4-difluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 100), excepto que se usó ácido (2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-il)borónico en lugar de ácido (2,4-difluorofenil)borónico para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (6 mg). ESI MS  $m/z = 444.1 [M+H]^+$ .

10 Ejemplo 112: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(2-metoxifenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



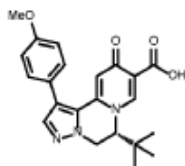
15 El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(2,4-difluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 100), excepto que se usó ácido (2-metoxifenil)borónico en lugar de ácido (2,4-difluorofenil)borónico para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(2-metoxifenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (7 mg). ESI MS  $m/z =$   
20 394.1  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 113: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(3-metoxifenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



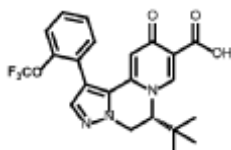
25 El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(2,4-difluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 100), excepto que se usó ácido (3-metoxifenil)borónico en lugar de ácido (2,4-difluorofenil)borónico para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(3-metoxifenil)-  
30 10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (10 mg). ESI MS  $m/z =$  394.1  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 114: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(4-metoxifenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



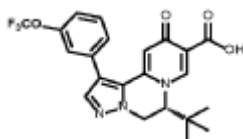
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(2,4-difluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 100), excepto que se usó ácido (4-metoxifenil)borónico en lugar de ácido (2,4-difluorofenil)borónico para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(4-metoxifenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (11 mg). ESI MS  $m/z$  = 394.1  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 115: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-10-oxo-1-(2-trifluorometoxi)fenil)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(2,4-difluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 100), excepto que se usó ácido (2-(trifluorometoxi)fenil)borónico en lugar de ácido (2,4-difluorofenil)borónico para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-10-oxo-1-(2-trifluorometoxi)fenil)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (2 mg). ESI MS  $m/z$  = 448.1  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 116: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-10-oxo-1-(3-trifluorometoxi)fenil)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.

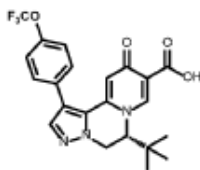


El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(2,4-difluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 100), excepto que se usó ácido (3-(trifluorometoxi)fenil)borónico en lugar de ácido (2,4-difluorofenil)borónico para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-10-oxo-

1-(3-trifluorometoxi)fenil)-5,6-dihidro-10H- pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (12 mg). ESI MS  $m/z = 448.1$   $[M+H]^+$ .

Ejemplo 117: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-10-oxo-1-(4-trifluorometoxi)fenil)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.

5

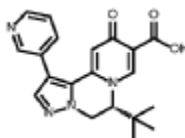


El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(2,4-difluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 100), excepto que se usó ácido (4-(trifluorometoxi)fenil)borónico en lugar de ácido (2,4-difluorofenil)borónico para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-10-oxo-1-(4-trifluorometoxi)fenil)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (5 mg). ESI MS  $m/z = 448.1$   $[M+H]^+$ .

10

Ejemplo 118: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(piridin-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.

15

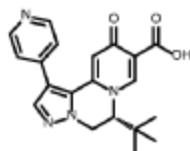


El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(2,4-difluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 100), excepto que se usó ácido piridin-3-ilborónico en lugar de ácido (2,4-difluorofenil)borónico para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-10-oxo-1-(piridin-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (2 mg). ESI MS  $m/z = 365.1$   $[M+H]^+$ .

20

Ejemplo 119: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(piridin-4-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.

25

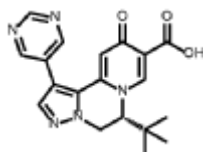


El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(2,4-difluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 100), excepto que se usó ácido piridin-4-ilborónico en lugar de

30

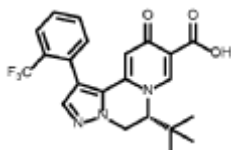
ácido (2,4-difluorofenil)borónico para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-10-oxo-1-(piridin-4-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (1 mg). ESI MS  $m/z$  = 365.1  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 120: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(pirimidin-5-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



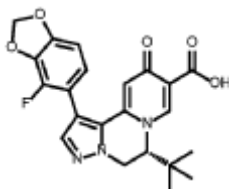
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(2,4-difluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 100), excepto que se usó ácido pirimidin-5-ilborónico en lugar de ácido (2,4-difluorofenil)borónico para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-10-oxo-1-(pirimidin-5-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (1 mg). ESI MS  $m/z$  = 366.1  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 121: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-10-oxo-1-(2-trifluorometil)fenil)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



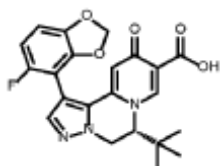
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(2,4-difluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 100), excepto que se usó ácido (2-(trifluorometil)fenil)borónico en lugar de ácido (2,4-difluorofenil)borónico para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-10-oxo-1-(2-trifluorometil)fenil)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (3 mg). ESI MS  $m/z$  = 432.1  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 122: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(4-fluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



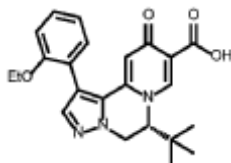
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(2,4-difluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 100), excepto que se usó ácido (4-fluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)borónico en lugar de ácido (2,4-difluorofenil)borónico para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(4-fluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (10 mg). ESI MS  $m/z = 426.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 123: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(5-fluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



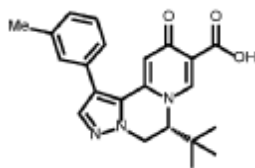
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(2,4-difluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 100), excepto que se usó ácido (5-fluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)borónico en lugar de ácido (2,4-difluorofenil)borónico para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(5-fluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (13 mg). ESI MS  $m/z = 426.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 124: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(2-etoxifenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



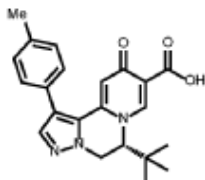
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(2,4-difluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 100), excepto que se usó ácido (2-etoxifenil)borónico en lugar de ácido (2,4-difluorofenil)borónico para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(2-etoxifenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (4 mg). ESI MS  $m/z = 408.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 125: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-10-oxo-1-(m-tolil)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



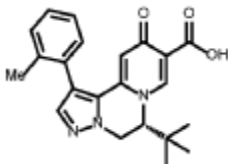
5 El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(2,4-difluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 100), excepto que se usó ácido m-tolilborónico en lugar de ácido (2,4-difluorofenil)borónico para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-10-oxo-1-(m-tolil)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (7 mg). ESI MS  $m/z = 378.1$   
 10  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 126: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-10-oxo-1-(p-tolil)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



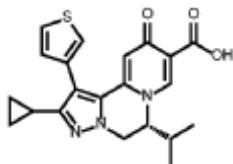
15 El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(2,4-difluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 100), excepto que se usó ácido p-tolilborónico en lugar de ácido (2,4-difluorofenil)borónico para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-10-oxo-1-(p-tolil)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (4 mg). ESI MS  $m/z = 378.1$   
 20  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 127: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-10-oxo-1-(o-tolil)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



25 El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(2,4-difluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 100), excepto que se usó ácido o-tolilborónico en lugar de ácido (2,4-difluorofenil)borónico para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-10-oxo-1-(o-tolil)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (8 mg). ESI MS  $m/z = 378.1$   
 30  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 128: Síntesis del ácido (R)-2-ciclopropil-6-isopropil-10-oxo-1-(tiofen-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



5

Etapas 1 : A una solución agitada de 3,5-dibromo-4-cloro-1H-pirazol (48 g, 184.62 mmol, 1.00 equiv.) en THF se le añadió en porciones NaH (14.8 g, 369.24 mmol, 2.00 equiv. 60 %) a 0 grados C. A la mezcla anterior se le añadió (R)-4-isopropil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de terc-butilo 2,2-dióxido (48.9 g, 184.62 mmol, 1.00 equiv) a 0 grados C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h más a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 1L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar N-[(2R)-1-(3,5-dibromo-4-cloropirazol-1-il)-3-metilbutan-2-il]carbamato de terc-butilo (85 g, crudo) como un sólido amarillo.

10

15

Etapas 2: A una solución agitada de N-[(2R)-1-(3,5-dibromo-4-cloropirazol-1-il)-3-metilbutan-2-il]carbamato de terc-butilo (85 g, 188.34 mmol, 1.00 equiv) en THF se añadió cloro(isopropil)magnesio (565 mL, 565 mmol, 3.00 equiv, 1 M) gota a gota a -40 grados C en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se le añadió DMF (137.5 g, 1883.4 mmol, 10.00 equiv.) gota a gota a -40 grados C. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora más a -40 grados C. La reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado (ac.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 1L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para producir (R)-(1-(5-bromo-4-cloro-3-formil-1H-pirazol-1-il)-3-metilbutan-2-il) carbamato de terc-butilo (80 g, crudo) como un aceite amarillo.

20

25

Etapas 3: Una solución de N-[(2R)-1-(5-bromo-4-cloro-3-formilpirazol-1-il)-3-metilbutan-2-il]carbamato de terc-butilo (80 g, crudo) en TFA (100.00 mL) y DCM (100.00 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y se purificó mediante gel de sílice (PE/EtOAc=10/1) para producir (R)-2-bromo-3-cloro-6-isopropil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina (20 g) como un aceite amarillo.

30

Etapas 4: Una solución de (R)-2-bromo-3-cloro-6-isopropil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina (5.5 g, 19.78 mmol, 1.00 equiv) y (Z)-2-(etoximetilen)-3-oxobutanoato de etilo (11.0 g, 59.35 mmol, 3.00 equiv.) en EtOH se agitó durante la noche a reflujo. La mezcla se concentró y se purificó mediante

RPHPLC para proporcionar (6R)-2-bromo-1-cloro-6-isopropil-10-oxo-5,6,11,11 a-tetrahidro-10H-pirazolo [1,5-a]pirido[2,1-c]pirazin-9-carboxilato de etilo (3.5 g, 43 %) como un aceite amarillo.

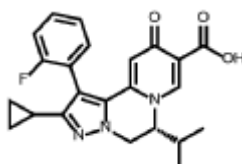
Etapas 5: Una solución de (6R)-2-bromo-1-cloro-6-isopropil-10-oxo-5,6,11,11a-tetrahidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxilato de etilo (3.5 g, 8.39 mmol, 1.00 equiv.) y p-cloranilo (4.10 g) en DME se agitó durante 3 h a 70 °C. La mezcla se concentró y se purificó mediante RPHPLC para proporcionar (R)-2-bromo-1-cloro-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxilato de etilo (2.6 g, 74 %) como un aceite amarillo.

Etapas 6: Una mezcla de (A)- 2-bromo-1-cloro-6-isopropil-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxilato de etilo (500 mg, 1.20 mmol, 1.00 equiv.), ácido ciclopropilborónico (258 mg, 3.00 mmol, 2.5 equiv.), Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (139 mg, 0.12 mmol, 0.1 equiv.) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (782 mg, 2.40 mmol, 2.00 equiv.) en dioxano (10 mL) y H<sub>2</sub>O (2 mL) se agitó durante la noche a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (10 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RPHPLC (H<sub>2</sub>O/MeCN, 0 % a 100 % en 20 min) para producir el ácido (R)-1-cloro-2-ciclopropil-6-isopropil-10-oxo-6, 10-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (350 mg, 88.3 %) como un sólido marrón.

Etapas 7: A una solución del ácido (R)-1-cloro-2-ciclopropil-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (50.00 mg, 0.144 mmol, 1.00 equiv) y ácido tiofen-3-ilborónico (91.97 mg, 0.719 mmol, 5.00 equiv) en DMF (2.00 mL) y H<sub>2</sub>O (0.20 mL) se añadió ácido Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (140.52 mg, 0.431 mmol), 3.00 equiv.) y Xphos Pd G3 (24.34 mg, 0.029 mmol, 0.20 equiv.). Después de agitar durante la noche a 120 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL).

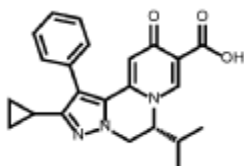
La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por RPHPLC para producir el ácido (R)-2-ciclopropil-6-isopropil-10-oxo-1-(tiofen-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (21 mg, 37 %) como un sólido amarillo. ESI MS m/z =396.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 129: Síntesis del ácido (R)-2-ciclopropil-1-(2-fluorofenil)-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



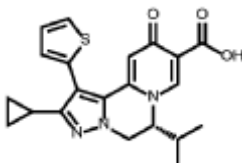
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-2-ciclopropil-6-isopropil-10-oxo-1-(tiofen-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazin-9-carboxílico (Ejemplo 128), excepto que se usó ácido (2-fluorofenil)borónico en lugar de ácido tiofen-3-ilborónico para proporcionar el ácido (R)-2-ciclopropil-1-(2-fluorofenil)-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (4 mg). ESI MS  $m/z$  = 408.1  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 130: Síntesis del ácido (R)-2-ciclopropil-6-isopropil-10-oxo-1-fenil-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



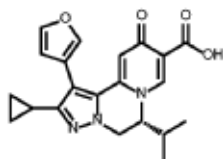
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-2-ciclopropil-6-isopropil-10-oxo-1-(tiofen-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazin-9-carboxílico (Ejemplo 128), excepto que se usó ácido fenilborónico en lugar de ácido tiofen-3-ilborónico para proporcionar el ácido (R)-2-ciclopropil-6-isopropil-10-oxo-1-fenil-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (22 mg). ESI MS  $m/z$  = 390.1  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 131: Síntesis del ácido (R)-2-ciclopropil-6-isopropil-10-oxo-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



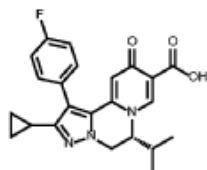
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-2-ciclopropil-6-isopropil-10-oxo-1-(tiofen-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazin-9-carboxílico (Ejemplo 128), excepto que se usó ácido tiofen-2-ilborónico en lugar de ácido tiofen-3-ilborónico para proporcionar el ácido (R)-2-ciclopropil-6-isopropil-10-oxo-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (12 mg). ESI MS  $m/z$  = 396.1  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 132: Síntesis del ácido (R)-2-ciclopropil-1-(furan-3-il)-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



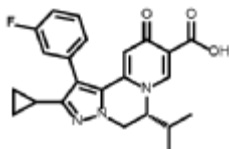
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido  
 5 (R)-2-ciclopropil-6-isopropil-10-oxo-1-(tiofen-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazin-9-carboxílico (Ejemplo 128), excepto que se usó ácido furan-3-ilborónico en lugar de ácido tiofen-3-ilborónico para proporcionar el ácido (R)-2-ciclopropil-1-(furan-3-il)-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (3 mg). ESI MS  $m/z = 380.1$   $[M+H]^+$ .

10 Ejemplo 133: Síntesis del ácido (R)-2-ciclopropil-1-(4-fluorofenil)-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



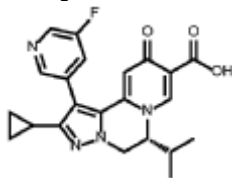
15 El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-2-ciclopropil-6-isopropil-10-oxo-1-(tiofen-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazin-9-carboxílico (Ejemplo 128), excepto que se usó ácido (4-fluorofenil)borónico en lugar de ácido tiofen-3-ilborónico para proporcionar el ácido (R)-2-ciclopropil-1-(4-fluorofenil)-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (16 mg). ESI MS  $m/z =$   
 20 408.1  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 134: Síntesis del ácido (R)-2-ciclopropil-1-(3-fluorofenil)-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



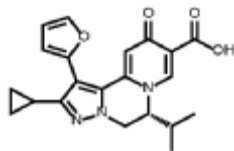
25 El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-2-ciclopropil-6-isopropil-10-oxo-1-(tiofen-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazin-9-carboxílico (Ejemplo 128), excepto que se usó ácido (3-fluorofenil) borónico en lugar de ácido tiofen-3-ilborónico para proporcionar (R)-2-ciclopropil-1-(3-fluorofenil)-6-isopropil-10-oxo-  
 30 5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido [2,1-c] pirazina-9-carboxílico (5 mg). ESI MS  $m/z = 408.1$   $[M+H]^+$ .

Ejemplo 135: Síntesis del ácido (R)-2-ciclopropil-1-(5-fluoropiridin-3-il)-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



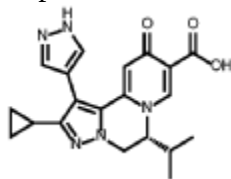
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-2-ciclopropil-6-isopropil-10-oxo-1-(tiofen-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazin-9-carboxílico (Ejemplo 128), excepto que se usó ácido (5-fluoropiridin-3-il)borónico en lugar de ácido tiofen-3-ilborónico para proporcionar el ácido (R)-2-ciclopropil-1-(5-fluoropiridin-3-il)-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (1 mg). ESI MS  $m/z = 409.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 136: Síntesis del ácido (R)-2-ciclopropil-1-(furan-2-il)-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-2-ciclopropil-6-isopropil-10-oxo-1-(tiofen-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazin-9-carboxílico (Ejemplo 128), excepto que se usó ácido furan-2-ilborónico en lugar de ácido tiofen-3-ilborónico para proporcionar el ácido (R)-2-ciclopropil-1-(furan-2-il)-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (7 mg). ESI MS  $m/z = 380.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 137: Síntesis del ácido (R)-2-ciclopropil-6-isopropil-10-oxo-1-(1H-pirazol-4-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.

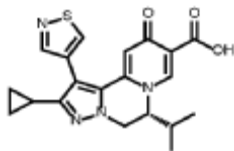


El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-2-ciclopropil-6-isopropil-10-oxo-1-(tiofen-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazin-9-carboxílico (Ejemplo 128), excepto que se usó ácido (1H-pirazol-4-il)borónico en lugar de ácido tiofen-3-ilborónico para proporcionar el ácido (R)-2-ciclopropil-6-isopropil-10-oxo-1-(1H-

pirazol-4-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (13 mg). ESI MS  $m/z = 380.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 138: Síntesis del ácido (R)-2-ciclopropil-6-isopropil-1-(isotiazol-4-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.

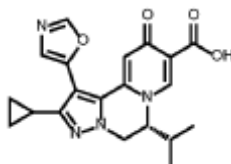
5



El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-2-ciclopropil-6-isopropil-10-oxo-1-(tiofen-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazin-9-carboxílico (Ejemplo 128), excepto que se usó ácido isotiazol-4-ilborónico en lugar de ácido tiofen-3-ilborónico para proporcionar el ácido (R)-2-ciclopropil-6-isopropil-1-(isotiazol-4-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (3 mg). ESI MS  $m/z = 397.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 139: Síntesis del ácido (R)-2-ciclopropil-6-isopropil-1-(oxazol-5-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.

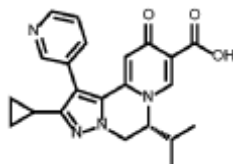
15



El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-2-ciclopropil-6-isopropil-10-oxo-1-(tiofen-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazin-9-carboxílico (Ejemplo 128), excepto que se usó ácido oxazol-5-ilborónico en lugar de ácido tiofen-3-ilborónico para proporcionar el ácido (R)-2-ciclopropil-6-isopropil-1-(oxazol-5-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (2 mg). ESI MS  $m/z = 381.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 140: Síntesis del ácido (R)-2-ciclopropil-6-isopropil-10-oxo-1-(piridin-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.

25

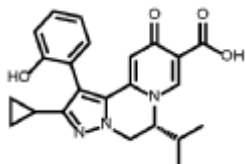


El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-2-ciclopropil-6-isopropil-10-oxo-1-(tiofen-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazin-9-carboxílico (Ejemplo 128), excepto que se usó ácido piridin-3-ilborónico en lugar de

30

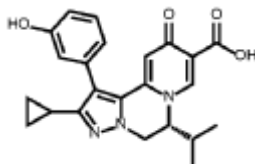
ácido tiofen-3-ilborónico para proporcionar el ácido (R)-2-ciclopropil-6-isopropil-10-oxo-1-(piridin-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (8 mg). ESI MS  $m/z = 391.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 141: Síntesis del ácido (R)-2-ciclopropil-1-(2-hidroxifenil)-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



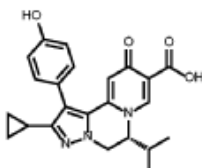
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-2-ciclopropil-6-isopropil-10-oxo-1-(tiofen-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazin-9-carboxílico (Ejemplo 128), excepto que se usó ácido (2-hidroxifenil)borónico en lugar de ácido tiofen-3-ilborónico para proporcionar el ácido (R)-2-ciclopropil-1-(2-hidroxifenil)-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (14 mg). ESI MS  $m/z = 406.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 142: Síntesis del ácido (R)-2-ciclopropil-1-(3-hidroxifenil)-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-2-ciclopropil-6-isopropil-10-oxo-1-(tiofen-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazin-9-carboxílico (Ejemplo 128), excepto que se usó ácido (3-hidroxifenil)borónico en lugar de ácido tiofen-3-ilborónico para proporcionar el ácido (R)-2-ciclopropil-1-(3-hidroxifenil)-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (1 mg). ESI MS  $m/z = 406.1 [M+H]^+$ .

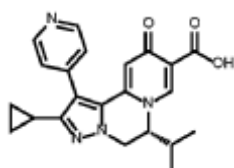
Ejemplo 143: Síntesis del ácido (R)-2-ciclopropil-1-(4-hidroxifenil)-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-2-ciclopropil-6-isopropil-10-oxo-1-(tiofen-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-

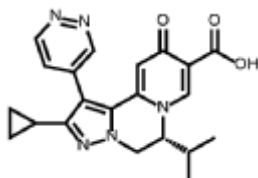
c]pirazin-9-carboxílico (Ejemplo 128), excepto que se usó ácido (4-hidroxifenil)borónico en lugar de ácido tiofen-3-ilborónico para proporcionar el ácido (R)-2-ciclopropil-1-(4-hidroxifenil)-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (3 mg). ESI MS  $m/z = 406.1 [M+H]^+$ .

- 5 Ejemplo 144: Síntesis del ácido (R)-2-ciclopropil-6-isopropil-10-oxo-1-(piridin-4-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



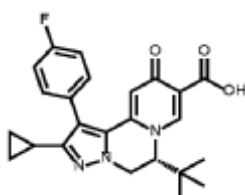
- 10 El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-2-ciclopropil-6-isopropil-10-oxo-1-(tiofen-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazin-9-carboxílico (Ejemplo 128), excepto que se usó ácido piridin-4-ilborónico en lugar de ácido tiofen-3-ilborónico para proporcionar el ácido (R)-2-ciclopropil-6-isopropil-10-oxo-1-(piridin-4-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (17 mg). ESI MS  
15  $m/z = 391.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 145: Síntesis del ácido (R)-2-ciclopropil-6-isopropil-10-oxo-1-(piridazin-4-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



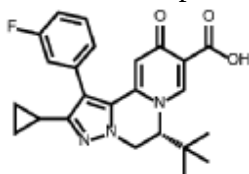
- 20 El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-2-ciclopropil-6-isopropil-10-oxo-1-(tiofen-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazin-9-carboxílico (Ejemplo 128), excepto que se usó ácido piridazin-4-ilborónico en lugar de ácido tiofen-3-ilborónico para proporcionar el ácido (R)-2-ciclopropil-6-isopropil-10-oxo-1-(piridazin-4-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (1 mg). ESI MS  
25  $m/z = 392.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 146: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-1-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



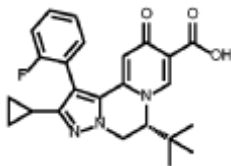
30

El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-2-ciclopropil-6-isopropil-10-oxo-1-(tiofen-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 128), excepto que se usó el ácido (4-fluorofenil)borónico en lugar del ácido tiofen-3-ilborónico en la etapa 7, y se usó (R)-4-(terc-butil)-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de terc-butilo 2,2-dióxido en lugar de (R)-4-isopropil-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de terc-butilo 2,2-dióxido en la etapa 1 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-1-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (9 mg). ESI MS  $m/z = 422.1 [M+H]^+$ . Ejemplo 147: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-1-(3-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



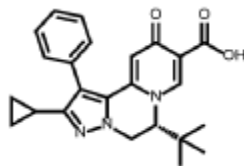
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-2-ciclopropil-6-isopropil-10-oxo-1-(tiofen-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 128), excepto que se usó el ácido (3-fluorofenil)borónico en lugar del ácido tiofen-3-ilborónico en la etapa 7, y el (R)-4-(terc-butil)-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de terc-butilo se usó en lugar del (R)-4-isopropil-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de terc-butilo en la etapa 1 para proporcionar (R)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-1-(3-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (13 mg). ESI MS  $m/z = 422.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 148: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-1-(2-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



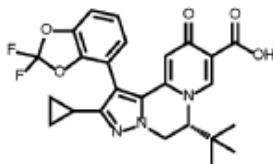
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-2-ciclopropil-6-isopropil-10-oxo-1-(tiofen-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 128), excepto que se usó el ácido (2-fluorofenil)borónico en lugar del ácido tiofen-3-ilborónico en la etapa 7, y se usó (R)-4-(terc-butil)-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de terc-butilo 2,2-dióxido en lugar de (R)-4-isopropil-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de terc-butilo 2,2-dióxido en la etapa 1 para proporcionar el ácido (R)-6-terc-butil-2-ciclopropil-1-(2-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (10 mg). ESI MS  $m/z = 422.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 149: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-10-oxo-1-fenil-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



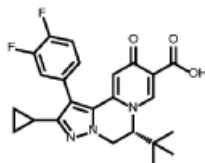
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-2-ciclopropil-6-isopropil-10-oxo-1-(tiofen-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 128), excepto que se usó ácido fenilborónico en lugar de ácido tiofen-3-ilborónico en la etapa 7, y se usó (R)-4-(terc-butil)-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de terc-butilo 2,2-dióxido en lugar de (R)-4-isopropil-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de terc-butilo 2,2-dióxido en la etapa 1 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-10-oxo-1-fenil-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (9 mg). ESI MS  $m/z$  = 404.1  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 150: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



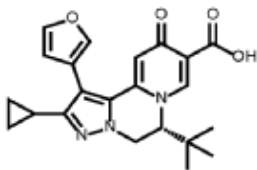
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-2-ciclopropil-6-isopropil-10-oxo-1-(tiofen-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 128), excepto que se usó el ácido (2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-il)borónico en lugar del ácido tiofen-3-ilborónico en la etapa 7, y se usó (R)-4-(terc-butil)-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de terc-butilo 2,2-dióxido en lugar de (R)-4-isopropil-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de terc-butilo 2,2-dióxido en la etapa 1 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (14 mg). ESI MS  $m/z$  = 484.1  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 151: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-1-(3,4-difluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



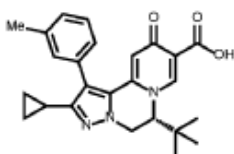
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-2-ciclopropil-6-isopropil-10-oxo-1-(tiofen-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 128), excepto que se usó el ácido (3,4-difluorofenil)borónico en lugar del ácido tiofen-3-ilborónico en la etapa 7, y se usó (R)-4-(terc-butil)-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de terc-butilo 2,2-dióxido en lugar de (R)-4-isopropil-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de terc-butilo 2,2-dióxido en la etapa 1 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-1-(3,4-difluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (5 mg). ESI MS  $m/z = 440.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 152: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-1-(furan-3-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-2-ciclopropil-6-isopropil-10-oxo-1-(tiofen-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 128), excepto que se usó ácido furan-3-ilborónico en lugar de ácido tiofen-3-ilborónico en la etapa 7, y se usó (R)-4-(terc-butil)-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de terc-butilo 2,2-dióxido en lugar de (R)-4-isopropil-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de terc-butilo 2,2-dióxido en la etapa 1 para proporcionar el ácido (R)-6-(tert-butil)-2-ciclopropil-1-(furan-3-il)-10-oxo-1-fenil-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (12 mg). ESI MS  $m/z = 394.1 [M+H]^+$ .

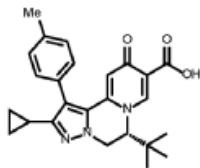
Ejemplo 153: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-10-oxo-1-(m-tolil)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-2-ciclopropil-6-isopropil-10-oxo-1-(tiofen-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 128), excepto que se usó ácido m-tolilborónico en lugar de ácido tiofen-3-ilborónico en la etapa 7, y se usó (R)-4-(terc-butil)-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de terc-butilo 2,2-dióxido en lugar de (R)-4-isopropil-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de terc-butilo 2,2-dióxido en la etapa 1 para proporcionar el ácido (R)-6-(tert-butil)-2-ciclopropil-10-oxo-1-(m-

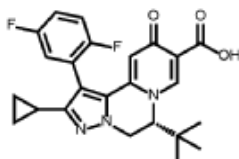
tolil)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (3 mg). ESI MS  $m/z$  = 418.1  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 154: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-10-oxo-1-(p-tolil)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



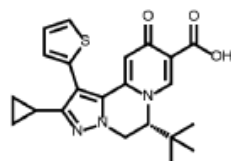
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-2-ciclopropil-6-isopropil-10-oxo-1-(tiofen-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 128), excepto que se usó ácido p-tolilborónico en lugar de ácido tiofen-3-ilborónico en la etapa 7, y se usó (R)-4-(terc-butil)-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de terc-butilo 2,2-dióxido en lugar de (R)-4-isopropil-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de terc-butilo 2,2-dióxido en la etapa 1 para proporcionar el ácido (R)-6-(tert-butil)-2-ciclopropil-10-oxo-1-(p-tolil)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (7 mg). ESI MS  $m/z$  = 418.1  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 155: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-1-(2,5-difluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



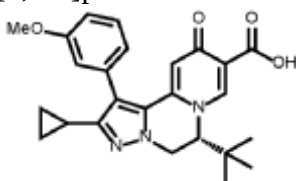
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-2-ciclopropil-6-isopropil-10-oxo-1-(tiofen-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 128), excepto que se usó el ácido (2,5-difluorofenil)borónico en lugar del ácido tiofen-3-ilborónico en la etapa 7, y se usó (R)-4-(terc-butil)-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de terc-butilo 2,2-dióxido en lugar de (R)-4-isopropil-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de terc-butilo 2,2-dióxido en la etapa 1 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-1-(2,5-difluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (2 mg). ESI MS  $m/z$  = 440.1  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 156: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-10-oxo-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



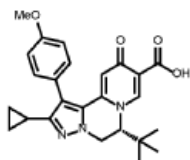
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido  
 5 (R)-2-ciclopropil-6-isopropil-10-oxo-1-(tiofen-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-  
 c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 128), excepto que se usó ácido tiofen-2-ilborónico en lugar de  
 ácido tiofen-3-ilborónico en la etapa 7, y se usó (R)-4-(terc-butil)-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato  
 de terc-butilo 2,2-dióxido en lugar de (R)-4-isopropil-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de terc-  
 butilo 2,2-dióxido en la etapa 1 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-1-10-oxo-  
 10 1-(tiofen-2-il)(furan-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (6  
 mg). ESI MS  $m/z = 410.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 157: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-1-(3-metoxifenil)-10-oxo-5,6-  
 dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido  
 (R)-2-ciclopropil-6-isopropil-10-oxo-1-(tiofen-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-  
 c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 128), excepto que se usó ácido 3-metoxifenilborónico en lugar de  
 20 ácido tiofen-3-ilborónico en la etapa 7, y se usó (R)-4-(terc-butil)-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato  
 de terc-butilo 2,2-dióxido en lugar de (R)-4-isopropil-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de terc-  
 butilo 2,2-dióxido en la etapa 1 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-1-(3-  
 metoxifenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (7 mg).  
 ESI MS  $m/z = 434.1 [M+H]^+$ .

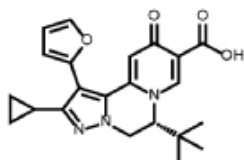
Ejemplo 158: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-1-(4-metoxifenil)-10-oxo-5,6-  
 dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido  
 (R)-2-ciclopropil-6-isopropil-10-oxo-1-(tiofen-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-  
 c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 128), excepto que se usó ácido 4-metoxifenilborónico en lugar de

ácido tiofen-3-ilborónico en la etapa 7, y se usó (R)-4-(terc-butil)-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de terc-butilo 2,2-dióxido en lugar de (R)-4-isopropil-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de terc-butilo 2,2-dióxido en la etapa 1 para proporcionar el ácido (R)-6-(tert-butil)-2-ciclopropil-1-(4-metoxifenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (4 mg).

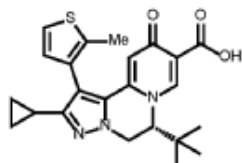
- 5 ESI MS  $m/z$  = 434.1  $[M+H]^+$ . Ejemplo 159: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-1-(furan-2-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



- 10 El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-2-ciclopropil-6-isopropil-10-oxo-1-(tiofen-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 128), excepto que se usó ácido furan-2-ilborónico en lugar de ácido tiofen-3-ilborónico en la etapa 7, y se usó (R)-4-(terc-butil)-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de terc-butilo 2,2-dióxido en lugar de (R)-4-isopropil-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de terc-butilo 2,2-dióxido en la etapa 1 para proporcionar el ácido (R)-6-(tert-butil)-2-ciclopropil-1-(furan-2-il)-10-oxo-1-fenil-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (15 mg). ESI MS  $m/z$  = 394.1  $[M+H]^+$ .

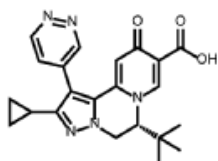
Ejemplo 160: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-1-(2-metiltiofen-3-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.

20



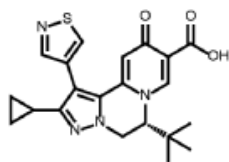
- El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-2-ciclopropil-6-isopropil-10-oxo-1-(tiofen-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 128), excepto que se usó ácido (2-metiltiofen-3-il)borónico en lugar de ácido tiofen-3-ilborónico en la etapa 7, y se usó (R)-4-(terc-butil)-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de terc-butilo 2,2-dióxido en lugar de (R)-4-isopropil-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de terc-butilo 2,2-dióxido en la etapa 1 para proporcionar el ácido (R)-6-(tert-butil)-2-ciclopropil-1-((2-metiltiofen-3-il))-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (2 mg). ESI MS  $m/z$  = 424.1  $[M+H]^+$ .

- Ejemplo 161: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-10-oxo-1-(piridazin-4-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



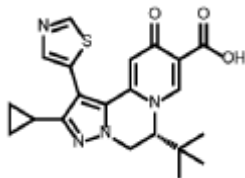
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido  
 5 (R)-2-ciclopropil-6-isopropil-10-oxo-1-(tiofen-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-  
 c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 128), excepto que se usó ácido piridazin-4-ilborónico en lugar de  
 ácido tiofen-3-ilborónico en la etapa 7, y se usó (R)-4-(terc-butil)-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato  
 de terc-butilo 2,2-dióxido en lugar de (R)-4-isopropil-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de terc-  
 butilo 2,2-dióxido en la etapa 1 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-10-oxo-1-  
 10 (piridazin-4-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (2 mg). ESI MS  
 m/z = 406.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 162: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-1-(isotiazol-4-il)-10-oxo-5,6-  
 dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido  
 (R)-2-ciclopropil-6-isopropil-10-oxo-1-(tiofen-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-  
 c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 128), excepto que se usó ácido isotiazol-4-ilborónico en lugar de  
 20 ácido tiofen-3-ilborónico en la etapa 7, y se usó (R)-4-(terc-butil)-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato  
 de terc-butilo 2,2-dióxido en lugar de (R)-4-isopropil-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de terc-  
 butilo 2,2-dióxido en la etapa 1 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-1-  
 (isotiazol-4-il)-10-oxo-1-fenil-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico  
 (8 mg). ESI MS m/z = 411.1 [M+H]<sup>+</sup>.

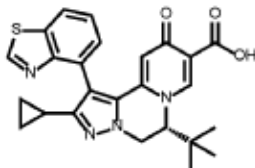
Ejemplo 163: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-10-oxo-1-(tiazol-5-il)-5,6-dihidro-  
 10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido  
 (R)-2-ciclopropil-6-isopropil-10-oxo-1-(tiofen-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-  
 c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 128), excepto que se usó ácido tiazol-5-ilborónico en lugar de

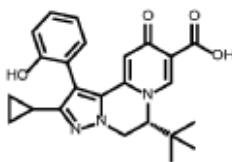
ácido tiofen-3-ilborónico en la etapa 7, y se usó (R)-4-(terc-butil)-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de terc-butilo 2,2-dióxido en lugar de (R)-4-isopropil-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de terc-butilo 2,2-dióxido en la etapa 1 para proporcionar el ácido (R)-6-(tert-butil)-2-ciclopropil-1-(tiazol-5-il)-10-oxo-1-fenil-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (2 mg). ESI MS m/z = 411.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 164: Síntesis del ácido (R)-1-(benzo[d]tiazol-4-il)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.

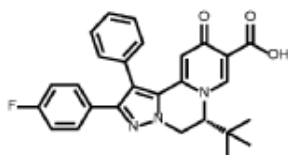


El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-2-ciclopropil-6-isopropil-10-oxo-1-(tiofen-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 128), excepto que se usó el ácido benzo[d]tiazol-4-ilborónico en lugar del ácido tiofen-3-ilborónico en la etapa 7, y se usó (R)-4-(terc-butil)-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de terc-butilo 2,2-dióxido en lugar de (R)-4-isopropil-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de terc-butilo 2,2-dióxido en la etapa 1 para proporcionar el ácido (R)-1-(benzo[d]tiazol-4-il)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (1 mg). ESI MS m/z = 461.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 165: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-1-(2-hidroxifenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.

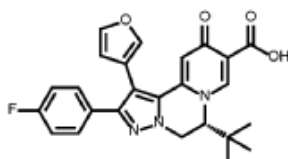


El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-2-ciclopropil-6-isopropil-10-oxo-1-(tiofen-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 128), excepto que se usó el ácido (2-hidroxifenil)borónico en lugar del ácido tiofen-3-ilborónico en la etapa 7, y se usó (R)-4-(terc-butil)-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de terc-butilo 2,2-dióxido en lugar de (R)-4-isopropil-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de terc-butilo 2,2-dióxido en la etapa 1 para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-1-(2-hidroxifenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (6 mg). ESI MS m/z = 420.1 [M+H]<sup>+</sup>. Ejemplo 166: Síntesis del ácido (R)-6-terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-1-fenil-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



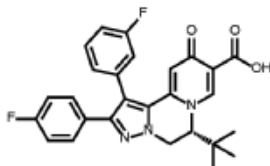
Etapa 1 : Una solución de ácido fenilborónico (16 mg), ácido (R)-6-(terc-butil)-1-cloro-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo [1,5-a]pirido[2,1-c] pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 87, 27 mg), carbonato de cesio (61 mg) y Pd-tBuXPhos G3 (7 mg) en DMF (5 mL) se calentó a 100 ° C con agitación en un frasco sellado durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y se purificó mediante RPHPLC para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-1-fenil-5, 6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (10 mg). ESI MS  $m/z = 458.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 167: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-1-(furan-3-il)-10-oxo-1-fenil-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



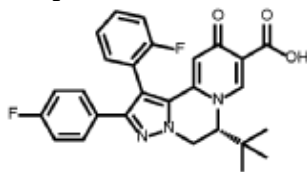
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-1-fenil-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 166), excepto que se usó el ácido furan-3-ilborónico en lugar del ácido fenilborónico para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-1-(furan-3-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (2 mg). ESI MS  $m/z = 448.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 168: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-1-fenil-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 166), excepto que se usó el ácido (3-fluorofenil)borónico en lugar del ácido fenilborónico para proporcionar el ácido (R)-6-(tert-butil)-1-(3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[ 1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (8 mg). ESI MS  $m/z = 476.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 169: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(2-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.

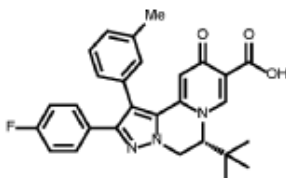


5

El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-1-fenil-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 166), excepto que se usó el ácido (2-fluorofenil)borónico en lugar del ácido fenilborónico para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(2-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (9 mg). ESI MS  $m/z$  = 476.1  $[M+H]^+$ .

10

Ejemplo 170: Síntesis del ácido (R)-6-terc-butil-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-1-(m-tolil)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.

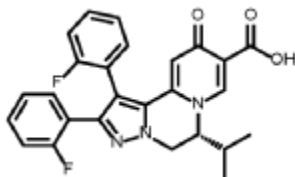


15

El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-1-fenil-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 166), excepto que se usó el ácido m-tolilborónico en lugar del ácido fenilborónico para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-(4-fluorofenil)-10-oxo-1-(m-tolil)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (1 mg). ESI MS  $m/z$  = 472.1  $[M+H]^+$ .

20

Ejemplo 171: Síntesis del ácido (R)-1,2-bis(2-fluorofenil)-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



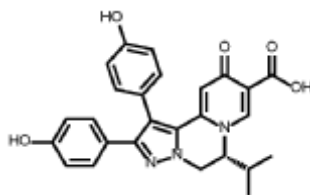
25

Etapas 1: Se cargó un frasco con (R)-2-bromo-1-cloro-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxilato (Ejemplo 128, etapa 5, 50.00 mg, 0.121 mmol, 1.00 equiv.), DMF (1.00 mL), ácido 2-fluorofenilborónico (84.35 mg, 0.603 mmol, 5.00 equiv.), H<sub>2</sub>O (0.25 mL), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (112.96 mg, 0.347 mmol, 3.00 equiv.) y XPhos Pd G3 (19.56 mg, 0.023 mmol, 0.20 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 120 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante la

30

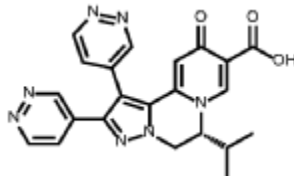
noche. La mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por RPHPLC para producir el ácido (R)-1,2-bis(2-fluorofenil)-6-isopropil-10-oxo-1-(tiofen-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (10.4 mg, 18.69 %) como un sólido amarillo claro. ESI MS m/z = 462.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 172: Síntesis del ácido (R)-1,2-bis(4-hidroxifenil)-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



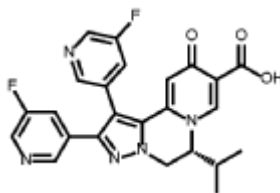
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-1,2-bis(2-fluorofenil)-6-isopropil-10-oxo-1-(tiofen-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 171), excepto que se usó ácido (4-hidroxifenil)borónico en lugar de ácido 2-fluorofenilborónico para proporcionar el ácido (R)-1,2-bis(2-hidroxifenil)-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (4 mg). ESI MS m/z = 458.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 173: Síntesis del ácido (R)-6-isopropil-10-oxo-1,2-di(piridazin-4-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



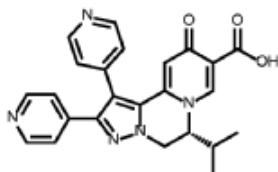
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-1,2-bis(2-fluorofenil)-6-isopropil-10-oxo-1-(tiofen-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 171), excepto que se usó ácido piridazin-4-ilborónico en lugar de ácido 2-fluorofenilborónico para proporcionar el ácido (R)-6-isopropil-10-oxo-1,2-di(piridazin-4-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (2 mg). ESI MS m/z = 430.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 174: Síntesis del ácido (R)-1,2-bis(5-fluoropiridin-3-il)-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



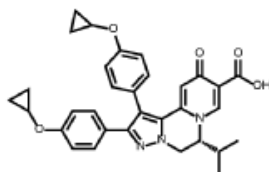
5 El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-1,2-bis(2-fluorofenil)-6-isopropil-10-oxo-1-(tiofen-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 171), excepto que se usó ácido 5-fluoropiridin-3-ilborónico en lugar de ácido 2-fluorofenilborónico para proporcionar el ácido (R)-1,2-bis(5-fluoropiridin-3-il)-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (1 mg). ESI MS  $m/z = 464.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 175: Síntesis del ácido (R)-6-isopropil-10-oxo-1,2-di(piridin-4-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



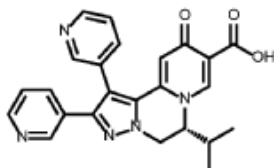
15 El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-1,2-bis(2-fluorofenil)-6-isopropil-10-oxo-1-(tiofen-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 171), excepto que se usó ácido piridin-4-ilborónico en lugar de ácido 2-fluorofenilborónico para proporcionar el ácido (R)-6-isopropil-10-oxo-1,2-di(piridin-4-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (3 mg). ESI MS  $m/z = 428.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 176: Síntesis del ácido (R)-1,2-bis(4-ciclopropoxifenil)-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



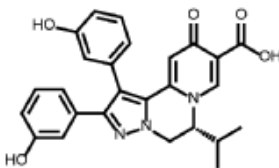
25 El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-1,2-bis(2-fluorofenil)-6-isopropil-10-oxo-1-(tiofen-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 171), excepto que se usó ácido (4-ciclopropoxifenil)borónico en lugar de ácido 2-fluorofenilborónico para proporcionar el ácido (R)-1,2-bis(4-ciclopropoxifenil)-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (3 mg). ESI MS  $m/z = 538.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 177: Síntesis del ácido (R)-6-isopropil-10-oxo-1,2-di(piridin-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



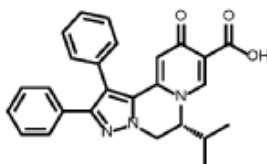
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-1,2-bis(2-fluorofenil)-6-isopropil-10-oxo-1-(tiofen-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazin-9-carboxílico (Ejemplo 171), excepto que se usó ácido piridin-3-ilborónico en lugar de ácido 2-fluorofenilborónico para proporcionar el ácido (R)-6-isopropil-10-oxo-1,2-di(piridin-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (5 mg). ESI MS  $m/z = 428.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 178: Síntesis del ácido (R)-1,2-bis(3-hidroxifenil)-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-1,2-bis(2-fluorofenil)-6-isopropil-10-oxo-1-(tiofen-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazin-9-carboxílico (Ejemplo 171), excepto que se usó ácido (3-hidroxifenil)borónico en lugar de ácido 2-fluorofenilborónico para proporcionar el ácido (R)-1,2-bis(3-hidroxifenil)-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (2 mg). ESI MS  $m/z = 458.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 179: Síntesis del ácido (R)-6-isopropil-10-oxo-1,2-difenil-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.

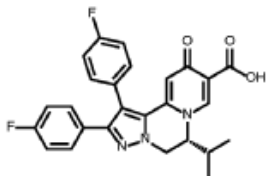


El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-1,2-bis(2-fluorofenil)-6-isopropil-10-oxo-1-(tiofen-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazin-9-carboxílico (Ejemplo 171), excepto que se usó ácido fenilborónico en lugar de ácido 2-fluorofenilborónico para proporcionar el ácido (R)-6-isopropil-10-oxo-1,2-difenil-5,6-

dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (8 mg). ESI MS  $m/z = 426.1$   $[M+H]^+$ .

Ejemplo 180: Síntesis del ácido (R)-1,2-bis(4-fluorofenil)-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.

5

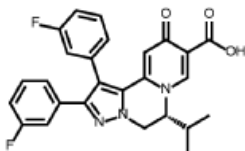


El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-1,2-bis(2-fluorofenil)-6-isopropil-10-oxo-1-(tiofen-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazin-9-carboxílico (Ejemplo 171), excepto que se usó ácido (4-hidroxifenil)borónico en lugar de ácido 2-fluorofenilborónico para proporcionar el ácido (R)-1,2-bis(4-fluorofenil)-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (12 mg). ESI MS  $m/z = 462.1$   $[M+H]^+$ .

10

Ejemplo 181: Síntesis del ácido (R)-1,2-bis(3-fluorofenil)-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.

15

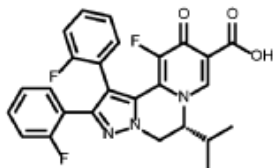


El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-1,2-bis(2-fluorofenil)-6-isopropil-10-oxo-1-(tiofen-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazin-9-carboxílico (Ejemplo 171), excepto que se usó ácido (3-fluorofenil)borónico en lugar de ácido 2-fluorofenilborónico para proporcionar el ácido (R)-1,2-bis(3-fluorofenil)-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (3 mg). ESI MS  $m/z = 462.1$   $[M+H]^+$ .

20

Ejemplo 181: Síntesis del ácido (R)-11-fluoro-1,2-bis(2-fluorofenil)-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.

25



Etapa 1 : En una atmósfera de argón, se trató una mezcla de Mg (7.83 g, 322.094 mmol, 8.00 equiv) y TMSCl (34.99 g, 322.094 mmol, 8.00 equiv) con irradiación con ultrasonidos durante 20 min. Se añadieron gota a gota DMF (64.00 mL) y (Z)-2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoatode

30

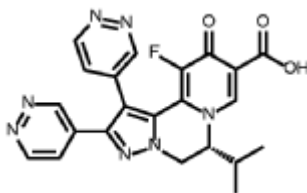
etilo (9.67 g, 40.262 mmol, 1.00 equiv) a 15 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó a 50 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 5 h. Después de eliminar el exceso de TMSCl al vacío, la mezcla cruda se filtró y el filtrado (DMF y (Z)-2-(etoximetilen)-4,4-difluoro-3-((trimetilsilil)oxi)but-3-enoato de etilo) se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

- 5 Etapa 2: A una suspensión de ZnI<sub>2</sub> (4.25 g, 13.314 mmol, 1.00 equiv) y (R)-2-bromo-3-cloro-6-isopropil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina (Ejemplo 128, etapa 3, 3.68 g, 13.306 mmol, 1.00 equiv) en MeCN seco (34.00 mL), se añadió gota a gota una solución de (Z)-2-(etoximetilen)-4,4-difluoro-3-((trimetilsilil)oxi) but-3-enoato (11.75 g, 39.919 mmol, 3.00 equiv) en DMF seca (64.00 mL) a 20 °C. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 50 °C. La mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (100 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RPHPLC para producir (R)-2-bromo-1-cloro-11-fluoro-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxilato (3.4 g, 59.06 %) como un sólido de color marrón oscuro.

- 15 Etapa 3: En un frasco se añadió (R)-2-bromo-1-cloro-11-fluoro-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo [1,5-a]pirido[2,1-c] pirazina-9-carboxilato (50.00 mg, 0.116 mmol, 1.00 equiv), DMF (1.00 mL), ácido (2-fluorofenil)borónico (80.85 mg, 0.578 mmol, 5.00 equiv), H<sub>2</sub>O (0.25 mL), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (112.96 mg, 0.347 mmol, 3.00 equiv) y XPhos Pd G3 (19.56 mg, 0.023 mmol, 0.20 equiv). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 120 °C en atmósfera de nitrógeno. El residuo se purificó por RPHPLC para producir el ácido (R)-11-fluoro-1,2-bis(2-fluorofenil)-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (9.6 mg, 17.33 %) como un sólido amarillo. ESI MS m/z = 480.1 [M+H]<sup>+</sup>.

- 20 Ejemplo 183: Síntesis del ácido (R)-11-fluoro-6-isopropil-10-oxo-1,2-di(piridazin-4-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.

25



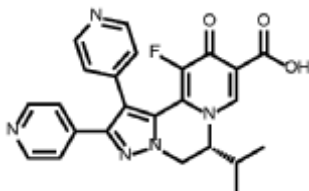
- El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis de (R)-11-fluoro-1,2-bis(2-fluorofenil)-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 182), excepto que se usó ácido piridazin-4-ilborónico en lugar de ácido (2-fluorofenil) borónico para proporcionar el ácido (R)-11-fluoro-6-isopropil-10-oxo- 1,2-

30

di(piridazin-4-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo [1,5-a]pirido[2,1-c]pirazin-9-carboxílico (2 mg). ESI MS  $m/z = 448.1 [M+H]^+$ .

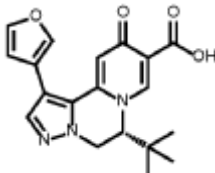
Ejemplo 184: Síntesis del ácido (R)-11-fluoro-6-isopropil-10-oxo-1,2-di(piridin-4-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.

5



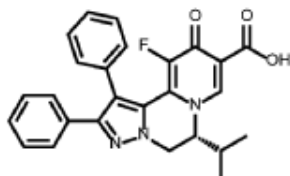
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis de (R)-11-fluoro-1,2-bis(2-fluorofenil)-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 182), excepto que se usó ácido piridin-4-ilborónico en lugar de ácido (2-fluorofenil)borónico para proporcionar el ácido (R)-11-fluoro-6-isopropil-10-oxo-1,2-di(piridin-4-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo [1,5-a]pirido[2,1-c]pirazin-9-carboxílico (2 mg). ESI MS  $m/z = 446.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 185: Síntesis del ácido (R)-1,2-bis(3-clorofenil)-11-fluoro-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis de (R)-11-fluoro-1,2-bis(2-fluorofenil)-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 182), excepto que se usó ácido (3-clorofenil)borónico en lugar de ácido (2-fluorofenil)borónico para proporcionar el ácido (R)-1,2-bis(3-clorofenil)-11-fluoro-6-isopropil-10-oxo-1,2-di(piridin-4-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo [1,5-a]pirido[2,1-c]pirazin-9-carboxílico (5 mg). ESI MS  $m/z = 512.1 [M+H]^+$ .

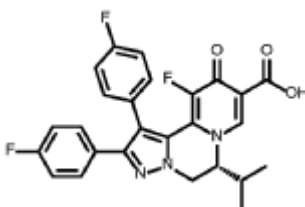
Ejemplo 186: Síntesis del ácido (R)-11-fluoro-6-isopropil-10-oxo-1,2-difenil-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis de (R)-11-fluoro-1,2-bis(2-fluorofenil)-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-

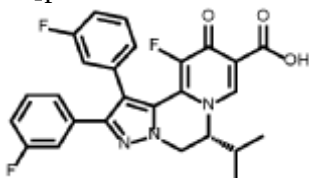
c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 182), excepto que se usó ácido fenilborónico en lugar de ácido (2-fluorofenil)borónico para proporcionar el ácido (R)-11-fluoro-6-isopropil-10-oxo- 1,2-difenil-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazin-9-carboxílico (5 mg). ESI MS  $m/z = 444.1$   $[M+H]^+$ .

- 5 Ejemplo 187: Síntesis del ácido (R)-11-fluoro-1,2-bis(4-fluorofenil)-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



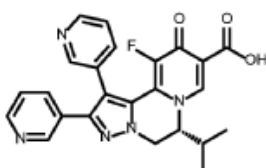
10 El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido (R)-11-fluoro-1,2-(2-fluorofenil)-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 182), excepto que se usó ácido (4-fluorofenil)borónico en lugar de ácido (2-fluorofenil)borónico para proporcionar (R)-11-fluoro-1,2-bis(4-fluorofenil)-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido [2,1-c]pirazina-9-carboxílico (9 mg). ESI MS  $m/z = 480.1$   $[M+H]^+$ .

- 15 Ejemplo 188: Síntesis del ácido (R)-11-fluoro-1,2-bis(3-fluorofenil)-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



20 El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis de (R)-11-fluoro-1,2-bis(2-fluorofenil)-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 182), excepto que se usó ácido (3-fluorofenil)borónico en lugar de ácido (2-fluorofenil)borónico para proporcionar el ácido (R)-11-fluoro-1,2-bis(3-fluorofenil)-6-isopropil-10-oxo-1,2-di(piridin-4-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo [1,5-a]pirido[2,1-c]pirazin-9-carboxílico (7 mg). ESI MS  $m/z = 480.1$   $[M+H]^+$ .

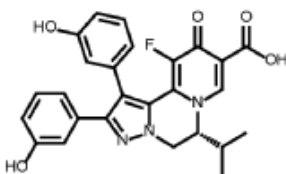
- 25 Ejemplo 189: Síntesis del ácido (R)-11-fluoro-6-isopropil-10-oxo-1,2-di(piridin-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



30

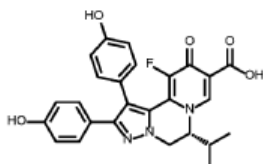
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis de (R)-11-fluoro-1,2-bis(2-fluorofenil)-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 182), excepto que se usó ácido piridin-3-ilborónico en lugar de ácido (2-fluorofenil)borónico para proporcionar el ácido (R)-11-fluoro-6-isopropil-10-oxo-1,2-di(piridin-3-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo [1,5-a]pirido[2,1-c]pirazin-9-carboxílico (4 mg). ESI MS  $m/z = 446.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 190: Síntesis del ácido (R)-11-fluoro-1,2-bis(3-hidroxifenil)-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



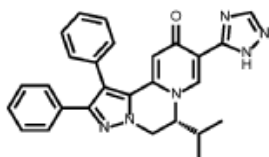
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis de (R)-11-fluoro-1,2-bis(2-fluorofenil)-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 182), excepto que se usó ácido (3-hidroxifenil)borónico en lugar de ácido (2-fluorofenil)borónico para proporcionar el ácido (R)-11-fluoro-1,2-bis(3-hidroxifenil)-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo [1,5-a]pirido[2,1-c]pirazin-9-carboxílico (2 mg). ESI MS  $m/z = 476.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 191: Síntesis del ácido (R)-11-fluoro-1,2-bis(4-hidroxifenil)-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis de (R)-11-fluoro-1,2-bis(2-fluorofenil)-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 182), excepto que se usó ácido (4-hidroxifenil)borónico en lugar de ácido (2-fluorofenil)borónico para proporcionar el ácido (R)-11-fluoro-1,2-bis(4-hidroxifenil)-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (6 mg). ESI MS  $m/z = 476.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 192: Síntesis del ácido (R)-6-isopropil-1,2-difenil-9-(1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



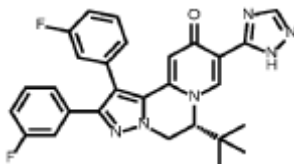
Etapa 1 : Una solución de (R)-2-bromo-1-cloro-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxilato de etilo (Ejemplo 128, etapa 5, 1.10 g, 2.653 mmol, 1.00 equiv) en NH<sub>3</sub>/MeOH (20 mL, 7 M) se agitó durante la noche a 60 °C. El solvente se concentró al vacío para producir (R)-2-bromo-1-cloro-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxamida (1.02 g, 99.7 %) como un sólido de color marrón amarillento.

Etapa 2: Una solución de (R)-2-bromo-1-cloro-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxamida (927.50 mg, 2.4 mmol, 1.00 equiv) en DMF-DMA (14.31 g, 120 mmol, 50.00 equiv) en MeCN (10.00 mL) se agitó durante 2 h a 60 °C. Una vez completada la reacción, se eliminó el solvente para obtener (R,E)-2-bromo-1-cloro-N-((dimetilamino)metileno)-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxamida y (R)-2-bromo-1-cloro-N-formil-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxamida (relación 1:3, 1.48 g) como un semisólido marrón.

Etapa 3: Una solución de (R,E)-2-bromo-1-cloro-N-((dimetilamino)metileno)-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxamida y (R)-2-bromo-1-cloro-N-formil-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxamida (relación 1:3, 1.48 g, 3.578 mmol, 1.00 equiv) e hidrato de hidrazina (895.55 mg, 17.889 mmol, 5.00 equiv) en AcOH se agitó durante 0.5 h a 95 °C. Una vez completada la reacción, el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por RPHPLC para producir (R)-2-bromo-1-cloro-6-isopropil-9-(1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazin-10-ona (800 mg, 54.58 %) como un sólido marrón.

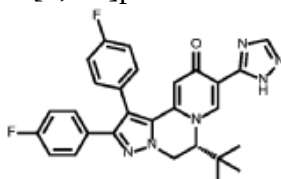
Etapa 4: Una solución de (R)-2-bromo-1-cloro-6-isopropil-9-(1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazin-10-ona (50.00 mg, 0.122 mmol, 1.00 equiv.), ácido fenilborónico (74.41 mg, 0.610 mmol, 5.00 equiv), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (28.21 mg, 0.024 mmol, 0.20 equiv) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (19.88 mg, 0.061 mmol, 5.00 equiv) en dioxano (2.00 mL) y H<sub>2</sub>O (0.40 mL) se agitó durante la noche a 120 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (10 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RPHPLC para producir (R)-6-isopropil-1,2-difenil-9-(1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazin-10-ona (800 mg, 54.58 %) como un sólido blanco. ESI MS m/z = 449.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 193: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1,2-bis(3-fluorofenil)-9-(1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazin-10-ona.



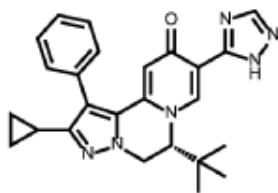
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis de (R)-6-isopropil-1,2-difenil-9-(1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazin-10-ona (Ejemplo 192), excepto que el (R)-2-bromo-6-(tert-butil)-1-cloro-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxilato de etilo (Ejemplo 87, etapa 3) se usó en lugar de (R)-2-bromo-1-cloro-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxilato de etilo en la etapa 1, y se usó ácido (3-fluorofenil)borónico en lugar de ácido fenilborónico en la etapa 4 para proporcionar (R)-6-(terc-butil)-1,2-bis(3-fluorofenil)-9-(1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazin-10-ona (2 mg). ESI MS  $m/z$  = 499.1  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 194: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1,2-bis(4-fluorofenil)-9-(1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazin-10-ona.



El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis de (R)-6-isopropil-1,2-difenil-9-(1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazin-10-ona (Ejemplo 192), excepto que el (R)-2-bromo-6-(tert-butil)-1-cloro-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxilato de etilo (Ejemplo 87, etapa 3) se usó en lugar de (R)-2-bromo-1-cloro-6-isopropil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxilato de etilo en la etapa 1, y se usó ácido (4-fluorofenil)borónico en lugar de ácido fenilborónico en la etapa 4 para proporcionar (R)-6-(terc-butil)-1,2-bis(4-fluorofenil)-9-(1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazin-10-ona (9 mg). ESI MS  $m/z$  = 499.1  $[M+H]^+$ .

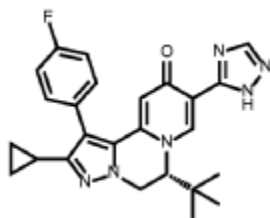
Ejemplo 195: Síntesis de (R)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-1-fenil-9-(1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazin-10-ona.



- 5 Etapa 1 : Una solución de (R)-2-bromo-6-(terc-butil)-1-cloro-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxilato de etilo (Ejemplo 87, etapa 3, 500 mg) en ME/MeOH (10 mL, 7M) se agitó durante una noche a 60 °C. El solvente se concentró al vacío para obtener (R)-2-bromo-1-cloro-6-(terc-butil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxamida (490 mg) como un sólido amarillo marrón.
- 10 Etapa 2: Una solución (R)-2-bromo-1-cloro-6-(tert-butil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxamida (450 mg) en DMF-DMA (7 g) y MeCN (5 mL) se agitó durante 2 h a 60 °C. Una vez completada la reacción, se eliminó el solvente para obtener (R,E)-2-bromo-1-cloro-N-((dimetilamino)metileno)-6-(terc-butil)-10-oxo-5, 6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxamida y (R)-2-bromo-1-cloro-N-formil-6-(tert-butil)-10-oxo-5,6-
- 15 dihidro-10H-pirazolo[1,5 -a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxamida (relación 1:3, 750 mg) como un semisólido marrón.
- Etapa 3: Una solución de (R,E)-2-bromo-1-cloro-N-((dimetilamino)metileno)-6-(tert-butil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1 ,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxamida y (R)-2-bromo-1 -cloro-N-formil-6-(tert-butil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxamida
- 20 (relación 1:3, 750 mg) e hidrato de hidrazina (400 mg) en AcOH se agitó durante 0.5 h a 95 °C. Una vez completada la reacción, se eliminó el solvente a presión reducida. El residuo se purificó por RPHPLC para obtener (R)-2-bromo-1-cloro-6-(terc-butil)-9-(1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazin-10-ona (403 mg) como sólido marrón.
- Etapa 4: Una mezcla de (R)-2-bromo-1-cloro-6-(terc-butil)-9-(1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-
- 25 10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazin-10-ona (50 mg), ácido ciclopropilborónico (25 mg), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (13 mg) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (78 mg) en dioxano (5 mL) y H<sub>2</sub>O (1 mL) se agitó durante la noche a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (10 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante RPHPLC (H<sub>2</sub>O/MeCN, 0 % a 100 % en 20 min) para
- 30 producir (R)-6-(terc-butil)-1-cloro-2-ciclopropil-9-(1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1, 5-a]pirido[2,1-c]pirazin-10-ona (35 mg) como un sólido marrón.

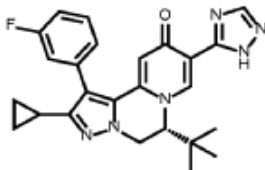
Etapa 5: A una solución de (R)-6-(terc-butil)-1-cloro-2-ciclopropil-9-(1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazin-10-ona (50 mg) y ácido fenilborónico (10 mg) en DMF (2 mL) y H<sub>2</sub>O (0.2 mL) se añadieron Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (14 mg) y Xphos Pd G3 (4 mg). Después de agitar durante la noche a 120 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante RPHPLC para producir el ácido (R)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-1-fenil-9-(1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazin-10-ona (21 mg, 37 %) como un sólido amarillo. ESI MS m/z = 427.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 196: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-1-(4-fluorofenil)-9-(1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazin-10-ona.



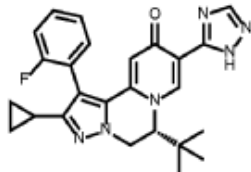
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis de (R)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-1-fenil-9-(1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo [1,5-a]pirido[2,1-c]pirazin-10-ona (Ejemplo 195), excepto que se usó ácido 4-fluorofenilborónico en lugar de ácido fenilborónico para proporcionar (R)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-1-(4-fluorofenil)-9-(1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo [1,5-a]pirido[2,1-c]pirazin-10-ona (5 mg). ESI MS m/z = 445.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 197: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-1-(3-fluorofenil)-9-(1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazin-10-ona.



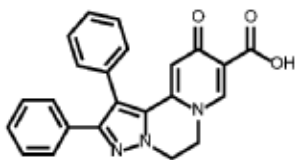
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis de (R)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-1-fenil-9-(1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazin-10-ona (Ejemplo 195), excepto que el ácido 3-fluorofenil borónico se usó en lugar del ácido fenilborónico para proporcionar (R)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-1-(3-fluorofenil)-9-(1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazin-10-ona (2 mg). ESI MS m/z = 445.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 198: Síntesis de (R)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-1-(2-fluorofenil)-9-(1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazin-10-uno.



El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis de (R)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-1-fenil-9-(1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazin-10-ona (Ejemplo 195), excepto que se usó ácido 2-fluorofenilborónico en lugar de ácido fenilborónico para proporcionar (R)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-1-(2-fluorofenil)-9-(1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazin-10-ona (6 mg). ESI MS  $m/z = 445.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 199: Síntesis del ácido 10-oxo-1,2-difenil-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



Etapas 1 : Se enfrió una solución de 3,5-dibromo-4-fluoro-1H-pirazol (1 g) en THF (10 mL) a 0 °C bajo nitrógeno. Se añadió en porciones hidruro de sodio al 60 % en peso (0.169 g). Se dejó agitar la mezcla a 0 °C hasta que cesó el burbujeo. Se añadió en porciones (R)-4-(terc-butyl)-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de terc-butilo 2,2-dióxido (1.3 g) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 5 min, después se dejó alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min más, después se abrió al aire y se inactivó con una pequeña cantidad de metanol. Se eliminaron los volátiles y el residuo se disolvió en DCM (25 mL). Después, se añadió ácido trifluoroacético (10 mL) y la solución resultante se agitó durante 15 min. Se eliminaron los volátiles y el residuo se disolvió en etanol (10 mL) y ácido acético (5 mL). Después, se añadió 4-oxo-4H-pirán-3-carboxilato de etilo (1 g) como una solución en etanol (8 mL). La mezcla se calentó hasta reflujo durante 5 h. Se eliminaron los volátiles y el producto se purificó en gel de sílice (MeOH:EtOAc 0-15 %) para proporcionar 1-(2-(3,5-dibromo-4-cloro-1H-pirazol-1-il)etil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (410 mg).

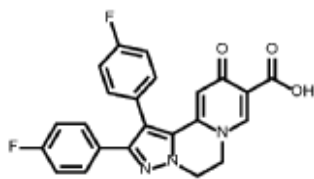
Etapas 2: Se cargó un frasco de microondas con 1-(2-(3,5-dibromo-4-cloro-1H-pirazol-1-il)etil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de etilo (100 mg), pivalato de cesio (120 mg), bromuro de paladio(II) (50 mg) y DMF (10 mL) bajo nitrógeno. Se hizo burbujear nitrógeno a través de la

solución resultante durante 10 minutos. La solución resultante se calentó en el microondas a 120 °C durante 60 min. La solución resultante se filtró, se concentró y se purificó en gel de sílice (MeOH:EtOAc 0-15 %) para proporcionar 2-bromo-1-cloro-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxilato de etilo (55 mg).

- 5 Etapa 3: Una solución de 2-bromo-1-cloro-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxilato de etilo (25 mg), ácido fenilborónico (100 mg), carbonato de cesio (60 mg) y Pd-tBuXPhos G3 (5 mg) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (1 mL) se calentó a 100 °C con agitación en un frasco sellado durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron cloruro de metileno y HCl 1 N. La mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno y las capas orgánicas se concentraron. El residuo se purificó por RPHPLC para proporcionar ácido 10-oxo-1,2-difenil-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (2 mg). ESI MS  $m/z$  = 384.1  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 200: Síntesis del ácido 1,2-bis(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.

15

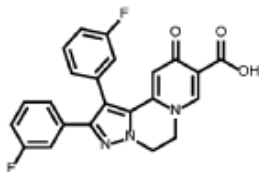


- El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido 10-oxo-1,2-difenil-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 199), excepto que el ácido (4-fluorofenil)borónico se usó en lugar del ácido fenilborónico para proporcionar el ácido 1,2-bis(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (4 mg). ESI MS  $m/z$  = 420.1  $[M+H]^+$ .

20

Ejemplo 201: Síntesis del ácido 1,2-bis(3-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.

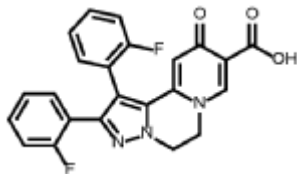
25



- El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido 10-oxo-1,2-difenil-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 199), excepto que el ácido (3-fluorofenil)borónico se usó en lugar del ácido fenilborónico para proporcionar el ácido 1,2-bis(3-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (5 mg). ESI MS  $m/z$  = 420.1  $[M+H]^+$ .

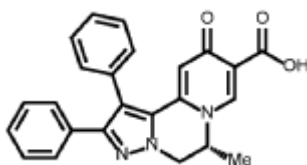
30

Ejemplo 202: Síntesis del ácido 1,2-bis(2-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



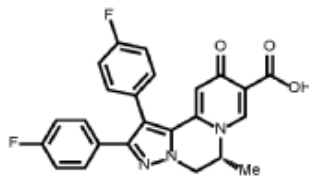
El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido 10-oxo-1,2-difenil-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 199), excepto que el ácido (2-fluorofenil)borónico se usó en lugar del ácido fenilborónico para proporcionar el ácido 1,2-bis(2-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (3 mg). ESI MS  $m/z = 420.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 203: Síntesis del ácido (R)-6-metil-10-oxo-1,2-difenil-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido 10-oxo-1,2-difenil-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 199), excepto que se usó (R)-4-metil-1,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de terc-butilo 2,2-dióxido en lugar de 1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de terc-butilo 2,2-dióxido en la etapa 1 para proporcionar el ácido (R)-6-metil-10-oxo-1,2-difenil-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (5 mg). ESI MS  $m/z = 398.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 204: Síntesis del ácido (R)-1,2-bis(4-fluorofenil)-6-metil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.

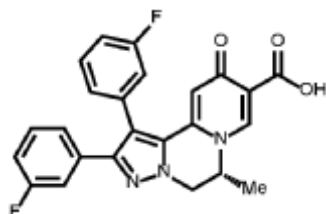


El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido 10-oxo-1,2-difenil-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (Ejemplo 199), excepto que se usó ácido (4-fluorofenil) borónico en lugar de ácido fenilborónico en la etapa 3, y se usó (R)-4-metil-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de terc-butilo 2,2-dioxido en lugar de 1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de terc-butilo 2,2-dióxido en la etapa 1 para proporcionar ácido

(R)-1,2-bis(4-fluorofenil)-6-metil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (2 mg). ESI MS  $m/z = 434.1 [M+H]^+$ .

Ejemplo 205: Síntesis del ácido (R)-1,2-bis(3-fluorofenil)-6-metil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.

5

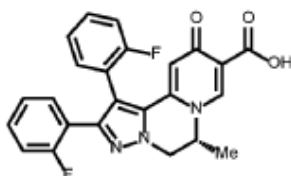


El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido 10-oxo-1,2-difenil-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1, 5-a]pirido[2,1-c]pirazin-9-carboxílico (Ejemplo 199), excepto que se usó ácido (3-fluorofenil) borónico en lugar de ácido fenilborónico en la etapa 3, y se usó (R)-4-metil-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de terc-butilo 2,2-dioxido en lugar de 1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de terc-butilo 2,2-dióxido en la etapa 1 para proporcionar el ácido (R)-1,2-bis(3-fluorofenil)-6-metil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (2 mg). ESI MS  $m/z = 434.1 [M+H]^+$ .

15

Ejemplo 206: Síntesis del ácido (R)-1,2-bis(2-fluorofenil)-6-metil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.

20

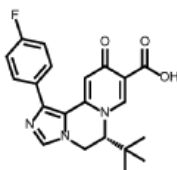


El procedimiento para la síntesis de la molécula del título fue el mismo que para la síntesis del ácido 10-oxo-1,2-difenil-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1, 5-a]pirido[2,1-c]pirazin-9-carboxílico (Ejemplo 199), excepto que se usó ácido (2-fluorofenil) borónico en lugar de ácido fenilborónico en la etapa 3, y se usó (R)-4-metil-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de terc-butilo 2,2-dioxido en lugar de 1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de terc-butilo 2,2-dióxido en la etapa 1 para proporcionar el ácido (R)-1,2-bis(2-fluorofenil)-6-metil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (4 mg). ESI MS  $m/z = 434.1 [M+H]^+$ .

25

Ejemplo 207: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-imidazo[1,2-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.

30



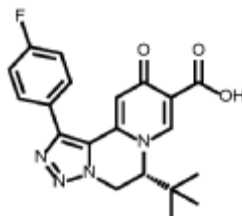
Etapa 1 : Se cargó un matraz con carbonato de cesio (670 mg), 4-bromo-1H-imidazol-5-carbaldehído (300 mg) y DMA (10 mL). Después, se añadió (R)-4-(terc-butil)-1, 2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de terc-butilo 2,2-dióxido (480 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después, se añadió HCl ac. 6M (20 mL) y la mezcla se agitó por 2 h, después se filtró. El  
5 filtrado se concentró y se purificó mediante RPHPLC para proporcionar (R)-1-bromo-6- (terc-butil)-5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazina (190 mg).

Etapa 2: Se cargó un frasco con (R)-1-bromo-6-(terc-butil)-5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazina (188 mg), (E)-2-(etoximetileno)-3-oxobutanoato de etilo (410 mg) y EtOH (5 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta 95 °C por 18 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se concentró y se usó  
10 directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: Una solución de (6R)-1-bromo-6-(terc-butil)-10-oxo-5,6, 11,11a-tetrahidro-10H-imidazo [1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxilato de etilo (166 mg) y p-cloranilo (180 mg) se agitó en DME durante 3 h a 70 °C. La mezcla se concentró y purificó mediante RPHPLC para proporcionar (R)-1-bromo-6-(terc-butil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-imidazo [1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxilato de  
15 etilo ( 120 mg).

Etapa 4: Se cargó un frasco con ácido (4-fluorofenil)borónico (64 mg), (R)-1-bromo-6-(terc-butil)-10-oxo-5, 6-dihidro-10H-imidazo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxilato de etilo (120 mg), XPhos-Pd-G3 (50 mg) y carbonato de cesio (300 mg). El frasco se purgó con nitrógeno gaseoso durante 5 min, después se añadieron 1,4-dioxano (5 ml) y agua (1 mL). El frasco se calentó hasta 90  
20 °C por 2 h. Después, se dejó que la reacción alcanzara la TA. Se añadieron MeOH (5 mL) y NaOH ac. 5M (1.5 mL). Después de 1 h, el pH se ajustó a 3 con HCl ac. 1M, y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó mediante RPHPLC para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro- 10H-imidazo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (60 mg). ESI MS m/z = 382.1  
25 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 208: Síntesis del ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirido[1,2-a][1,2,3]triazolo[5,1-c]pirazina-9-carboxílico.



Etapa 1 : Se cargó un matraz con (R)-2-amino-3,3-dimetilbutan-1-ol (3 g), 4-oxo-4H-piran-3-carboxilato de etilo (4.5 g), EtOH (25 mL), y AcOH (12.5 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta 75 °C por 5 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se concentró y el residuo se purificó en gel de sílice (0-30 % MeOH/EtOAc) para proporcionar (R)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-ilo)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (3.8 g).

Etapa 2: Se cargó un matraz con DIPEA (950 mg), (R)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (655 mg), DMAP (45 mg) y DCM (15 mL). Después, se añadió cloruro de metanosulfonilo (340 mg) a 0 °C. Después de 30 min, se añadió agua (10 mL). La capa orgánica se extrajo con DCM y se concentró. El residuo se disolvió en DMSO (10 mL). Después se añadió azida de sodio (480 mg) a TA. La mezcla se calentó hasta 80 °C por 72 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y NaHCO<sub>3</sub> saturado (10 mL). El producto se extrajo con DCM, se lavó con salmuera, se concentró y se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

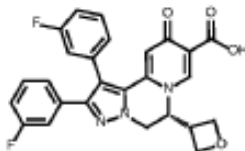
Etapa 3: Se cargó un matraz con (R)-1-(1-azido-3,3-dimetilbutan-2-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (150 mg) y THF (5 mL). Después, se añadieron tris[(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il) metil] amina (25 mg), yoduro de potasio (340 mg) y perclorato de cobre (II) hexahidratado (380 mg). Después, se añadieron trietilamina (58 mg) y 1-etinil-4-fluorobenceno (125 mg). La mezcla de reacción se agitó abierto al aire a TA por 16 h. La reacción se diluyó con EtOAc (2 mL) y agua (2 mL), y cloruro de amonio saturado ac. (2 mL). La mezcla de reacción se filtró a través de celite, después la capa orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice (EtOAc al 50 %/hexanos) para proporcionar (R)-1-(1-(4-(4-fluorofenil)-5-yodo-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (65 mg).

Etapa 4: Se cargó un frasco con pivalato de cesio (75 mg), bromuro de paladio (II) (30 mg), (R)-1-(1-(4-(4-fluorofenil)-5-yodo-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (60 mg) y DMF (1.5 mL). La mezcla se calentó en el microondas a 120°C por 1 h. La mezcla se filtró y se concentró, después se purificó mediante RPHPLC para proporcionar (R)-6-(terc-butil)-1-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirido [1,2-a][1,2,3]triazolo[5,1-c]pirazin-9-carboxilato de etilo (20 mg).

Etapa 5: Se cargó un frasco con (R)-6-(terc-butil)-1-(4-fluorofenil)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirido [1,2-a][1,2,3]triazolo[5,1-c]pirazina-9-carboxilato de etilo (20 mg), THF (2 mL), MeOH (2 mL) y NaOH ac. 3M (1 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, después el pH se ajustó a 3 con HCl ac. 3 M El producto se extrajo con EtOAc y se concentró. El residuo se purificó mediante

RPHPLC para proporcionar el ácido (R)-6-(terc-butil)-1-(4-fluorofenil)-10-oxo-5, 6-dihidro-10H-pirido[1,2-a][1,2,3]triazolo[5,1-c]pirazina-9-carboxílico (9 mg). ESI MS  $m/z$  = 383.1  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 209: Síntesis del ácido (R)-1,2-bis(3-fluorofenil)-6-metil-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico.



Etapas 1 : A una solución agitada de 3,5-dibromo-4-cloro-1H-pirazol (2.49 g, 9.57 mmol, 1.10 equiv) en THF se añadió NaH (0.70 g, 17.40 mmol, 2.0 equiv, 60 %) en porciones a 0 °C. A la mezcla anterior se añadió 4-(oxetan-3-il)-3-tritil-1,2,3-oxatiazolidina 2,2-dióxido (3.67 g, 8.70 mmol, 1.00 equiv) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 50 °C. La reacción se inactivó con agua a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Tras la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 2-(3,5-dibromo-4-cloro-1H-pirazol-1-il)-1-(oxetano-3-il)-N-tritiletano-1-amina (6.0 g, crudo) como un sólido amarillo. El producto crudo se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

Etapas 2: A una solución agitada de 2-(3,5-dibromo-4-cloro-1H-pirazol-1-il)-1-(oxetan-3-il)-N-tritiletan-1-amina (6.0 g, 10.00 mmol, 1.00 equiv) en THF se añadió cloro(isopropil)magnesio (30 mL, 30.00 mmol, 3.00 equiv, 1M) gota a gota a -40 grados C en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se le añadió DMF (9.7 g, 100.00 mmol, 10.00 equiv.) gota a gota a -40 grados C. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora más a -40 grados C. La reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado (ac.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para producir 3-bromo-4-cloro-1-(2-(oxetan-3-il)-2-(tritolamino)etil)-1H-pirazol-5-carbaldehído (6.30 g, crudo) como un aceite amarillo.

Etapas 3: Una solución de 3-bromo-4-cloro-1-(2-(oxetan-3-il)-2-(tritolamino)etil)-1H-pirazol-5-carbaldehído (6.30 g, 11.43 mmol, 1.00 equiv.) en TFA (5.00 mL) y DCM (25.00 mL) se agitó durante 1 h a 0 °C. Se ajustó el pH de la mezcla a 8 con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante RPHPLC para producir 2-bromo-3-cloro-6-(oxetan-3-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina (550 mg) como un sólido amarillo.

Etapa 4: Una solución de 2-bromo-3-cloro-6-(oxetano-3-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina (550 mg, 1.89 mmol, 1.00 equiv) y (Z)-2-(etoximetileno)-3-oxobutanoato de etilo (1.05 g, 5.67 mmol, 3.00 equiv) se agitó durante la noche a reflujo. La mezcla se concentró y se purificó mediante RPHPLC para proporcionar 2-bromo-1-cloro-6-(oxetano-3-il)-10-oxo-5,6,11,11a-tetrahidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxilato de etilo (370 mg, 45 %) como aceite amarillo.

Etapa 5: Una solución de 2-bromo-1-cloro-6-(oxetano-3-il)-10-oxo-5,6,11,11a-tetrahidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxilato de etilo (370 mg, 0.86 mmol, 1.00 equiv) y 2-cloranil (432 mg, 1.72 mmol, 2.00 equiv) en DME se agitó durante 2 h a 70 °C. La mezcla se concentró y se purificó por RPHPLC para obtener 2-bromo-1-cloro-6-(oxetan-3-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxilato de etilo (170 mg, 46 %) como un aceite amarillo.

Etapa 6: En un frasco se añadieron dioxano (1.50 mL), 2-bromo-1-cloro-6-(oxetan-3-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo [1,5-a]pirido[2,1-c] pirazina-9-carboxilato de etilo (75.00 mg, 0.175 mmol, 1.00 equiv), ácido (3-fluorofenil) borónico (122.40 mg, 0.875 mmol, 5.00 equiv), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (171.02 mg, 0.525 mmol, 3 equiv), H<sub>2</sub>O (0.15 mL) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (40.44 mg, 0.035 mmol, 0.2 equiv). La mezcla resultante se agitó a 120 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (10 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El producto se purificó mediante SFC para producir el ácido (R)-1,2-bis(2-fluorofenil)-6-(oxetan-3-il)-10-oxo-5,6-dihidro-10H-pirazolo[1,5-a]pirido[2,1-c]pirazina-9-carboxílico (25 mg, 30.05 %) como un sólido amarillo claro. ESI MS m/z = 476.1 [M+H]<sup>+</sup>.

## ACTIVIDAD BIOLÓGICA

### Métodos:

Las células 2.2.15 se pasan al alcanzar la confluencia en medio DMEM/F12 en presencia de 10 % de FBS, Penicil/Estrep y 250 ug/mL de G418. Los nuevos compuestos se diluyen en serie 5 veces en DMSO y se añaden a placas de 96 pocillos que contienen 35 000 células/pocillo a una dilución de 1:200 de modo que la concentración final de DMSO sea de 0.5 %. El día 5, los lisados celulares y los sobrenadantes posteriores al tratamiento se recogen para su análisis.

Las células se lisan mediante el uso de tampón de lisis Agilent Sidestep, diluido 1: 100 y se cuantifican mediante PCR cuantitativa en tiempo real. Los kits ELISA disponibles comercialmente se usan para cuantificar las proteínas virales HBsAg (Alpco) o HbeAg (US Biological) según el

protocolo recomendado por el fabricante después de diluir las muestras para que coincidan con el intervalo lineal de sus respectivos ensayos. Independientemente de la lectura, se informan las concentraciones de compuestos que reducen la acumulación de producto viral en los lisados celulares o los sobrenadantes en un 50 % con relación a los controles sin fármaco (CE<sub>50</sub>); los rangos de CE<sub>50</sub> son los siguientes: A < 0.1 mM; B 0.2-1 mM; C > 1 mM.

Adicionalmente, la toxicidad celular inducida por el compuesto se evalúa mediante exposición de las células HepG2 sembradas a 5000 células/pocillo a un compuesto diluido en serie con una concentración de DMSO final de 0.5 % durante tres días. En el día 3, las células posteriores a la siembra se tratan con ATPlite IStep de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las concentraciones del compuesto que reducen los niveles de ATP en los pocillos en un 50 % con respecto a controles sin fármaco (CC<sub>50</sub>); se informan; los intervalos de CC<sub>50</sub> son los siguientes: A > 25 mM; B 10-25 mM; C < 10 mM.

Tabla 2. Resumen de Actividades

| Example Number | 2.2.15 cells EC <sub>50</sub> (μM) | HepG2 cells CC <sub>50</sub> (μM) | Example Number | 2.2.15 cells EC <sub>50</sub> (μM) | HepG2 cells CC <sub>50</sub> (μM) |
|----------------|------------------------------------|-----------------------------------|----------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| 1              | A                                  | A                                 | 2              | A                                  | A                                 |
| 3              | A                                  | A                                 | 4              | B                                  | A                                 |
| 5              | A                                  | A                                 | 6              | A                                  | A                                 |
| 7              | B                                  | A                                 | 8              | A                                  | A                                 |
| 9              | A                                  | A                                 | 10             | A                                  | A                                 |
| 11             | A                                  | A                                 | 12             | A                                  | A                                 |
| 13             | A                                  | A                                 | 14             | B                                  | A                                 |
| 15             | A                                  | A                                 | 16             | A                                  | A                                 |
| 17             | A                                  | A                                 | 18             | A                                  | A                                 |
| 19             | A                                  | A                                 | 20             | A                                  | A                                 |
| 21             | A                                  | A                                 | 22             | A                                  | A                                 |
| 23             | B                                  | A                                 | 24             | A                                  | A                                 |
| 25             | B                                  | A                                 | 26             | A                                  | A                                 |
| 27             | A                                  | A                                 | 28             | A                                  | A                                 |
| 29             | A                                  | A                                 | 30             | A                                  | A                                 |
| 31             | A                                  | A                                 | 32             | A                                  | A                                 |
| 33             | A                                  | A                                 | 34             | A                                  | A                                 |
| 35             | B                                  | A                                 | 36             | A                                  | A                                 |
| 37             | A                                  | A                                 | 38             | A                                  | A                                 |
| 39             | A                                  | A                                 | 40             | A                                  | A                                 |
| 41             | A                                  | A                                 | 42             | A                                  | A                                 |
| 43             | A                                  | A                                 | 44             | A                                  | A                                 |
| 45             | A                                  | A                                 | 46             | A                                  | A                                 |
| 47             | A                                  | A                                 | 48             | A                                  | A                                 |
| 49             | B                                  | A                                 | 50             | B                                  | A                                 |
| 51             | B                                  | A                                 | 52             | B                                  | A                                 |
| 53             | B                                  | A                                 | 54             | A                                  | A                                 |

5

10

15

20

25

30

|     |   |   |     |   |   |
|-----|---|---|-----|---|---|
| 55  | A | A | 56  | A | A |
| 57  | A | A | 58  | A | A |
| 59  | A | A | 60  | A | A |
| 61  | A | A | 62  | B | A |
| 63  | A | A | 64  | A | A |
| 65  | A | A | 66  | A | A |
| 67  | A | A | 68  | A | A |
| 69  | A | A | 70  | B | A |
| 71  | A | A | 72  | A | A |
| 73  | A | A | 74  | A | A |
| 75  | A | A | 76  | A | A |
| 77  | A | A | 78  | A | A |
| 79  | A | A | 80  | A | A |
| 81  | A | A | 82  | A | A |
| 83  | B | A | 84  | B | A |
| 85  | B | A | 86  | A | A |
| 87  | A |   | 88  | A | A |
| 89  | A |   | 90  | B |   |
| 91  | A | A | 92  | A |   |
| 93  | A | A | 94  | A | A |
| 95  | A | A | 96  | A | A |
| 97  | A | A | 98  | A | A |
| 99  | B |   | 100 | A | A |
| 101 | A | A | 102 | A | A |
| 103 | A | A | 104 | A | B |
| 105 | B |   | 106 | A |   |
| 107 | A | C | 108 | A | B |
| 109 | A | A | 110 | A | C |
| 111 | A | A | 112 | A | A |
| 113 | A | A | 114 | A | A |
| 115 | A | A | 116 | A | A |
| 117 | C |   | 118 | A |   |
| 119 | A |   | 120 | C |   |
| 121 | C |   | 122 | A | A |
| 123 | A | A | 124 | A |   |
| 125 | A | A | 126 | A | A |
| 127 | A | A | 128 | A | A |
| 129 | A | A | 130 | A | A |
| 131 | A | A | 132 | A | A |
| 133 | A | A | 134 | A | A |
| 135 | A |   | 136 | A | A |
| 137 | B |   | 138 | A |   |
| 139 | B |   | 140 | A | A |
| 141 | A |   | 142 | A | A |
| 143 | A | A | 144 | A |   |
| 145 | B |   | 146 | A | A |
| 147 | A | A | 148 | A | A |
| 149 | A | A | 150 | A | A |
| 151 | A | A | 152 | A | A |
| 153 | A | B | 154 | A | A |
| 155 | A | A | 156 | A | A |
| 157 | A | A | 158 | A | A |

5

10

15

|     |   |   |     |   |   |
|-----|---|---|-----|---|---|
| 159 | A | A | 160 | A | A |
| 161 | B |   | 162 | A | A |
| 163 | A | A | 164 | A | A |
| 165 | A | A | 166 | A | A |
| 167 | A |   | 168 | A | B |
| 169 | A | B | 170 | A | B |
| 171 | A | A | 172 | A | A |
| 173 | B |   | 174 | B |   |
| 175 | B |   | 176 | B |   |
| 177 | B |   | 178 | A |   |
| 179 | A | A | 180 | A | B |
| 181 | A | B | 182 | A | A |
| 183 | B |   | 184 | B |   |
| 185 | B |   | 186 | A | A |
| 187 | A | B | 188 | A | A |
| 189 | B |   | 190 | B |   |
| 191 | A | A | 192 | A | A |
| 193 | A | A | 194 | A | B |
| 195 | A | A | 196 | A | A |
| 197 | A | A | 198 | A | A |
| 199 | A | A | 200 | A |   |
| 201 | A | A | 202 | A |   |
| 203 | A | A | 204 | A | A |
| 205 | A | B | 206 | A | B |
| 207 | A | A | 208 | A | A |
| 209 | A | A |     |   |   |

Aunque esta invención se ha mostrado y descrito particularmente con referencias a modalidades preferidas de esta, los expertos en la técnica entenderán que pueden realizarse varios cambios en la forma y los detalles sin apartarse del alcance de la invención abarcada por las reivindicaciones adjuntas.