

INHIBIDORES DE LA PCSK9 Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS
SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la Solicitud de los EE.UU. N.º 62/794,234, presentada el 18 de enero de 2019, que se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES

La PCSK9, también denominada "proteína convertasa subtilisina/kexina 9", es un miembro de la familia de las proproteínas convertasas secretoras y desempeña una función importante en el metabolismo del colesterol. La PCSK9 aumenta los niveles de colesterol LDL circulante a través de la degradación potenciada de los receptores de LDL, independientemente de su actividad catalítica. La PCSK9 secretada se une al dominio A del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFA) del receptor de LDL (LDLR) en la superficie celular y el complejo PCSK9/receptor de LDL se internaliza en compartimentos endosómicos/lisosómicos. La afinidad de unión potenciada de la PCSK9 al receptor de LDL en el pH ácido de los endosomas/lisosomas tardíos reduce el reciclaje de receptores de LDL y, en cambio, se dirige a receptores de LDL para su degradación lisosómica. Los estudios de asociación genética han demostrado que las mutaciones de pérdida de función en la PCSK9 se asocian a niveles plasmáticos bajos de LDL-C y a una reducción de la incidencia de eventos cardiovasculares adversos.

Otra vía biológica que implica el efecto de la PCSK9 sobre los receptores de LDL es la aparición de choque séptico. El choque séptico es una complicación con frecuencia mortal de una infección microbiana grave (sepsis) que desencadena una respuesta inflamatoria sistémica descontrolada y el posterior fallo orgánico. La sepsis se origina con las paredes celulares microbianas que contienen restos lipídicos patógenos tales como el lipopolisacárido (LPS; bacterias gramnegativas). Los LPS son ligandos potentes de receptores inmunitarios innatos [receptores de tipo Toll (TLR)] de mamíferos y, por tanto, ocupan un lugar destacado en la respuesta inflamatoria séptica (choque séptico o sepsis).

La PCSK9 reduce la captación de LPS por los receptores de LDL hepáticos, de manera que el LPS libre sobreestimula la respuesta inmunitaria del organismo al patógeno, conduciendo a la sepsis. Por tanto, la inhibición de la PCSK9 es beneficiosa para retener receptores de LDL hepáticos para efectuar el aclaramiento de patógenos sistémicos y la desintoxicación en respuesta a la sepsis. Sin embargo, más allá de la terapia con antibióticos, actualmente no existen tratamientos eficaces para la sepsis o el choque séptico.

Para las enfermedades cardiovasculares, existen pocas opciones para inhibir la PCSK9. De hecho, las estatinas regulan positivamente la PCSK9 en células HepG2 y en hepatocitos primarios humanos a través de la expresión aumentada de SREBP-2, un factor de transcripción

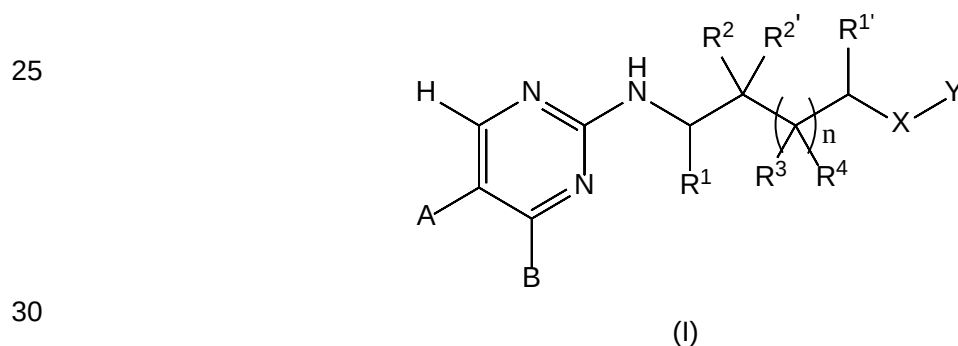
que regula positivamente tanto los genes de LDLR como los de la PCSK9. Puesto que un nivel elevado de PCSK9 reduce la abundancia del receptor de LDL en la superficie celular, el aumento de las dosis de estatinas no ha logrado conseguir efectos proporcionales de disminución del colesterol LDL.

5 Dos anticuerpos monoclonales (mAb) que se unen selectivamente a la PCSK9 extracelular e impiden su interacción con el receptor de LDL, alirocumab y evolocumab, han recibido recientemente la aprobación de la FDA para disminuir los niveles de LDL-C. En ensayos clínicos, el alirocumab mostró una reducción de aproximadamente el 50 % de los niveles de LDL en comparación con un placebo. Elbitar *et al.*, *Expert Opin Therapeutic Patents* 2016
10 26:1377-1392. Los pacientes que tomaron evolocumab mostraron una reducción de aproximadamente el 60-75 % en los niveles de LDL. La potencia de estos fármacos demuestra el potencial de los inhibidores de la PCSK9 como tratamientos eficaces para aquellos con hipercolesterolemia y otras enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, ambos fármacos de anticuerpos requieren una administración intravenosa y pueden provocar reacciones alérgicas
15 u otras respuestas inmunitarias perjudiciales en el organismo.

Las enfermedades cardiovasculares con frecuencia requieren el tratamiento a lo largo de la vida de una persona, a diferencia de una infección que podría ser episódica. Por tanto, la facilidad de dosificación y administración se convierten en factores clave para el cumplimiento por parte del paciente de los tratamientos farmacológicos de mantenimiento. Se necesitan
20 inhibidores de la PCSK9 con una eficacia aumentada y mayor facilidad de administración, lo que puede conseguirse con inhibidores de PCSK9 de molécula pequeña.

SUMARIO

En el presente documento se desvelan compuestos de Fórmula (I)



en donde:

A se selecciona de H, halo, hidroxilo, alquilo, tioalquilo, alquenilo, alcoxi, aciloxi, ciano, cicloalquilo, -C(O)OR⁶ y -C(O)NR⁶R⁷;

35 B se selecciona de H, alquilo y halo, o

A y B se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un heteroarilo de 5 o 6 miembros;

X es NR^5 u O;

R^1 y $\text{R}^{1'}$ se seleccionan cada uno independientemente de H y alquilo; o

5 si n es 0, R^1 y $\text{R}^{1'}$, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo o cicloalquenilo de 4-8 miembros;

R^2 se selecciona de H, halo, alquilo, alcoxi, amidoalquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, alquilamino, ciano e hidroxí; o

10 R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo o heterociclilo de 3-8 miembros; o

R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo o heterociclilo de 3-8 miembros;

$\text{R}^{2'}$ se selecciona de H, halo, alquilo, alcoxi, amidoalquilo, aminoalquilo y ciano, o

15 R^2 y $\text{R}^{2'}$, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo o heterociclilo de 3 a 8 miembros;

cada R^3 y R^4 es independientemente H o alquilo; o

R^2 y R^3 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo o heterociclilo de 3-8 miembros; y

R^5 es H o alquilo; o

20 R^1 y R^5 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo o heterociclilo de 6-8 miembros; o

R^2 y R^5 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo o heterociclilo de 5-8 miembros;

cada R^6 y R^7 es independientemente H o alquilo;

25 Y se selecciona de arilo, heteroarilo y heterociclilo;

y

n es 0 o 1.

En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica adecuada para su uso en un sujeto en el tratamiento o la prevención de enfermedades cardiovasculares que comprende una cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de la invención, tal como un compuesto de fórmula (I)), y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En determinadas realizaciones, las preparaciones farmacéuticas pueden ser para su uso en el tratamiento o la prevención de una afección o enfermedad como se describe en el presente documento.

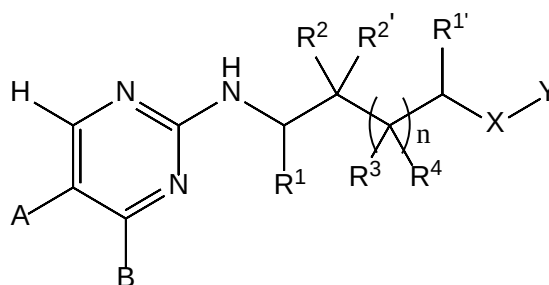
En el presente documento se desvelan métodos de tratamiento de enfermedades y afecciones que se benefician de la inhibición de la PCSK9. Estas enfermedades incluyen, pero sin limitación, enfermedades cardiovasculares, tales como hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, dislipoproteinemia, aterosclerosis, esteatosis hepática, síndrome metabólico y arteriopatía coronaria.

Otras enfermedades y afecciones que pueden tratarse usando los métodos descritos en el presente documento incluyen, pero sin limitación, la sepsis y el choque séptico.

En el presente documento se proporcionan terapias de combinación de compuestos de fórmula (I) con anticuerpos monoclonales, estatinas y otros agentes cardiovasculares que pueden potenciar el beneficio terapéutico cardiovascular más allá de la capacidad de la terapia adyuvante por sí sola. En el presente documento también se proporcionan terapias de combinación de compuestos de fórmula (I) con agentes antibióticos que pueden reducir la aparición y la gravedad de la sepsis y el choque séptico más allá de la capacidad de la terapia adyuvante por sí sola.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

En el presente documento se desvelan compuestos de Fórmula (I)



(I)

en donde:

A se selecciona de H, halo, hidroxilo, alquilo, tioalquilo, alquenilo, alcoxi, aciloxi, ciano, cicloalquilo, -C(O)OR⁶ y -C(O)NR⁶R⁷;

B se selecciona de H, alquilo y halo, o

A y B se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un heteroarilo de 5 o 6 miembros;

X es NR⁵ u O;

R¹ y R^{1'} se seleccionan cada uno independientemente de H y alquilo; o

si n es 0, R¹ y R^{1'}, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo o cicloalquenilo de 4-8 miembros;

R² se selecciona de H, halo, alquilo, alcoxi, amidoalquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, alquilamino, ciano e hidroxilo; o

R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo o heterociclilo de 3-8 miembros; o

R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo o heterociclilo de 3-8 miembros;

5 R^2 se selecciona de H, halo, alquilo, alcoxi, amidoalquilo, aminoalquilo y ciano, o

R^2 y R^2 , tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo o heterociclilo de 3 a 8 miembros;

cada R^3 y R^4 es independientemente H o alquilo; o

10 R^2 y R^3 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo o heterociclilo de 3-8 miembros; y

R^5 es H o alquilo; o

R^1 y R^5 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo o heterociclilo de 6-8 miembros; o

15 R^2 y R^5 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo o heterociclilo de 5-8 miembros;

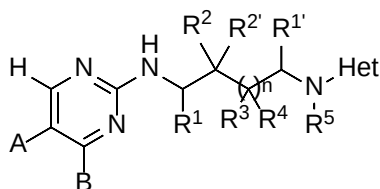
cada R^6 y R^7 es independientemente H o alquilo;

Y se selecciona de arilo, heteroarilo y heterociclilo;

y

n es 0 o 1.

20 En el presente documento se desvelan compuestos de Fórmula (I')



25 (I')

en donde:

A se selecciona de H, halo, alquilo, tioalquilo, alquenoilo, alcoxi, aciloxi, ciano, cicloalquilo, -C(O)OR⁶ y -C(O)NR⁶R⁷;

30 B se selecciona de H, alquilo y halo;

R^1 y $R^{1'}$ se seleccionan cada uno independientemente de H y alquilo; o

si n es 0, R^1 y $R^{1'}$, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo de 4-8 miembros;

35 R^2 se selecciona de H, halo, alquilo, alcoxi, amidoalquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, alquilamino, ciano e hidroxilo; o

R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo o heterociclilo de 3-8 miembros; o

R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo o heterociclilo de 3-8 miembros;

5 R^2 se selecciona de H, halo, alquilo, alcoxi, amidoalquilo, aminoalquilo y ciano; o

R^2 y R^2 , tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo o heterociclilo de 3 a 8 miembros;

cada R^3 y R^4 es independientemente H o alquilo; o

10 R^2 y R^3 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo o heterociclilo de 3-8 miembros; y

R^5 es H o alquilo; o

R^1 y R^5 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo o heterociclilo de 6-8 miembros; o

15 R^2 y R^5 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo o heterociclilo de 5-8 miembros;

cada R^6 y R^7 es independientemente H o alquilo;

Het es heteroarilo o heterociclilo; y

n es 0 o 1.

20 Todas las realizaciones a continuación y en el presente documento se entienden como realizaciones tanto de la Fórmula (I) como de la Fórmula (I').

En determinadas realizaciones, el compuesto de la reivindicación 1, en donde A se selecciona de H,

hidroxi, tioalquilo, alquilo, alcoxi, aciloxi, ciano, cicloalquilo, $-C(O)OR^6$ y $-C(O)NR^6R^7$.

25 En determinadas realizaciones, A es H, mientras que en otras realizaciones, A es alquilo, tal como tioalquilo. En determinadas realizaciones, A se selecciona de $-SCH_3$, $-SCHF_2$ y $-OCHF_2$. En algunas realizaciones, A es alcoxi. En otras realizaciones, A es cicloalquilo. En determinadas realizaciones, B es H.

30 En determinadas realizaciones, A y B se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo de pirrolilo o tienilo, que está sin sustituir o sustituido con uno o más alquilos.

En determinadas realizaciones, X es preferentemente NR^5 . En otras realizaciones, Y es preferentemente heteroarilo o heterociclilo.

35 En determinadas realizaciones, R^1 y $R^{1'}$ son cada uno H. Sin embargo, cuando n es 0, R^1 y $R^{1'}$, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de cicloalquilo de 4 a 8 miembros. En algunas realizaciones, el cicloalquilo es monocíclico o bicíclico. En otras realizaciones, R^1 y $R^{1'}$, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de

cicloalquenilo de 4 a 8 miembros. En algunas realizaciones, el anillo de cicloalquilo es un anillo de ciclopentilo, tal como S,S-ciclopentilo. En algunas realizaciones, el anillo de cicloalquilo está sustituido con hidroxilo o hidroxialquilo.

En determinadas realizaciones, R^2 se selecciona de H, halo, alquilo, alcoxi, amidoalquilo, aminoalquilo, alquilamino, ciano e hidroxilo. En determinadas realizaciones, R^2 es alquilo C_{1-3} . R^2 puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de amino, amido, ciano, hidroxilo y heterociclo. En algunas realizaciones, $R^{2'}$ es alquilo C_{1-3} , mientras que en otras realizaciones, $R^{2'}$ es H.

En determinadas realizaciones, R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo o heterociclilo de 3-8 miembros. En otras realizaciones, $R^{1'}$ y R^2 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo o heterociclilo de 3-8 miembros. En determinadas realizaciones, R^2 y $R^{2'}$, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo o heterociclilo de 3 a 8 miembros.

En determinadas realizaciones, R^3 es alquilo C_{1-3} , mientras que en otras realizaciones, R^3 es H. En determinadas realizaciones, R^4 es H.

En determinadas realizaciones, R^2 y R^3 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo o heterociclilo de 3-8 miembros. En otras realizaciones, R^1 y R^5 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo o heterociclilo de 6-8 miembros. En otras realizaciones, R^2 y R^5 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo o heterociclilo de 5-8 miembros.

En determinadas realizaciones, Y es un heteroarilo monocíclico, tal como, pero sin limitación, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo y tiazolilo. En otras realizaciones, Y es un heteroarilo monocíclico, tal como, pero sin limitación, piridinilo, pirazinilo y pirimidinilo. En algunas realizaciones, Y se selecciona de triazenilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo y triazolilo. El heteroarilo monocíclico puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, tioalquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, amido, carboxi, ciano, halo, heteroarilo, nitro, sulfonamido y tioalquilo. En otra realización, Y es un heteroarilo monocíclico que puede estar sin sustituir, o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, tioalquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, amido, carboxi, ciano, halo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, nitro, sulfonamido y tioalquilo.

En determinadas realizaciones, el heteroarilo monocíclico está sustituido con un arilo, heteroarilo o heterociclilo seleccionado de fenilo, piridinilo, 2-hidroxipiridinilo, piperidinonilo, 2-hidroxi-1-metilpiridinilo, triazolilo, imidazolidinonilo, pirimidonilo, 2-hidroxiisoquinolinilo, 3-hidroxipiridazinilo, pirrolidinonilo, pirazolilo y morfolinonilo. En determinadas realizaciones preferidas, Y es un heteroarilo monocíclico de 6 miembros. En algunas realizaciones, el heteroarilo monocíclico está sustituido con un heteroarilo o heterociclilo que está sustituido con

uno o más sustituyentes seleccionados de halo, CN, alquilo, alcoxi, hidroxilo, carboxi, $-\text{CO}_2$ alquilo y tetrazolilo. En determinadas realizaciones preferidas, el heteroarilo monocíclico se dispone en la posición para de A con respecto a X.

En otras realizaciones, Y es un heteroarilo bicíclico, tal como, pero sin limitación, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, triazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, quinolinilo y quinoxalinilo. El heteroarilo bicíclico puede estar sin sustituir, o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, tioalquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, amido, carboxi, ciano, halo, heteroarilo, nitro y sulfonamido. En determinadas realizaciones, el heteroarilo bicíclico está sin sustituir, o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de tioalquilo, alcoxycarbonilo, amido, carboxi, halo y heteroarilo.

En determinadas realizaciones, Y está sustituido con un sustituyente amido de fórmula $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ o $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, en donde R^8 y R^9 se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo, heterociclilo y heteroarilo; o R^8 y R^9 , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico o de heteroarilo de 4, 5, 6 o 7 miembros; y R^{10} es alquilo.

En determinadas realizaciones, Y está sustituido con un sustituyente sulfonamido de fórmula $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$ o $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$; en donde R^8 y R^9 se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo y heteroarilo; o R^8 y R^9 , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros; y R^{10} es alquilo.

También se entiende que todas las realizaciones anteriores de la variable Y en la Fórmula (I) son realizaciones de la variable Het en la Fórmula (I').

En determinadas realizaciones, R^8 y R^9 se seleccionan cada uno independientemente de H, metilo, etilo, triazolilo y pirazolilo. En realizaciones donde uno o ambos R^8 y R^9 son alquilo, cada alquilo está independientemente sin sustituir, o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de metilo, metoxi, carboxi, ciano, hidroxilo, dimetilamino, etoxycarbonilo, fenilo, metoxifenilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, 2-metil-tetrazolilo, triazolilo, 1-metil-triazolilo, 4-metil-triazolilo y 2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-onilo. En determinadas realizaciones, R^8 y R^9 , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico seleccionado de aziradina, isotiazolidina-1,1-dióxido, azetidina, tiazol-4(5Hn)-ona, morfolina, piperidina, piperazina, pirrolidina, tiomorfolina-1,1-dióxido, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano. En algunas realizaciones, R^8 y R^9 , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico seleccionado de 2,8-diazaespiro[5,5]undeceno,

tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina, octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina, tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina, 2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano, tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol, tiomorfolina, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonano, 2,8-diazaespiro[4.5]decan-3-ona, tetrahidro-1,7-naftiridina, 1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona, tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol, pirimidina, 8-oxa-2-azaespiro[4.5]decano, hexahidro-3H-oxazol[3,4-a]pirazin-3-ona, 1-oxa-7-azaespiro[3.5]nonano, octahidrociclopenta[c]pirrol, tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina, 2,7-diazaespiro[4.4]nonano, 2,6-diazaespiro[3.4]octano, 7-oxa-2-azaespiro[3.5]nonano, 1-oxa-8 λ ²-azaespiro[4.5]decano, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano, tetrahidrofurano, oxadiazol, triazol, piridinona, tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3(2H)-ona, piperidinona, 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano, 5-oxa-2,7-diazaespiro[3.5]nonano, pirazol y piridazin-3(2H)-ona.

En algunas realizaciones, el anillo heterocíclico está sin sustituir, o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, alcoxicarbonilo, halo, hidroxilo, ciano, carboxi y heterociclilo. En determinadas realizaciones, el anillo heterocíclico está sin sustituir, o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de metilo, etoxicarbonilo, halo, hidroxilo, ciano, carboxi y oxetanilo.

En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona una preparación farmacéutica adecuada para su uso en un paciente humano, que comprende cualquiera de los compuestos mostrados anteriormente (por ejemplo, un compuesto de la invención, tal como un compuesto de fórmula (I), y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En determinadas realizaciones, las preparaciones farmacéuticas pueden ser para su uso en el tratamiento o la prevención de una afección o enfermedad como se describe en el presente documento.

Puede usarse cualquiera de los compuestos desvelados en la fabricación de medicamentos para el tratamiento de cualesquier enfermedades o afecciones desveladas en el presente documento.

Definiciones

A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el significado habitualmente entendido por un experto en la técnica de la presente divulgación. Las siguientes referencias proporcionan al experto en la técnica una definición general de muchos de los términos utilizados en la presente divulgación: Singleton *et al.*, Dictionary of Microbiology and Molecular Biology (2.^a ed. 1994); The Cambridge Dictionary of Science and Technology (Walker ed., 1988); The Glossary of Genetics, 5.^a Ed., R. Rieger *et al.* (eds.), Springer Verlag (1991); y Hale y Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991). Como se usan en el presente documento, los siguientes términos tienen los significados que se les atribuye a continuación, a menos que se especifique de otro modo.

En la presente divulgación, las expresiones "comprende", "que comprende", "que contiene" y "que tiene" y similares pueden tener el significado que se les atribuye en la ley de Patentes de los EE.UU. y pueden significar "incluye", "que incluye" y similares; "que consiste esencialmente en" o "consiste esencialmente en" análogamente tienen el significado que se le atribuye en la ley de Patentes de los EE.UU. y las expresiones son abiertas, lo que permite la presencia de más de lo que se cita siempre que las características básicas o novedosas de lo que se cita no cambien por la presencia de más de lo que se cita, pero excluye las realizaciones de la técnica anterior.

A menos que se indique específicamente o sea obvio a partir del contexto, como se usa en el presente documento, el término "o" se entiende como inclusivo. A menos que se indique específicamente o sea obvio a partir del contexto, como se usa en el presente documento, se entiende que los términos "uno", "una", "el" y "la" son singulares o plurales.

El término "acilo" está reconocido en la técnica y se refiere a un grupo representado por la fórmula general hidrocarbiloC(O)-, preferentemente alquiloC(O)-.

El término "acilamino" está reconocido en la técnica y se refiere a un grupo amino sustituido con un grupo acilo y puede representarse, por ejemplo, por la fórmula hidrocarbiloC(O)NH-.

El término "aciloxi" está reconocido en la técnica y se refiere a un grupo representado por la fórmula general hidrocarbiloC(O)O-, preferentemente alquiloC(O)O-.

El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo, preferentemente un grupo alquilo inferior, que tiene un oxígeno unido al mismo. Los grupos alcoxi representativos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, terc-butoxi y similares.

El término "alcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi y puede representarse por la fórmula general alquilo-O-alquilo.

El término "alquenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alifático que contiene al menos un doble enlace y pretende incluir tanto "alquenos sin sustituir" como "alquenos sustituidos", estos últimos se refieren a restos alquenilo que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos del grupo alquenilo. Dichos sustituyentes pueden aparecer en uno o más carbonos que están incluidos o no en uno o más dobles enlaces. Por otra parte, dichos sustituyentes incluyen todos aquellos contemplados para grupos alquilo, como se analiza a continuación, excepto cuando la estabilidad es prohibitiva. Por ejemplo, se contempla la sustitución de grupos alquenilo con uno o más grupos alquilo, carbociclilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo.

Un grupo "alquilo" o "alcano" es un hidrocarburo no aromático de cadena lineal o ramificado que está totalmente saturado. Normalmente, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, preferentemente de 1 a

aproximadamente 10, a menos que se defina de otro modo. Los ejemplos de grupos alquilo de cadena lineal y ramificados incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, pentilo y octilo. Un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado C₁-C₆ también se denomina grupo "alquilo inferior".

5 Por otra parte, el término "alquilo" (o "alquilo inferior"), como se usa a lo largo de la memoria descriptiva, los ejemplos y las reivindicaciones, pretende incluir tanto "alquilos sin sustituir" como "alquilos sustituidos", estos últimos se refieren a restos alquilo que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos de la cadena principal hidrocarbonada. Dichos sustituyentes, si no se especifica de otro modo, pueden incluir, por ejemplo, un halógeno, un hidroxilo, un carbonilo (tal como un carboxilo, un alcoxicarbonilo, un formilo o un acilo), un tiocarbonilo (tal como un tioéster, un tioacetato o un tioformato), un alcoxi, un fosforilo, un fosfato, un fosfonato, un fosfinato, un amino, un amido, una amidina, una imina, un ciano, un nitro, un azido, un sulfhidrilo, un alquiltio, un sulfato, un sulfonato, un sulfamoilo, un sulfonamido, un sulfonilo, un heterociclilo, un aralquilo o un resto aromático o heteroaromático. Los expertos en la técnica entenderán que los restos sustituidos en la cadena hidrocarbonada pueden estar sustituidos a su vez, si procede. Por ejemplo, los sustituyentes de un alquilo sustituido pueden incluir formas sustituidas y sin sustituir de grupos amino, azido, imino, amido, fosforilo (incluyendo fosfonato y fosfinato), sulfonilo (incluyendo sulfato, sulfonamido, sulfamoilo y sulfonato) y sililo, así como éteres, alquiltios, carbonilos (incluyendo cetonas, aldehídos, carboxilatos y ésteres), -CF₃, -CN y similares. A continuación se describen alquilos sustituidos de ejemplo. Los cicloalquilos pueden estar sustituidos adicionalmente con alquilos, alquenilos, alcoxis, alquiltios, aminoalquilos, alquilos sustituidos con carbonilo, -CF₃, -CN y similares.

El término "C_{x-y}" cuando se usa junto con un resto químico, tal como, acilo, aciloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo o alcoxi tiene por objeto incluir grupos que contienen de x a y carbonos en la cadena. Por ejemplo, la expresión "alquilo C_{x-y}" se refiere a grupos hidrocarbonados saturados sustituidos o sin sustituir, incluyendo grupos alquilo de cadena lineal y alquilo de cadena ramificada que contienen de x a y carbonos en la cadena, incluyendo grupos haloalquilo tales como trifluorometilo y 2,2,2-trifluoroetilo, etc. Alquilo C₀ indica un hidrógeno donde el grupo está en una posición terminal, un enlace si es interno. Las expresiones "alquenilo 2-y" y "alquinilo C_{2-y}" se refieren a grupos alifáticos insaturados sustituidos o sin sustituir análogos en longitud y posible sustitución a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un doble enlace o triple enlace, respectivamente.

El término "alquilamino", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo amino sustituido con al menos un grupo alquilo.

El término "alquiltio", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo tiol sustituido con un grupo alquilo y puede representarse por la fórmula general alquilS- .

El término "alquinilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alifático que contiene al menos un triple enlace y pretende incluir tanto "alquinilos sin sustituir" como "alquinilos sustituidos", estos últimos se refieren a restos alquinilo que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos del grupo alquinilo. Dichos sustituyentes pueden aparecer en uno o más carbonos que están incluidos o no en uno o más triples enlaces. Por otra parte, dichos sustituyentes incluyen todos aquellos contemplados para grupos alquilo, como se ha analizado anteriormente, excepto cuando la estabilidad es prohibitiva. Por ejemplo, se contempla la sustitución de grupos alquinilo con uno o más grupos alquilo, carbociclilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo.

El término "amida", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo



en donde cada R^{11} representa independientemente un grupo hidrógeno o hidrocarbilo, o dos R^{11} se toman junto con el átomo de N al que están unidos y completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura de anillo.

Los términos "amina" y "amino" están reconocidos en la técnica y se refieren a las aminas tanto sin sustituir como sustituidas y a sales de las mismas, por ejemplo, un resto que puede representarse por



en donde cada R^{11} representa independientemente un grupo hidrógeno o uno hidrocarbilo, o dos R^{11} se toman junto con el átomo de N al que están unidos y completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura de anillo. El término "aminoalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo amino.

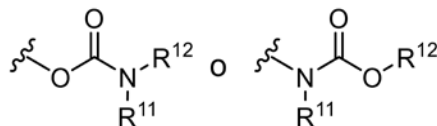
El término "aralquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo.

El término "arilo", como se usa en el presente documento, incluye grupos aromáticos de un solo anillo, sustituidos o sin sustituir, en los que cada átomo del anillo es carbono. Preferentemente, el anillo es un anillo de 5 a 7 miembros, más preferentemente un anillo de 6 miembros. El término "arilo" también incluye sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos en

donde al menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o heterociclicos. Los grupos arilo incluyen benceno, naftaleno, fenantreno, fenol, anilina y similares.

El término "carbamato" está reconocido en la técnica y se refiere a un grupo

5



en donde R^{11} y R^{12} representan independientemente hidrógeno o un grupo hidrocarbilo, tal como un grupo alquilo, o R^{11} y R^{12} tomados junto con el átomo o átomos intermedios completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura de anillo.

10

Los términos "carbociclo" y "carbocíclico", como se usan en el presente documento, se refieren a un anillo saturado o insaturado en el que cada átomo del anillo es carbono. El término carbociclo incluye tanto carbociclos aromáticos como carbociclos no aromáticos. Los carbociclos no aromáticos incluyen tanto anillos de cicloalcano, en los que todos los átomos de carbono están saturados, como anillos de cicloalqueno, que contienen al menos un doble enlace.

15

El término "carbociclo" incluye anillos monocíclicos de 5-7 miembros y bicíclicos de 8-12 miembros. Cada anillo de un carbociclo bicíclico puede seleccionarse de anillos saturados, insaturados y aromáticos. Carbociclo incluye moléculas bicíclicas en las que se comparten uno, dos o tres o más átomos entre los dos anillos. La expresión "carbociclo condensado" se refiere a un carbociclo bicíclico en el que cada uno de los anillos comparte dos átomos adyacentes con el otro anillo. Cada anillo de un carbociclo condensado puede seleccionarse de anillos saturados, insaturados y aromáticos. En una realización de ejemplo, un anillo aromático, por ejemplo, fenilo, puede condensarse con un anillo saturado o insaturado, por ejemplo, ciclohexano, ciclopentano o ciclohexeno. Se incluye cualquier combinación de anillos bicíclicos saturados, insaturados y aromáticos, según lo permita la valencia, en la definición de carbocíclico. Los "carbociclos" de ejemplo incluyen ciclopentano, ciclohexano, biciclo[2.2.1]heptano, 1,5-ciclooctadieno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, biciclo[4.2.0]oct-3-eno, naftaleno y adamantano. Los carbociclos condensados de ejemplo incluyen decalina, naftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, biciclo[4.2.0]octano, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indeno y biciclo[4.1.0]hept-3-eno. Los "carbociclos" pueden estar sustituidos en una o más posiciones capaces de llevar un átomo de hidrógeno.

20

25

30

Un grupo "cicloalquilo" es un hidrocarburo cíclico que está totalmente saturado. "Cicloalquilo" incluye anillos monocíclicos y bicíclicos. Normalmente, un grupo cicloalquilo monocíclico tiene de 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, más normalmente de 3 a 8 átomos de carbono a menos que se defina de otro modo. El segundo anillo de un cicloalquilo

35

bicíclico puede seleccionarse de anillos saturados, insaturados y aromáticos. Cicloalquilo incluye moléculas bicíclicas en las que se comparten uno, dos o tres o más átomos entre los dos anillos. La expresión "cicloalquilo condensado" se refiere a un cicloalquilo bicíclico en el que cada uno de los anillos comparte dos átomos adyacentes con el otro anillo. El segundo anillo de un cicloalquilo bicíclico condensado puede seleccionarse de anillos saturados, insaturados y aromáticos. Un grupo "cicloalquilenilo" es un hidrocarburo cíclico que contiene uno o más dobles enlaces.

El término "carbociclilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo carbociclo.

El término "carbonato" está reconocido en la técnica y se refiere a un grupo $-\text{OCO}_2\text{-R}^{10}$, en donde R^{10} representa un grupo hidrocarbilo.

El término "carboxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo representado por la fórmula $-\text{CO}_2\text{H}$.

El término "éster", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ en donde R^{10} representa un grupo hidrocarbilo.

El término "éter", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarbilo unido a través de un oxígeno a otro grupo hidrocarbilo. En consecuencia, un sustituyente éter de un grupo hidrocarbilo puede ser hidrocarbilo-O-. Los éteres pueden ser simétricos o asimétricos. Los ejemplos de éteres incluyen, pero sin limitación, heterociclo-O-heterociclo y aril-O-heterociclo. Los éteres incluyen grupos "alcoxialquilo", que pueden representarse por la fórmula general alquilo-O-alquilo.

Los términos "halo" y "halógeno", como se usan en el presente documento, significan halógeno e incluyen cloro, flúor, bromo y yodo.

Los términos "hetaralquilo" y "heteroalquilo", como se usan en el presente documento, se refieren a un grupo alquilo sustituido con un grupo hetarilo.

El término "heteroalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a una cadena saturada o insaturada de átomos de carbono y al menos un heteroátomo, en donde no hay dos heteroátomos adyacentes.

Los términos "heteroarilo" y "hetarilo" incluyen estructuras de anillo simples aromáticas sustituidas o sin sustituir, preferentemente anillos de 5 a 7 miembros, más preferentemente anillos de 5 a 6 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen al menos un heteroátomo, preferentemente de uno a cuatro heteroátomos, más preferentemente uno o dos heteroátomos. Los términos "heteroarilo" y "hetarilo" también incluyen sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos en donde al menos uno de los anillos es heteroaromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquilenilos, cicloalquilenilos, arilos, heteroarilos y/o

heterociclos. Los grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina, y similares.

El término "heteroátomo", como se usa en el presente documento, significa un átomo de cualquier elemento distinto de carbono o hidrógeno. Son heteroátomos preferidos nitrógeno, oxígeno y azufre.

Los términos "heterociclilo", "heterociclo" y "heterocíclico" se refieren a estructuras de anillo no aromáticas sustituidas o sin sustituir, preferentemente anillos de 3 a 10 miembros, más preferentemente anillos de 3 a 7 miembros, cuyas estructuras de anillos incluyen al menos un heteroátomo, preferentemente de uno a cuatro heteroátomos, más preferentemente uno o dos heteroátomos. Los términos "heterociclilo" y "heterocíclico" también incluyen sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos en donde al menos uno de los anillos es heterocíclico, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o heterociclos. Los grupos heterociclilo incluyen, por ejemplo, piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina, lactonas, lactamas y similares.

El término "heterociclilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heterociclo.

El término "hidrocarbilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo que se une a través de un átomo de carbono que no tiene un sustituyente =O o =S, y que normalmente tiene al menos un enlace carbono-hidrógeno y una cadena principal principalmente de carbono, pero puede incluir opcionalmente heteroátomos. Por tanto, grupos como metilo, etoxietilo, 2-piridilo y trifluorometilo se consideran hidrocarbilos para los fines de la presente solicitud, pero no lo son sustituyentes tales como acetilo (que tiene un sustituyente =O en el carbono de enlace) y etoxi (que está unido a través del oxígeno, no del carbono). Los grupos hidrocarbilo incluyen, pero sin limitación arilo, heteroarilo, carbociclo, heterociclilo, alquilo, alquenilo, alquinilo y combinaciones de los mismos.

El término "hidroxialquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo hidroxilo.

El término "inferior", cuando se usa junto con un resto químico, tal como acilo, aciloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo o alcoxi, tiene por objeto incluir grupos en los que hay diez o menos átomos no de hidrógeno en el sustituyente, preferentemente seis o menos. Un "alquilo inferior", por ejemplo, se refiere a un grupo alquilo que contiene diez o menos átomos de carbono, preferentemente seis o menos. En determinadas realizaciones, los sustituyentes acilo, aciloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo o alcoxi definidos en el presente documento son, respectivamente, acilo inferior, aciloxi inferior, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior o alcoxi inferior, ya sea que aparezcan solos o en combinación con otros sustituyentes, tal como en los citados

hidroxialquilo y aralquilo (en cuyo caso, por ejemplo, los átomos dentro del grupo arilo no se cuentan cuando se cuentan los átomos de carbono en el sustituyente alquilo).

Los términos "policiclilo", "policiclo" y "policíclico" se refieren a dos o más anillos (por ejemplo, cicloalquilos, cicloalquenos, cicloalquinos, arilos, heteroarilos y/o heterociclos) en los que dos o más átomos son comunes a dos anillos contiguos, por ejemplo, los anillos son "anillos condensados". Cada uno de los anillos del policiclo puede estar sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, cada anillo del policiclo contiene de 3 a 10 átomos en el anillo, preferentemente de 5 a 7.

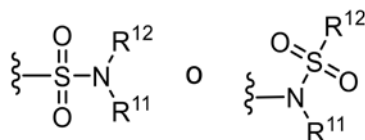
El término "sililo" se refiere a un resto de silicio con tres restos hidrocarbilo unidos al mismo.

El término "sustituido" se refiere a restos que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos de la cadena principal. Se entenderá que "sustitución" o "sustituido con" incluyen la condición implícita de que dicha sustitución está de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución da como resultado un compuesto estable, por ejemplo, que no experimenta espontáneamente una transformación tal como por reordenación, ciclación, eliminación, etc. Como se usa en el presente documento, se contempla que el término "sustituido" incluya todos los sustituyentes permitidos de compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permitidos incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y sin ramificar, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes permitidos pueden ser uno o más y el mismo o diferente para compuestos orgánicos apropiados. Para los fines de la presente invención, los heteroátomos tales como el nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualesquier sustituyentes permitidos de compuestos orgánicos descritos en el presente documento que satisfagan las valencias de los heteroátomos. Los sustituyentes pueden incluir cualesquier sustituyentes descritos en el presente documento, por ejemplo, un halógeno, un hidroxilo, un carbonilo (tal como un carboxilo, un alcóxicarbonilo, un formilo o un acilo), un tiocarbonilo (tal como un tioéster, un tioacetato o un tioformato), un alcoxi, un fosforilo, un fosfato, un fosfonato, un fosfinato, un amino, un amido, una amidina, una imina, un ciano, un nitro, un azido, un sulfhidrilo, un alquiltio, un sulfato, un sulfonato, un sulfamóilo, un sulfonamido, un sulfonilo, un heterociclilo, un aralquilo o un resto aromático o heteroaromático. Los expertos en la técnica entenderán que los sustituyentes pueden estar sustituidos a su vez, si procede. A menos que se indique específicamente como "sin sustituir", se entiende que las referencias a restos químicos en el presente documento incluyen variantes sustituidas. Por ejemplo, la referencia a un grupo o resto "arilo" incluye implícitamente tanto variantes sustituidas como sin sustituir.

El término "sulfato" está reconocido en la técnica y se refiere al grupo $-\text{OSO}_3\text{H}$, o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El término "sulfonamida" está reconocido en la técnica y se refiere al grupo representado por las fórmulas generales

5



10

en donde R^{11} y R^{12} representan independientemente hidrógeno o hidrocarbilo, tal como alquilo, o R^{11} y R^{12} tomados junto con el átomo o átomos intermedios completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura de anillo.

El término "sulfóxido" está reconocido en la técnica y se refiere al grupo $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^{10}$, en donde R^{10} representa un hidrocarbilo.

El término "sulfonato" está reconocido en la técnica y se refiere al grupo SO_3H , o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

El término "sulfona" está reconocido en la técnica y se refiere al grupo $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{10}$, en donde R^{10} representa un hidrocarbilo.

El término "tioalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo tiol.

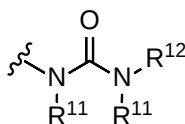
20

El término "tioéster", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^{10}$ o $-\text{SC}(\text{O})\text{R}^{10}$ en donde R^{10} representa un hidrocarbilo.

El término "tioéter", como se usa en el presente documento, es equivalente a un éter, en donde el oxígeno se reemplaza con un azufre.

El término "urea" está reconocido en la técnica y puede representarse por la fórmula general

25



30

en donde R^{11} y R^{12} representan independientemente hidrógeno o un hidrocarbilo, tal como alquilo, o cualquier aparición de R^{11} tomado junto con R^{12} y el átomo o átomos intermedios completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura de anillo.

35

La expresión "grupo protector" se refiere a un grupo de átomos que, cuando se une a un grupo funcional reactivo en una molécula, enmascara, reduce o impide la reactividad del grupo funcional. Normalmente, un grupo protector puede retirarse selectivamente según se desee durante el curso de una síntesis. Pueden encontrarse ejemplos de grupos protectores en Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3ª Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY y Harrison et al., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley

& Sons, NY. Los grupos protectores de nitrógeno representativos incluyen, pero sin limitación, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo ("CBZ"), terc-butoxicarbonilo ("Boc"), trimetilsililo ("TMS"), 2-trimetilsilil-etanosulfonilo ("TES"), tritilo y grupos tritilo sustituidos, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo ("Fmoc"), nitro-veratrilocarbonilo ("NVOC") y similares. Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, pero sin limitación, aquellos en los que el grupo hidroxilo está acilado (esterificado) o alquilado, tales como bencil y tritil éteres, así como alquil éteres, tetrahidropiranyl éteres, trialkylsilyl éteres (por ejemplo, grupos TMS o TIPS), glicol éteres, tales como derivados de etilenglicol y propilenglicol y alil éteres.

La presente invención incluye todos los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables como se describen en el presente documento en donde uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico que se encuentra por lo general en la naturaleza. En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención están enriquecidos en dichas sustancias marcadas isotópicamente (por ejemplo, compuestos en donde la distribución de isótopos en los compuestos en la composición difiere de una distribución natural o típica de isótopos).

Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tales como ^{36}Cl , flúor, tales como ^{18}F , yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tales como ^{32}P , y azufre, tales como ^{35}S .

Determinados compuestos marcados isotópicamente como en el presente documento se desvelan, por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en los estudios de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , son útiles para este fin en vista de su facilidad de incorporación y de los medios disponibles de detección.

La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir, ^2H , puede producir determinadas ventajas terapéuticas resultado de una estabilidad metabólica mayor, por ejemplo, una semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos y, por tanto, puede ser preferible en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de Tomografía por Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación de receptores por sustrato.

En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención pueden ser racémicos. En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención pueden estar enriquecidos en

un enantiómero. Por ejemplo, un compuesto de la invención puede tener más de aproximadamente el 30 % de ee, aproximadamente el 40 % de ee, aproximadamente el 50 % de ee, aproximadamente el 60 % de ee, aproximadamente el 70 % de ee, aproximadamente el 80 % de ee, aproximadamente el 90 % de ee o incluso aproximadamente el 95 % de ee o más.

5 En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención pueden tener más de un estereocentro. En determinadas realizaciones de este tipo, los compuestos de la invención pueden estar enriquecidos en uno o más diastereómeros. Por ejemplo, un compuesto de la invención puede tener más de aproximadamente el 30 % de ed, aproximadamente el 40 % de ed, aproximadamente el 50 % de ed, aproximadamente el 60 % de ed, aproximadamente el 70 % de ed, aproximadamente el 80 % de ed, aproximadamente el 90 % de ed o incluso aproximadamente el 95 % de ed o más.

En determinadas realizaciones, la preparación terapéutica puede enriquecerse para proporcionar predominantemente un enantiómero de un compuesto (por ejemplo, de Fórmula (I)). Una mezcla enantioméricamente enriquecida puede comprender, por ejemplo, al menos aproximadamente el 60 por ciento en moles de un enantiómero, o más preferentemente al menos aproximadamente el 75, aproximadamente el 90, aproximadamente el 95 o incluso aproximadamente el 99 por ciento en moles. En determinadas realizaciones, el compuesto enriquecido en un enantiómero está sustancialmente libre del otro enantiómero, en donde sustancialmente libre significa que la sustancia en cuestión constituye menos de aproximadamente el 10 %, o menos de aproximadamente el 5 %, o menos de aproximadamente el 4 %, o menos de aproximadamente el 3 %, o menos de aproximadamente el 2 %, o menos de aproximadamente el 1 % en comparación con la cantidad del otro enantiómero, por ejemplo, en la composición o mezcla de compuestos. Por ejemplo, si una composición o mezcla de compuestos contiene aproximadamente 98 gramos de un primer enantiómero y aproximadamente 2 gramos de un segundo enantiómero, se diría que contiene aproximadamente el 98 por ciento en moles del primer enantiómero y solo aproximadamente el 2 % del segundo enantiómero.

En determinadas realizaciones, la preparación terapéutica puede enriquecerse para proporcionar predominantemente un diastereómero de un compuesto (por ejemplo, de Fórmula (I)). Una mezcla diastereoméricamente enriquecida puede comprender, por ejemplo, al menos aproximadamente el 60 por ciento en moles de un diastereómero, o más preferentemente al menos aproximadamente el 75, aproximadamente el 90, aproximadamente el 95 o incluso aproximadamente el 99 por ciento en moles.

El término "sujeto" para el que se contempla la administración incluye, pero sin limitación, seres humanos (es decir, un hombre o una mujer de cualquier grupo de edad, por ejemplo, un sujeto pediátrico (por ejemplo, un bebé, un niño, un adolescente) o un sujeto adulto

(por ejemplo, un adulto joven, un adulto de mediana edad o un adulto mayor)) y/u otros primates (por ejemplo, macacos cangrejeros, macacos de la India); mamíferos, incluyendo mamíferos comercialmente relevantes tales como vacas, cerdos, caballos, ovejas, cabras, gatos y/o perros; y/o aves, incluyendo aves comercialmente relevantes tales como pollos, patos, gansos, codornices y/o pavos. Son sujetos preferidos los seres humanos.

Como se usa en el presente documento, una terapia que "previene" un trastorno o afección se refiere a un compuesto que, en una muestra estadística, reduce la aparición del trastorno o afección en la muestra tratada con respecto a una muestra de control no tratada, o retrasa la aparición o reduce la gravedad de uno o más síntomas del trastorno o afección con respecto a la muestra de control no tratada.

El término "tratar" incluye tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. La expresión tratamiento "profiláctico o terapéutico" está reconocido en la técnica e incluye la administración al sujeto de una o más de las composiciones desveladas. Si se administra antes de la manifestación clínica de la afección no deseada (por ejemplo, una enfermedad u otro estado no deseado del sujeto), entonces el tratamiento es profiláctico (es decir, protege al sujeto contra el desarrollo de la afección no deseada), mientras que si se administra después de la manifestación de la afección no deseada, el tratamiento es terapéutico, (es decir, pretende disminuir, mejorar o estabilizar la afección no deseada existente o los efectos secundarios de la misma).

El término "profármaco" pretende abarcar los compuestos que, en condiciones fisiológicas, se convierten en los agentes terapéuticamente activos de la presente invención (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I)). Un método común para fabricar un profármaco es incluir uno o más restos seleccionados que se hidrolizan en condiciones fisiológicas para revelar la molécula deseada. En otras realizaciones, el profármaco se convierte mediante una actividad enzimática del sujeto. Por ejemplo, los ésteres o carbonatos (por ejemplo, ésteres o carbonatos de alcoholes o ácidos carboxílicos) son profármacos preferidos de la presente invención. En determinadas realizaciones, algunos o todos los compuestos de Fórmula (I) en una formulación representada anteriormente pueden reemplazarse con el correspondiente profármaco adecuado, por ejemplo, en donde un hidroxilo en el compuesto parental se presenta como un éster o un carbonato o ácido carboxílico.

Una "cantidad eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad que es suficiente para conseguir un efecto biológico deseado. Una "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad que es suficiente para conseguir un efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz puede referirse a una cantidad que es suficiente para mejorar al menos un signo o síntoma del cáncer.

Una "respuesta" a un método de tratamiento puede incluir una reducción o una mejoría de los síntomas negativos, una disminución de la progresión de una enfermedad o de síntomas de la misma, un aumento de los síntomas beneficiosos o los resultados clínicos, una reducción de los efectos secundarios, una estabilización de la enfermedad, un remedio parcial o completo de la enfermedad, entre otros.

III. Métodos de uso

El gen de PCSK9 se identificó usando técnicas de cartografiado genético en el ADN de sujetos con hipercolesterolemia autosómica dominante (Abifadel, *et al. Nat. Genet.* 2003 34:154-6). La proteína codificada es una serina proteasa que se expresa principalmente en el hígado, el intestino, el riñón y el sistema nervioso. Sin desear quedar ligados a teoría particular alguna, los estudios sobre las mutaciones del gen indicaron que su supuesta función era la de reducir los receptores de LDL en la superficie celular, independientemente de su actividad catalítica. (Abifadel, *et al. Expert Opin. Ther. Pat.* 2010 20:1547-71). La unión de la PCSK9 a los receptores da como resultado su degradación lisosómica. Esta degradación potenciada da como resultado un aumento de la cantidad de lipoproteína de baja densidad LDL (LDL-c) circulante. La PCSK9 es regulada positivamente por estatinas, SREBP-1a y SREBP-2, el agonista de LXR y la insulina, pero es regulada negativamente por el colesterol de la dieta, el glucagón, el etinilestradiol, el ácido quenodesoxicólico y el receptor X farnesoide (FXR) activado por ácidos biliares (Maxwell, *et al. J. Lipid Res.* 2003 44:2109-19; Persson *et al. Endocrinology* 2009 150:1140-6; Langhi *et al. FEBS Lett.* 2008 582:949-55). Puesto que un nivel elevado de PCSK9 reduce la abundancia del receptor de LDL en la superficie celular, el aumento de las dosis de estatinas no logra conseguir resultados proporcionales de disminución del colesterol LDL. Por tanto, en el presente documento se desvelan métodos de tratamiento de un intervalo amplio de enfermedades y afecciones cardiovasculares que se benefician de la inhibición de la PCSK9, disminuyendo de este modo el LDL-c.

En determinadas realizaciones, el método de inhibición de la PCSK9 se produce en un sujeto que lo necesite, tratando de este modo una enfermedad o un trastorno mediados por la PCSK9.

Además, en el presente documento se desvelan métodos de tratamiento o prevención de una enfermedad o un trastorno mediados por la PCSK9 que comprenden administrar un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas realizaciones, en el presente documento se desvelan métodos de tratamiento de una enfermedad o un trastorno mediados por la PCSK9 que comprenden administrar un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas realizaciones, en el presente documento se desvelan métodos de prevención de una enfermedad o un trastorno mediados por la PCSK9 que comprenden administrar un compuesto

de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La prevención de eventos cardiovasculares a través de la inhibición de la PCSK9 se ha descrito, por ejemplo, en Robinson *et al.*, *Artherosclerosis* 2015 243:593-597.

Las enfermedades y afecciones cardiovasculares de ejemplo incluyen, pero sin limitación, dislipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, hipoalfalipoproteinemia, síndrome metabólico, complicaciones diabéticas, aterosclerosis, ictus, demencia vascular, enfermedad renal crónica, cardiopatía coronaria, arteriopatía coronaria, retinopatía, inflamación, trombosis, vasculopatía periférica o insuficiencia cardíaca congestiva.

En determinadas realizaciones, las enfermedades y afecciones cardiovasculares de ejemplo incluyen, pero sin limitación, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, dislipoproteinemia, aterosclerosis, esteatosis hepática, síndrome metabólico y arteriopatía coronaria. En determinadas realizaciones, la enfermedad es la hipercolesterolemia, tal como la hipercolesterolemia familiar o la hipercolesterolemia autosómica dominante. En determinadas realizaciones, la enfermedad es la hiperlipidemia. En determinadas realizaciones, la enfermedad es la arteriopatía coronaria.

En determinadas realizaciones, los métodos de tratamiento desvelados pueden reducir los niveles elevados de colesterol sérico circulante, tal como el colesterol LDL y el colesterol VLDL. Además, los métodos desvelados son útiles para reducir los triglicéridos séricos circulantes, la lipoproteína A sérica circulante, las LDL séricas circulantes y las lipoproteínas aterogénicas. En determinadas realizaciones, las enfermedades o afecciones tratadas con los compuestos y composiciones desvelados incluyen la aterosclerosis y la formación de placa aterosclerótica. Los sujetos que tienen una mutación de ganancia de función en el gen de la PCSK9 también se benefician con el tratamiento con los compuestos y composiciones desvelados que contrarrestan la mutación a través de su inhibición de la PCSK9.

La inhibición de la PCSK9 también ha demostrado un beneficio terapéutico en el tratamiento de la sepsis en un sujeto. El choque séptico es una complicación con frecuencia mortal de una infección microbiana grave (sepsis) que desencadena una respuesta inflamatoria sistémica descontrolada y el posterior fallo orgánico. La sepsis se origina con las paredes celulares microbianas que contienen restos lipídicos patógenos tales como el lipopolisacárido (LPS; bacterias gramnegativas). Los LPS son ligandos potentes de receptores inmunitarios innatos [receptores de tipo Toll (TLR)] de mamíferos y, por tanto, ocupan un lugar destacado en la respuesta inflamatoria séptica (choque séptico o sepsis). La PCSK9 reduce la captación de LPS por los receptores de LDL hepáticos, de manera que el LPS libre sobreestimula la respuesta inmunitaria del organismo al patógeno, conduciendo a la sepsis. La inhibición de la PCSK9 es beneficiosa para retener receptores de LDL hepáticos para efectuar el aclaramiento

de patógenos sistémicos y la desintoxicación en respuesta a la sepsis (Véase, por ejemplo, Walley *et al. Sci. Translat. Med.* 2014 6:1-10).

En el presente documento se desvelan métodos de tratamiento de la sepsis o el choque séptico que comprenden administrar un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas realizaciones, los métodos de tratamiento desvelados son útiles para aumentar la captación de LPS. Determinadas realizaciones proporcionan un método de reducción de la respuesta inflamatoria inducida por la sepsis o el choque séptico.

Tratamientos de combinación

Los compuestos y composiciones desvelados pueden administrarse conjuntamente con otros agentes terapéuticos, tales como otros agentes adecuados para el tratamiento de niveles elevados de LDL y triglicéridos. En determinadas realizaciones, la administración conjunta de uno o más agentes terapéuticos adicionales con un compuesto de la invención proporciona un efecto sinérgico. En determinadas realizaciones, la administración conjunta de uno o más agentes terapéuticos adicionales proporciona un efecto aditivo.

En algunas realizaciones, el método de tratamiento de una enfermedad o un trastorno mediados por la PCSK9 comprende administrar un inhibidor de la PCSK9 conjuntamente con uno o más agentes terapéuticos. En algunas realizaciones, el inhibidor de la PCSK9 es un compuesto de Fórmula (I). Otros agentes terapéuticos pueden incluir anticuerpos monoclonales tales como alirocumab, evolocumab, bococizumab, RG7652, LY3015014 y mAb316P. Anticuerpos de ejemplo adicionales incluyen aquellos descritos en los documentos WO/2015/140079, WO/2015/142668, WO/2015/123423, WO/2015/073494, WO/2015/054619, WO/2014/197752, WO/2014/194111, WO/2014/194168, WO/2014/028354, WO/2013/039969, WO/2013/016648, WO/2012/101251, WO/2012/101253, WO/2012/101252, WO/2014/209384, WO/2014/150983, WO/2014/144080, WO/2013/166448, WO/2012/154999, WO/2013/008185, WO/2015/200438, WO/2014/107739, WO/2013/188855, WO/2013/169886, WO/2013/148284, WO/2013/091103, WO/2013/039958, WO/2012/177741, WO/2012/168491, WO/2012/170607, WO/2012/109530, WO/2012/088313, WO/2012/054438, WO/2011/072263, WO/2011/053759, WO/2011/053783 y WO/2011/037791. Otros agentes terapéuticos que pueden usarse en combinación con los compuestos y composiciones desvelados incluyen alcaloides y flavonoides vegetales conocidos por su actividad de disminución del colesterol, tales como la berberina y la quercetina. En algunas realizaciones, pueden administrarse moléculas pequeñas que disminuyen el colesterol, tales como la ezetimiba y el policosanol, como agentes terapéuticos adicionales. En determinadas realizaciones, pueden administrarse polipéptidos tales como BMS-962476 y proteínas de dominio de armazón a base de fibronectina en combinación con compuestos y composiciones desvelados. Los compuestos de ejemplo adicionales incluyen aquellos descritos en los documentos WO/2014/150326, WO/2014/150395, WO/2014/139008,

WO/2014/140210, WO/2014/127316, WO/2014/005224, WO/2013/177536, WO/2011/152508, WO/2011/130354, WO/2011/006000 y WO/2015/077154.

En determinadas realizaciones, los agentes terapéuticos adicionales pueden ser estatinas, tales como atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, mevastatina, 5 pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina. En otras realizaciones, los compuestos desvelados pueden administrarse conjuntamente con una HMG-CoA reductasa.

Puede usarse cualquier inhibidor de la HMG-CoA reductasa en el aspecto de combinación de la presente invención. La conversión de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) en mevalonato es una etapa temprana y limitante de la velocidad en la vía de la 10 biosíntesis del colesterol. Esta etapa es catalizada por la enzima HMG-CoA reductasa. Las estatinas inhiben la catálisis de esta conversión por parte de la HMG-CoA reductasa.

La expresión inhibidor de la HMG-CoA reductasa se refiere a compuestos que inhiben la bioconversión de hidroximetilglutaril-coenzima A en ácido mevalónico catalizada por la enzima HMG-CoA reductasa. Los expertos en la técnica determinan fácilmente dicha inhibición 15 de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Meth. Enzymol. 1981; 71:455-509 y referencias citadas en el mismo). A continuación se describe y se hace referencia a una diversidad de estos compuestos, sin embargo, los expertos en la técnica conocerán otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa. La Pat. de los EE.UU. N.º 4,231,938 (cuya divulgación se incorpora por la presente como referencia) desvela determinados compuestos aislados 20 después del cultivo de un microorganismo que pertenece al género *Aspergillus*, tales como la lovastatina. Además, la Pat. de los EE.UU. N.º 4,444,784 (cuya divulgación se incorpora por la presente como referencia) desvela derivados sintéticos de los compuestos mencionados anteriormente, tales como la simvastatina. Además, la Pat. de los EE.UU. N.º 4,739,073 (cuya divulgación se incorpora por la presente como referencia) desvela determinados indoles 25 sustituidos, tales como la fluvastatina. Además, la Pat. de los EE.UU. N.º 4,346,227 (cuya divulgación se incorpora por la presente como referencia) desvela derivados de ML-236B, tales como la pravastatina. Además, el documento EP-491226A (cuya divulgación se incorpora por la presente como referencia) desvela determinados ácidos piridildihidroxiheptenoicos, tales como la cerivastatina. Además, la Pat. de los EE.UU. N.º 5,273,995 (cuya divulgación se 30 incorpora por la presente como referencia) desvela determinadas 6-[2-(pirrol-sustituido-1-il)alquil]piran-2-onas tales como la atorvastatina y cualquier forma farmacéuticamente aceptable de la misma (es decir, LIPITOR®). Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa adicionales incluyen la rosuvastatina y la pitavastatina.

La atorvastatina de calcio (es decir, la atorvastatina de hemicalcio), desvelada en la 35 Patente de los EE.UU. N.º 5,273,995, que se incorpora en el presente documento como referencia, se comercializa actualmente como Lipitor®.

Las estatinas también incluyen compuestos tales como la rosuvastatina desvelada en el documento U.S. RE37,314 E, la pitavastatina desvelada en los documentos EP 304063 BI y US 5,011,930, la simvastatina, desvelada en el documento U.S. 4,444,784, que se incorpora en el presente documento como referencia; la pravastatina, desvelada en el documento U.S. 4,346,227, que se incorpora en el presente documento como referencia; la cerivastatina, desvelada en el documento U.S. 5,502,199, que se incorpora en el presente documento como referencia; la mevastatina, desvelada en el documento U.S. 3,983,140, que se incorpora en el presente documento como referencia; la velostatina, desvelada en los documentos U.S. 4,448,784 y U.S. 4,450,171, que se incorporan en el presente documento como referencia; la fluvastatina, desvelada en el documento U.S. 4,739,073, que se incorpora en el presente documento como referencia; la compactina, desvelada en el documento U.S. 4,804,770, que se incorpora en el presente documento como referencia; la lovastatina, desvelada en el documento U.S. 4,231,938, que se incorpora en el presente documento como referencia; la dalvastatina, desvelada en la Publicación de Solicitud de Patente Europea N.º 738510 A2; la fluindostatina, desvelada en la Publicación de Solicitud de Patente Europea N.º 363934 AI; y la dihidrocompactina, desvelada en el documento U.S. 4,450,171, que se incorpora en el presente documento como referencia.

Puede usarse cualquier inhibidor de la HMG-CoA sintasa en el aspecto de combinación de la presente invención. La expresión inhibidor de la HMG-CoA sintasa se refiere a compuestos que inhiben la biosíntesis de la hidroximetilglutaril-coenzima A a partir de la acetil-coenzima A y la acetoacetil-coenzima A, catalizada por la enzima HMG-CoA sintasa. Los expertos en la técnica determinan fácilmente dicha inhibición de acuerdo con ensayos convencionales (Meth Enzymol. 1975; 35:155-160; Meth. Enzymol. 1985; 110:19-26 y referencias citadas en el mismo). A continuación se describe y se hace referencia a una diversidad de estos compuestos, sin embargo, los expertos en la técnica conocerán otros inhibidores de la HMG-CoA sintasa. La Pat. de los EE.UU. N.º 5,120,729 (cuya divulgación se incorpora por la presente como referencia) desvela determinados derivados de betalactama. La Pat. de los EE.UU. N.º 5,064,856 (cuya divulgación se incorpora por la presente como referencia) desvela determinados derivados de espiro-lactona preparados mediante el cultivo de un microorganismo (MF5253). La Pat. de los EE.UU. N.º 4,847,271 (cuya divulgación se incorpora por la presente como referencia) desvela determinados compuestos de oxetano tales como derivados del ácido 11-(3-hidroximetil-4-oxo-2-oxetail)-3,5,7-trimetil-2,4-undeca-dienoico.

Puede usarse cualquier compuesto que reduzca la expresión del gen de la HMG-CoA reductasa en el aspecto de combinación de la presente invención. Estos agentes pueden ser inhibidores de la transcripción de la HMG-CoA reductasa que bloquean la transcripción de ADN o inhibidores de la traducción que impiden o reducen la traducción del ARNm que codifica la

HMG-CoA reductasa en proteína. Dichos compuestos pueden afectar directamente a la transcripción o a la traducción, o pueden ser biotransformados en compuestos que tienen las actividades mencionadas anteriormente por una o más enzimas de la cascada de la biosíntesis del colesterol, o pueden conducir a la acumulación de un metabolito de isopreno que tiene las actividades mencionadas anteriormente. Dichos compuestos pueden provocar este efecto mediante la reducción de los niveles de SREBP (proteína de unión del elemento regulador del estero) mediante la inhibición de la actividad de la proteasa del sitio 1 (SI P) o mediante el agonismo del receptor de oxisterol o el antagonismo de SCAP. Los expertos en la técnica determinan fácilmente dicha regulación de acuerdo con ensayos convencionales (Meth. Enzymol. 1985; 110:9-19). A continuación se describen y se hace referencia a varios compuestos, sin embargo, los expertos en la técnica conocerán otros inhibidores de la expresión génica de la HMG-CoA reductasa. La Pat. de los EE.UU. N.º 5,041,432 (cuya divulgación se incorpora por la presente como referencia) desvela determinados derivados 15-sustituídos de lanosterol.

Otros esteroides oxigenados que suprimen la síntesis de la HMG-CoA reductasa son analizados por E.I. Mercer (Prog.Lip. Res. 1993;32:357-416).

Puede servir cualquier compuesto que tenga actividad como inhibidor de la CETP como segundo compuesto en el aspecto de terapia de combinación de la presente invención. La expresión inhibidor de la CETP se refiere a compuestos que inhiben el transporte mediado por la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo (CETP) de diversos ésteres de colesterilo y triglicéridos de las HDL a las LDL y VLDL. Los expertos en la técnica determinan fácilmente dicha actividad de inhibición de la CETP de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, la Pat. de los EE.UU. N.º 6,140,343). Los expertos en la técnica conocerán una diversidad de inhibidores de la CETP, por ejemplo, aquellos desvelados en la Patente de los EE.UU. de cesión común número 6,140,343 y la Patente de los EE.UU. de cesión común número 6,197,786. También se describen inhibidores de la CETP en la Patente de los EE.UU. Número 6,723,752, que incluye una serie de inhibidores de la CETP incluyendo (2R)-3-[[3-(4-Cloro-3-etil-fenoxi)-fenil]-[[3-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil]-metil]-amino]-1,1,1- trifluoro-2-propanol. Por otra parte, los inhibidores de la CETP incluidos en el presente documento también se describen en la Solicitud de Patente de los EE.UU. Número 10/807838, presentada el 23 de marzo de 2004. La Patente de los EE.UU. Número 5,512,548 desvela determinados derivados de polipéptidos que tienen actividad como inhibidores de la CETP, mientras que se desvelan determinados derivados de rosenonolactona inhibidores de la CETP y análogos que contienen fosfato del éster de colesterilo en J. Antibiot, 49(8) 815-816 (1996) y Bioorg. Med. Chem. Lett.; 6:1951-1954 (1996), respectivamente.

Puede usarse cualquier modulador del PPAR en el aspecto de combinación de la presente invención. El término modulador del PPAR se refiere a compuestos que modulan la actividad del receptor activador del proliferador de peroxisomas (PPAR) en mamíferos, particularmente seres humanos. Los expertos en la técnica determinan fácilmente dicha modulación de acuerdo con ensayos convencionales conocidos en la bibliografía. Se cree que dichos compuestos, mediante la modulación del receptor PPAR, regulan la transcripción de genes clave implicados en el metabolismo de los lípidos y la glucosa, tales como aquellos en la oxidación de ácidos grasos y también aquellos implicados en el ensamblaje de lipoproteínas de alta densidad (HDL) (por ejemplo, la transcripción del gen de la apolipoproteína AI), reduciendo en consecuencia la grasa corporal total y aumentando el colesterol HDL. En virtud de su actividad, estos compuestos también reducen los niveles plasmáticos de triglicéridos, colesterol VLDL, colesterol LDL y sus componentes asociados, tales como la apolipoproteína B, en mamíferos, particularmente seres humanos, así como aumentan el colesterol HDL y la apolipoproteína AI. Por tanto, estos compuestos son útiles para el tratamiento y la corrección de las diversas dislipidemias que se ha observado que se asocian al desarrollo y la incidencia de la aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares, incluyendo la hipoalfalipoproteinemia y la hipertrigliceridemia. A continuación se describe y se hace referencia a una diversidad de estos compuestos, sin embargo, los expertos en la técnica conocerán otros. Las Publicaciones Internacionales N.º WO 02/064549 y 02/064130 y la Solicitud de Patente de los EE.UU. 10/720942, presentada el 24 de noviembre de 2003, y la Solicitud de Patente de los EE.UU. 60/552114, presentada el 10 de marzo de 2004 (cuyas divulgaciones se incorporan por la presente como referencia) desvelan determinados compuestos que son activadores del PPARa.

Puede usarse cualquier otro modulador del PPAR en el aspecto de combinación de la presente invención. En particular, los moduladores del PPAR α y/o PPAR γ pueden ser útiles en combinación con compuestos de la presente invención. Un inhibidor del PPAR de ejemplo se describe en el documento US2003/0225158 como ácido {5-metoxi-2-metil-4-[4-(4-trifluorometil-benciloxi)-bencilsulfanil]-fenoxi}-acético.

Puede usarse cualquier inhibidor de la secreción de MTP/Apo B (proteína de transferencia de triglicéridos microsómica y/o apolipoproteína B) en el aspecto de combinación de la presente invención. La expresión inhibidor de la secreción de MTP/Apo B se refiere a compuestos que inhiben la secreción de triglicéridos, ésteres de colesterol y fosfolípidos. Los expertos en la técnica determinan fácilmente dicha inhibición de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Wetterau, J. R. 1992; Science 258:999). Los expertos en la técnica conocerán una diversidad de inhibidores de la secreción de MTP/Apo B, incluyendo la implitapida (Bayer) y compuestos adicionales tales como los desvelados en los documentos WO 96/40640 y WO 98/23593 (dos publicaciones de ejemplo).

Puede usarse cualquier inhibidor de la escualeno sintetasa en el aspecto de combinación de la presente invención. La expresión inhibidor de la escualeno sintetasa se refiere a compuestos que inhiben la condensación de 2 moléculas de farnesilpirofosfato para formar escualeno, catalizada por la enzima escualeno sintetasa. Los expertos en la técnica determinan fácilmente dicha inhibición de acuerdo con ensayos convencionales (Meth. Enzymol. 1969; 15: 393-454 y Meth. Enzymol. 1985; 110:359-373 y referencias contenidas en los mismos). A continuación se describe y se hace referencia a una diversidad de estos compuestos, sin embargo, los expertos en la técnica conocerán otros inhibidores de la escualeno sintetasa. La Pat. de los EE.UU. N.º 5,026,554 (cuya divulgación se incorpora como referencia) desvela productos de fermentación del microorganismo MF5465 (ATCC 74011) incluyendo el ácido zaragóxico. Se ha recopilado un sumario de otros inhibidores de la escualeno sintetasa patentados (Curr. Op. Then Patents (1993) 861-4).

Puede usarse cualquier inhibidor de la escualeno epoxidasa en el aspecto de combinación de la presente invención. La expresión inhibidor de la escualeno epoxidasa se refiere a compuestos que inhiben la bioconversión de escualeno y oxígeno molecular en escualeno-2,3-epóxido, catalizada por la enzima escualeno epoxidasa. Los expertos en la técnica determinan fácilmente dicha inhibición de acuerdo con ensayos convencionales (Biochim. Biophys. Acta 1984; 794:466-471). A continuación se describe y se hace referencia a una diversidad de estos compuestos, sin embargo, los expertos en la técnica conocerán otros inhibidores de la escualeno epoxidasa. Las Pat. de los EE.UU. N.º 5,011,859 y 5,064,864 (cuyas divulgaciones se incorporan como referencia) desvelan determinados análogos fluorados de escualeno. La Publicación EP 395,768 A (cuya divulgación se incorpora por la presente como referencia) desvela determinados derivados de alilamina sustituida. La Publicación PCT WO 9312069 A (cuya divulgación se incorpora por la presente como referencia) desvela determinados derivados de aminoalcohol. La Pat. de los EE.UU. N.º 5,051,534 (cuya divulgación se incorpora por la presente como referencia) desvela determinados derivados de ciclopropiloxiesqualeno.

Puede usarse cualquier inhibidor de la escualeno ciclasa como segundo componente en el aspecto de combinación de la presente invención. La expresión inhibidor de la escualeno ciclasa se refiere a compuestos que inhiben la bioconversión de escualeno-2,3-epóxido en lanosterol, catalizada por la enzima escualeno ciclasa. Los expertos en la técnica determinan fácilmente dicha inhibición de acuerdo con ensayos convencionales (FEBS Lett. 1989; 244:347-350). Además, los compuestos descritos y a los que se hace referencia a continuación son inhibidores de la escualeno ciclasa, sin embargo los expertos en la técnica también conocerán otros inhibidores de la escualeno ciclasa. La Publicación Pd W09410150 (cuya divulgación se incorpora por la presente como referencia) desvela determinados derivados de 1,2,3,5,6,7,8,8a-

octahidro-5,5,8(beta)-trimetil-6- isoquinolinamina, tales como N-trifluoroacetil-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidro-2- alil-5,5,8(beta)-trimetil-6(beta)-isoquinolinamina. La Publicación de patente francesa 2697250 (cuya divulgación se incorpora por la presente como referencia) desvela determinados derivados de beta, beta-dimetil-4-piperidina etanol tales como 1-(1,5,9-trimetildecil)-beta,beta-dimetil-4-piperidinetanol.

Puede usarse cualquier inhibidor combinado de la escualeno epoxidasa/escualeno ciclasa como segundo componente en el aspecto de combinación de la presente invención. La expresión inhibidor combinado de la escualeno epoxidasa/escualeno ciclasa se refiere a los compuestos que inhiben la bioconversión de escualeno en lanosterol a través de un intermedio de escualeno-2,3-epóxido. En algunos ensayos no es posible distinguir entre los inhibidores de la escualeno epoxidasa y los inhibidores de la escualeno ciclasa; sin embargo, los expertos en la técnica reconocen estos ensayos. Por tanto, los expertos en la técnica determinan fácilmente la inhibición por los inhibidores combinados de escualeno epoxidasa/escualeno ciclasa de acuerdo con los ensayos convencionales mencionados anteriormente para los inhibidores de escualeno ciclasa o escualeno epoxidasa. A continuación se describe y se hace referencia a una diversidad de estos compuestos, sin embargo, los expertos en la técnica conocerán otros inhibidores de la escualeno epoxidasa/escualeno ciclasa. Las Pat. de los EE.UU. N.º 5,084,461 y 5,278,171 (cuyas divulgaciones se incorporan como referencia) desvelan determinados derivados de azadecalina. La publicación EP 468,434 (cuya divulgación se incorpora como referencia) desvela determinados derivados de piperidil éter y tio-éter tales como 2-(1-piperidil)isopentil sulfóxido y sulfuro de 2-(1-piperidil)etilo. La Publicación PCT WO 9401404 (cuya divulgación se incorpora por la presente como referencia) desvela determinadas acil-piperidinas tales como 1-(1-oxopentil-5-feniltio)-4-(2- hidroxil-1 -metil)-etil)piperidina. La Pat. de los EE.UU. N.º 5,102,915 (cuya divulgación se incorpora por la presente como referencia) desvela determinados derivados de ciclopropiloxiescualeno.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en combinación con compuestos de origen natural que actúan disminuyendo los niveles plasmáticos de colesterol. Estos de origen natural se denominan habitualmente nutracéuticos e incluyen, por ejemplo, el extracto de ajo y la niacina. Existe una forma de liberación lenta de niacina conocida como Niaspan. La niacina también puede combinarse con otros agentes terapéuticos tales como la lovastatina u otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa. Esta terapia de combinación con lovastatina se conoce como ADVICOR™ (Kos Pharmaceuticals Inc.).

Puede usarse cualquier inhibidor de la absorción de colesterol como un compuesto adicional en el aspecto de combinación de la presente invención. La expresión inhibición de la absorción de colesterol se refiere a la capacidad de un compuesto para impedir que el colesterol contenido en la luz del intestino entre en las células intestinales y/o pase desde el interior de las

células intestinales al sistema linfático y/o al torrente sanguíneo. Los expertos en la técnica determinan fácilmente dicha actividad de inhibición de absorción de colesterol de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, J. Lipid Res. (1993) 34: 377-395). Los expertos en la técnica conocen inhibidores de la absorción de colesterol y se describen, por ejemplo, en el

5 documento PCT WO 94/00480. Un ejemplo de un inhibidor de la absorción de colesterol es ZETIA TM (ezetimiba) (Schering- Plough/Merck).

Puede usarse cualquier inhibidor de la ACAT en el aspecto de terapia de combinación de la presente invención. La expresión inhibidor de la ACAT se refiere a los compuestos que inhiben la esterificación intracelular del colesterol alimentario por la enzima acil CoA:colesterol

10 acil transferasa. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente dicha inhibición de acuerdo con ensayos convencionales, tales como el método de Heider et al. descrito en Journal of Lipid Research, 24:1127 (1983). Los expertos en la técnica conocen una diversidad de estos compuestos, por ejemplo, la Patente de los EE.UU. N.º 5,510,379 desvela determinados carboxisulfonatos, mientras que los documentos WO 96/26948 y WO 96/10559 desvelan ambos

15 derivados de urea que tienen actividad inhibidora de la ACAT. Los ejemplos de inhibidores de la ACAT incluyen compuestos tales como Avasimiba (Pfizer), CS-505 (Sankyo) y Eflucimiba (Eli Lilly y Pierre Fabre).

Puede usarse un inhibidor de la lipasa en el aspecto de terapia de combinación de la presente invención. Un inhibidor de la lipasa es un compuesto que inhibe la escisión metabólica

20 de los triglicéridos alimentarios o de los fosfolípidos plasmáticos en ácidos grasos libres y los correspondientes glicéridos (por ejemplo, EL, HL, etc.). En condiciones fisiológicas normales, la lipólisis se produce a través de un proceso de dos etapas que implica la acilación de un resto serina activado de la enzima lipasa. Esto conduce a la producción de un intermedio de hemiacetal de ácido graso-lipasa, que después se escinde para liberar un diglicérido. Después

25 de una desacilación adicional, el intermediario de lipasa-ácido graso se escinde, dando como resultado la lipasa libre, un glicérido y un ácido graso. En el intestino, los ácidos grasos libres y los monoglicéridos resultantes se incorporan en micelas de ácidos biliares-fosfolípidos, que posteriormente se absorben al nivel del borde en cepillo del intestino delgado. Las micelas en última instancia entran en la circulación periférica en forma de quilomicrones. Los expertos en

30 la técnica pueden determinar fácilmente dicha actividad de inhibición de la lipasa de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Methods Enzymol. 286: 190-231).

La lipasa pancreática media en la escisión metabólica de ácidos grasos de triglicéridos en las posiciones de los carbonos 1 y 3. El sitio principal del metabolismo de las grasas ingeridas es el duodeno y el yeyuno proximal por la lipasa pancreática, que por lo general se secreta en

35 cantidades muy superiores a las necesarias para la descomposición de las grasas en la parte superior del intestino delgado. Debido a que la lipasa pancreática es la principal enzima

necesaria para la absorción de triglicéridos de la dieta, los inhibidores tienen utilidad en el tratamiento de la obesidad y otras afecciones relacionadas. Los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente dicha actividad de inhibición de la lipasa pancreática de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, *Methods Enzymol.* 286: 190-231).

5 La lipasa gástrica es una lipasa inmunitariamente distinta que es responsable de aproximadamente el 10 al 40 % de la digestión de las grasas alimentarias. La lipasa gástrica se secreta en respuesta a la estimulación mecánica, la ingestión de alimentos, la presencia de una comida grasa o por agentes simpáticos. La lipólisis gástrica de las grasas ingeridas tiene importancia fisiológica en el suministro de los ácidos grasos necesarios para desencadenar la actividad de la lipasa pancreática en el intestino y también tiene importancia para la absorción de grasas en una diversidad de condiciones fisiológicas y patológicas asociadas a la insuficiencia pancreática. Véase, por ejemplo, C.K. Abrams, *et al.*, *Gastroenterology*, 92,125 (1987). Los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente dicha actividad de inhibición de la lipasa gástrica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, *Methods Enzymol.* 286: 190-231).

15 Un experto en la técnica conoce una diversidad de inhibidores de la lipasa gástrica y/o pancreática. Se seleccionan inhibidores de la lipasa preferidos de lipstatina, tetrahidrolipstatina (orlistat), valilactona, esterastina, ebelactona A y ebelactona B. Se prefiere especialmente el compuesto tetrahidrolipstatina. El inhibidor de la lipasa, N-3-trifluorometilfenil-N'-3-cloro-4'-trifluorometilfenilurea, y los diversos derivados de urea relacionados con el mismo, se desvelan en la Patente de los EE.UU. N.º 4,405,644. El inhibidor de la lipasa, esteracina, se desvela en las Patentes de los EE.UU. N.º 4,189,438 y 4,242,453. El inhibidor de la lipasa, ciclo-0,0'-[(1,6-hexanodiol)-bis-(iminocarbonil)]dioxima, y las diversas bis(iminocarbonil)dioximas relacionadas con el mismo pueden prepararse como se describe en Petersen *et al.*, *Liebigs Annalen*, 562, 205-229 (1949).

25 A continuación se describe una diversidad de inhibidores de la lipasa pancreática. Los inhibidores de la lipasa pancreática lipstatina, lactona del ácido (2S, 3S, 5S, 7Z, 10Z)-5-[(S)-2-formamido-4-metil-valeriloxi]-2-hexil-3-hidroxi-7,10-hexadecanoico, y tetrahidrolipstatina (orlistat), lactona del ácido (2S, 3S, 5S)-5-[(S)-2-formamido-4-metil-valeriloxi]-2-hexil-3-hidroxi-hexadecanoico 1,3, y los derivados de N-formil-leucina sustituidos diversamente y estereoisómeros de los mismos, se desvelan en la Patente de los EE.UU. N.º 4,598,089. Por ejemplo, se prepara tetrahidrolipstatina como se describe en, por ejemplo, las Patentes de los EE.UU. N.º 5,274,143; 5,420,305; 5,540,917; y 5,643,874. El inhibidor de la lipasa pancreática, FL-386, 1-[4-(2-metilpropil)ciclohexil]-2-[(fenilsulfonil)oxi]-etanona, y los derivados de sulfonato sustituidos diversamente relacionados con el mismo, se desvelan en la Patente de los EE.UU. N.º 4,452,813. El inhibidor de la lipasa pancreática, WAY-121898, 4-fenoxifenil-4-metilpiperidin-

1-il-carboxilato, y los diversos ésteres de carbamato y sales farmacéuticamente aceptables relacionados con el mismo, se desvelan en las Patentes de los EE.UU. N.º 5,512,565; 5,391,571 y 5,602,151. El inhibidor de la lipasa pancreática, valilactona, y un proceso para la preparación del mismo mediante el cultivo microbiano de la cepa de *Actinomyces* MG147-CF2, se desvelan en Kitahara, *et al.*, J. Antibiotics, 40 (11), 1647-1650 (1987). Los inhibidores de la lipasa pancreática, ebelactona A y ebelactona B, y un proceso para la preparación de los mismos mediante el cultivo microbiano de la cepa de *Actinomyces* MG7-G1, se desvelan en Umezawa, *et al.*, J. Antibiotics, 33, 1594-1596 (1980). El uso de las ebelactonas A y B en la supresión de la formación de monoglicéridos se desvela en el documento japonés Kokai 08-143457, publicado el 4 de junio de 1996.

Otros compuestos que se comercializan para la hiperlipidemia, incluyendo la hipercolesterolemia, y que pretenden ayudar a prevenir o tratar la aterosclerosis incluyen los secuestradores de ácidos biliares, tales como Welchol®, Colestid®, LoCholest® y Questran®; y los derivados del ácido fibríco, tales como Atromid®, Lopid® y Tricor®.

Dada la asociación entre la diabetes y la aterosclerosis (por ejemplo, el síndrome metabólico), los compuestos de fórmula I pueden administrarse con compuestos antidiabéticos. La diabetes puede tratarse administrando a un paciente que tiene diabetes (especialmente de tipo II), resistencia a la insulina, intolerancia alterada a la glucosa, síndrome metabólico o similares, o cualquiera de las complicaciones diabéticas tales como neuropatía, nefropatía, retinopatía o cataratas, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención en combinación con otros agentes (por ejemplo, insulina) que pueden usarse para tratar la diabetes. Esto incluye las clases de agentes antidiabéticos (y agentes específicos) descritas en el presente documento.

Puede usarse cualquier inhibidor de la glicógeno fosforilasa como segundo agente en combinación con un compuesto de la presente invención. La expresión inhibidor de la glucógeno fosforilasa se refiere a compuestos que inhiben la bioconversión de glucógeno en glucosa-1-fosfato que es catalizada por la enzima glucógeno fosforilasa. Los expertos en la técnica determinan fácilmente dicha actividad de inhibición de la glicógeno fosforilasa de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, J. Med. Chem. 41 (1998) 2934-2938). Los expertos en la técnica conocen una diversidad de inhibidores de la glicógeno fosforilasa, incluyendo aquellos descritos en los documentos WO 96/39384 y WO 96/39385.

Puede usarse cualquier inhibidor de la aldosa reductasa en combinación con un compuesto de la presente invención. La expresión inhibidor de la aldosa reductasa se refiere a compuestos que inhiben la bioconversión de glucosa en sorbitol, que es catalizada por la enzima aldosa reductasa. Los expertos en la técnica determinan fácilmente la inhibición de la aldosa reductasa de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, J. Malone, Diabetes, 29:861-864 (1980).

"Red Cell Sorbitol, an Indicator of Diabetic Control"). Los expertos en la técnica conocen una diversidad de inhibidores de la aldosa reductasa, tales como aquellos descritos en la Patente de los EE.UU. N.º 6,579,879, que incluye 6-(5-cloro-3-metil-benzofuran-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona.

5 Puede usarse cualquier inhibidor de la sorbitol deshidrogenasa en combinación con un compuesto de la presente invención. La expresión inhibidor de la sorbitol deshidrogenasa se refiere a compuestos que inhiben la bioconversión de sorbitol en fructosa que es catalizada por la enzima sorbitol deshidrogenasa. Los expertos en la técnica determinan fácilmente dicha actividad inhibidora de la sorbitol deshidrogenasa de acuerdo con ensayos convencionales (por
10 ejemplo, *Analyt. Biochem* (2000) 280: 329-331). Se conoce una diversidad de inhibidores de la sorbitol deshidrogenasa, por ejemplo, las Patentes de los EE.UU. N.º 5,728,704 y 5,866,578 desvelan compuestos y un método para tratar o prevenir complicaciones diabéticas mediante la inhibición de la enzima sorbitol deshidrogenasa.

 Puede usarse cualquier inhibidor de la glucosidasa en combinación con un compuesto
15 de la presente invención. Un inhibidor de la glucosidasa inhibe la hidrólisis enzimática de hidratos de carbono complejos por las glucosidasas, por ejemplo, la amilasa o la maltasa, en azúcares simples biodisponibles, por ejemplo, glucosa. La acción metabólica rápida de las glucosidasas, particularmente después de la ingesta de niveles elevados de hidratos de carbono, da como resultado un estado de hiperglucemia alimentaria que, en los sujetos
20 adiposos o diabéticos, conduce a la secreción potenciada de insulina, a la síntesis de grasas aumentada y a una reducción de la degradación de grasas. Después de dichas hiperglucemias, es frecuente que se produzca una hipoglucemia, debido a los niveles aumentados de insulina presentes. Adicionalmente, se sabe que el quimo que permanece en el estómago promueve la producción de jugo gástrico, que inicia o favorece el desarrollo de gastritis o úlceras duodenales.
25 En consecuencia, se sabe que los inhibidores de la glucosidasa tienen utilidad para acelerar el paso de los hidratos de carbono a través del estómago e inhibir la absorción de la glucosa del intestino. Además, la conversión de hidratos de carbono en lípidos del tejido graso y la posterior incorporación de grasa alimentaria en depósitos de tejido graso se reduce o se retrasa en consecuencia, con el beneficio concomitante de reducir o prevenir las anomalías perjudiciales
30 resultantes. Los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente dicha actividad de inhibición de la glucosidasa de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, *Biochemistry* (1969) 8: 4214).

 Un inhibidor de la glucosidasa generalmente preferido incluye un inhibidor de la amilasa. Un inhibidor de la amilasa es un inhibidor de la glucosidasa que inhibe la degradación enzimática
35 del almidón o del glucógeno en maltosa. Los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente dicha actividad de inhibición de la amilasa de acuerdo con ensayos convencionales

(por ejemplo, *Methods Enzymol.* (1955) 1: 149). La inhibición de dicha degradación enzimática es beneficiosa para reducir las cantidades de azúcares biodisponibles, incluyendo la glucosa y la maltosa, y las afecciones perjudiciales concomitantes resultado de las mismas.

Un experto en la técnica conoce una diversidad de inhibidores de la glucosidasa y se proporcionan ejemplos a continuación. Se seleccionan inhibidores de la glucosidasa preferidos de acarbosa, adiposina, voglibosa, miglitol, emiglitato, camiglibosa, tendamistato, la trestatina, pradimicina-Q y salbostatina. El inhibidor de la glucosidasa, acarbosa, y los diversos derivados de aminoazúcar relacionados con el mismo se desvelan en las Patentes de los EE.UU. N.º 4,062,950 y 4,174,439, respectivamente. El inhibidor de la glucosidasa, adiposina, se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 4,254,256. El inhibidor de la glucosidasa, voglibosa, 3,4-didesoxi-4-[[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]amino]-2-C-(hidroximetil)-D-epi-inositol, y los diversos pseudo-aminoazúcares N-sustituídos relacionados con el mismo, se desvelan en la Patente de los EE.UU. N.º 4,701,559. El inhibidor de la glucosidasa miglitol, (2R,3R,4R,5S)-1-(2-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidinatriol, y las diversas 3,4,5-trihidroxipiperidinas relacionadas con el mismo, se desvelan en la Patente de los EE.UU. N.º 4,639,436. El inhibidor de la glucosidasa emiglitato, p-[2-[(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-trihidroxi-2-(hidroximetil)piperidino]etoxi]-benzoato de etilo, los diversos derivados relacionados con el mismo y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del mismo, se desvelan en la Patente de los EE.UU. N.º 5,192,772. El inhibidor de la glucosidasa MDL-25637, 2,6-didesoxi-7-O-[3-D-glucopiranosil-2,6-imino-D-glicero-L-glucó-heptitol, los diversos homodisacáridos relacionados con el mismo y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del mismo, se desvelan en la Patente de los EE.UU. N.º 4,634,765. El inhibidor de la glucosidasa camiglibosa, sesquihidrato de 6-desoxi-6-[(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-trihidroxi-2-(hidroximetil)piperidino]-α-D-glucopiranosido de metilo, los derivados de desoxi-nojirimicina relacionados con el mismo, las diversas sales farmacéuticamente aceptables del mismo y métodos de síntesis para la preparación del mismo, se desvelan en las Patentes de los EE.UU. N.º 5,157,116 y 5,504,078. El inhibidor de la glicosidasa salbostatina y los diversos pseudosacáridos relacionados con el mismo se desvelan en la Patente de los EE.UU. N.º 5,091,524.

Un experto en la técnica conoce una diversidad de inhibidores de la amilasa. El inhibidor de la amilasa, tendamistat, y los diversos péptidos cíclicos relacionados con el mismo, se desvelan en la Patente de los EE.UU. N.º 4,451,455. El inhibidor de la amilasa AI-3688 y los diversos polipéptidos cíclicos relacionados con el mismo se desvelan en la Patente de los EE.UU. N.º 4,623,714. El inhibidor de amilasa trestatina, que consiste en una mezcla de trestatin A, trestatina B y trestatina C y los diversos aminoazúcares que contienen trehalosa relacionados con el mismo se desvelan en la Patente de los EE.UU. N.º 4,273,765.

Los compuestos antidiabéticos adicionales, que pueden usarse como segundo agente en combinación con un compuesto de la presente invención, incluyen, por ejemplo, los siguientes: biguanidas (por ejemplo, metformina), secretagogos de insulina (por ejemplo, sulfonilureas y glinidas), glitazonas, agonistas de PPARy no de tipo glitazona, agonistas de PPARp, inhibidores de DPP-IV, inhibidores de PDE5, inhibidores de GSK-3, antagonistas del glucagón, inhibidores de f-1,6-BPasa (Metabasis/Sankyo), GLP-1/análogos (AC 2993, también conocido como exendina-4), insulina e insulinoiméticos (productos naturales de Merck). Otros ejemplos incluirían los inhibidores de la PKC-P y los descomponedores de AGE.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse en combinación con agentes cardiovasculares tales como los antihipertensivos. Puede usarse cualquier agente antihipertensivo como segundo agente en dichas combinaciones y se proporcionan ejemplos en el presente documento. Los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente dicha actividad antihipertensiva de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, mediciones de presión sanguínea).

Se desvelan el amlodipino y compuestos de dihidropiridina relacionados en la Patente de los EE.UU. N.º 4,572,909, que se incorpora en el presente documento como referencia, como potentes agentes antiisquémicos y antihipertensivos. La Patente de los EE.UU. N.º 4,879,303, que se incorpora en el presente documento como referencia, desvela la sal bencenosulfonato de amlodipino (también denominada besilato de amlodipino). El amlodipino y el besilato de amlodipino son bloqueantes de los canales de calcio potentes y de larga duración. Como tales, el amlodipino, el besilato de amlodipino, el maleato de amlodipino y otras sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de amlodipino tienen utilidad como agentes antihipertensivos y como agentes antiisquémicos. El besilato de amlodipino se comercializa actualmente como Norvasc®.

Los bloqueantes de los canales de calcio que pertenecen al alcance de la presente invención incluyen, pero sin limitación: bepridilo, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,962,238 o la Reexpedición de los EE.UU. N.º 30,577; clentiazem, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 4,567,175; diltiazem, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,562, fendilina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,262,977; galopamilo, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,261,859; mibefradilo, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 4,808,605; prenilamina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,152,173; semotiadilo, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 4,786,635; terodilina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º

3,371,014; verapamilo, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,261,859; aranipino, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º

4,572,909; barnidipino, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU.

5 N.º 4,220,649; benidipino, que puede prepararse como se desvela en la Publicación de Solicitud de Patente Europea N.º 106,275; cilnidipino, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 4,672,068; efonidipino, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 4,885,284; elgodipino, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 4,952,592; felodipino, que puede prepararse como se desvela en la
10 Patente de los EE.UU. N.º 4,264,611; isradipino, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 4,466,972; lacidipino, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º

4,801,599; lercanidipino, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU.

N.º 4,705,797; manidipino, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU.

15 N.º 4,892,875; nicardipino, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU.

N.º 3,985,758; nifedipino, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU.

N.º 3,485,847; nilvadipino, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU.

N.º 4,338,322; nimodipino, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU.

N.º 3,799,934; nisoldipino, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU.

20 N.º 4,154,839; nitrendipino, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU.

N.º 3,799,934; cinarizina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU.

N.º 2,882,271; flunarizina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU.

N.º 3,773,939; lidoflazina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU.

N.º 3,267,104; lomerizina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU.

25 N.º 4,663,325; benciclano, que puede prepararse como se desvela la Patente Húngara

N.º 151,865; etafenona, que puede prepararse como se desvela la Patente Alemana

N.º 1,265,758; y perhexilina, que puede prepararse como se desvela la Patente Británica N.º

1,025,578. Las divulgaciones de todas dichas Patentes de los EE.UU. se incorporan en el

presente documento como referencia. Los ejemplos de productos comercializados actualmente

30 que contienen agentes antihipertensivos incluyen los bloqueantes de los canales de calcio, tales como Cardizem®, Adalat®, Calan®, Cardene®, Covera®, Dilacor®, DynaCirc®, Procardia XL®, Sular®, Tiazac®, Vascor®, Verelan®, Ioptin®, Nimotop®, Norvasc® y Plendil®; los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), tales como Accupril®, Altace®, Captopril®, Lotensin®, Mavik®, Monopril®, Prinivil®, Univasc®, Vasotec® y Zestril®.

35 Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (Inhibidores de la ECA) que pertenecen al alcance de la presente invención incluyen, pero sin limitación: alacepril, que

puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 4,248,883; benazepril, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 4,410,520; captopril, que puede prepararse como se desvela en las Patentes de los EE.UU. N.º 4,046,889 y 4,105,776; ceronapril, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 4,452,790; 5 delapril, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 4,385,051; enalapril, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 4,374,829; fosinopril, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 4,337,201; imadapril, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 4,508,727; lisinopril, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 4,555,502; 10 moveltopril, que puede prepararse como se desvela en la Patente Belga N.º 893,553; perindopril, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 4,508,729; quinapril, que puede prepararse como se desvela en la Patente N.º 4,344,949; ramipril, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 4,587,258; espirapril, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 4,470,972; temocapril, que 15 puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 4,699,905; y trandolapril, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 4,933,361. Las divulgaciones de todas dichas patentes de los EE.UU. se incorporan en el presente documento como referencia.

Los antagonistas del receptor de la angiotensina-II (antagonistas de A-II) que 20 pertenecen al alcance de la presente invención incluyen, pero sin limitación: candesartán, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 5,196,444; eprosartán, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 5,185,351; irbesartán, que puede prepararse como se desvela Patente de los EE.UU. N.º 5,270,317; losartán, que puede prepararse como se desvela la Patente de los EE.UU. N.º 5,138,069; y valsartán, que puede 25 prepararse como se desvela la Patente de los EE.UU. N.º 5,399,578. Las divulgaciones de todas dichas patentes de los EE.UU. se incorporan en el presente documento como referencia.

Los bloqueantes de receptores beta-adrenérgicos (beta- o (3-bloqueantes) que pertenecen al alcance de la presente invención incluyen, pero sin limitación: acebutolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,857,952; alprenolol, que 30 puede prepararse como se desvela en la Solicitud de Patente de los Países Bajos N.º 6,605,692; amosulalol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 4,217,305; arotinolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,932,400; atenolol, que puede prepararse como se desvela en las Patentes de los EE.UU. N.º 3,663,607 o 3,836,671; befunolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. 35 N.º 3,853,923; betaxolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 4,252,984; bevantolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU.

N.º 3,857,981; bisoprolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 4,171,370; bopindolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 4,340,541; bucumolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,663,570; bufetolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU.

5 N.º 3,723,476; bufuralol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,929,836; bunitrolol, que puede prepararse como se desvela en las Patentes de los EE.UU. N.º 3,940,489 y 3,961,071; buprandolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,309,406; clorhidrato de butiridina, que puede prepararse como se desvela en la Patente Francesa N.º 1,390,056; butofilolol, que puede prepararse como se desvela en la

10 Patente de los EE.UU. N.º 4,252,825; carazolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente Alemana N.º 2,240,599; carteolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,910,924; carvedilol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 4,503,067; celiprolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 4,034,009; cetamolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente

15 de los EE.UU. N.º 4,059,622; cloranolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente Alemana N.º 2,213,044; dilevalol, que puede prepararse como se desvela en Clifton *et al.*, Journal of Medicinal Chemistry, 1982, 25, 670; epanolol, que puede prepararse como se desvela en la Solicitud de Publicación de Patente Europea N.º 41,491; indenolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 4,045,482; labetalol, que puede prepararse

20 como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 4,012,444; levobunolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 4,463,176; mepindolol, que puede prepararse como se desvela en Seeman *et al.*, Helv. Chim. Acta, 1971, 54, 241; metipranolol, que puede prepararse como se desvela en la Solicitud de Patente Checoslovaca N.º 128,471; metoprolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente

25 de los EE.UU. N.º 3,873,600; moprolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,501,7691; nadolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,935, 267; nadoxolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,819,702; nebivalol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 4,654,362; nipradilol, que puede prepararse como se desvela en la Patente

30 de los EE.UU. N.º 4,394,382; oxprenolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente Británica N.º 1,077,603; perbutolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,551,493; pindolol, que puede prepararse como se desvela en las Patentes Suizas N.º 469,002 y 472,404; practolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,408,387; pronetalol, que puede prepararse como se desvela en la Patente

35 Británica N.º 909,357; propranolol, que puede prepararse como se desvela en las Patentes de los EE.UU. N.º 3,337,628 y 3,520,919; sotalol, que puede prepararse como se desvela en Uloth

et al., Journal of Medicinal Chemistry, 1966, 9, 88; sufinalol, que puede prepararse como se desvela en la Patente Alemana N.º 2,728,641; talindol, que puede prepararse como se desvela en las Patentes de los EE.UU. N.º 3,935,259 y 4,038,313; tertatolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,960,891; tilisolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 4,129,565; timolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,655,663; toliprolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,432,545; y xibenolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 4,018,824. Las divulgaciones de todas dichas patentes de los EE.UU. se incorporan en el presente documento como referencia.

Los bloqueantes de receptores alfa-adrenérgicos (alfa- o a-bloqueantes) que pertenecen al alcance de la presente invención incluyen, pero sin limitación: amosulalol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 4,217,307; arotinolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,932,400; dapiprazol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 4,252,721; doxazosina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 4,188,390; fenspirida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,399,192; indoramina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,527,761; labetolol, que puede prepararse como se ha descrito anteriormente; naftopidilo, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,997,666; nicergolina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,228,943; prazosina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,511,836; tamsulosina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 4,703,063; tolazolina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 2,161,938; trimazosina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,669,968; y yohimbina, que puede aislarse de fuentes naturales de acuerdo con métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. Las divulgaciones de todas dichas patentes de los EE.UU. se incorporan en el presente documento como referencia.

El término "vasodilatador", cuando se usa en el presente documento, tiene por objeto incluir vasodilatadores cerebrales, vasodilatadores coronarios y vasodilatadores periféricos. Los vasodilatadores cerebrales que pertenecen al alcance de la presente invención incluyen, pero sin limitación: benciclano, que puede prepararse como se ha descrito anteriormente; cinarizina, que puede prepararse como se ha descrito anteriormente; citicolina, que puede aislarse de fuentes naturales como se desvela en Kennedy *et al.*, Journal of the American Chemical Society, 1955, 77, 250 o puede sintetizarse como se desvela en Kennedy, Journal of Biological Chemistry, 1956, 222, 185; ciclandelato, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,663,597; ciclonicato, que puede prepararse como se desvela en la Patente

Alemana N.º 1,910,481; diclorhidrato de diisopropilamina, que puede prepararse como se desvela en la Patente Británica N.º 862,248; eburnamonina, que puede prepararse como se desvela en Hermann *et al.*, Journal of the American Chemical Society, 1979, 101, 1540; fasudilo, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 4,678,783; fenoxedilo, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,818,021; flunarizina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,773,939; ibudilast, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,850,941; ifenprodilo, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,509,164; lomerizina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 4,663,325; nafronilo, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,334,096; nicametato, que puede prepararse como se desvela en Blicke *et al.*, Journal of the American Chemical Society, 1942, 64, 1722; nicergolina, que puede prepararse como se ha descrito anteriormente; nimodipino, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,799,934; papaverina, que puede prepararse como se revisa en Goldberg, Chem. Prod. Chem. News, 1954, 17, 371; pentifilina, que puede prepararse como se desvela en la Patente Alemana N.º 860,217; tinofedrina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,563,997; vincamina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,770,724; vinpocetina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 4,035,750; y viquidilo, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 2,500,444. Las divulgaciones de todas dichas patentes de los EE.UU. se incorporan en el presente documento como referencia.

Los vasodilatadores coronarios que pertenecen al alcance de la presente invención incluyen, pero sin limitación: amotrifeno, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,010,965; bendazol, que puede prepararse como se desvela en J. Chem. Soc. 1958, 2426; hemisuccinato de benfurodilo, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,355,463; benziodarona, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,012,042; cloracizina, que puede prepararse como se desvela en la Patente Británica N.º 740,932; cromonar, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,282,938; clobenfural, que puede prepararse como se desvela en la Patente Británica N.º 1,160,925; clonitrato, que puede prepararse a partir de propanodiol de acuerdo con métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, véase Annalen, 1870, 155, 165; cloricromeno, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 4,452,811; dilazep, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,532,685; dipiridamol, que puede prepararse como se desvela en la Patente Británica N.º 807,826; droprenilamina, que puede prepararse como se desvela en la Patente Alemana N.º 2,521,113; efloxato, que puede prepararse como se desvela en las Patentes

Británicas N.º 803,372 y 824,547; tetranitrato de eritritilo, que puede prepararse mediante nitración de eritritol de acuerdo con métodos bien conocidos por los expertos en la técnica; etafenona, que puede prepararse como se desvela en la Patente Alemana N.º 1,265,758; fendilina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,262,977;
 5 floretilo, que puede prepararse como se desvela en la Patente Alemana N.º 2,020,464; ganglefeno, que puede prepararse como se desvela en la Patente de la U.S.S.R. N.º 115,905; hexestrol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 2,357,985; hexobendina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,267,103; tosilato de itramina, que puede prepararse como se desvela en la Patente Suiza
 10 N.º 168,308; kelina, que puede prepararse como se desvela en Baxter *et al.*, Journal of the Chemical Society, 1949, S 30; lidoflazina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,267,104; hexanitrato de manitol, que puede prepararse mediante la nitración de manitol de acuerdo con métodos bien conocidos por los expertos en la técnica; medibazina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,119,826;
 15 nitroglicerina; tetranitrato de pentaeritritol, que puede prepararse mediante la nitración de pentaeritritol de acuerdo con métodos bien conocidos por los expertos en la técnica; pentritinol, que puede prepararse como se desvela en la Patente Alemana N.º 638,422-3; perhexilina, que puede prepararse como se ha descrito anteriormente; pimefilina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,350,400; prenilamina, que puede prepararse como
 20 se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,152,173; nitrato de propatilo, que puede prepararse como se desvela en la Patente Francesa N.º 1,103,113; trapidilo, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Alemania Oriental N.º 55,956; tricromilo, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 2,769,015; trimetazidina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,262,852; fosfato de
 25 trolnitrato, que puede prepararse mediante nitración de trietanolamina seguida de precipitación con ácido fosfórico de acuerdo con métodos bien conocidos por los expertos en la técnica; visnadina, que puede prepararse como se desvela en las Patentes de los EE.UU. N.º 2,816,118 y 2,980,699. Las divulgaciones de todas dichas patentes de los EE.UU. se incorporan en el presente documento como referencia.

30 Los vasodilatadores periféricos que pertenecen al alcance de la presente invención incluyen, pero sin limitación: nicotinato de aluminio, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 2,970,082; bametano, que puede prepararse como se desvela en Corrigan *et al.*, Journal of the American Chemical Society, 1945, 67, 1894; benciclano, que puede prepararse como se ha descrito anteriormente; betahistina, que puede prepararse como
 35 se desvela en Walter *et al.*; Journal of the American Chemical Society, 1941, 63, 2771; bradiginina, que puede prepararse como se desvela en Hamburg *et al.*, Arch. Biochem. Biophys.,

1958, 76, 252; brovincamina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 4,146,643; bufenyodo, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,542,870; buflomedilo, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,895,030; butalamina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,338,899; cetiedilo, que puede prepararse como se desvela en la Patente Francesa N.º 1,460,571; ciclónico, que puede prepararse como se desvela en la Patente Alemana N.º 1,910,481; cinepazida, que puede prepararse como se desvela en la Patente Belga N.º 730,345; cinarizina, que puede prepararse como se ha descrito anteriormente; ciclandelato, que puede prepararse como se ha descrito anteriormente; dicloroacetato de diisopropilamina, que puede prepararse como se ha descrito anteriormente; eledoisina, que puede prepararse como se desvela en la Patente Británica N.º 984,810; fenoxedilo, que puede prepararse como se ha descrito anteriormente; flunarizina, que puede prepararse como se ha descrito anteriormente; hepronico, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,384,642; ifenprodilo, que puede prepararse como se ha descrito anteriormente; iloprost, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 4,692,464; niacinato de inositol, que puede prepararse como se desvela en Badgett *et al.*, Journal of the American Chemical Society, 1947, 69, 2907; isoxsuprina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,056,836; kalidina, que puede prepararse como se desvela en Biochem. Biophys. Res. Commun., 1961, 6, 210; kalikreína, que puede prepararse como se desvela en la Patente Alemana N.º 1,102,973; moxisilito, que puede prepararse como se desvela en la Patente Alemana N.º 905,738; nafronilo, que puede prepararse como se ha descrito anteriormente; nicametato, que puede prepararse como se ha descrito anteriormente; nicergolina, que puede prepararse como se ha descrito anteriormente; nicofurana, que puede prepararse como se desvela en la Patente Suiza N.º 366,523; nilidrina, que puede prepararse como se desvela en las Patentes de los EE.UU. N.º 2,661,372 y 2,661,373; pentifilina, que puede prepararse como se ha descrito anteriormente; pentoxifilina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,422,107; piribedilo, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,299,067; prostaglandina E-i, que puede prepararse mediante cualquiera de los métodos referenciados en el Merck Index, Duodécima Edición, Budaveri, Ed., Nueva Jersey, 1996, pág. 1353; suloctidilo, que puede prepararse como se desvela en la Patente Alemana N.º 2,334,404; tolazolina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 2,161,938; y niacinato de xantinol, que puede prepararse como se desvela en la Patente Alemana N.º 1,102,750 o Korbonits *et al.*, Acta. Pharm. Hung., 1968, 38, 98. Las divulgaciones de todas dichas patentes de los EE.UU. se incorporan en el presente documento como referencia.

El término "diurético", que pertenece al alcance de la presente invención, tiene por objeto incluir derivados de benzotiadiazina diuréticos, organomercuriales diuréticos, purinas diuréticas, esteroides diuréticos, derivados de sulfonamida diuréticos, uracilos diuréticos y otros diuréticos tales como amanozina, que puede prepararse como se desvela en la Patente

5 Austríaca N.º 168,063; amilorida, que puede prepararse como se desvela en la Patente Belga N.º 639,386; arbutina, que puede prepararse como se desvela en Tschitschibabin, Annalen, 1930, 479, 303; clorazanilo, que puede prepararse como se desvela en la Patente Austríaca N.º 168,063; ácido etacrínico, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,255,241; etozolina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los

10 EE.UU. N.º 3,072,653; hidracarbazina, que puede prepararse como se desvela en la Patente Británica N.º 856,409; isosorbida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,160,641; manitol; metochalcona, que puede prepararse como se desvela en Freudenberg *et al.*, Ber., 1957, 90, 957; muzolimina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 4,018,890; perhexilina, que puede prepararse como se ha descrito

15 anteriormente; ticrinafeno, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,758,506; triamtereno que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,081,230; y urea. Las divulgaciones de todas estas patentes de los EE.UU. se incorporan en el presente documento como referencia.

Los derivados de benzotiadiazina diuréticos que pertenecen al alcance de la presente

20 invención incluyen, pero sin limitación: altiazida, que puede prepararse como se desvela en la Patente Británica N.º 902,658; bendroflumetiazida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,265,573; benzotiazida, McManus *et al.*, 136th Am. Soc. Meeting (Atlantic City, septiembre de 1959), Resumen de artículos, págs. 13-0; bencilhidroclorotiazida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,108,097; butiazida,

25 que puede prepararse como se desvela en las Patentes Británicas N.º 861,367 y 885,078; clorotiazida, que puede prepararse como se desvela en las Patentes de los EE.UU. N.º 2,809,194 y 2,937,169; clortalidona, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,055,904; ciclopentiazida, que puede prepararse como se desvela en la Patente Belga N.º 587,225; ciclotiazida, que puede prepararse como se desvela en Whitehead

30 *et al.*, Journal of Organic Chemistry, 1961, 26, 2814; epitiazida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,009,911; etiazida, que puede prepararse como se desvela en la Patente Británica N.º 861,367; fenquizona, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,870,720; indapamida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU.

35 N.º 3,565,911; hidroclorotiazida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,164,588; hidroflumetiazida, que puede prepararse como se desvela en la Patente

de los EE.UU. N.º 3,254,076; metilclotiazida, que puede prepararse como se desvela en Close *et al.*, Journal of the American Chemical Society, 1960, 82, 1132; meticrano, que puede prepararse como se desvela en las Patentes Francesas N.º M2790 y 1,365,504; metolazona, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,360,518; paraflutizida, que puede prepararse como se desvela en la Patente Belga N.º 620,829; politiazida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,009,911; quinetazona, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 2,976,289; teclotiazida, que puede prepararse como se desvela en Close *et al.*, Journal of the American Chemical Society, 1960, 82, 1132; y triclormetiazida, que puede prepararse como se desvela en deStevens *et al.*, Experientia, 1960, 16, 113. Las divulgaciones de todas dichas patentes de los EE.UU. se incorporan en el presente documento como referencia.

Los derivados de sulfonamida diuréticos que pertenecen al alcance de la presente invención incluyen, pero sin limitación: acetazolamida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 2,980,679; ambusida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,188,329; azosemida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,665,002; bumetanida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,634,583; butazolamida, que puede prepararse como se desvela en la Patente Británica N.º 769,757; cloramínofenamida, que puede prepararse como se desvela en las Patentes de los EE.UU. N.º 2,809,194, 2,965,655 y 2,965,656; clofenamida, que puede prepararse como se desvela en Olivier, Rec. Trav. Chim., 1918, 37, 307; clopamida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,459,756; clorexolona, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,183,243; disulfamida, que puede prepararse como se desvela en la Patente Británica N.º 851,287; etoxolamida, que puede prepararse como se desvela en la Patente Británica N.º 795,174; furosemida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,058,882; mefrusida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,356,692; metazolamida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 2,783,241; piretanida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 4,010,273; torasemida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 4,018,929; tripamida, que puede prepararse como se desvela en la Patente Japonesa N.º 73 05,585; y xipamida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 3,567,777. Las divulgaciones de todas dichas patentes de los EE.UU. se incorporan en el presente documento como referencia. Otros agentes adicionales para la combinación con compuestos desvelados en el presente documento incluyen los inhibidores de la traducción de PCSK9 como se describe en el documento WO2016/055901, incorporado en el presente documento como referencia.

En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos adicionales incluyen un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un inhibidor de la HMG-CoA sintasa, un inhibidor de la expresión génica de la HMG-CoA reductasa, un inhibidor de la expresión génica de la HMG-CoA sintasa, un inhibidor de la secreción de MTP/Apo B, un inhibidor de la CETP, un inhibidor de la absorción de ácidos biliares, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la síntesis de colesterol, un inhibidor de la escualeno sintetasa, un inhibidor de la escualeno epoxidasa, un inhibidor de la escualeno ciclasa, un inhibidor combinado de la escualeno epoxidasa/escualeno ciclasa, un fibrato, niacina, una combinación de niacina y lovastatina, una resina de intercambio iónico, un antioxidante, un inhibidor de la ACAT, un secuestrador de ácidos biliares y un inhibidor de la traducción de la PCSK9.

Para el tratamiento de la sepsis o el choque séptico, los métodos desvelados pueden incluir un agente terapéutico adicional, tal como un antibiótico. En determinadas realizaciones, el antibiótico es un aminoglucósido tal como, pero sin limitación, kanamicina, amikacina, tobramicina, dibekacina, gentamicina, sisomicina, netilmicina, estreptomina y neomicinas B, C y E. Otros antibióticos incluyen carbapenemas tales como, pero sin limitación, imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem, panipenem, biapenem, razupenem, tebipenem, lenapenem, tomopenem y thienopenem.

Los antibióticos adicionales incluyen quinolonas tales como, pero sin limitación, ciprofloxacino, garenoxacino, gatifloxacino, gemifloxacino, levofloxacino, cinoxacino, ácido nalidíxico, moxifloxacino, ácido oxolínico, ácido piromídico, ácido pipemídico, rosoxacino, enoxacino, fleroxacino, lomefloxacino, nadifloxacino, norfloxacino, ofloxacino, pefloxacino, rufloxacino, balofloxacino, grepafloxacino, levofloxacino, pazufloxacino, esparfloxacino, temafloxacino, tosufloxacino, clinafloxacino, sitafloxacino, trovafloxacino, prulifloxacino, delafloxacino, JNJ-Q2, nemonoxacino y zabofloxacino.

Los antibióticos adicionales incluyen tetraciclinas tales como, pero sin limitación, doxiciclina, tetraciclina, clortetraciclina, oxitetraciclina, demeclociclina, limeciclina, meclociclina, metilciclina, minociclina, rolitetraciclina y tigeciclina.

Los antibióticos adicionales útiles en los métodos desvelados en el presente documento incluyen, pero sin limitación, ampicilina, amoxicilina, augmentine, piperacilina, tazobactam, cloranfenicol y ticarcilina.

Composiciones farmacéuticas

Las composiciones y métodos de la presente invención pueden utilizarse para tratar a un sujeto que los necesite. En determinadas realizaciones, el sujeto es un mamífero tal como un ser humano o un mamífero no humano. Cuando se administra al sujeto, tal como un ser humano, la composición o el compuesto se administra preferentemente como una composición farmacéutica que comprende, por ejemplo, un compuesto de la invención y un portador

farmacéuticamente aceptable. Los portadores farmacéuticamente aceptables son bien conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, soluciones acuosas tales como agua o solución salina fisiológicamente tamponada u otros disolventes o vehículos tales como glicoles, glicerol, aceites tales como el aceite de oliva o ésteres orgánicos inyectables. En una realización preferida, cuando dichas composiciones farmacéuticas son para la administración en seres humanos, particularmente para vías de administración invasivas (es decir, vías, tales como la inyección o la implantación, que eluden el transporte o la difusión a través de una barrera epitelial), la solución acuosa es apirógena, o sustancialmente apirógena. Los excipientes pueden elegirse, por ejemplo, para efectuar la liberación retardada de un agente o para dirigirse selectivamente a una o más células, tejidos u órganos. La composición farmacéutica puede presentarse en una forma farmacéutica unitaria, tal como un comprimido, una cápsula (incluyendo una cápsula dispersable y una cápsula de gelatina), un gránulo, un liofilizado para su reconstitución, un polvo, una solución, un jarabe, un supositorio, una inyección o similares. La composición también puede estar presente en un sistema de entrega transdérmico, por ejemplo, un parche cutáneo. La composición también puede estar presente en una solución adecuada para la administración tópica, tal como un colirio.

Un portador farmacéuticamente aceptable puede contener agentes fisiológicamente aceptables que actúan, por ejemplo, aumentando y aumentando la solubilidad o aumentando la absorción de un compuesto tal como un compuesto de la invención. Dichos agentes fisiológicamente aceptables incluyen, por ejemplo, hidratos de carbono, tales como glucosa, sacarosa o dextranos, antioxidantes, tales como ácido ascórbico o glutatión, agentes quelantes, proteínas de bajo peso molecular u otros estabilizantes o excipientes. La elección de un portador farmacéuticamente aceptable, que incluye un agente fisiológicamente aceptable, depende, por ejemplo, de la vía de administración de la composición. La preparación o composición farmacéutica puede ser un sistema de entrega de fármacos autoemulsionable o un sistema de entrega de fármacos automicroemulsionable. La composición farmacéutica (preparación) también puede ser un liposoma u otra matriz polimérica, que puede tener incorporado en la misma, por ejemplo, un compuesto de la invención. Los liposomas, por ejemplo, que comprenden fosfolípidos u otros lípidos, son portadores atóxicos, fisiológicamente aceptables y metabolizables que son relativamente sencillos de fabricar y administrar.

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

La expresión "portador farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, disolvente o material de encapsulación. Cada portador debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no ser perjudicial para el sujeto. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y fécula de patata; (3) celulosa, y derivados de la misma, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semillas de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tamponantes, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio (15) ácido algínico; (16) agua apirógena; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones de tampón fosfato; y (21) otras sustancias compatibles atóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

Una composición farmacéutica (preparación) puede administrarse a un sujeto por cualquiera de una serie de vías de administración incluyendo, por ejemplo, por vía oral (por ejemplo, brebajes, tales como soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas, comprimidos, cápsulas (incluyendo cápsulas dispersables y cápsulas de gelatina), bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicar en la lengua); absorción a través de la mucosa oral (por ejemplo, por vía sublingual); por vía anal, por vía rectal o por vía vaginal (por ejemplo, en forma de pesario, crema o espuma); por vía parenteral (incluyendo por vía intramuscular, por vía intravenosa, por vía subcutánea o por vía intratecal en forma de, por ejemplo, un solución o suspensión estéril); por vía nasal; por vía intraperitoneal; por vía subcutánea; por vía transdérmica (por ejemplo, en forma de un parche aplicado en la piel); y por vía tópica (por ejemplo, en forma de una crema, una pomada o una pulverización aplicadas en la piel, o en forma de un colirio). El compuesto también puede formularse para la inhalación. En determinadas realizaciones, un compuesto puede simplemente disolverse o suspenderse en agua estéril. Pueden encontrarse detalles de las vías de administración apropiadas y las composiciones adecuadas para las mismas, por ejemplo, en las Pat. de los EE.UU. N.º 6,110,973, 5,763,493, 5,731,000, 5,541,231, 5,427,798, 5,358,970 y 4,172,896, así como en las patentes citadas en las mismas.

Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en formas farmacéuticas unitarias y pueden prepararse mediante cualesquier métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. La cantidad de principio activo que puede combinarse con un material portador para

producir una forma farmacéutica única variará dependiendo del sujeto que se está tratando y del modo particular de administración. La cantidad de principio activo que puede combinarse con un material portador para producir una forma farmacéutica única será generalmente la cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico. Generalmente, sobre el cien por

5 cien, esta cantidad variará de aproximadamente el 1 por ciento a aproximadamente el noventa y nueve por ciento de principio activo, preferentemente de aproximadamente el 5 por ciento a aproximadamente el 70 por ciento, mucho más preferentemente de aproximadamente el 10 por ciento a aproximadamente el 30 por ciento.

Los métodos de preparación de estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa

10 de asociar un compuesto activo, tal como un compuesto de la invención, con el portador y, opcionalmente, uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente un compuesto de la presente invención con portadores líquidos, o portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, conformando el producto.

Las formulaciones de la invención adecuadas para la administración oral pueden estar

15 en forma de cápsulas (incluyendo cápsulas dispersables y cápsulas de gelatina), obleas, píldoras, comprimidos, pastillas para chupar (usando una base aromatizada, por lo general sacarosa y goma arábiga o tragacanto), liofilizado, polvos, gránulos, o en forma de una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o en forma de una emulsión líquida de

20 aceite en agua o de agua en aceite, o en forma de un elixir o jarabe, o en forma de pastillas (usando una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga) y/o en forma de colutorios y similares, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como principio activo. Las composiciones o compuestos también pueden administrarse en forma de un bolo, electuario o pasta.

Para preparar formas farmacéuticas sólidas para la administración oral (cápsulas

25 (incluyendo cápsulas dispersables y cápsulas de gelatina), comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos y similares), el principio activo se mezcla con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico, y/o cualquiera de los siguientes: (1) cargas o diluyentes, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa,

30 manitol y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o goma arábiga; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio; (5) agentes retardantes de la disolución, tales como parafina; (6) acelerantes de la absorción, tales como

35 compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita;

(9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos; (10) agentes formadores de complejos, tales como ciclodextrinas modificadas y no modificadas; y (11) agentes colorantes. En el caso de las cápsulas (incluyendo cápsulas dispersables y cápsulas de gelatina), los comprimidos y las píldoras, las composiciones farmacéuticas pueden comprender también agentes tamponantes. Las composiciones sólidas de tipo similar también pueden emplearse como cargas en cápsulas de gelatina blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Un comprimido puede fabricarse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos por compresión pueden prepararse con un aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), un lubricante, un diluyente inerte, un conservante, un disgregante (por ejemplo, almidón glicolato de sodio o carboximetilcelulosa de sodio reticulada) y un agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden fabricarse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Los comprimidos y otras formas farmacéuticas sólidas de las composiciones farmacéuticas, tales como grageas, cápsulas (incluyendo cápsulas dispersables y cápsulas de gelatina), píldoras y gránulos, pueden opcionalmente ranurarse o prepararse con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. También pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del principio activo en los mismos usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro que retenga bacterias o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que puedan disolverse en agua estéril, o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso. Estas composiciones también pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y pueden tener una composición que libere el principio o principios activos solamente, o preferentemente, en una determinada porción del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones incluidas que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. El principio activo también puede estar en forma microencapsulada, si procede, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

Las formas farmacéuticas líquidas útiles para la administración oral incluyen emulsiones, liofilizados para la reconstitución, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del principio activo, las formas farmacéuticas líquida pueden contener diluyentes inertes habitualmente utilizados en la técnica,

tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, ciclodextrinas y derivados de las mismas, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceites de semillas de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano y mezclas de los mismos.

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

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, sorbitol polioxilado y ésteres de sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas para la administración rectal, vaginal o uretral pueden presentarse en forma de un supositorio, que puede prepararse mezclando uno o más compuestos activos con uno o más portadores o excipientes no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera para supositorios o un salicilato, y que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a la temperatura corporal y, por tanto, se fundirá en el recto o la cavidad vaginal y liberará el compuesto activo.

Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas para la administración en la boca pueden presentarse en forma de un colutorio, o una pulverización oral, o una pomada oral.

Como alternativa o adicionalmente, las composiciones pueden formularse para la entrega a través de un catéter, stent, alambre u otro dispositivo intraluminal. La entrega a través de dichos dispositivos puede ser especialmente útil para la entrega en la vejiga, la uretra, el uréter, el recto o el intestino.

Las formulaciones que son adecuadas para la administración vaginal también incluyen de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de tipo pulverización que contienen dichos portadores que se conocen en la técnica como apropiados.

Las formas farmacéuticas para la administración tópica o transdérmica incluyen polvos, pulverizaciones, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhaladores. El compuesto activo puede mezclarse en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y con cualesquier conservantes, tampones o propelentes que puedan ser necesarios.

Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón,

tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o mezclas de los mismos.

Los polvos y pulverizaciones pueden contener, además de un compuesto activo, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Las pulverizaciones pueden contener adicionalmente propelentes habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos sin sustituir volátiles, tales como butano y propano.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar la entrega controlada de un compuesto de la presente invención al cuerpo. Dichas formas farmacéuticas pueden fabricarse disolviendo o dispersando el compuesto activo en el medio adecuado. También pueden usarse potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad de dicho flujo puede controlarse proporcionando una membrana de control de velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o un gel.

Las formulaciones oftálmicas, pomadas oculares, polvos, soluciones y similares, también se contemplan como que están dentro del alcance de la presente invención. Se describen formulaciones oftálmicas de ejemplo en las publicaciones de los EE.UU. N.º 2005/0080056, 2005/0059744, 2005/0031697 y 2005/004074 y en la Patente de los EE.UU. N.º 6,583,124, cuyo contenido se incorpora en el presente documento como referencia. Si se desea, las formulaciones oftálmicas líquidas tienen propiedades similares a las de los fluidos lagrimales, el humor acuoso o el humor vítreo o son compatibles con dichos fluidos. Una vía de administración preferida es la administración local (por ejemplo, la administración tópica, tal como colirios, o la administración a través de un implante).

Las expresiones "administración parenteral" y "administrado por vía parenteral", como se usan en el presente documento, significan modos de administración distintos de la administración enteral y tópica, por lo general por inyección, e incluyen, sin limitación, la inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraesternal.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral comprenden uno o más compuestos activos en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas isotónicas estériles farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que pueden reconstituirse en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto o agentes de suspensión o espesantes.

Los ejemplos de portadores acuosos y no acuosos adecuados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares) y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula necesario en el caso de las dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos puede garantizarse mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido fenol sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio y similares en las composiciones. Además, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede ser provocada por la inclusión de agentes que retrasan la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, con el fin de prolongar el efecto de un fármaco, es deseable ralentizar la absorción del fármaco a partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo que tenga una solubilidad en agua escasa. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución, que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de una forma farmacológica administrada por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

Las formas de depósito inyectables se fabrican mediante la formación de matrices microencapsuladas de los compuestos en cuestión en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la relación de fármaco con respecto a polímero, y de la naturaleza del polímero particular empleado, la velocidad de liberación del fármaco puede controlarse. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con el tejido corporal.

Para su uso en los métodos de la presente invención, los compuestos activos pueden proporcionarse en sí o en forma de una composición farmacéutica que contenga, por ejemplo, del 0.1 al 99.5 % (más preferentemente, del 0.5 al 90 %) de principio activo en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

Los métodos de introducción también pueden ser proporcionados por dispositivos recargables o biodegradables. En los últimos años se han desarrollado y sometido a ensayo *in vivo* diversos dispositivos poliméricos de liberación lenta para la entrega controlada de

fármacos, incluyendo biofármacos proteínicos. Puede usarse una diversidad de polímeros biocompatibles (incluyendo hidrogeles), incluyendo polímeros tanto biodegradables como no degradables, para formar un implante para la liberación sostenida de un compuesto en un sitio diana particular.

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

10 El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una diversidad de factores incluyendo la actividad del compuesto particular o la combinación de compuestos empleados, o el éster, sal o amida de los mismos, la vía de administración, el tiempo de administración, la velocidad de excreción del compuesto o compuestos particulares que se están empleando, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales utilizados en combinación con el compuesto o compuestos particulares empleados, la edad, el sexo, el peso, la condición, 15 la salud general y la historia médica previa del sujeto que se está tratando, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

Un médico o veterinario experto habitual en la técnica puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el médico o veterinario podría comenzar las dosis de la composición farmacéutica o el 20 compuesto a niveles inferiores a los necesarios con el fin de conseguir el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosis hasta conseguir el efecto deseado. Por "cantidad terapéuticamente eficaz" se entiende la concentración de un compuesto que es suficiente para provocar el efecto terapéutico deseado. Se entiende generalmente que la cantidad eficaz del compuesto variará de acuerdo con el peso, el sexo, la edad y la historia médica del sujeto. Otros 25 factores que influyen en la cantidad eficaz pueden incluir, pero sin limitación, la gravedad de la afección del sujeto, el trastorno que se está tratando, la estabilidad del compuesto, y, si se desea, otro tipo de agente terapéutico que se está administrando con el compuesto de la invención. Puede entregarse una dosis total mayor mediante administraciones múltiples del agente. Los expertos en la técnica conocen métodos para determinar la eficacia y la dosificación 30 (Isselbacher *et al.* (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814-1882, incorporado en el presente documento como referencia).

En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto activo utilizado en las composiciones y métodos de la invención será aquella cantidad del compuesto que sea la dosis eficaz más baja para producir un efecto terapéutico. Una dosis eficaz de este tipo dependerá 35 generalmente de los factores descritos anteriormente.

Si se desea, la dosis diaria eficaz del compuesto activo puede administrarse como una, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis administradas por separado a intervalos apropiados a lo largo del día, opcionalmente, en formas farmacéuticas unitarias. En determinadas realizaciones de la presente invención, el compuesto activo puede administrarse dos o tres veces al día. En realizaciones preferidas, el compuesto activo se administrará una vez al día.

En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención pueden usarse solos o administrarse conjuntamente con otro tipo de agente terapéutico. Como se usa en el presente documento, la expresión "administración conjunta" se refiere a cualquier forma de administración de dos o más compuestos terapéuticos diferentes, de manera que el segundo compuesto se administra mientras el compuesto terapéutico administrado anteriormente sigue siendo eficaz en el organismo (por ejemplo, los dos compuestos son eficaces simultáneamente en el sujeto, lo que puede incluir efectos sinérgicos de los dos compuestos). Por ejemplo, los diferentes compuestos terapéuticos pueden administrarse en la misma formulación o en una formulación separada, concomitante o secuencialmente. En determinadas realizaciones, los diferentes compuestos terapéuticos pueden administrarse con una hora, 12 h, 24 h, 36 h, 48 h, 72 h o una semana de diferencia. Por tanto, un sujeto que recibe dicho tratamiento puede beneficiarse de un efecto combinado de diferentes compuestos terapéuticos.

En determinadas realizaciones, la administración conjunta de los compuestos de la invención con uno o más agentes terapéuticos adicionales proporciona una eficacia mejorada con respecto a cada administración individual del compuesto de la invención (por ejemplo, el compuesto de fórmula I o Ia) o el uno o más agentes terapéuticos adicionales. En determinadas realizaciones de este tipo, la administración conjunta proporciona un efecto aditivo, en donde un efecto aditivo se refiere a la suma de cada uno de los efectos de la administración individual del compuesto de la invención y el uno o más agentes terapéuticos adicionales.

La presente invención incluye el uso de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la invención en las composiciones y métodos de la presente invención. En determinadas realizaciones, las sales contempladas de la invención incluyen, pero sin limitación, sales de alquilo, dialquilo, trialquilo o tetraalquilamonio. En determinadas realizaciones, las sales contempladas de la invención incluyen, pero sin limitación, sales de L-arginina, benentamina, benzatina, betaína, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metilglucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, litio, L-lisina, magnesio, 4-(2-hidroxietil)morfolina, piperazina, potasio, 1-(2-hidroxietil)pirrolidina, sodio, trietanolamina, trometamina y cinc. En determinadas realizaciones, las sales contempladas de la invención incluyen, pero sin limitación, sales de Na, Ca, K, Mg, Zn u otro metal.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables también pueden existir como diversos solvatos, tales como con agua, metanol, etanol, dimetilformamida y similares. También pueden prepararse mezclas de dichos solvatos. La fuente de dicho disolvente puede proceder del disolvente de cristalización, puede ser inherente al disolvente de la preparación o la cristalización, o puede ser adventicia a dicho disolvente.

También puede haber presentes en las composiciones agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes.

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

EJEMPLOS

En las Tablas 1-10 se enumeran ejemplos de compuestos de Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que tienen una actividad biológica útil. Se realizaron espectros de ^1H RMN en un espectrómetro Varian MR-400 que funcionaba a 400 MHz (frecuencia de protones), equipado con: una bobina de gradiente z autoprotegida de 5 mm con cabezal de sonda de banda ancha de $1\text{H}/n\text{X}$ para la detección inversa, unidad de canal de bloqueo digital de deuterio, unidad de detección digital de cuadratura con desplazamiento transversal de frecuencia del transmisor. Los desplazamientos químicos se presentan como valores de δ en ppm con respecto a trimetilsilano (TMS) como patrón interno. Las constantes de acoplamiento (valores de J) se proporcionan en hercios (Hz) y las multiplicidades se presentan usando la siguiente abreviatura (s=singulete, d=doblete, t=tripleto, c=cuarteto, m=multiplete, a=ancho, nd=no determinado).

A. Métodos analíticos

Método 1 (FA ácido)

Configuración de UPLC

Disolventes: - A Agua (Pureza alta a través de la unidad PureLab Option) con 0.1 % de ácido fórmico

B Acetonitrilo (grado UV Lejano) con 0.1 % (V/V) de ácido fórmico

Columna: - Acquity UPLC HSS C18 1.8 μm 100 x 2.1 mm. (Más cartucho de protección)

Caudal: - 0.5 ml/min

Gradiente:

Tiempo (min)	% de A	% de B
0.00	95	5
1.2	95	5
3.5	0	100
4.9	0	100
5	95	5
6	95	5

10 Inyecciones 0.5-2 μ l

Detección de UV a través de DAD Waters

Intervalo inicial (nm) 210 Intervalo final (nm) 400 Resolución (nm) 1.2

Detección de MS: Waters SQD2, UPLC-MS de cuadrupolo único

Intervalo de barrido para datos de MS (m/z)

15 Inicio (m/z) 100

Fin (m/z) 700 o 1500 cuando sea necesario

Con conmutación +va/-va

La ionización es ESI.

Los tensiones y las temperaturas de la ESI son:

20 Fuente 150C capilar de 3.5 KV cono de 25 V

Método 2 (FA básico)

Configuración de UPLC

Disolventes: - Acetonitrilo (grado UV Lejano)

Agua (Pureza alta a través de la unidad PureLab Option) con bicarbonato de amonio 10 mM

25 (hidrogenocarbonato de amonio)

Columna: - Acquity UPLC BEH Shield RP18 1.7 μ m 100 x 2.1 mm. (Más cartucho de protección)

Caudal: - 0.5 ml/min

Gradiente: - A: Agua / Básico B: MeCN / Básico

30

Tiempo	% de A	% de B
0.00	95	5
1.20	95	5
3.5	0	100
4.90	0	100
5.00	95	5

35

6.00	95	5
------	----	---

Inyecciones típicas 0.5-2 ul (concentración ~ 0.2 -1 mg/ml).

Detección de UV a través de DAD Waters

5 Intervalo inicial (nm) 210 Intervalo final (nm) 400 Resolución (nm) 1.2

Los demás trazos de longitud de onda se extraen de los datos del DAD.

Detección de MS: Waters SQD2, UPLC-MS de cuadrupolo único

El divisor de flujo proporciona aproximadamente 300 ul/min al espectrómetro de masas

Intervalo de barrido para datos de MS (m/z)

10 Inicio (m/z) 100

Fin (m/z) 700 o 1500 cuando sea necesario

Con conmutación +va/-va

Condiciones de la HPLC en fase inversa preparativa

HPLC preparativa

15 Waters Micromass ZQ/Administrador de muestras 2767

Detector de matriz de fotodiodos 2996;

Columna: Columna XTerra Prep MS C18 (5 µm, 19 x 150 mm, Waters)

Caudal: 20 ml/min con detección por MS

Longitud de onda UV: 254 nm.

20 Fase móvil: Disolvente A (agua:MeCN:HCO₂H 95:5:0.05); Disolvente B (agua:MeCN:HCO₂H 5:95:0.05)

Gradiente:

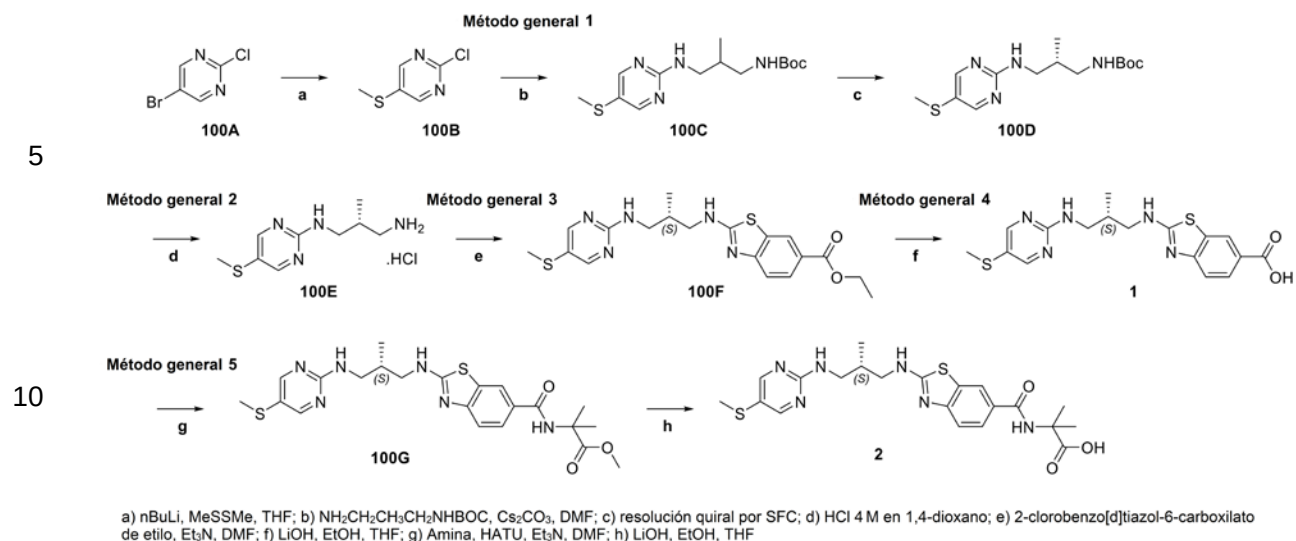
25	Tiempo (min)	% de A	% de B
	0.00	100.0	0.00
	1.00	100	0.00
	10.00	0.00	100.0
	11.00	0.00	100.0
	12.00	100.0	0.00

30 La cromatografía ultrarrápida se realiza usando un sistema Isolera MPLC (fabricado por Biotage) usando cartuchos de gel de sílice o en fase inversa rellenos previamente (suministrados por Biotage o Interchim).

B. Síntesis químicas

35 A continuación se describen los procedimientos generales utilizados en los métodos para preparar los compuestos de la presente invención:

Esquema 1



2-Cloro-5-(metiltio)pirimidina (100B)

15 Se añadió disulfuro de dimetilo (13.96 ml, 155.4 mmol, 1.0 eq) en atmósfera de nitrógeno a una solución enfriada a -75°C de 5-bromo-2-cloropirimidina (100A) (30 g, 155.4 mmol, 1.0 eq) en tetrahidrofurano anhidro (700 ml). A esta mezcla se le añadió una solución de *n*-butil litio (2.5 M, 68.4 ml, 170.9 mmol, 1.0 eq) gota a gota durante 1.5 h, manteniendo la temperatura interna a -70°C a -75°C durante toda la adición. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó a -75°C durante 4.5 h y después se inactivó mediante la adición lenta de una solución saturada de cloruro de amonio (100 ml). El baño de enfriamiento se retiró y se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (500 ml), se lavó con agua (50 ml) y después con salmuera saturada (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite de color amarillo pálido en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyendo *isohexano* a acetato de etilo, 0-50 %) para proporcionar el producto deseado 2-cloro-5-(metiltio)pirimidina en forma de un sólido de color amarillo pálido ceroso (100B).

20 Rendimiento: 7.39 g (29 %). ^1H RMN (CDCl_3) δ 8.48 (2H, s), 2.54 (3H, s); MS (ESI+) m/z 161 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Método general 1

(2-Metil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil)carbamato de *terc*-butilo (100C)

35 Se añadió (3-amino-2-metilpropil)carbamato de *terc*-butilo (4.79 g, 25.52 mmol, 1.05 eq) a una suspensión agitada de 2-cloro-5-(metiltio)pirimidina (100B) (3.89 g, 24.31 mmol, 1.0 eq) y carbonato de cesio (11.85 g, 36.46 mmol, 1.4 eq) en dimetilformamida anhidra (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se concentró a presión

reducida hasta ~20 ml. El licor se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (75 ml) y salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. Los disolventes se retiraron al vacío para producir un residuo en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyendo de isohexano a acetato de etilo, 0-50 %) para proporcionar el producto deseado (2-metil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil)carbamato de *terc*-butilo (100C) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Rendimiento: 6.59 g (86 %). MS (ESI+) m/z 313 (M+H)⁺.

(S)-(2-Metil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil)carbamato de *terc*-butilo (100D)

Se purificó (2-metil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil)carbamato de *terc*-butilo(100C) racémico (5 g) mediante SFC quiral usando las siguientes condiciones: YMC amilosa-C 30/70 MeOH/CO₂, 100 ml/min, 12.0 MPa (120 bar), 40 °C, GLS 275.79 kPa (40 psi), Sistema 26.89 MPa (3900 psi), caída 4 MPa (140 bar), Apilador, DAD 245 nm.

Primer isómero en eluir, 1.3 minutos. (*R*)-(2-Metil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil)carbamato de *terc*-butilo

Rendimiento: 2.05 g. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (s, 2H), 5.79 (dd, *J*=6.7, 6.7 Hz, 1H), 5.18 (dd, *J*=5.8, 5.8 Hz, 1H), 3.50 - 3.39 (m, 1H), 3.33 - 3.14 (m, 2H), 3.04 - 2.94 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.95 (d, *J*=6.9 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 313 (M+H)⁺.

Segundo isómero en eluir, 1.7 minutos. (*S*)-(2-Metil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil)carbamato de *terc*-butilo (**100D**)

Rendimiento: 2.48 g. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (s, 2H), 5.77 - 5.69 (m, 1H), 5.15 (dd, *J*=6.5, 6.5 Hz, 1H), 3.50 - 3.40 (m, 1H), 3.33 - 3.16 (m, 2H), 3.03 - 2.94 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.95 - 1.85 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 0.95 (d, *J*=6.9 Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 313 (M+H)⁺.

Método general 2

Clorhidrato de (*R*)-2-metil-*N*¹-(5-(metiltio)pirimidin-2-il)propano-1,3-diamina (100E)

Una solución de cloruro de hidrógeno (15 ml, 4 M en 1,4-dioxano) se añadió a (*S*)-(2-etil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil)carbamato de *terc*-butilo (100D) (600 mg, 2.48 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los disolventes se retiraron al vacío para producir el producto deseado clorhidrato de (*R*)-2-metil-*N*¹-(5-(metiltio)pirimidin-2-il)propano-1,3-diamina (100E) en forma de un semisólido de color amarillo pálido.

Rendimiento: 548 mg (100 %) Sal de clorhidrato. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.39 (s, 2H), 8.00 - 7.96 (m, 3H), 7.72 - 7.72 (m, 1H), 3.32 - 3.18 (m, 2H), 2.88 - 2.80 (m, 1H), 2.66 - 2.55 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.13 - 2.00 (m, 1H), 0.96 (d, *J*=6.8 Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 213 (M+H)⁺.

Método general 3

(S)-2-((2-Metil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil)amino) benzo[*d*]tiazol-6-carboxilato de etilo (100F)

Se añadió etil-2-clorobenzotiazol-6-carboxilato (600 mg, 2.48 mmol, 1.0 eq) a una solución agitada de clorhidrato de (*R*)-2-metil-*N*¹-(5-(metiltio)pirimidin-2-il)propano-1,3-diamina (100E) (548 mg, 2.48 mmol, 1.0 eq) y trietilamina (1.73 ml, 12.44 mmol, 5.0 eq) en dimetilformamida anhidra (20 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h y después se concentró al vacío a ~5 ml. Se añadió agua (25 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (25 ml) y después se secaron sobre sulfato de magnesio. Los disolventes se retiraron al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyendo *iso*hexano a acetato de etilo, 0-100 %) para proporcionar el (*S*)-2-((2-metil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-carboxilato de etilo (100F) en forma de un sólido de color blanquecino.

Rendimiento: 647 mg (62 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (s, 2H), 8.27 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J*=1.8, 8.5 Hz, 1H), 7.51 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.02 - 6.98 (m, 1H), 5.83 (dd, *J*=6.7, 6.7 Hz, 1H), 4.38 (c, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.67 - 3.47 (m, 2H), 3.42 - 3.24 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 1.40 (dd, *J*=7.2, 7.2 Hz, 3H), 1.07 (d, *J*=7.0 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 418 (M+H)⁺.

Método general 4

Ácido (*S*)-2-((2-metil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-carboxílico (Ejemplo 1)

Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (318 mg, 7.75 mmol, 5.0 eq) a una solución agitada de (*S*)-2-((2-metil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil)amino) benzo[*d*]tiazol-6-carboxilato de etilo (100F) (647 mg, 1.55 mmol, 1.0 eq) en etanol (7 ml) y agua (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se concentró a presión reducida. Se añadió agua (5 ml) al residuo y esta mezcla se acidificó a pH ~3 con una solución de ácido clorhídrico acuoso (2 M). Se formó un precipitado que se recogió mediante filtración, se lavó con agua y después se secó a alto vacío para proporcionar el producto deseado ácido (*S*)-2-((2-metil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil) amino)benzo[*d*]tiazol-6-carboxílico (Ejemplo 1) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Método general 5

(*S*)-2-Metil-2-(2-((2-metil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil) amino)benzo[*d*]tiazol-6-carboxamido)propanoato de metilo (100G)

Se añadió hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (HATU, 146 mg, 0.385 mmol, 1.5 eq) a una solución de ácido (*S*)-2-((2-metil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil)amino)benzo[*d*] tiazol-6-carboxílico (1) (100 mg, 0.257 mmol, 1.0 eq), trietilamina (0.36 ml, 2.57 mmol, 10.0 eq) y clorhidrato de metil-2-amino-2-metilpropanoato (196 mg, 1.28 mmol, 4.9 eq) en dimetilformamida (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Los disolventes se retiraron a presión

reducida y el residuo en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyendo isohexano a acetato de etilo, 0-75 %) para proporcionar el (S)-2-metil-2-(2-((2-metil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil) amino)benzo[d] tiazol-6-carboxamido) propanoato de metilo (G) deseado en forma de un sólido de color blanquecino.

- 5 Rendimiento: 120 mg (95 %). ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.34 (s, 2H), 8.10 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J=1.9$, 8.5 Hz, 1H), 7.47 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.45 (dd, $J=6.3$, 22.4 Hz, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.29 - 2.16 (m, 1H), 1.59 (s, 6H), 1.08 (d, $J=6.9$ Hz, 3H) NH protones intercambiables no observados; MS (ESI+) m/z 489 (M+H) $^+$.

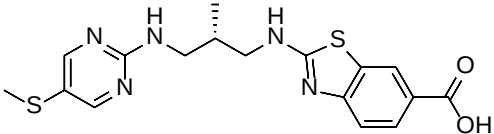
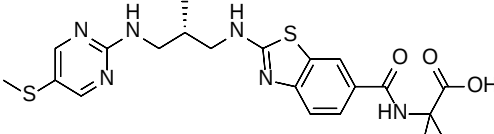
10 **Ácido (S)-2-metil-2-(2-((2-metil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil) amino)benzo[d] tiazol-6-carboxamido)propanoico (Ejemplo 2)**

Método análogo al Método General 4

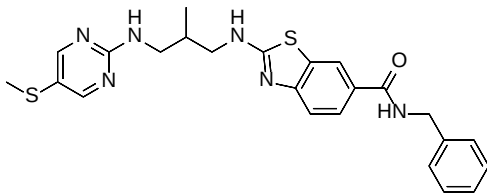
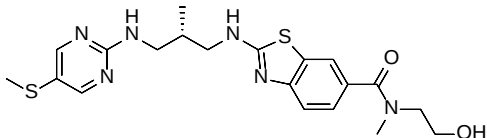
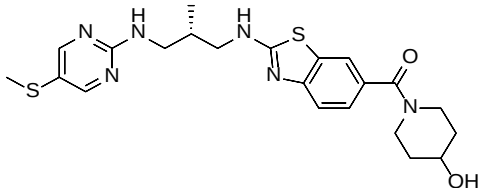
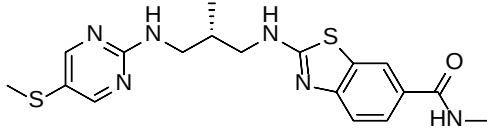
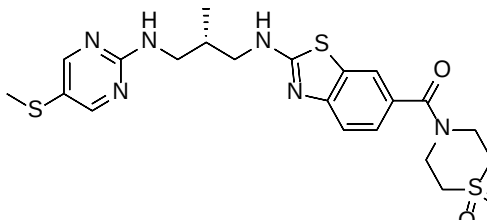
Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (50 mg, 1.22 mmol, 5.0 eq) a una solución agitada de (S)-2-metil-2-(2-((2-metil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil)amino)benzo[d] tiazol-6-carboxamido) propanoato de metilo (100G) (120 mg, 0.245 mmol, 1.0 eq) en etanol
15 (5 ml) y agua (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se diluyó con agua (3 ml) y se acidificó a pH ~3 con una solución acuosa de ácido clorhídrico (2 M). El precipitado que se formó se recogió mediante filtración, se lavó con agua y después se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.

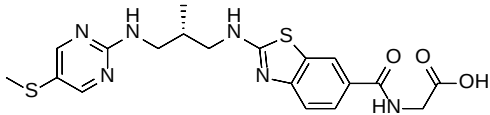
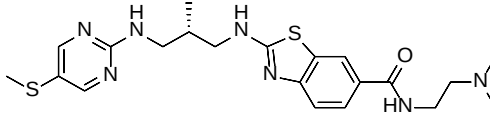
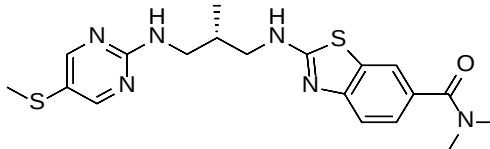
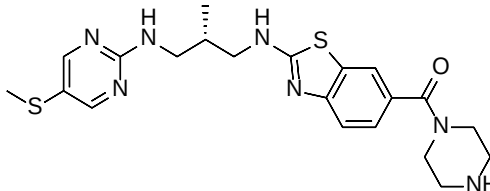
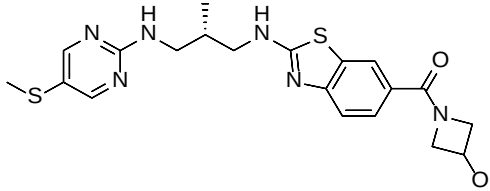
20 Usando los procedimientos anteriores, se sintetizaron los siguientes ejemplos:

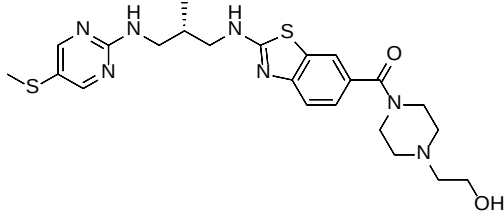
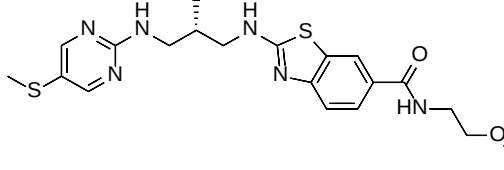
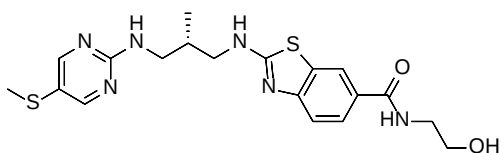
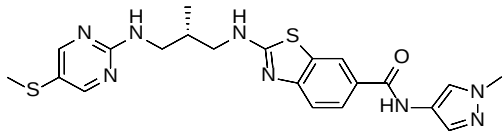
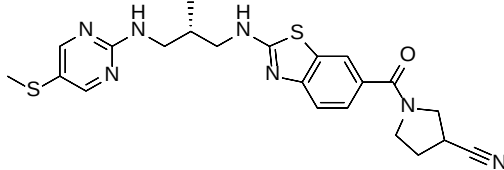
Tabla 1

Estructura	Ej. N.º	^1H RMN	LC-MS (M+H) $^+$
25 	1	25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.43 (dd, $J = 4.8$, 4.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.26 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 1.8$, 8.5 Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 5.6$, 5.6 Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.35 - 3.23 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 0.96 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).	390
30 	2	30 ^1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.34 (s, 2H), 8.00 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.20 - 7.20 (m, 1H), 3.54 - 3.48 (m, 1H), 3.43 - 3.27 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.19 - 2.13 (m, 1H), 1.74 (d, $J = 3.2$ Hz, 6H), 1.03 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) NH protones no observados.	475

35

5		3	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.90 (dd, J =6.0, 6.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.30 (dd, J =5.5, 5.5 Hz, 1H), 8.21 (d, J =1.6 Hz, 1H), 7.79 (dd, J =1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, J =5.8, 5.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J =8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J =4.4 Hz, 4H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 4.48 (d, J =6.0 Hz, 2H), 3.48 - 3.41 (m, 1H), 3.31 - 3.23 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.17 - 2.00 (m, 1H), 0.96 (d, J =6.8 Hz, 3H).	479
10		4	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (s, 2H), 7.73 (d, J =1.3 Hz, 1H), 7.51 (d, J =8.3 Hz, 1H), 7.39 (dd, J =1.5, 8.3 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.77 - 5.74 (m, 1H), 3.89 - 3.85 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.63 - 3.47 (m, 2H), 3.42 - 3.25 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.06 (d, J =6.8 Hz, 3H) NH protones no observados.	447
15		5	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (s, 2H), 7.67 (d, J =1.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J =8.1 Hz, 1H), 7.32 (dd, J =1.8, 8.1 Hz, 1H), 6.67 - 6.64 (m, 1H), 5.70 (dd, J =6.8, 6.8 Hz, 1H), 4.02 - 3.95 (m, 2H), 3.63 - 3.49 (m, 2H), 3.42 - 3.29 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 1.95 - 1.88 (m, 2H), 1.06 (d, J =6.8 Hz, 3H) NH protones no observados.	473
20		6	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.38 (s, 2H), 8.36 - 8.30 (m, 2H), 8.18 (d, J =1.8 Hz, 1H), 7.76 (dd, J =1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.56 (dd, J =6.1, 6.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J =8.6 Hz, 1H), 3.52 - 3.44 (m, 1H), 3.34 - 3.27 (m, 3H), 2.83 (d, J =4.5 Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.22 - 2.10 (m, 1H), 1.00 (d, J =6.8 Hz, 3H).	403
25		7	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (s, 2H), 8.26 (dd, J =5.6, 5.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.51 (dd, J =5.8, 5.8 Hz, 1H), 7.37 (s, 2H), 3.94 - 3.83 (m, 4H), 3.48 - 3.40 (m, 1H), 3.31 - 3.24 (m, 8H), 2.34 (s, 3H), 2.14 - 1.99 (m, 1H), 0.96 (d, J =6.8 Hz, 3H).	507

5		8	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (s, 2H), 8.31 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 8.17 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.73 (dd, <i>J</i> = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 5.9, 5.9 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.76 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 3.49 - 3.40 (m, 1H), 3.33 - 3.22 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 0.96 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).	447
10		9	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.33 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.72 (dd, <i>J</i> = 1.4, 8.5 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.20 - 6.18 (m, 1H), 3.73 - 3.58 (m, 3H), 3.49 (dd, <i>J</i> = 4.2, 13.8 Hz, 1H), 3.40 - 3.20 (m, 2H), 3.01 - 2.91 (m, 2H), 2.59 (s, 6H), 2.36 (s, 4H), 2.20 - 2.13 (m, 1H), 1.07 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).	460
15		10	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (s, 2H), 7.69 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 1.8, 8.3 Hz, 1H), 6.75 - 6.74 (m, 1H), 5.70 (dd, <i>J</i> = 6.4, 6.4 Hz, 1H), 3.63 - 3.47 (m, 2H), 3.42 - 3.25 (m, 2H), 3.08 (s, 6H), 2.37 (s, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.06 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H).	417
20		11	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.37 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 5.90 (dd, <i>J</i> = 5.8, 5.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 4H), 3.62 - 3.53 (m, 1H), 3.48 (dd, <i>J</i> = 4.8, 13.8 Hz, 1H), 3.43 - 3.35 (m, 1H), 3.29 (dd, <i>J</i> = 7.5, 13.7 Hz, 1H), 3.05 - 2.98 (m, 4H), 2.62 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 1.07 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H).	458
25		12	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.36 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.75 - 4.68 (m, 1H), 4.51 (dd, <i>J</i> = 8.0, 8.0 Hz, 2H), 4.15 - 4.15 (m, 2H), 3.65 - 3.57 (m, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 3.41 - 3.33 (m, 1H), 3.30 - 3.24 (m, 1H), 2.61 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 1.07 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H).	455
30				
35				

5		13	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (s, 2H), 8.22 (dd, <i>J</i> =5.4, 5.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> =5.8, 5.8 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.25 (dd, <i>J</i> =1.8, 8.3 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.52 (dd, <i>J</i> =6.0, 6.0 Hz, 5H), 3.47 - 3.40 (m, 2H), 3.29 - 3.19 (m, 4H), 2.48 (d, <i>J</i> =7.5 Hz, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.14 - 2.08 (m, 1H), 0.96 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H).	502
10		14	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (s, 2H), 8.09 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1H), 7.66 (dd, <i>J</i> =1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.50 (dd, <i>J</i> =5.2, 5.2 Hz, 1H), 5.69 (dd, <i>J</i> =6.7, 6.7 Hz, 1H), 3.69 - 3.55 (m, 5H), 3.40 (s, 6H), 2.37 (s, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.07 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H).	447
15		15	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (s, 2H), 8.29 (dd, <i>J</i> =5.4, 5.4 Hz, 2H), 8.17 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1H), 7.74 (dd, <i>J</i> =1.8, 8.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> =6.0, 6.0 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 4.71 (dd, <i>J</i> =5.4, 5.4 Hz, 1H), 3.55 - 3.41 (m, 3H), 3.31 - 3.23 (m, 5H), 2.34 (s, 3H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 0.96 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H).	433
20		16	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.35 (s, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.90 - 7.90 (m, 1H), 7.72 (dd, <i>J</i> =1.9, 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.62 (ddd, <i>J</i> =4.4, 6.9, 14.3 Hz, 1H), 3.51 (d, <i>J</i> =13.4 Hz, 1H), 3.41 - 3.33 (m, 1H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 1.08 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 3H).	469
25		17	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 6.79 - 6.78 (m, 1H), 5.67 (dd, <i>J</i> =6.5, 6.5 Hz, 1H), 3.95 - 3.81 (m, 3H), 3.73 (s, 1H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 3.42 - 3.34 (m, 1H), 3.32 - 3.25 (m, 1H), 3.19 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.30 (d, <i>J</i> =6.0 Hz, 2H), 2.20	468

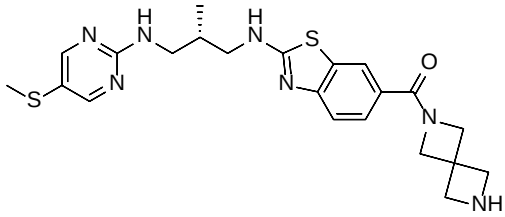
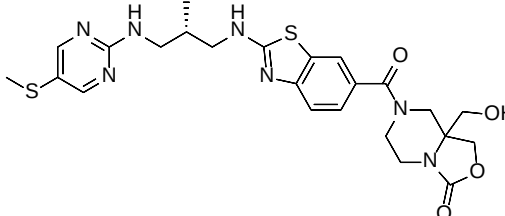
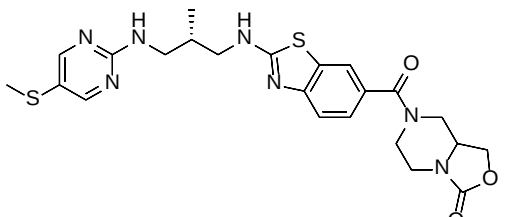
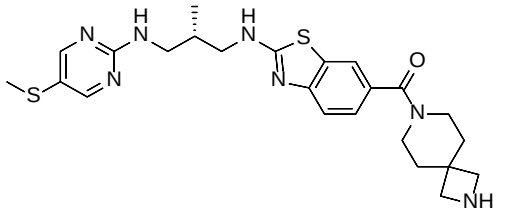
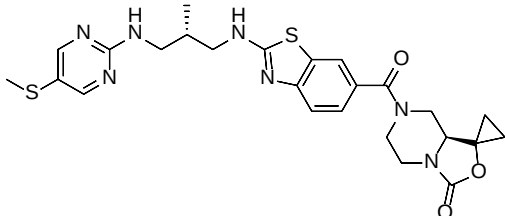
35

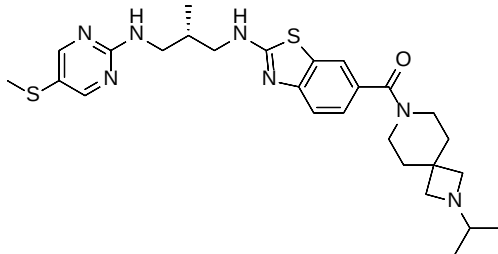
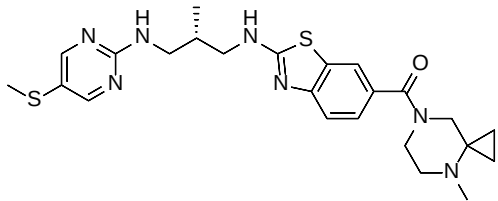
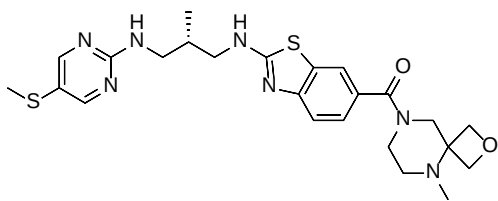
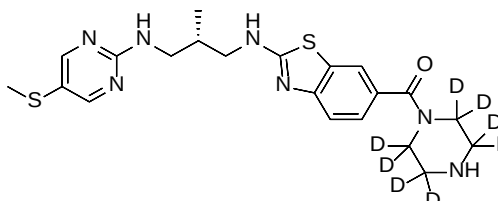
			3.47 - 3.39 (m, 2H), 3.29 - 3.22 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.29 (s, 4H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 0.95 (d, $J=6.7$ Hz, 3H). protones NH no observados	
5		22	^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (s, 2H), 8.22 (dd, $J=5.5, 5.5$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J=5.9, 5.9$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J=1.6, 8.3$ Hz, 1H), 4.90 - 4.90 (m, 1H), 3.79 - 3.79 (m, 3H), 3.65 (s, 1H), 3.59 - 3.40 (m, 4H), 3.31 - 3.20 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 0.95 (d, $J=6.7$ Hz, 3H) NH protones no observados.	489
10				
15		23	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (s, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.72 (dd, $J=1.9, 8.5$ Hz, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 2H), 7.18 - 7.17 (m, 1H), 6.04 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.64 - 3.48 (m, 2H), 3.41 - 3.26 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 1.06 (d, $J=6.9$ Hz, 3H).	484
20		24	^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12.42 - 12.42 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.41 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.03 (dd, $J=1.6, 8.5$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J=5.9, 5.9$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.49 - 3.38 (m, 2H), 3.29 - 3.20 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 0.96 (d, $J=6.8$ Hz, 3H).	488
25				
30		25	^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12.21 (s, 1H), 8.39 (dd, $J=5.5, 5.5$ Hz, 1H), 8.34 (s, 3H), 8.15 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J=1.8, 8.5$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J=5.3, 5.3$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.48 - 3.43 (m, 4H), 3.33 - 3.23 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 0.96 (d, $J=6.8$ Hz, 3H).	461
35		26	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.52 (s, 2H), 6.93 - 6.93 (m, 1H), 5.65 (dd, $J=6.6, 6.6$ Hz, 1H), 4.56 (dd, $J=12.0, 12.0$ Hz, 4H), 3.60 (ddd, $J=4.5, 7.2, 14.4$ Hz, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.42 - 3.26 (m, 2H), 2.38 (s,	465

5		27	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.55 - 8.52 (m, 2H), 8.34 (s, 2H), 8.05 (dd, J =1.8, 8.6 Hz, 1H), 7.65 (s, 3H), 7.51 (dd, J =5.8, 5.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J =8.5 Hz, 1H), 3.52 - 3.44 (m, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 0.97 (d, J =6.8 Hz, 3H).	456
10		28	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9.13 (dd, J =5.3, 5.3 Hz, 1H), 8.57 - 8.57 (m, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.83 - 7.79 (m, 1H), 7.57 - 7.57 (m, 1H), 7.42 (d, J =8.4 Hz, 1H), 4.76 (d, J =5.6 Hz, 2H), 3.50 - 3.43 (m, 1H), 3.35 - 3.23 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 0.97 (d, J =6.8 Hz, 3H) NH protones no observados.	471
15		29	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.29 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.93 (d, J =1.5 Hz, 1H), 7.49 (dd, J =1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J =8.4 Hz, 1H), 7.12 (dd, J =5.8, 5.8 Hz, 1H), 4.82 (dd, J =5.3, 9.4 Hz, 1H), 4.33 - 4.25 (m, 1H), 4.14 - 4.07 (m, 1H), 3.47 - 3.23 (m, 4H), 2.66 - 2.55 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.21 - 2.08 (m, 2H), 0.97 (d, J =6.8 Hz, 3H) NH protones no observados, VT a 85°C.	473
20		30	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.32 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.71 (d, J =1.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J =8.3 Hz, 1H), 7.29 (dd, J =1.6, 8.2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.50 - 3.30 (m, 4H), 3.01 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 1.01 (d, J =6.8 Hz, 3H) NH protones no observados, VT a 125°C.	461
25		31	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9.03 (dd, J =5.6, 5.6 Hz, 1H), 8.38 (s, 3H), 8.24 (d, J =1.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81 (dd, J =1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, J =5.9, 5.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J =8.3 Hz, 1H), 4.64 (d, J =5.6 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.53 - 3.44 (m, 1H), 3.35 - 3.27 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 1.00 (d, J =6.8 Hz, 3H).	484

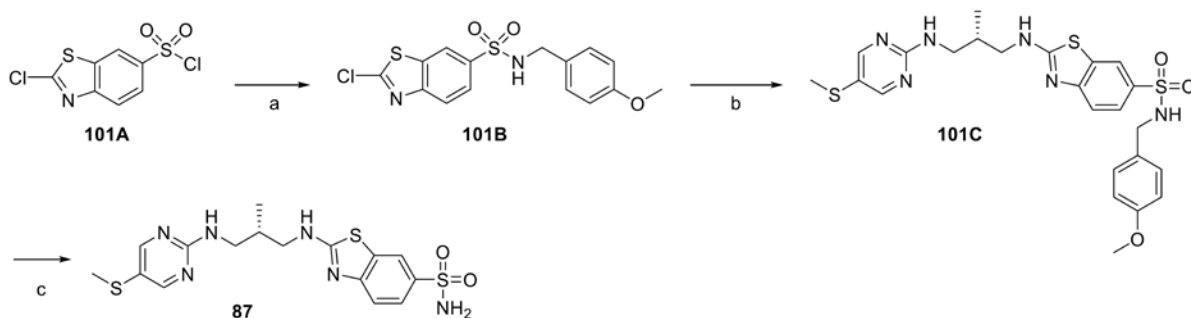
5		32	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9.60 (1H, s), 9.09 (1H, dd, J =5.7, 5.7 Hz), 8.38 (3H, s), 8.24 (1H, d, J =1.8 Hz), 7.81 (1H, dd, J =5.9, 5.9 Hz), 7.58 (1H, d, J =8.3 Hz), 4.67 (2H, d, J =5.8 Hz), 3.54 - 3.45 (2H, m), 3.36 - 3.27 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.21 - 2.10 (1H, m), 1.01 (3H, d, J =6.8 Hz).	471
10		33	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9.16 (dd, J =5.6, 5.6 Hz, 1H), 8.41 (d, J =5.6 Hz, 1H), 8.38 (s, 2H), 8.23 (d, J =1.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, J =1.8, 8.6 Hz, 1H), 7.57 (dd, J =5.9, 5.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J =8.6 Hz, 1H), 4.80 (d, J =5.6 Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.53 - 3.45 (m, 1H), 3.36 - 3.27 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 1.00 (d, J =6.6 Hz, 3H).	485
15		34	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.30 (2H, s), 8.80 (1H, dd, J =5.3, 5.3 Hz), 8.38 (3H, s), 8.24 (1H, d, J =1.5 Hz), 7.81 (1H, dd, J =1.6, 8.5 Hz), 7.58 (1H, dd, J =5.9, 5.9 Hz), 7.42 (1H, d, J =8.3 Hz), 4.30 (2H, d, J =5.3 Hz), 3.53 - 3.45 (1H, m), 3.35 - 3.27 (3H, m), 2.39 (3H, s), 2.21 - 2.11 (1H, m), 1.00 (3H, d, J =6.6 Hz).	486
20		35	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.94 (s, 1H), 8.38 (s, 2H), 8.36 (d, J =5.6 Hz, 1H), 8.25 (d, J =1.5 Hz, 1H), 7.83 (dd, J =1.8, 8.3 Hz, 1H), 7.58 (dd, J =5.9, 5.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J =8.3 Hz, 1H), 4.59 (d, J =4.8 Hz, 2H), 3.53 - 3.45 (m, 1H), 3.36 - 3.27 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 1.00 (d, J =6.8 Hz, 3H) NH protones no observados.	470
25		36	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9.09 (dd, J =5.8, 5.8 Hz, 1H), 8.38 (s, 3H), 8.23 (d, J =1.5 Hz, 1H), 7.81 (dd, J =1.8, 8.6 Hz, 1H), 7.58 (dd, J =5.9, 5.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J =8.3 Hz, 1H), 4.74 (d, J =5.6 Hz, 2H), 4.38 (s, 3H), 3.53 - 3.45 (m, 1H), 3.36 - 3.27 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 1.00 (d, J =6.8 Hz, 3H).	485

5		37	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (s, 2H), 8.14 (d, J =1.6 Hz, 1H), 7.93 - 7.93 (m, 1H), 7.79 (dd, J =1.7, 8.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J =8.4 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.82 - 5.81 (m, 1H), 4.94 - 4.87 (m, 1H), 3.88 - 3.82 (m, 2H), 3.61 (ddd, J =4.5, 7.0, 14.4 Hz, 2H), 3.53 - 3.50 (m, 1H), 3.41 - 3.24 (m, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 1.07 (d, J =6.9 Hz, 3H).	458
10		38	^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.41 (s, 2H), 8.38 (d, J =5.5 Hz, 1H), 8.40 - 8.37 (m, 1H), 8.04 (d, J =1.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 7.49 (d, J =6.9 Hz, 5H), 7.43 (d, J =8.3 Hz, 2H), 4.57 - 4.57 (m, 2H), 4.26 - 4.25 (m, 3H), 3.55 - 3.45 (m, 2H), 3.33 (dd, J =6.8, 13.3 Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 1.03 (d, J =6.7 Hz, 3H).	560
15		39	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (2H, s), 7.94 (1H, d, J =1.4 Hz), 7.56 - 7.53 (1H, m), 7.50 (1H, d, J =8.3 Hz), 6.76 (1H, s), 5.68 (1H, dd, J =6.6, 6.6 Hz), 4.42 (2H, s), 4.04 - 3.92 (2H, m), 3.68 - 3.49 (3H, m), 3.42 - 3.26 (2H, m), 2.40 (6H, d, J =18.1 Hz), 2.25 - 2.11 (1H, m), 1.06 (3H, d, J =6.9 Hz); Un protón NH no observado	458
20		40	^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (2H, s), 8.30 (1H, dd, J =5.6, 5.6 Hz), 7.96 (1H, d, J =1.6 Hz), 7.54 - 7.47 (2H, m), 7.34 (1H, d, J =8.3 Hz), 4.45 (1H, s), 4.17 (1H, s), 3.92 (1H, s), 3.76 - 3.69 (2H, m), 3.47 - 3.40 (2H, m), 3.29 - 3.23 (3H, m), 2.34 (3H, s), 2.17 - 2.06 (1H, m), 0.96 (3H, d, J =6.8 Hz); Un protón NH no observado	444
25		41	^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.33 (2H, s), 7.97 (1H, d, J =1.6 Hz), 7.60 (1H, dd, J =1.8, 8.4 Hz), 7.48 (1H, d, J =8.5 Hz), 4.59 - 4.10 (4H, m), 3.52 - 3.40 (6H, m), 2.45 (6H, s), 2.34 (3H, s), 2.24 - 2.16 (1H, m), 1.08 (3H, d, J =6.8 Hz); Un protón NH no observado	472
30				
35				

5		42	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.49 - 8.47 (m, 3H), 8.34 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.52 - 4.52 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.14 - 4.06 (m, 4H), 3.97 (s, 1H), 3.33 - 3.26 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.09 (s, 1H), 0.96 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H). Sal de formiato. Un NH no observado.	470
10		43	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (s, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 1.6, 8.3 Hz, 1H), 6.89 - 6.89 (m, 1H), 5.69 - 5.66 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.43 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.10 - 4.08 (m, 2H), 3.80 - 3.49 (m, 6H), 3.43 - 3.25 (m, 3H), 2.95 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.07 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H).	544
15		44	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (s, 2H), 7.70 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 1.8, 8.3 Hz, 1H), 6.85 - 6.85 (m, 1H), 5.71 (dd, <i>J</i> = 6.6, 6.6 Hz, 1H), 4.72 - 4.12 (m, 3H), 3.98 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 3.90 - 3.81 (m, 2H), 3.63 - 3.48 (m, 2H), 3.43 - 3.25 (m, 2H), 3.08 - 3.06 (m, 2H), 2.89 - 2.83 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.07 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H).	514
20		45	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.55 - 8.54 (m, 1H), 8.37 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.86 - 6.86 (m, 1H), 5.80 (dd, <i>J</i> = 6.5, 6.5 Hz, 1H), 3.74 (s, 4H), 3.63 - 3.46 (m, 6H), 3.42 - 3.24 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 1.83 - 1.86 (m, 4H), 1.06 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), NH protón no observado.	498
25		46	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (s, 2H), 7.69 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 1.7, 8.3 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.71 (dd, <i>J</i> = 6.6, 6.6 Hz, 1H), 4.18 - 4.18 (m, 2H), 3.91 (d, <i>J</i> = 9.7 Hz, 1H), 3.79 - 3.74 (m, 1H), 3.63 - 3.48 (m, 2H), 3.43 - 3.26 (m, 2H), 3.10 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz,	540
30				
35				

			2H), 2.91 - 2.88 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.26 - 1.12 (m, 2H), 1.07 (d, J =6.9 Hz, 3H), 0.78 - 0.75 (m, 2H).	
5		47	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (s, 1H), 8.38 (s, 2H), 7.64 (d, J =1.4 Hz, 1H), 7.52 - 7.49 (m, 1H), 7.30 (dd, J =1.8, 8.3 Hz, 1H), 5.72 (dd, J =6.7, 6.7 Hz, 1H), 3.63 - 3.47 (m, 9H), 3.43 - 3.25 (m, 3H), 2.96 - 2.89 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 1.87 (t, J =6.1 Hz, 4H), 1.20 (d, J =6.4 Hz, 6H), 1.07 (d, J =6.9 Hz, 3H).	540
10		48	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.51 (d, J =8.3 Hz, 1H), 7.31 (d, J =8.0 Hz, 1H), 6.75 - 6.68 (m, 1H), 5.75 (dd, J =6.7, 6.7 Hz, 1H), 3.63 - 3.46 (m, 4H), 3.42 - 3.26 (m, 2H), 2.92 - 2.91 (m, 2H), 2.39 (d, J =18.2 Hz, 6H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 1.70 (s, 4H), 1.06 (d, J =6.9 Hz, 3H), 0.69 (s, 2H).	498
15		49	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (s, 2H), 7.68 (d, J =1.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J =8.3 Hz, 1H), 7.33 (dd, J =1.5, 8.3 Hz, 1H), 5.86 (dd, J =6.6, 6.6 Hz, 1H), 4.78 (d, J =6.8 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.89 - 3.84 (m, 2H), 3.70 - 3.26 (m, 6H), 2.58 (s, 3H), 2.51 (dd, J =4.7, 4.7 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 1.07 (d, J =6.9 Hz, 3H), NH protón no observado.	514
20		50	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (s, 2H), 7.68 (d, J =1.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.50 (m, 1H), 7.33 (td, J =1.4, 8.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.69 (t, J =6.6 Hz, 1H), 3.62 - 3.47 (m, 2H), 3.42 - 3.26 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 1.06 (d, J =6.9 Hz, 3H), NH no observado.	466
25				
30				

Esquema 2



a) (4-Metoxifenil)metanamina, Et₃N, THF, b) Et₃N, DMF, **100E**, c) TFA, DCM

Método general 6

2-Cloro-N-(4-metoxibencil)benzo[d]tiazol-6-sulfonamida (101B).

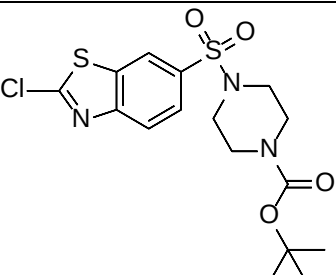
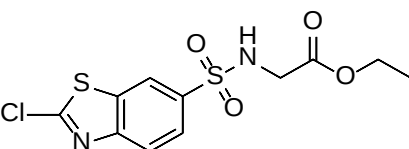
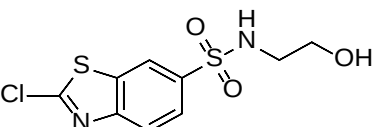
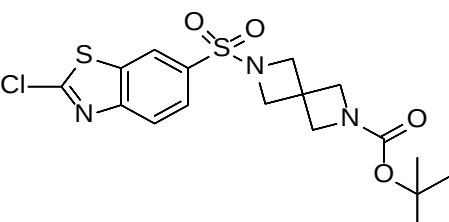
Se añadió (4-metoxifenil)metanamina (134 mg, 0.97 mmol, 1.05 eq) gota a gota a una solución enfriada con hielo de cloruro de 2-clorobenzotiazol-6-sulfonilo (101A) (250 mg, 0.932 mmol, 1.0 eq), trietilamina (0.39 ml, 2.79 mmol, 3.0 eq) en tetrahidrofurano (10 ml), y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido que se lavó con agua helada (10 ml), tetrahidrofurano helado (10 ml) y después se secó al vacío para proporcionar la 2-cloro-N-(4-metoxibencil)benzo[d]tiazol-6-sulfonamida deseada en forma de un sólido de color blanco (101B).

Rendimiento: 295 mg (85 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.56 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 1.9, 8.7 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.67 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 369 (M+H)⁺.

Los intermedios de la **Tabla 2** se sintetizaron usando condiciones análogas a aquellas descritas para el intermedio **101B**:

Tabla 2

Estructura	Compuesto N.º	¹ H RMN	LC-MS (M+H) ⁺
	Intermedio	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.33 (1H, d, <i>J</i> = 1.6 Hz), 8.12 (1H, d, <i>J</i> = 8.5 Hz), 7.95 (1H, dd, <i>J</i> = 1.8, 8.6 Hz), 4.55 (1H, d, <i>J</i> = 3.9 Hz), 4.08 (2H, dd, <i>J</i> = 6.5, 9.3 Hz), 3.64 (2H, dd, <i>J</i> = 5.3, 9.2 Hz), 2.13 - 2.13 (1H, m).	305
	Intermedio	No obtenido	263

5		Intermedio	No obtenido	418
10		Intermedio	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.36 (d, J =1.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.96 (dd, J =1.8, 8.6 Hz, 1H), 5.13 (dd, J =5.3, 5.3 Hz, 1H), 4.07 (c, J=7.2 Hz, 2H), 3.82 (d, J=5.5 Hz, 2H), 1.17 (dd, J=7.2, 7.2 Hz, 3H).	335
15		Intermedio	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (d, J =1.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.97 (dd, J =1.8, 8.6 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 3.73 (dd, J =4.3, 4.3 Hz, 2H), 3.15 (dd, J =5.8, 10.4 Hz, 2H), 2.01 - 2.01 (m, 1H).	293
20		Intermedio	No obtenido	430
25				

(S)-N-(4-Metoxibencil)-2-((2-metil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil)amino)benzo[d]tiazol-6-sulfonamida (101C)

La metodología aplicada fue análoga a aquella descrita en el **Método General 3**.
Rendimiento: 298 mg, (69 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.56 (1H, d, J =1.6 Hz), 8.24 (1H, s), 8.11 (1H, d, J =8.7 Hz), 7.90 (1H, dd, J =1.9, 8.7 Hz), 7.10 (2H, d, J =8.8 Hz), 6.76 (2H, d, J =8.8 Hz), 3.98 (2H, s), 3.67 (3H, s); MS (ESI+) m/z 545 (M+H)⁺.

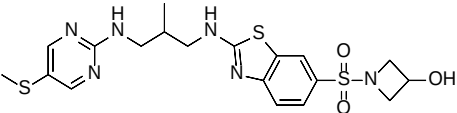
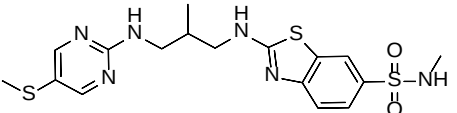
(S)-2-((2-Metil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil)amino)benzo[d]tiazol-6-sulfonamida (Ejemplo 87)

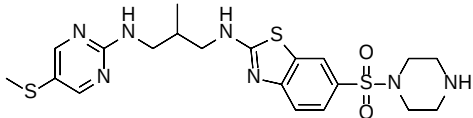
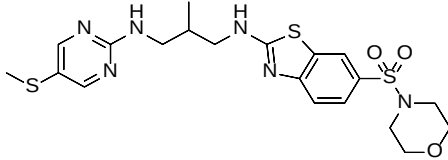
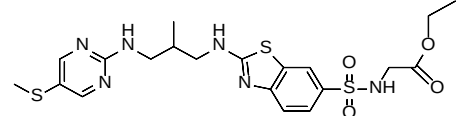
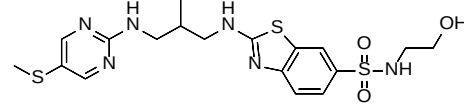
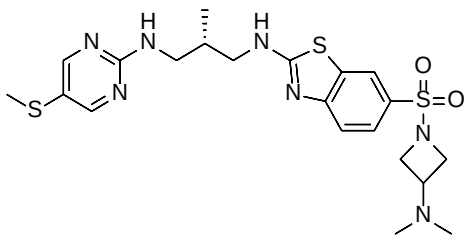
Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) gota a gota a una solución enfriada con hielo de *N*-(4-metoxibencil)-2-((2-metil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil) amino)benzo[d]tiazol-6-sulfonamida (101C) (250 mg, 0.459 mmol, 1.0 eq) en diclorometano anhidro (5 ml). La mezcla se agitó en hielo durante 30 minutos y después se dejó calentar a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (15 ml) y se añadió hidrogenocarbonato de sodio saturado (15 ml) lentamente. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyendo de DCM a metanol, 0-10 %) para proporcionar la (S)-2-((2-metil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil)amino) benzo[d] tiazol-6-sulfonamida (Ejemplo 87) deseada en forma de un sólido de color blanco.

Rendimiento: 190 mg (97 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.40 (dd, J =5.5, 5.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.12 (d, J =1.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, J =2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, J =6.0, 6.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J =8.5 Hz, 1H), 7.21 (s, 2H), 3.49 - 3.42 (m, 1H), 3.31 - 3.23 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 0.96 (d, J =6.8 Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 425 (M+H) $^+$.

Usando los procedimientos descritos en el **Esquema 2**, siguiendo el **Método General 3**, se prepararon los siguientes ejemplos:

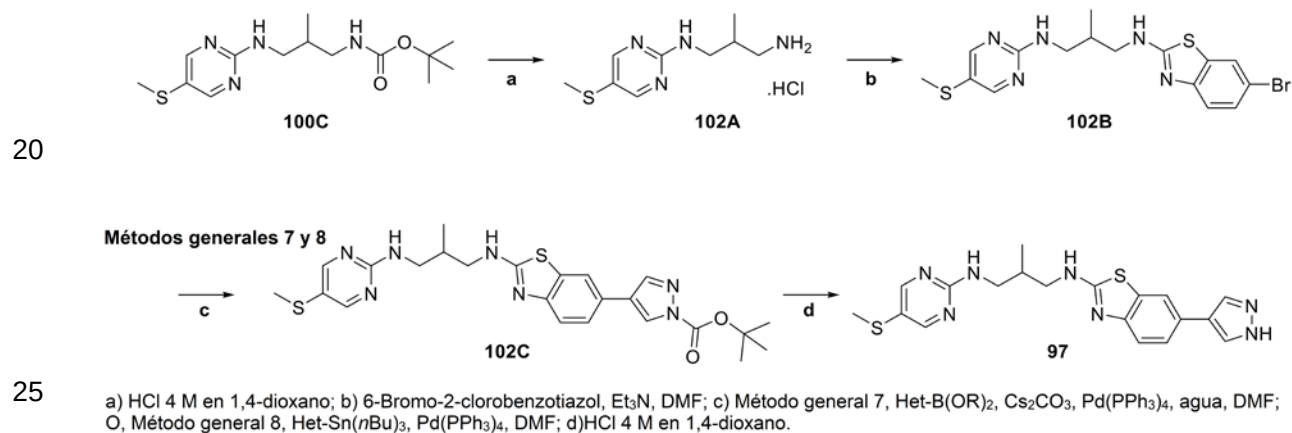
Tabla 3

20	Estructura	Ej. N.º	^1H RMN	LC-MS (M+H) $^+$
25		88	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (s, 2H), 8.05 (d, J =1.5 Hz, 1H), 7.74 (dd, J =1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J =8.5 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.70 (dd, J =6.8, 6.8 Hz, 1H), 4.50 - 4.45 (m, 1H), 4.05 - 4.01 (m, 2H), 3.62 - 3.57 (m, 3H), 3.54 (dd, J =4.1, 13.6 Hz, 1H), 3.43 - 3.26 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.21 - 2.05 (m, 1H), 1.08 (d, J =6.9 Hz, 3H).	481
30		89	^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.45 (dd, J =5.4, 5.4 Hz, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.11 (d, J =1.9 Hz, 1H), 7.60 (dd, J =1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.51 (dd, J =5.7, 5.7 Hz, 1H), 7.47 (d, J =8.5 Hz, 1H), 7.26 (c, J =5.1 Hz, 1H), 3.50 - 3.42 (m, 1H), 3.31 - 3.20 (m, 3H), 2.41 - 2.34 (m, 6H), 2.29 - 2.07 (m, 1H), 0.96 (d, J =6.8 Hz, 3H).	439
35				

5		90	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (s, 2H), 7.96 (d, J =1.6 Hz, 1H), 7.64 (dd, J =1.8, 8.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J =8.5 Hz, 1H), 5.86 (t, J =13.1 Hz, 1H), 3.64 - 3.26 (m, 6H), 3.08 - 2.95 (m, 8H), 2.38 (s, 3H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 1.08 (d, J =6.9 Hz, 3H).	494
10		91	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.39 (2H, s), 7.97 (1H, d, J =1.8 Hz), 7.65 (1H, dd, J =1.8, 8.5 Hz), 7.59 (1H, d, J =8.5 Hz), 7.11 (1H, s), 5.63 (1H, t, J =10.5 Hz), 3.77 - 3.73 (4H, m), 3.65 - 3.52 (2H, m), 3.43 - 3.26 (2H, m), 3.04 - 2.95 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.21 - 2.10 (1H, m), 1.08 (3H, d, J =6.9 Hz);	495
15		92	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.33 (2H, s), 8.11 (1H, d, J =1.6 Hz), 7.74 (1H, dd, J =2.0, 8.5 Hz), 7.52 (1H, d, J =8.5 Hz), 4.00 (2H, c, J =7.2 Hz), 3.77 (2H, s), 3.49 (2H, d, J =6.1 Hz), 3.42 - 3.40 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.25 - 2.16 (1H, m), 1.15 - 1.06 (6H, m); N-CH ₃ oculto por un pico de MeOH	511
20		93	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.37 (s, 2H), 8.07 (d, J =1.6 Hz, 1H), 7.74 (dd, J =1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J =8.5 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.80 (dd, J =6.5, 6.5 Hz, 1H), 5.02 (dd, J =6.1, 6.1 Hz, 1H), 3.73 - 3.70 (m, 2H), 3.64 - 3.50 (m, 2H), 3.43 - 3.25 (m, 2H), 3.13 (dd, J =5.9, 10.4 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 1.07 (d, J =7.0 Hz, 3H).	469
25				
30		94	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.39 (2H, s), 8.05 (1H, d, J =1.6 Hz), 7.74 (1H, dd, J =1.9, 8.5 Hz), 7.61 (1H, d, J =8.5 Hz), 5.68 (1H, dd, J =6.7, 6.7 Hz), 3.81 (2H, dd, J =7.6, 7.6 Hz), 3.64 - 3.53 (4H, m), 3.43 - 3.26 (2H, m), 3.06 - 2.98 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.21 - 2.11 (1H, m), 2.02 (6H, s), 1.33 - 1.24 (1H, m), 1.08 (3H, d, J =6.9 Hz).	508

5		95	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.44 (dd, J =5.5, 5.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.07 (d, J =1.9 Hz, 1H), 7.88 (dd, J =6.0, 6.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, J =2.0, 8.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, J =6.0, 6.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J =8.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J =8.8 Hz, 2H), 6.81 (d, J =8.8 Hz, 2H), 3.89 (d, J =5.8 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.52 - 3.42 (m, 1H), 3.32 - 3.23 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 0.97 (d, J =6.7 Hz, 3H).	545
10		96	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.63 (s, 1H), 8.55 - 8.46 (m, 2H), 8.35 (s, 2H), 8.20 (d, J =1.9 Hz, 1H), 7.61 (dd, J =1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J =8.4 Hz, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 9H), 3.38 - 3.21 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 0.97 (d, J =6.8 Hz, 3H).	505

Esquema 3



Clorhidrato de 2-metil-*N*¹-(5-(metiltio)pirimidin-2-il)propano-1,3-diamina (102A)

La metodología aplicada fue análoga a la del **Método General 2**.

Una solución de cloruro de hidrógeno (54 ml, 4 M en 1,4-dioxano) se añadió a (2-metil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil)carbamato de *terc*-butilo (100C) (4.25 mg, 13.60 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los disolventes se retiraron al vacío para producir el clorhidrato de 2-metil-*N*¹-(5-(metiltio)pirimidin-2-il)propano-1,3-diamina (102A) deseado en forma de un semisólido de color amarillo pálido. La muestra en semi-bruto se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional.

35 *N*¹-(6-Bromobenzotiazol-2-il)-2-metil-*N*³-(5-(metiltio)pirimidin-2-il)propano-1,3-diamina (102B)

La metodología aplicada fue análoga a la del **Método General 3**.

Se añadió 6-bromo-2-clorobenzotiazol (828 mg, 3.33 mmol, 0.95 eq) a una suspensión agitada de clorhidrato de 2-metil-*N*¹-(5-(metiltio)pirimidin-2-il)propano-1,3-diamina (102A) (1.00 g, 3.51 mmol, 1.0 eq) y carbonato de cesio (3.43 g, 10.52 mmol, 3.0 eq) en dimetilformamida anhidra (25 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 h y después se concentró al vacío a ~3 ml. Se añadió agua (25 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (25 ml) y después se secaron sobre sulfato de magnesio. Los disolventes se retiraron al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyendo *isohexano* a acetato de etilo, 0-100 %) para proporcionar la *N*¹-(6-bromobenzo[*d*]tiazol-2-il)-2-metil-*N*³-(5-(metiltio)pirimidin-2-il)propano-1,3-diamina (102B) deseada en forma de un sólido de color amarillo pegajoso.

Rendimiento: 266 mg (18 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (s, 2H), 7.66 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.69 (dd, *J* = 6.3, 6.3 Hz, 1H), 3.67 - 3.23 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 1.06 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

Método general 7

4-(2-((2-Metil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (102C)

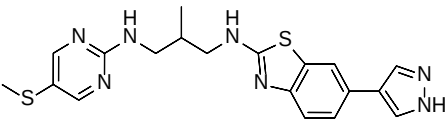
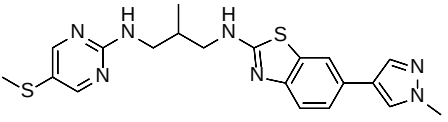
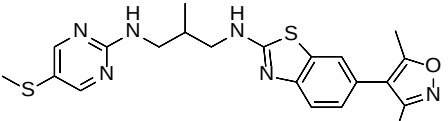
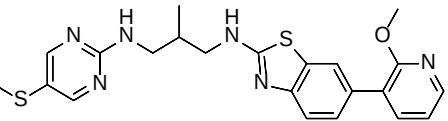
Una solución de *N*¹-(6-bromobenzo[*d*]tiazol-2-il)-2-metil-*N*³-(5-(metiltio)pirimidin-2-il)propano-1,3-diamina (102B) (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) se añadió a una solución de ácido (1-(*terc*-butoxicarbonil)-1*H*-pirazol-4-il)borónico (27.8 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq), carbonato de cesio (58 mg, 0.18 mmol, 1.5 eq) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (7 mg, 0.01 mmol, 0.05 eq) en agua (0.20 ml) y *N,N*-dimetilformamida (0.80 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 16 h. Una alícuota adicional de ácido (1-(*terc*-butoxicarbonilo)-1*H*-pirazol-4-il) borónico (27.8 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (7 mg, 0.01 mmol, 0.05 eq) se añadió a la reacción y la mezcla se calentó a 90 °C en atmósfera de nitrógeno durante 16 h adicionales. Los disolventes se retiraron a presión reducida; se añadió agua (2 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 ml) y salmuera (2 ml), se secaron haciéndolas pasar a través de un separador de fases y después se concentraron al vacío. El residuo en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyendo *isohexano* a acetato de etilo, 0-75 %) para proporcionar el 4-(2-((2-metil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil)amino)benzo[*d*]tiazol -6-il)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (102C) deseado en forma de un sólido de color blanquecino. El producto en semi-bruto se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional.

***N*¹-(6-(1*H*-Pirazol-4-il)benzo[*d*]tiazol-2-il)-2-metil-*N*³-(5-(metiltio)pirimidin-2-il)propano-1,3-diamina (Ejemplo 97)**

Una solución de cloruro de hidrógeno (2 ml, 4 M en 1,4-dioxano) se añadió a 4-2-((2-metil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (102C) (100 mg, 0.12 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los disolventes se retiraron al vacío para producir la *N*¹-(6-(1*H*-pirazol-4-il)benzo[*d*]tiazol-2-il)-2-metil-*N*³-(5-(metiltio)pirimidin-2-il)propano-1,3-diamina (Ejemplo 97) deseada en forma de un sólido de color blanquecino.

Usando los procedimientos descritos en el **Esquema 3**, de acuerdo con el **Método General 7**, se prepararon los siguientes ejemplos:

Tabla 4

Estructura	Ej. N.º	¹ H RMN	LC-MS (M+H) ⁺
	97	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.37 (s, 2H), 7.84 (s, 2H), 7.69 (d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.43 (dd, <i>J</i> =1.8, 8.4 Hz, 1H), 6.00 - 5.91 (m, 1H), 3.63 - 3.26 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 1.07 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 3H) NH protón intercambiable no observado.	412
	98	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (s, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> =1.3 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.39 (dd, <i>J</i> =1.7, 8.3 Hz, 1H), 6.61 - 6.61 (m, 1H), 5.76 (dd, <i>J</i> =6.3, 6.3 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.63 - 3.47 (m, 2H), 3.43 - 3.26 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.19 - 2.11 (m, 1H), 1.07 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 3H).	426
	99	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.39 (s, 2H), 7.59 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 7.16 (dd, <i>J</i> =1.8, 8.3 Hz, 1H), 6.64 - 6.64 (m, 1H), 5.74 (dd, <i>J</i> =6.2, 6.2 Hz, 1H), 3.64 - 3.49 (m, 2H), 3.43 - 3.27 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.18 - 2.14 (m, 1H), 1.08 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H).	441
	100	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.39 (s, 2H), 8.14 (dd, <i>J</i> =1.8, 5.0 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.47 (dd, <i>J</i> =1.7, 8.3 Hz, 1H), 6.97 (dd, <i>J</i> =5.0, 7.3 Hz, 1H), 6.61 - 6.61 (m, 1H), 5.74 (dd, <i>J</i> =6.3, 6.3 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H),	453

		3.63 - 3.50 (m, 2H), 3.43 - 3.27 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 1.07 (d, $J=6.9$ Hz, 3H).	
--	--	--	--

Método general 8

5 2-Metil- N^1 -(5-(metiltio)pirimidin-2-il)- N^3 -(6-(oxazol-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)propano-1,3-diamina (Ejemplo 101)

Se añadió N^1 -(6-bromobenzo[d]tiazol-2-il)-2-metil- N^3 -(5-(metiltio)pirimidin-2-il)propano-1,3-diamina (102B) (90 mg, 0.21 mmol, 1.0 eq) a una solución de 2-(tri-*n*-butilestanil)oxazol (0.044 ml, 0.21 mmol, 1.0 eq) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (23 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq) en *N,N*-dimetilformamida (0.80 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 16 h. Una alícuota adicional de 2-(tri-*n*-butilestanil)oxazol (0.044 ml, 0.21 mmol, 1.0 eq) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (23 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq) se añadieron a la mezcla de reacción, calentando a 110 °C durante 18 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (2 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (2 ml) y salmuera (2 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se secó haciéndola pasar a través de un separador de fases antes de concentrarla a sequedad al vacío. El residuo en bruto obtenido se purificó dos veces mediante cromatografía ultrarrápida (primero eluyendo *iso*hexano a acetato de etilo, 0-100 %, y después acetato de etilo a metanol, 0-10 %) para proporcionar un residuo en semi-bruto que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar la 2-metil- N^1 -(5-(metiltio)pirimidin-2-il)- N^3 -(6-(oxazol-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)propano-1,3-diamina (101) deseada en forma de un sólido de color blanquecino.

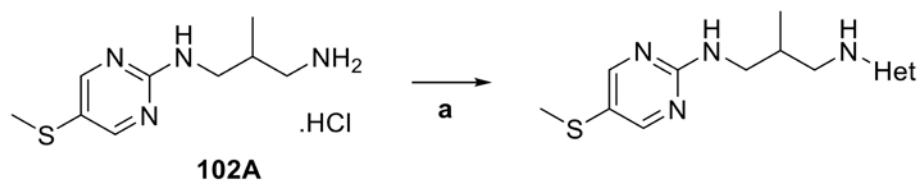
Usando los procedimientos descritos en el **Esquema 3**, de acuerdo con el **Método General 8**, se prepararon los siguientes ejemplos:

25 **Tabla 5**

Estructura	Ej. N.º	^1H RMN	LC-MS (M+H) ⁺
30	101	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (s, 2H), 8.26 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J=1.8, 8.5$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.58 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.75 - 6.75 (m, 1H), 5.68 (dd, $J=6.3, 6.3$ Hz, 1H), 3.65 - 3.57 (m, 1H), 3.56 - 3.50 (m, 1H), 3.43 - 3.28 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.17 (s, 1H), 1.07 (d, $J=6.9$ Hz, 3H).	413
35	102	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.84 (t, $J=6.9$ Hz, 1H), 3.64 -	427

		3.48 (m, 2H), 3.43 - 3.25 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 1.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).	
--	--	---	--

5 **Esquema 4**



10

a) Het-Cl o Het Br; Et₃N, DMF; TA a 80 °C

Usando los procedimientos descritos en el **Esquema 4**, de acuerdo con el **Método General 3**, se prepararon los siguientes ejemplos:

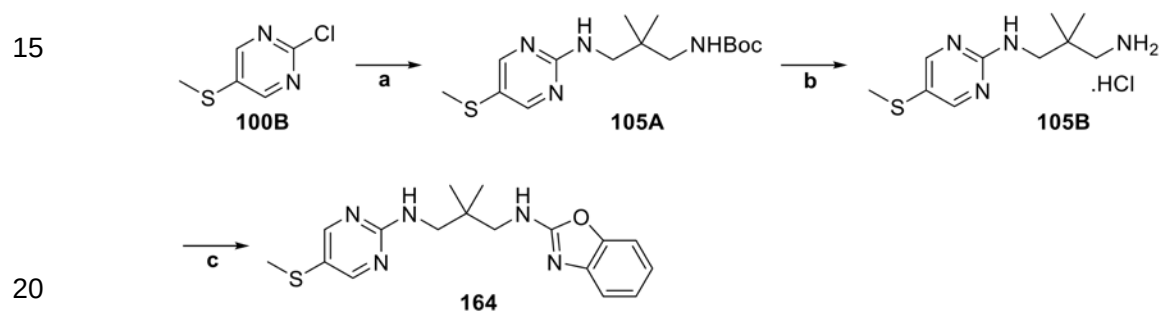
Tabla 6

15	Estructura	Ej. N.º	¹ H RMN	LC-MS (M+H) ⁺
20		103	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9.10 (s, 1H), 8.34 (s, 2H), 7.79 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.22 (dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 1H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 3.31 - 3.25 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.12 - 2.08 (m, 1H), 0.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).	341
25		104	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (s, 3H), 7.75 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 5.6, 5.6$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 6.1, 6.1$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 3.8$ Hz, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 3.45 - 3.35 (m, 2H), 3.28 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).	341
30		105	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.32 (s, 2H), 7.92 (dd, $J = 5.8, 5.8$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 5.7, 5.7$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 1H), 6.99 - 6.94 (m, 1H), 3.30 - 3.16 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.13 - 2.05 (m, 1H), 0.94 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).	330

35

5		106	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.26 (s, 2H), 7.96 (dd, J =5.6, 5.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J =7.1 Hz, 1H), 7.46 (dd, J =5.9, 5.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J =7.3 Hz, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 6.95 - 6.90 (m, 1H), 3.37 - 3.30 (m, 1H), 3.23 - 3.14 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 0.87 (d, J =6.8 Hz, 3H).	346
10		107	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.89 (d, J =2.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J =2.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, J =5.8, 5.8 Hz, 1H), 7.05 (dd, J =5.7, 5.7 Hz, 1H), 3.31 - 3.14 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 0.92 (d, J =6.8 Hz, 3H).	291

Esquema 7



a) $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{NHBoc}$, Cs_2CO_3 , DMF; b) HCl 4 M en 1,4-dioxano; c) 2-clorobenzo[d]oxazol, Cs_2CO_3 , DMF

(2,2-Dimetil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil)carbamato de terc-butilo (105A)

La metodología aplicada fue análoga a aquellas descritas en el **Método General 1**, excepto por que se necesitó calentamiento adicional.

Se añadió (3-amino-2,2-dimetilpropil)carbamato de *terc*-butilo (0.13 g, 0.65 mmol, 1.05 eq) a una suspensión agitada de 2-cloro-5-(metiltio)pirimidina (100B) (0.10 g, 0.62 mmol, 1.0 eq) y carbonato de cesio (0.24 g, 0.75 mmol, 1.2 eq) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (1.5 ml) y la mezcla se agitó a 80°C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua (7.5 ml) y salmuera (5.0 ml) y después se secó a través de un separador de fases. Los disolventes se retiraron al vacío para proporcionar el (2,2-dimetil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil)carbamato de *terc*-butilo (**105A**) deseado en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Rendimiento: 0.163 g (81 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.37 (s, 2H), 7.24 (dd, J =6.6, 6.6 Hz, 1H), 6.93 (dd, J =6.3, 6.3 Hz, 1H), 3.20 (d, J =6.8 Hz, 2H), 2.85 (d, J =8.7 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.43 (d, J =3.3 Hz, 9H), 0.83 (s, 6H).

Clorhidrato de 2,2-dimetil-*N*¹-(5-(metiltio)pirimidin-2-il)propano-1,3-diamina (105B)

La metodología aplicada fue análoga a aquellas descritas en el **Método General 2**.

Una solución de cloruro de hidrógeno (5 ml, 4 M en 1,4-dioxano) se añadió a (2,2-dimetil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil)carbamato de *terc*-butilo (**105A**) (0.16 g, 0.50 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los disolventes se retiraron al vacío para producir el clorhidrato de 2,2-dimetil-*N*¹-(5-(metiltio)pirimidin-2-il)propano-1,3-diamina (**105B**) deseado en forma de un semisólido de color amarillo pálido.

Rendimiento: 0.13 g (100 %) Sal de clorhidrato. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.39 (s, 2H), 7.95 (s, 3H), 7.70 (s, 1H), 3.25 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.68 - 2.61 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 0.96 (s, 6H).

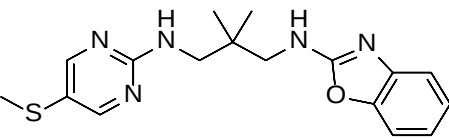
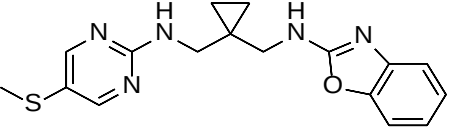
***N*¹-(Benzo[*d*]oxazol-2-il)-2,2-dimetil-*N*³-(5-(metiltio)pirimidin-2-il)propano-1,3-diamina (Ejemplo 164)**

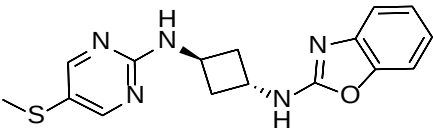
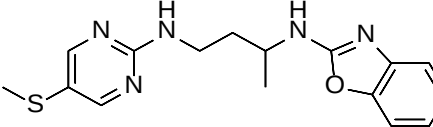
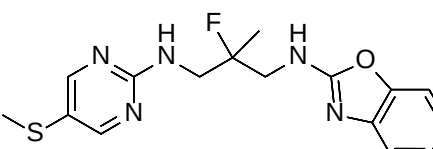
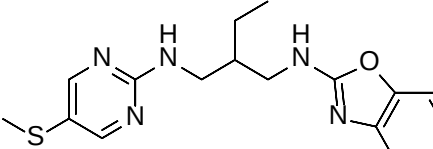
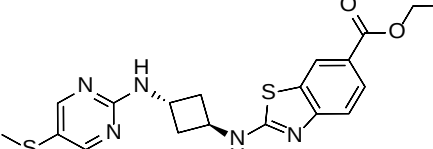
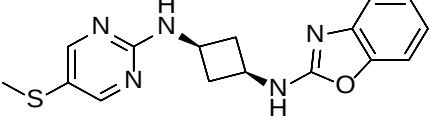
La metodología aplicada fue análoga a aquellas descritas en el **Método General 3**, excepto por que se usó carbonato de cesio como base general.

Se añadió 2-clorobenzoxazol (0.06 ml, 0.54 mmol, 0.1 eq) a una solución agitada de clorhidrato de 2,2-dimetil-*N*¹-(5-(metiltio)pirimidin-2-il)propano-1,3-diamina (**105B**) (0.13 g, 0.49 mmol, 1.0 eq) y carbonato de cesio (0.48 g, 1.48 mmol, 3.0 eq) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (2.0 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 80 °C o a temperatura ambiente durante 16 h y después se concentró al vacío. Se añadió agua (2.5 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 ml) y salmuera (2 ml) y después se secaron a través de un separador de fases. Los disolventes se retiraron al vacío para proporcionar un aceite en bruto de color amarillo que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar la *N*¹-(benzo[*d*]oxazol-2-il)-2,2-dimetil-*N*³-(5-(metiltio)pirimidin-2-il)propano-1,3-diamina (Ejemplo 164) deseada en forma de un sólido de color blanquecino.

Usando los procedimientos descritos en el **Esquema 7**, de acuerdo con el **Método General 3**, se prepararon los siguientes ejemplos:

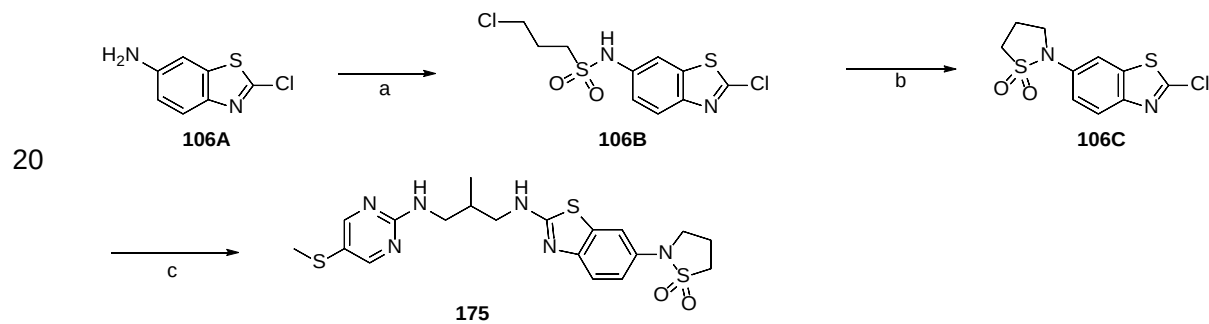
Tabla 9

Estructura	Ej. N.º	¹ H RMN	LC-MS (M+H) ⁺
	164	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.53 - 7.51 (m, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, <i>J</i> = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, <i>J</i> = 7.3, 7.3 Hz, 1H), 3.30 - 3.23 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 0.93 (s, 6H).	344
	165	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.36 (s, 2H), 7.34 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, <i>J</i> = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 7.3, 7.3 Hz,	342

			1H), 6.28 - 6.27 (m, 1H), 5.73 (dd, J =6.3, 6.3 Hz, 1H), 3.47 - 3.38 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 0.69 - 0.65 (m, 2H), 0.58 - 0.54 (m, 2H).	
5		166	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.36 (s, 2H), 8.35 - 8.29 (m, 1H), 7.84 (d, J =6.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J =7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J =7.4 Hz, 1H), 7.12 (dd, J =7.4, 7.4 Hz, 1H), 6.99 (dd, J =7.3, 7.3 Hz, 1H), 4.47 - 4.40 (m, 1H), 4.29 (dd, J =6.5, 12.9 Hz, 1H), 2.38 (d, J =14.1 Hz, 6H) <i>NH</i> protón no observado.	328
10		167	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.30 (s, 2H), 7.84 (d, J =8.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, J =5.4, 5.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J =7.7 Hz, 1H), 7.21 (d, J =7.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, J =7.4, 7.4 Hz, 1H), 6.96 (dd, J =7.2, 7.2 Hz, 1H), 3.91 - 3.83 (m, 1H), 3.38 - 3.34 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.85 - 1.77 (m, 2H), 1.24 (d, J =6.5 Hz, 3H).	330
15				
20		168	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (2H, s), 7.37 (1H, d, J =7.8 Hz), 7.24 (1H, s), 7.17 (1H, dd, J =7.6, 7.6 Hz), 7.04 (1H, dd, J =7.7, 7.7 Hz), 6.23 - 6.23 (1H, m), 5.95 (1H, dd, J =6.5, 6.5 Hz), 3.96 - 3.74 (2H, m), 3.69 - 3.58 (2H, m), 2.37 (3H, s), 1.47 (3H, d, J =21.8 Hz);	348
25		169	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.32 (s, 2H), 7.86 (dd, J =5.3, 5.3 Hz, 1H), 7.44 (dd, J =6.0, 6.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J =7.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J =7.3 Hz, 1H), 7.10 (dd, J =7.3, 7.3 Hz, 1H), 6.99 - 6.94 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.94 - 1.84 (m, 1H), 1.42 - 1.23 (m, 3H), 0.93 (dd, J =7.5, 7.5 Hz, 4H). 2H no observado, en pico en agua.	344
30		170	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.86 (d, J =6.4 Hz, 1H), 8.36 (s, 2H), 8.32 (d, J =1.8 Hz, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 2H), 7.44 (d, J =8.4 Hz, 1H), 4.49 - 4.40 (m, 2H), 4.30 (c, J =7.1 Hz, 2H), 2.44 - 2.32 (m, 7H), 1.33 (dd, J =7.1, 7.1 Hz, 3H).	416
35		171	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.36 (s, 2H), 7.38 (d, J =7.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.24 (m, 1H), 7.17 (dd, J =7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.04 (dd, J =7.7, 7.7 Hz, 1H), 5.37 (d, J =7.0 Hz, 1H), 5.10 (d, J =7.3 Hz, 1H), 4.26 - 4.14 (m, 2H),	328

			3.11 - 3.04 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.06 - 1.98 (m, 2H).	
5		172	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.77 (d, J=5.9 Hz, 1H), 8.36 (s, 2H), 8.27 (d, J =1.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J =6.7 Hz, 1H), 7.81 (dd, J =1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J =8.4 Hz, 1H), 4.47 - 4.38 (m, 2H), 2.47 - 2.34 (m, 6H).	388
10		173	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.79 (1H, s), 8.36 (2H, s), 7.89 (1H, s), 5.46 (1H, d, J =5.9 Hz), 5.38 (1H, d, J =4.9 Hz), 4.61 - 4.48 (2H, m), 3.96 (3H, s), 2.49 (3H, dd, J =6.6, 6.6 Hz), 2.37 (3H, s).	347
15		174	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.36 (s, 2H), 7.37 (d, J =7.7 Hz, 1H), 7.17 (dd, J =7.4, 7.4 Hz, 1H), 7.07 - 7.02 (m, 1H), 5.80 (dd, J =5.7, 5.7 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.82 - 4.81 (m, 1H), 4.12 - 4.06 (m, 1H), 3.74 - 3.49 (m, 4H), 2.38 (s, 3H).	332

Esquema 8



a) ClS(O₂)CH₂CH₂CH₂Cl, NaH, DMF b) NaH, DMF c) **102A**, Et₃N, Cs₂CO₃

3-Cloro-N-(2-clorobenzotiazol-6-il)propano-1-sulfonamida (106B)

Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) (326 mg, 8.15 mmol, 3.0 eq) en porciones a una solución enfriada con hielo de 2-clorobenzotiazol-6-amina (500 mg, 2.71 mmol, 1.0 eq) en *N,N*-dimetilformamida (25 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora en enfriamiento con hielo. Una solución de cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (673 mg, 3.80 mmol, 1.4 eq) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se añadió gota a gota y la mezcla de reacción después se dejó calentar a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo pálido que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyendo *iso*-hexanos a acetato de etilo, 0-100 %) para proporcionar el producto deseado 3-cloro-N-(2-

clorobenzo[*d*]tiazol-6-il)propano-1-sulfonamida 106B en forma de una goma de color blanquecino.

Rendimiento: 427 mg (48 %). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.87 - 7.84 (m, 2H), 7.38 (dd, *J* = 2.3, 8.8 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 6.3, 6.3 Hz, 2H), 2.27 - 2.19 (m, 2H). **Nota** Protones de CH₂ observados por MeOD.

1,1-Dióxido de 2-(2-clorobenzo[*d*]tiazol-6-il)isotiazolidina (106C)

Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) (98 mg, 2.46 mmol, 2.0 eq) a una solución enfriada con hielo de 3-cloro-*N*-(2-clorobenzo[*d*]tiazol-6-il)propano-1-sulfonamida (106B) (400 mg, 1.23 mmol, 1.0 eq) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora en enfriamiento con hielo y después se inactivó mediante la adición cuidadosa de una solución saturada de cloruro de amonio (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml) y después se concentraron al vacío para proporcionar una goma. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyendo *iso*hexano a acetato de etilo, 0-100 %) para proporcionar el producto deseado (106C) en forma de una goma de color blanquecino.

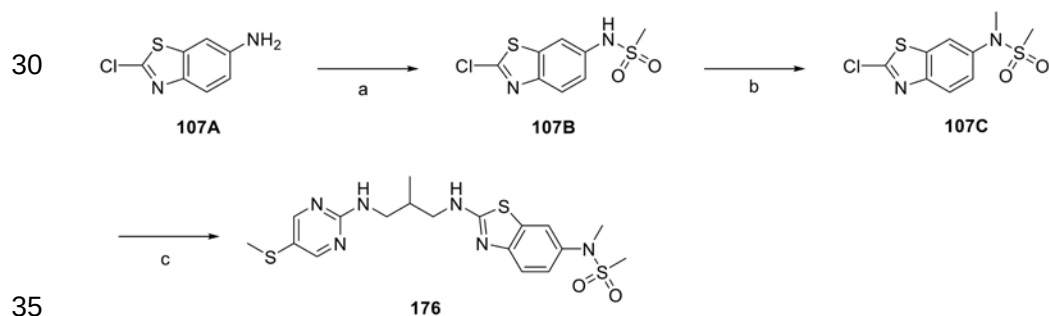
Rendimiento: 220 mg (62 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 2.4, 8.9 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J* = 6.5, 6.5 Hz, 2H), 3.43 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 2H), 2.63 - 2.55 (m, 2H).

1,1-Dióxido de 2-(2-((2-metil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)isotiazolidina (Ejemplo 175)

La metodología aplicada fue análoga a aquellas descritas en el **Método General 3**.

Rendimiento: 25 mg (15 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (s, 2H), 8.03 (dd, *J* = 5.6, 5.6 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 5.9, 5.9 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 6.5, 6.5 Hz, 2H), 3.47 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 2H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 3.30 - 3.22 (m, 3H), 2.44 - 2.36 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.13 - 2.06 (m, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 465 (M+H)⁺.

Esquema 9



a) MeSO₂Cl, piridina, DCM b) NaH, MeI, THF c) 102A, Et₃N, DMF

***N*-(2-Clorobenzo[*d*]tiazol-6-il)metanosulfonamida (107B)**

Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0.055 ml, 0.706 mmol, 1.3 eq) gota a gota en una solución enfriada con hielo de 2-clorobenzotiazol-6-amina (100 mg, 0.54 mmol, 1.0 eq) y piridina (0.066 ml, 0.815 mmol, 1.5 eq) en diclorometano anhidro (5 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos y después se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con agua (1 ml). La fase orgánica se retiró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo pálido que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyendo *iso*-hexanos a acetato de etilo, 0-100 %) para proporcionar la *N*-(2-clorobenzo[*d*]tiazol-6-il)metanosulfonamida (107B) deseada en forma de una goma de color amarillo pálido.

Rendimiento: 135 mg (94.8 %) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H). Protón H aromático oculto por CDCl₃, protón intercambiable de NH no observado.

***N*-(2-Clorobenzo[*d*]tiazol-6-il)-*N*-metilmetanosulfonamida (107C)**

Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) (31 mg, 0.772 mmol, 1.5 eq) en porciones a una solución enfriada con hielo de *N*-(2-clorobenzo[*d*]tiazol-6-il)metanosulfonamida (107B) (135 mg, 0.515 mmol, 1.0 eq) en tetrahidrofurano anhidro (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió yodometano (0.048 ml, 0.772 mmol, 1.5 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h adicionales. Se añadió agua (1 ml) y los disolventes después se retiraron a alto vacío para proporcionar una goma de color amarillo pálido que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyendo *iso*-hexanos a acetato de etilo, 0-100 %) para proporcionar la *N*-(2-clorobenzo[*d*]tiazol-6-il)-*N*-metilmetanosulfonamida (107C) deseada en forma de una goma de color amarillo pálido.

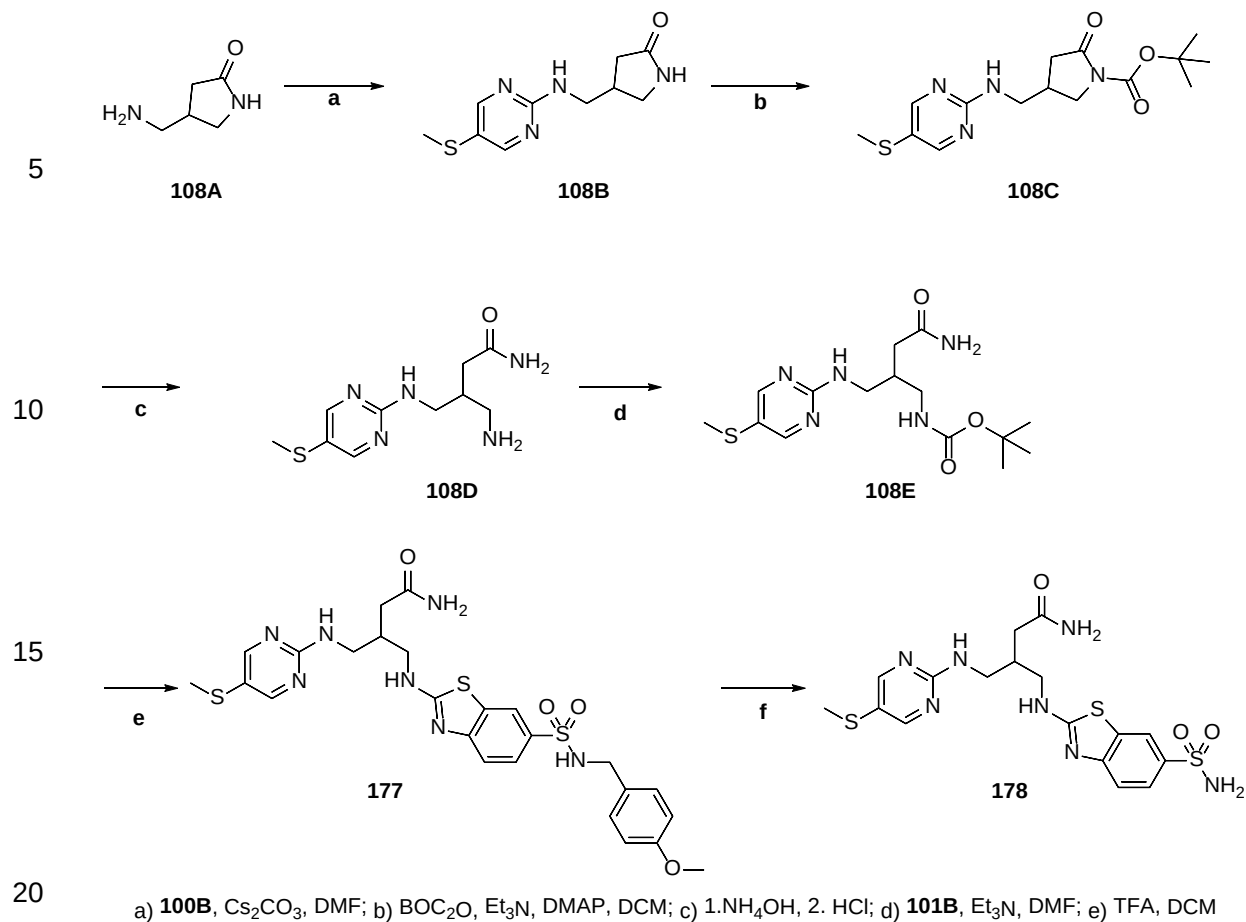
Rendimiento: 100 mg (70 %) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 2.3, 8.8 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.88 (s, 3H).

***N*-Metil-*N*-(2-((2-metil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil)amino) benzo[*d*]tiazol-6-il)metanosulfonamida (Ejemplo 176)**

La metodología aplicada fue análoga a aquellas descritas en el **Método General 3**.

Rendimiento: 89 mg (60 %) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (s, 2H), 7.62 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 6.5, 6.5 Hz, 1H), 3.34 - 3.33 (m, 6H), 2.86 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.06 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). no se observaron todos los protones intercambiables NH; MS (ESI+) *m/z* 453 (M+H)⁺.

Esquema 10

4-(((5-(Metiltio)pirimidin-2-il)amino)metil)pirrolidin-2-ona (**108B**)

La metodología aplicada fue análoga a aquellas descritas en el **Método General 1**.

Se añadió 5-aminometilpirrolidin-2-ona (**108A**) (1.0 g, 8.76 mmol, 1.0 eq) a una suspensión agitada de 2-cloro-5-(metiltio)pirimidina (**100B**) (1.4 g, 8.76 mmol, 1.0 eq) y carbonato de cesio (8.56 g, 26.28 mmol, 3.0 eq) en dimetilformamida anhidra (10 ml). La mezcla se calentó a 50 °C durante 18 h y después se concentró a presión reducida. El licor obtenido se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml) y se secó a través de un separador de fases. Los disolventes se retiraron a presión reducida para producir un residuo en bruto que se purificó mediante trituración en metanol para proporcionar el producto deseado 4-(((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)metil)pirrolidin-2-ona (**108B**) en forma de un sólido de color amarillo. La fase acuosa se concentró a presión reducida, se combinó con el filtrado y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyendo diclorometano a metanol, 0-10 %) para proporcionar el producto deseado 4-(((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)metil)pirrolidin-2-ona (**108B**) en forma de un sólido de color amarillo. Ambos cultivos se combinaron y se usaron en la siguiente etapa.

Rendimiento: 0.74 g (36 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (s, 2H), 5.79 - 5.76 (m, 1H), 5.48 (dd, J = 5.5, 5.5 Hz, 1H), 3.57 - 3.50 (m, 3H), 3.20 (dd, J = 5.3, 9.5 Hz, 1H), 2.89 - 2.84 (m, 1H), 2.53 - 2.46 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.16 (dd, J = 6.4, 17.1 Hz, 1H).

4-(((5-(Metiltio)pirimidin-2-il)amino)metil)-2-oxopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (108C)

5

Se añadió 4-dimetilaminopiridina (5 mg, 0.04 mmol, 0.1 eq) a una suspensión agitada de 4-(((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)metil)pirrolidin-2-ona (108B) (100 mg, 0.4 mmol, 1.0 eq), dicarbonato de di-*terc*-butilo (229 mg, 1.0 mmol, 2.5 eq) y trietilamina (0.146 ml, 1.00 mmol, 2.5 eq) en diclorometano (4.2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 h y después se añadió agua (3.0 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 5.0 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2.5 ml) y se secaron haciéndolas pasar a través de un separador de fases. Los disolventes se retiraron a presión reducida para producir un residuo en bruto que se purificó mediante cromatografía en fase inversa (eluyendo solución fórmica al 0.1 % a acetonitrilo, 5-100 %) para proporcionar el producto deseado 4-(((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)metil)-2-oxopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (108C).

10

15

Rendimiento: 72 mg (53 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.35 (s, 2H), 7.62 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 7.8, 10.4 Hz, 1H), 3.50 - 3.44 (m, 1H), 3.29 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.60 - 2.55 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.28 (dd, J = 9.6, 20.9 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H).

(4-Amino-2-(((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)metil)-4-oxobutil)carbamato de *terc*-butilo (108D)

20

Una solución de hidróxido de amonio (2.2 ml) se añadió a 4-(((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)metil)-2-oxopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (108C) (72 mg, 0.21 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 1.5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se extrajo con diclorometano (3 x 5 ml). Los disolventes orgánicos se secaron haciéndolos pasar a través de un separador de fases y después se retiraron a presión reducida para producir el producto deseado (4-amino-2-(((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)metil)-4-oxobutil)carbamato de *terc*-butilo (108D).

25

Rendimiento: 61 mg (86 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (s, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.25 (dd, J = 6.0, 6.0 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 3.24 (dd, J = 6.2, 6.2 Hz, 2H), 2.97 (dd, J = 6.0, 6.0 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 2.04 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H).

30

Sal de diclorhidrato de 4-amino-3-(((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)metil)butanamida (108E)

La metodología aplicada fue análoga a aquellas descritas en el **Método General 2**.

Una solución de cloruro de hidrógeno (0.7 ml, 4 M en 1,4-dioxano) Se añadió a (4-amino-2-(((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)metil)-4-oxobutil)carbamato de *terc*-butilo (108D) (61 mg, 0.17 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los disolventes se

35

retiraron a presión reducida para producir el producto deseado sal de diclorhidrato de 4-amino-3-(((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)metil)butanamida (108E) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Rendimiento: 56 mg (100 %) sal de HCl.

5 **4-((6-(*N*-(4-Metoxibencil)sulfamoil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)-3-(((5-(metiltio) pirimidin-2-il)amino)metil)butanamida (177)**

La metodología aplicada fue análoga a aquellas descritas en el **Método General 3**.

Se añadió 2-cloro-*N*-(4-metoxibencil)benzo[*d*]tiazol-6-sulfonamida (101B) (70 mg, 0.19 mmol, 1.10 eq) a una solución agitada de sal de diclorhidrato de 4-amino-3-(((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)metil)butanamida (108E) (56 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq) y trietilamina (0.072 ml, 0.51 mmol, 3.0 eq) en dimetilformamida anhidra (2.0 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 h y después se concentró a presión reducida. Se añadió agua (2.5 ml) y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, después se lavó con metanol. El filtrado orgánico se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyendo diclorometano a metanol, 0-25 %) para proporcionar el producto deseado 4-((6-(*N*-(4-metoxibencil)sulfamoil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)-3-(((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)metil)butanamida (Ejemplo 177) en forma de un sólido de color blanquecino.

Rendimiento: 25 mg (25 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.45 (dd, *J* = 5.6, 5.6 Hz, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.08 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 6.1, 6.1 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.39 - 7.37 (m, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.87 - 6.87 (m, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.89 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.48 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H), 3.37 (dd, *J* = 6.1, 6.1 Hz, 2H), 2.43 - 2.37 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.22 - 2.17 (m, 2H).

25 **4-((5-(Metiltio)pirimidin-2-il)amino)-3-(((6-sulfamoilbenzo[*d*]tiazol-2-il)amino)metil)butanamida (178)**

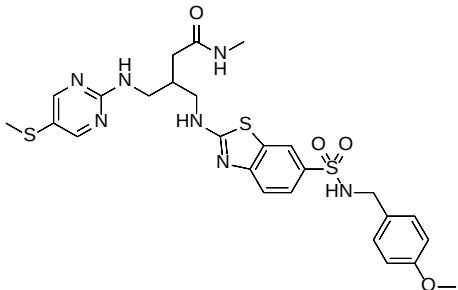
Se añadió ácido trifluoroacético (0.3 ml) gota a gota a una solución enfriada a 0 °C de 4-((6-(*N*-(4-metoxibencil)sulfamoil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)-3-(((5-(metiltio) pirimidin-2-il)amino)metil)butanamida (177) (20 mg, 0.03 mmol, 1.0 eq) en diclorometano anhidro (0.3 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos y después se dejó calentar a temperatura ambiente durante 8 h. Se añadió una alícuota adicional de ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión y después se hizo básica cuidadosamente con la adición de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (3 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (3 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyendo diclorometano a metanol, 0-20 %) para proporcionar el producto deseado 4-((5-

(metiltio)pirimidin-2-il)amino)-3-(((6-sulfamoilbenzo[d] tiazol-2-il)amino) metil)butanamida (Ejemplo 178) en forma de un sólido de color blanco.

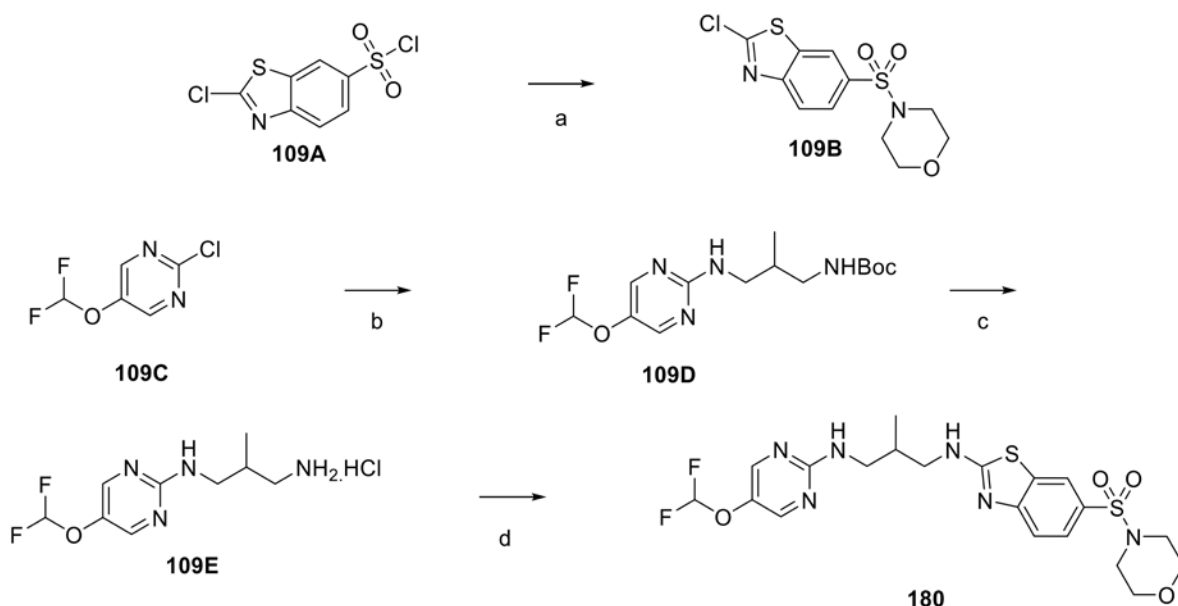
Rendimiento: 12 mg (75 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.41 (dd, J =5.5, 5.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.13 (d, J =1.8 Hz, 1H), 7.67 (dd, J =1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 3.46 - 3.46 (m, 2H), 3.36 (dd, J =6.2, 6.2 Hz, 2H), 2.39 - 2.38 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.21 - 2.17 (m, 2H).

Usando los procedimientos descritos en el **Esquema 10**, se sintetizó el siguiente ejemplo:

Tabla 10

Estructura	Ej. N.º	^1H RMN	LC-MS (M+H) ⁺
	179	^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.45 (dd, J =5.4, 5.4 Hz, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.08 (d, J =1.9 Hz, 1H), 7.88 (dd, J =6.0, 6.0 Hz, 1H), 7.81 (c, J =4.5 Hz, 1H), 7.62 (dd, J =1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.14 (d, J =8.8 Hz, 2H), 6.81 (d, J =8.8 Hz, 2H), 3.89 (d, J =4.8 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.52 - 3.42 (m, 2H), 3.38 - 3.31 (m, 2H), 2.59 (d, J =4.5 Hz, 3H), 2.48 - 2.35 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.22 - 2.17 (m, 2H).	602

Esquema 11



a) morfolina, Et₃N, DCM b) NH₂CH₂CH₂CH₂NHBOC, Et₃N, morfolina; c) Cs₂CO₃, DMF, d) HCl, dioxano; e) 109B, Et₃N, DMF;

4-((2-Clorobenzo[d]tiazol-6-il)sulfonil)morfolina (109B)

La metodología aplicada fue análoga a aquella descrita en el Método General 6, usando diclorometano como disolvente en lugar de tetrahidrofurano.

Rendimiento: 686 mg. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (d, J =1.8 Hz, 1H), 8.10 (d, J =8.6 Hz, 1H), 7.85 (dd, J =1.3, 8.6 Hz, 1H), 3.75 (dd, J =4.7, 4.7 Hz, 4H), 3.04 (dd, J =4.7, 4.7 Hz, 4H); MS (ESI+) m/z 319 (M+H)+.

(3-((5-(Difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)-2-metilpropil)carbamato de terc-butilo (109D)

La metodología aplicada fue análoga a aquellas descritas en el Método General 1.

Rendimiento: 433 mg. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.16 - 8.15 (m, 2H), 5.05 - 5.05 (m, 1H), 3.47 - 3.38 (m, 1H), 3.31 - 3.17 (m, 2H), 3.04 - 2.95 (m, 1H), 1.96 - 1.86 (m, 1H), 1.60 - 1.58 (m, 1H), 0.96 - 0.94 (m, 3H); MS (ESI+) m/z 333 (M+H)+.

Clorhidrato de N1-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)-2-metilpropano-1,3-diamina (109E)

Una solución de cloruro de hidrógeno (2.7 ml, 4 M en 1,4-dioxano) se añadió a (3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)-2-metilpropil)carbamato de terc-butilo (109D) (300 mg, 0.903 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Los disolventes se retiraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto clorhidrato de N1-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)-2-metilpropano-1,3-diamina (109E) que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: 225 mg (Cuant.). MS (ESI+) m/z 233 (M+H)+.

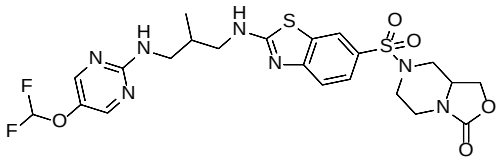
N1-(5-(Difluorometoxi)pirimidin-2-il)-2-metil-N3-(6-(morfolinosulfonil) benzo[d]tiazol-2-il)propano-1,3-diamina (180)

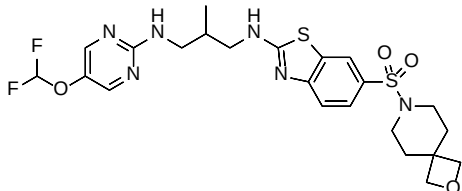
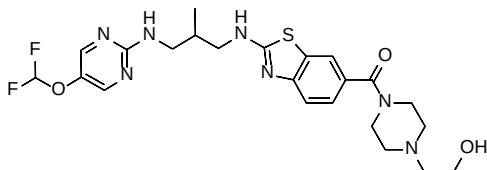
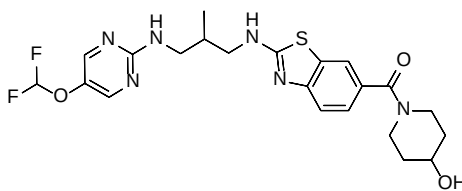
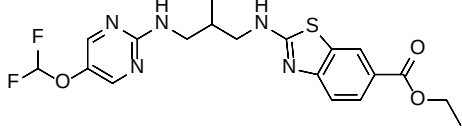
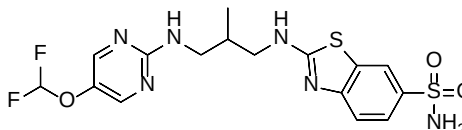
La metodología aplicada fue análoga a aquellas descritas en el Método General 3.

Rendimiento: 225 mg. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (s, 2H), 7.97 (d, J =1.5 Hz, 1H), 7.65 (dd, J =1.8, 8.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J =8.5 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.43 (t, J =71.6 Hz, 1H), 5.72 (dd, J =6.6, 6.6 Hz, 1H), 3.77 - 3.73 (m, 4H), 3.62 - 3.51 (m, 2H), 3.43 - 3.29 (m, 2H), 3.01 (dd, J =4.6, 4.6 Hz, 4H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 1.08 (d, J =6.9 Hz, 3H); (ESI+) m/z 515 (M+H)+.

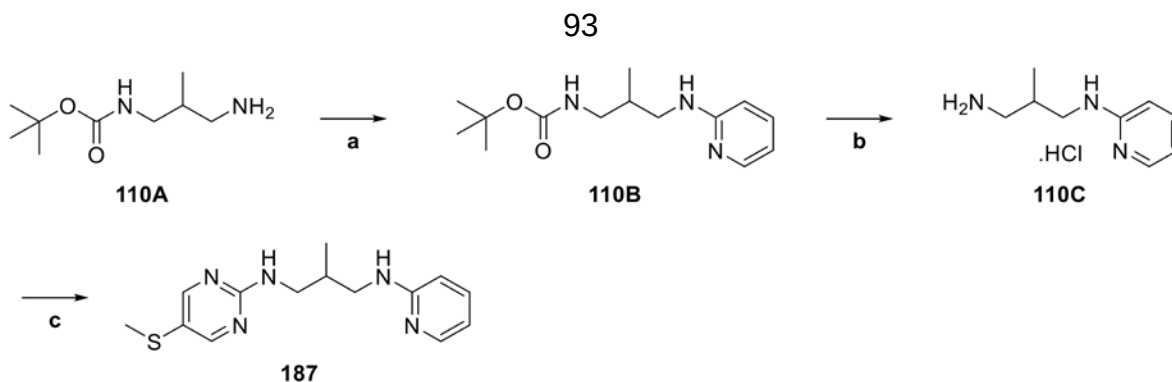
Siguiendo los procedimientos descritos en el **Esquema 11**, se sintetizaron los siguientes ejemplos:

Tabla 11

Estructura	Ej. N.º	^1H RMN	LC-MS (M+H) ⁺
	181	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (s, 2H), 7.94 (d, J =1.5 Hz, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.44 (t, J =72.8 Hz, 1H), 5.66 (dd, J =6.1, 6.1 Hz, 1H), 4.44 - 4.39 (m, 1H), 3.88 (tt, J =7.5, 7.8 Hz, 3H), 3.80 - 3.74 (m, 1H), 3.62 - 3.51 (m, 2H),	570

			3.42 - 3.17 (m, 3H), 2.37 - 2.29 (m, 1H), 2.23 - 2.14 (m, 2H), 1.08 (d, J =6.9 Hz, 3H).	
5		182	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (s, 2H), 7.96 - 7.95 (m, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 6.88 - 6.83 (m, 1H), 5.68 - 5.62 (m, 1H), 4.31 (s, 4H), 3.62 - 3.49 (m, 2H), 3.42 - 3.28 (m, 2H), 2.97 - 2.92 (m, 4H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 1.98 - 1.93 (m, 4H), 1.08 (d, J =6.9 Hz, 3H).	555
10		183	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.21 - 8.20 (2H, m), 7.68 (1H, d, J =1.5 Hz), 7.54 - 7.51 (1H, m), 7.33 (1H, dd, J =1.5, 8.3 Hz), 6.42 - 6.42 (1H, m), 5.69 (1H, t, J =6.4 Hz), 3.69 - 3.48 (6H, m), 3.42 - 3.28 (2H, m), 2.63 - 2.56 (6H, m), 2.18 - 2.09 (1H, m), 1.08 - 1.05 (3H, m);	522
15				
20		184	^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.16 - 8.15 (m, 3H), 7.65 - 7.64 (m, 1H), 7.42 (t, J =5.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.26 (m, 1H), 7.17 - 7.13 (m, 1H), 4.72 - 4.65 (m, 1H), 3.71 - 3.63 (m, 2H), 2.45 - 2.42 (m, 12H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.67 - 1.25 (m, 4H), 0.88 (d, J =6.8 Hz, 3H).	493
25		185	^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.44 (t, J =5.5 Hz, 1H), 8.30 - 8.23 (m, 3H), 7.82 (dd, J =1.9, 8.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J =5.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.38 (m, 1H), 4.30 (c, J =7.1 Hz, 2H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 1.35 - 1.30 (m, 3H), 0.98 - 0.95 (m, 3H).	438
30		186	^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.43 - 8.39 (m, 1H), 8.25 - 8.24 (m, 2H), 8.12 (d, J =1.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, J =1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.21 (d, J =4.8 Hz, 2H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 0.98 - 0.95 (m, 3H).	445

Esquema 12



a) 2-Bromopiridina, NaOtBu, Pd₂(dba)₃, XPhos, 1,4-dioxano; b) HCl 4 M en 1,4-dioxano; c) **100B**, Cs₂CO₃, DMF

(2-Metil-3-(piridin-2-ilamino)propil)carbamato de *terc*-butilo (**110B**)

Una solución de 3-amino-2-metilpropilcarbamato de *terc*-butilo (**110A**) (150 mg, 0.80 mmol, 1.0 eq) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió a una solución de 2-bromopiridina (0.076 ml, 0.80 mmol, 1.0 eq), *terc*-butóxido de sodio (383 mg, 3.98 mmol, 5.0 eq), 2-diclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (38 mg, 0.08 mmol, 0.1 eq) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (73 mg, 0.08 mmol, 0.1 eq) en 1,4-dioxano (10 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 72 h. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo obtenido se repartió entre agua (2 ml) y acetato de etilo (5 ml). La mezcla se filtró a través de celite y la fase acuosa después se retiró y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 ml) y salmuera (2 ml) y después se secaron haciéndolas pasar a través de un separador de fases antes de concentrar a sequedad al vacío. El residuo en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en fase inversa (eluyendo solución acuosa de bicarbonato de amonio 10 mM a acetonitrilo, 5-95 %) para proporcionar el (2-metil-3-(piridin-2-ilamino)propil)carbamato de *terc*-butilo deseado semipuro (**110B**) en forma de un sólido de color blanquecino que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: 27 mg (12 %). MS (ESI⁺) *m/z* 266 (M+H)⁺.

Clorhidrato de 2-metil-*N*¹-(piridin-2-il)propano-1,3-diamina (**110C**)

La metodología aplicada fue análoga a aquellas descritas en el **Método General 2**.

Una solución de cloruro de hidrógeno (0.4 ml, 4 M en 1,4-dioxano) se añadió a (2-metil-3-(piridin-2-ilamino)propil)carbamato de *terc*-butilo (**110B**) (27 mg, 0.10 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los disolventes se retiraron al vacío para producir el producto deseado clorhidrato de 2-metil-*N*¹-(piridin-2-il)propano-1,3-diamina (**110C**) en forma de un semisólido de color amarillo pálido. La muestra en semi-bruto se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional.

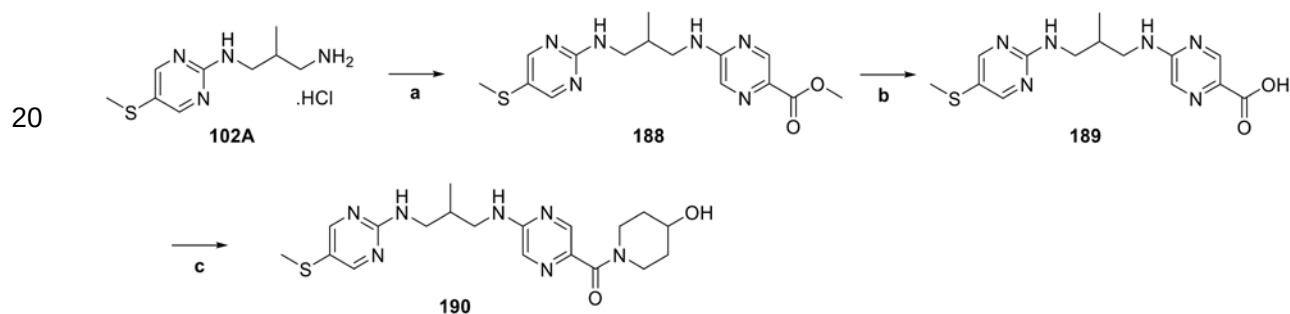
Rendimiento: 25 mg (supuesto % cuant.).

2-Metil-*N*¹-(5-(metiltio)pirimidin-2-il)-*N*³-(piridin-2-il)propano-1,3-diamina (Ejemplo 187)

La metodología aplicada fue análoga a aquellas descritas en el **Método General 3**.

Se añadió 2-cloro-5-metilsulfanil-pirimidina (100B) (17 mg, 0.11 mmol, 1.05 eq) a una solución agitada de clorhidrato de 2-metil-*N*¹-(piridin-2-il)propano-1,3-diamina (110C) (24 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq) y carbonato de cesio (99 mg, 0.30 mmol, 3.0 eq) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (0.5 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 50 °C durante 16 h y después se concentró al vacío. Se añadió agua (2 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 ml) y salmuera (2 ml) y después se secaron haciéndolas pasar a través de un separador de fases. Los disolventes se retiraron al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo en bruto que se purificó mediante cromatografía en fase inversa (eluyendo solución acuosa de bicarbonato de amonio 10 mM a acetonitrilo, 5-95 %) para proporcionar la 2-metil-*N*¹-(5-(metiltio)pirimidin-2-il)-*N*³-(piridin-2-il)propano-1,3-diamina (Ejemplo 187) deseada en forma de un sólido de color amarillo pegajoso. Rendimiento: 1.5 mg (5 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (s, 2H), 8.10 (dd, *J* = 0.6, 3.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 6.54 (dd, *J* = 5.3, 6.8 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.93 - 5.93 (m, 1H), 4.96 - 4.96 (m, 1H), 3.53 - 3.21 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.03 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 290 (M+H)⁺.

Esquema 13



a) 5-Bromopirazina-2-carboxilato de metilo, Cs₂CO₃, DMF; c) LiOH, EtOH, THF; d) piperidin-4-ol, HATU, Et₃N, DMF.

5-((2-Metil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil) amino)pirazina-2-carboxilato de metilo (188)

La metodología aplicada fue análoga a aquellas descritas en el **Método General 3**.

Se añadió 5-bromopirazina-2-carboxilato de metilo (114 mg, 0.53 mmol, 1.0 eq) a una solución agitada de clorhidrato de 2-metil-*N*¹-(5-(metiltio)pirimidin-2-il)propano-1,3-diamina (102A) (150 mg, 0.53 mmol, 1.0 eq) y carbonato de cesio (514 mg, 1.58 mmol, 3.0 eq) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (2.0 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después se concentró al vacío. Se añadió agua (2.5 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 ml) y salmuera (2.5 ml) y después se secaron haciéndolas pasar a través de un separador

de fases. Los disolventes se retiraron al vacío para proporcionar un aceite de color pardo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyendo *iso*-hexanos a acetato de etilo, 0-100 %). El producto en semi-bruto obtenido se purificó adicionalmente mediante cromatografía ultrarrápida (eluyendo diclorometano a metanol, 0-10 %) para proporcionar el 5-((2-metil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil)amino)pirazina-2-carboxilato de metilo deseado (Ejemplo 188) en forma de un sólido de color blanco.

Rendimiento: 60 mg (32 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.76 (s, 1H), 8.37 (s, 2H), 7.91 (d, J =1.4 Hz, 1H), 6.36 - 6.36 (m, 1H), 5.56 (dd, J =6.0, 6.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.60 - 3.51 (m, 2H), 3.40 - 3.26 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.10 - 2.03 (m, 1H), 1.04 (d, J =6.9 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 349 (M+H) $^+$.

Ácido 5-((2-metil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil)pirazina-2-carboxílico (189)

La metodología aplicada fue análoga a aquellas descritas en el **Método General 4**.

Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (23 mg, 55 mmol, 5.0 eq) a una solución agitada de 5-((2-metil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil)amino)pirazina-2-carboxilato de metilo (188) (38 mg, 0.11 mmol, 1.0 eq) en etanol (0.4 ml) y agua (0.4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 h y después se concentró a presión reducida. Se añadió agua (0.5 ml) al residuo y esta mezcla se acidificó a pH ~3 con una solución de ácido clorhídrico acuoso (2 M). Se recogió un precipitado pegajoso por filtración y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 3 ml), se lavó con agua (1 ml) y se secó haciéndolo pasar a través de un separador de fases. Los disolventes se retiraron al vacío para proporcionar el ácido 5-((2-metil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil)amino)pirazina-2-carboxílico (Ejemplo 189) deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Rendimiento: 34 mg (94 %); ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.52 (s, 1H), 8.36 (s, 2H), 7.99 (s, 2H), 7.65 - 7.64 (m, 1H), 3.39 - 3.20 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 0.94 (d, J =6.8 Hz, 3H), Un protón NH no observado; MS (ESI+) m/z 335 (M+H) $^+$.

(4-Hidroxipiperidin-1-il)(5-((2-metil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil)amino)pirazin-2-il)metanona (Ejemplo 190)

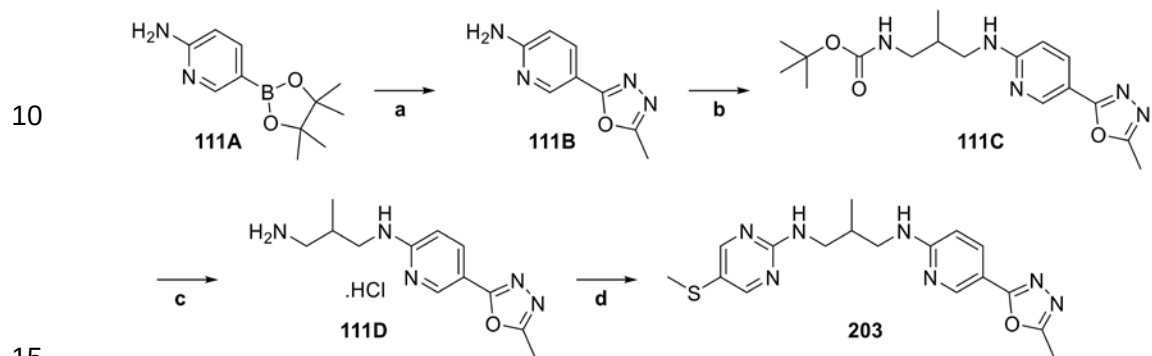
La metodología aplicada fue análoga a aquellas descritas en el **Método General 5**.

Se añadió hexafluorofosfato de 3-óxido 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (HATU, 58 mg, 0.15 mmol, 1.5 eq) a una solución de ácido 5-((2-metil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil)amino)pirazina-2-carboxílico (189) (34 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq) y 4-hidroxipiperidina (103 mg, 1.02 mmol, 10 eq) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo en bruto obtenido se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar la (4-hidroxipiperidina-1-il)(5-((2-metil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-

il)amino)amino)pirazin-2-il)metanona deseada (Ejemplo 190) en forma de un sólido de color blanquecino.

Rendimiento: 22 mg (53 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.46 (s, 1H), 8.37 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 5.97 - 5.97 (m, 1H), 5.71 - 5.71 (m, 1H), 4.15 - 4.15 (m, 2H), 4.01 - 3.94 (m, 1H), 3.58 - 3.47 (m, 2H), 3.42 - 3.25 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.08 (ddd, $J = 11.5, 11.5, 5.1$ Hz, 1H), 2.00 - 1.94 (m, 2H), 1.62 - 1.60 (m, 3H), 1.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 418 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

Esquema 16



a) Cs_2CO_3 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 2-bromo-5-metil-1,3,4-oxadiazol, agua, 1,4-dioxano; b) *N*-(2-Metil-3-oxopropil)carbamato de *terc*-butilo, ácido acético, tamices moleculares, $\text{Na}(\text{CH}_3\text{COO})_3\text{BH}$, DCM; c) HCl 4 M en 1,4-dioxano; d) **100B**, Cs_2CO_3 , DMF.

5-(5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina (111B)

La metodología aplicada fue análoga a aquellas descritas en el **Método General 7**.

Se añadió 2-bromo-5-metil-1,3,4-oxadiazol (0.58 g, 3.58 mmol, 1.05 eq) a una solución de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (111A) (0.75 g, 3.41 mmol, 1.0 eq), carbonato de cesio (3.33 g, 10.22 mmol, 3.0 eq) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0.39 g, 0.34 mmol, 0.10 eq) en agua (5.5 ml) y 1,4-dioxano (22.5 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. Los disolventes se retiraron al vacío, se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (6 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron haciéndolas pasar a través de un separador de fases y después se concentraron al vacío. El residuo en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en fase inversa (eluyendo solución de bicarbonato de amonio 10 mM a acetonitrilo, 5-30 %) para proporcionar la 5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina (111B) deseada en forma de un sólido de color blanquecino.

Rendimiento: 153 mg (25 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.49 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.57 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.53 (s, 3H).

(2-Metil-3-((5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)amino)propil)carbamato de *terc*-butilo (111C)

Se añadió *N*-(2-metil-3-oxopropil)carbamato de *terc*-butilo (111B) (225 mg, 1.21 mmol, 1.2 eq) a una solución de 5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina (114B) (153 mg, 1.00 mmol,

1.0 eq), ácido acético (0.230 ml, 4.02 mmol, 4.0 eq) y tamices moleculares (tipo 4Å, 250 mg) en diclorometano anhidro (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (532 mg, 2.51 mmol, 2.5 eq) en una porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 h. Se añadió *N*-(2-metil-3-oxopropil)carbamato de *terc*-butilo (225 mg, 1.21 mmol, 1.2 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h adicionales. La reacción se interrumpió mediante la adición cuidadosa de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (30 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 30 minutos y la capa de diclorometano después se aisló y se concentró a presión reducida para proporcionar una goma. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyendo *isohexano* a acetato de etilo, 0-100 %) para proporcionar el (2-metil-3-((5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)amino)propil)carbamato de *terc*-butilo (111C) deseado en forma de una goma de color blanquecino. La muestra en bruto se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional.

Rendimiento: 101 mg (29 %).

15 Clorhidrato de 2-metil-*N*¹-(5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)propano-1,3-diamina (111D)

La metodología aplicada fue análoga a aquellas descritas en el **Método General 2**. Una solución de cloruro de hidrógeno (1.2 ml, 4 M en 1,4-dioxano) se añadió a (2-metil-3-((5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)amino)propil)carbamato de *terc*-butilo (110C) (101 mg, 0.29 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los disolventes se retiraron al vacío para producir el clorhidrato de 2-metil-*N*¹-(5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)propano-1,3-diamina (111D) deseado en forma de un sólido de color blanquecino. La muestra en bruto se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional.

Rendimiento: 93 mg (supuesto % cuant.).

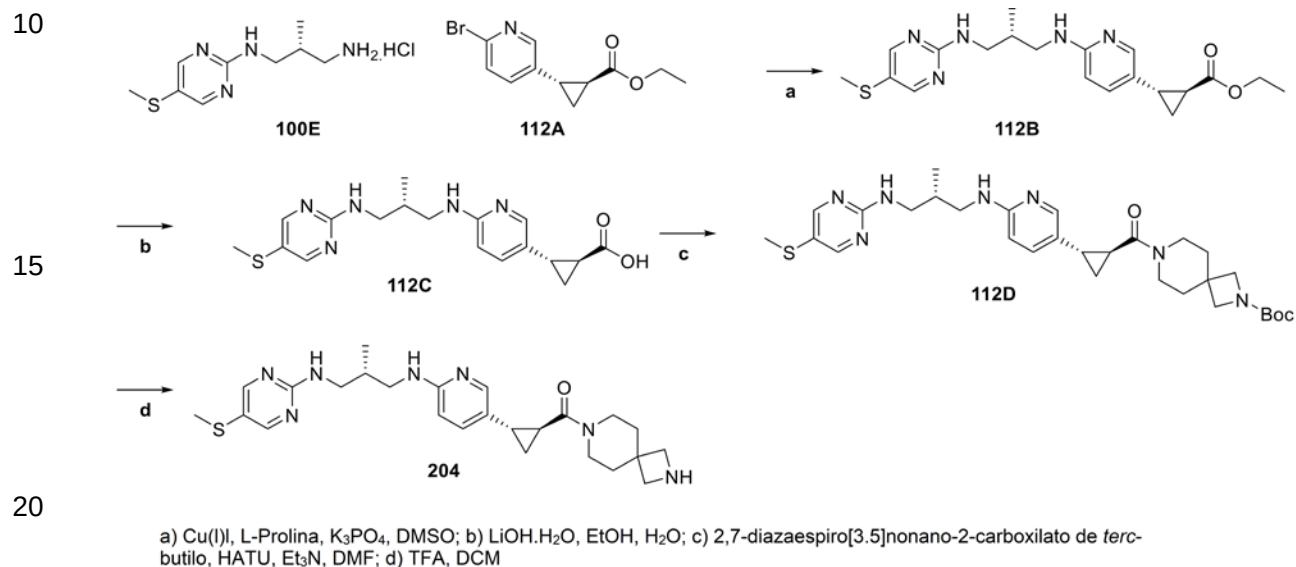
25 2-Metil-*N*¹-(5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)-*N*³-(5-(metiltio)pirimidin-2-il)propano-1,3-diamina (Ejemplo 203)

La metodología aplicada fue análoga a aquellas descritas en el **Método General 3**. Se añadió 2-cloro-5-metilsulfanil-pirimidina (100B, 51 mg, 0.32 mmol, 1.1 eq) a una suspensión agitada de clorhidrato de 2-metil-*N*¹-(5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)propano-1,3-diamina (111D) (93 mg, 0.29 mmol, 1.0 eq) y carbonato de cesio (283 mg, 0.87 mmol, 3.0 eq) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (2.9 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se calentó a 40 °C durante 16 h adicionales y después se concentró al vacío. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml) y después se secaron haciéndolas pasar a través de un separador de fases. Los disolventes se retiraron al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo que se purificó mediante cromatografía

ultrarrápida (eluyendo *iso*hexano a acetato de etilo, 0-100 %) para proporcionar un residuo en bruto que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar la 2-metil-*N*¹-(5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)-*N*³-(5-(metiltio)pirimidin-2-il)propano-1,3-diamina (Ejemplo 203) deseada en forma de un sólido de color amarillo.

- 5 Rendimiento: 3.5 mg (3 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (d, *J* =1.8 Hz, 1H), 8.37 (s, 2H), 8.00 (dd, *J* =2.3, 8.8 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* =8.1 Hz, 1H), 5.79 - 5.69 (m, 2H), 3.55 - 3.25 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.12 - 2.04 (m, 1H), 1.05 (d, *J* =6.8 Hz, 3H) ; MS (ESI+) *m/z* 372 (M+H)⁺.

Esquema 17



2-(6-(((*R*)-2-Metil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil)amino)piridin-3-il)ciclopropano-1-carboxilato de etilo (112B)

- 25 A un tubo de reacción se le añadieron clorhidrato de (*R*)-2-metil-*N*¹-(5-(metiltio)pirimidin-2-il)propano-1,3-diamina (100E) (544 mg, 2.19 mmol), 2-(6-bromopiridin-3-il)ciclopropano-1-carboxilato de etilo (650 mg, 2.41 mmol), L-Prolina (101 mg, 0.875 mmol), fosfato de potasio (928 mg, 4.37 mmol) y dimetilsulfóxido (5 ml), y la mezcla se roció con nitrógeno durante 2 minutos antes de que se añadiera yoduro de cobre (I) (83 mg, 0.437 mmol). El tubo se selló en atmósfera de nitrógeno y se calentó a 90 °C durante la noche. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se hizo pasar a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y agua (20 ml) y la fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 40 ml) y después con salmuera (2 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y después se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto
- 30
- 35

del título en bruto 2-(6-(((*R*)-2-metil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil)amino)piridin-3-il)ciclopropano-1-carboxilato de etilo (112B) en forma de un aceite de color pardo pálido.

(Nótese que la purificación a través de cromatografía en fase normal no pudo resolver varias impurezas de desarrollo próximo).

- 5 Rendimiento: 284 mg. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (s, 2H), 8.21 (dd, $J = 2.1, 6.2$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 7.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.22 - 4.15 (m, 2H), 3.53 - 3.46 (m, 1H), 3.39 - 3.31 (m, 2H), 3.23 - 3.17 (m, 1H), 2.49 (ddd, $J = 11.8, 11.8, 11.8$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 1.79 - 1.74 (m, 1H), 1.55 - 1.48 (m, 1H), 1.32 - 1.24 (m, 3H), 1.24 - 1.17 (m, 1H), 1.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 402 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

10 **Ácido 2-(6-(((*R*)-2-metil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil)amino)piridin-3-il)ciclopropano-1-carboxílico (112C)**

- A una solución de 2-(6-(((*R*)-2-metil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil)amino)piridin-3-il)ciclopropano-1-carboxilato de etilo (112B, 274 mg, 0.682 mmol) en etanol (6 ml) y agua (4 ml) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (143 mg, 3.41 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío y el residuo obtenido se diluyó con agua (8 ml). La solución se ajustó a pH ~ 2 con una solución acuosa 2 M de ácido clorhídrico y después se extrajo con diclorometano/metanol (metanol al 20 % en diclorometano, 2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se hicieron pasar a través de un cartucho separador de fases y después se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto ácido 2-(6-(((*R*)-2-metil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil)amino)piridin-3-il)ciclopropano-1-carboxílico (112C) en forma de un aceite de color pardo que se usó directamente sin purificación adicional.

Rendimiento: 280 mg. MS (ESI+) m/z 374 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

25 **7-(2-6-(((*R*)-2-Metil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil)amino)piridin-3-il)ciclopropano-1-carbonilo)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (112D)**

- Se añadió 2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (65 mg, 0.281 mmol) a una solución de ácido 2-(6-(((*R*)-2-metil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil)amino)piridin-3-il)ciclopropano-1-carboxílico (112C, 70 mg, 0.187 mmol), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (HATU, 86 mg, 0.225 mmol) y trietilamina (0.26 ml, 1.87 mmol) en dimetilformamida (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Una vez completa, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y agua (3 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (5 ml), salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El residuo en bruto obtenido se purificó usando cromatografía en columna

(eluyendo el 0-10 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título 7-(2-(6-(((*R*)-2-metil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil)amino)piridin-3-il)ciclopropano-1-carbonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (112D) en forma de un sólido de color blanquecino.

- 5 Rendimiento: 69 mg. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (s, 2H), 7.92 (d, J =1.5 Hz, 1H), 7.15 (dd, J =2.1, 8.5 Hz, 1H), 6.34 (d, J =8.6 Hz, 1H), 5.96 (dd, J =6.2, 6.2 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.73 - 3.63 (m, 5H), 3.49 (s, 4H), 3.38 - 3.29 (m, 2H), 3.26 - 3.18 (m, 2H), 2.37 - 2.30 (m, 4H), 2.10 - 1.98 (m, 1H), 1.89 - 1.82 (m, 1H), 1.61 - 1.53 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.29 - 1.23 (m, 2H), 1.21 - 1.14 (m, 1H), 1.02 (d, J =6.8 Hz, 3H); MS (ESI+) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

(2-(6-(((*R*)-2-Metil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil)amino)piridin-3-il)ciclopropil)(2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)metanona (Ejemplo 204)

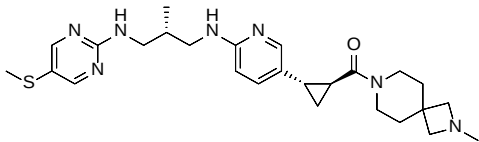
Se añadió ácido trifluoroacético (0.2 ml) a una solución agitada de 7-(2-(6-(((*R*)-2-metil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil)amino)piridin-3-il)ciclopropano-1-carbonil)-2,7-

- 15 diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (112D, 69 mg, 0.119 mmol) en diclorometano (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los disolventes se retiraron al vacío y después se destilaron azeotrópicamente con diclorometano (3 x 5 ml). El residuo en bruto obtenido se disolvió en dimetilsulfóxido (1.5 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa. Los licores obtenidos se secaron al vacío y después se liofilizaron
- 20 en una mezcla de acetonitrilo/agua para producir el compuesto del título (2-(6-(((*R*)-2-metil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil)amino)piridin-3-il)ciclopropil)(2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)metanona (204) en forma de un sólido de color blanco esponjoso.

- Rendimiento: 15 mg. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (s, 1H), 8.35 (s, 2H), 7.89 - 7.86 (m, 1H), 7.16 (dd, J =2.0, 8.6 Hz, 1H), 6.36 (d, J =8.6 Hz, 1H), 5.98 (dd, J =6.9, 6.9 Hz, 1H), 5.49 - 5.49 (m, 1H), 3.76 (s, 4H), 3.51 - 3.43 (m, 2H), 3.39 - 3.30 (m, 3H), 3.22 (dd, J =6.6, 13.4 Hz, 2H), 2.38 - 2.31 (m, 4H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 1.89 - 1.79 (m, 5H), 1.59 - 1.52 (m, 1H), 1.27 - 1.14 (m, 1H), 1.03 (d, J =6.8 Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 482 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

- Si siguiendo los procedimientos descritos en el **Esquema 17**, se sintetizaron los siguientes ejemplos:

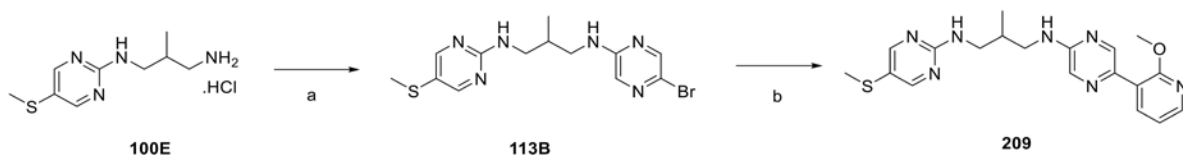
30 **Tabla 14**

Estructura	Ej. N.º	^1H RMN	LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
	205	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (s, 2H), 7.93 (d, J =2.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, J =2.3, 8.6 Hz, 1H), 6.33 (d, J =8.6 Hz, 1H), 5.97 - 5.90 (m, 1H), 4.90 (dd, J =6.1, 6.1 Hz, 1H), 3.57 - 3.11 (m, 10H), 3.06 (d, J =6.1 Hz, 2H), 2.36 (d,	496

35

		$J = 7.1 \text{ Hz, 7H}$), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 1.89 - 1.82 (m, 2H), 1.82 - 1.76 (m, 3H), 1.59 - 1.48 (m, 1H), 1.19 - 1.12 (m, 1H), 1.02 (d, $J = 6.8 \text{ Hz, 3H}$).	
	206	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (s, 2H), 7.91 (d, $J = 1.8 \text{ Hz, 1H}$), 7.16 (dd, $J = 2.3, 8.6 \text{ Hz, 1H}$), 6.35 (d, $J = 8.6 \text{ Hz, 1H}$), 5.94 - 5.91 (m, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.46 (d, $J = 2.8 \text{ Hz, 4H}$), 3.53 - 3.44 (m, 6H), 3.39 - 3.30 (m, 2H), 3.25 - 3.19 (m, 1H), 2.35 (s, 4H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.90 - 1.85 (m, 5H), 1.20 - 1.14 (m, 1H), 1.03 (d, $J = 6.8 \text{ Hz, 3H}$).	483
	207	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.38 (d, $J = 7.3 \text{ Hz, 1H}$), 5.91 - 5.91 (m, 1H), 5.44 - 5.18 (m, 1H), 4.72 (dd, $J = 20.0, 62.4 \text{ Hz, 1H}$), 4.49 - 4.43 (m, 1H), 4.13 - 4.13 (m, 1H), 4.03 - 3.97 (m, 1H), 3.87 - 3.87 (m, 2H), 3.53 - 3.45 (m, 1H), 3.38 - 3.31 (m, 2H), 3.22 (dd, $J = 6.4, 6.4 \text{ Hz, 2H}$), 3.10 - 3.00 (m, 2H), 2.64 (tt, $J = 22.1, 20.6 \text{ Hz, 2H}$), 2.42 - 2.38 (m, 1H), 2.36 (s, 4H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.87 - 1.82 (m, 1H), 1.28 - 1.22 (m, 1H), 1.03 (d, $J = 6.8 \text{ Hz, 3H}$).	498
	208	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (s, 2H), 7.95 (d, $J = 2.4 \text{ Hz, 1H}$), 7.16 (dd, $J = 2.4, 8.6 \text{ Hz, 1H}$), 6.33 (d, $J = 8.5 \text{ Hz, 1H}$), 5.95 - 5.92 (m, 1H), 4.88 (dd, $J = 6.1, 6.1 \text{ Hz, 1H}$), 3.52 - 3.17 (m, 4H), 3.14 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.36 (s, 4H), 2.06 - 2.00 (m, 1H), 1.90 - 1.85 (m, 1H), 1.59 - 1.53 (m, 1H), 1.17 (ddd, $J = 4.5, 6.2, 8.3 \text{ Hz, 1H}$), 1.02 (d, $J = 6.8 \text{ Hz, 3H}$).	401

Esquema 18



a) 2,5-dibromopirazina, Cs_2CO_3 , DMF, b) ácido (2-metoxipiridin-3-il)borónico, Cs_2CO_3 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, dioxano, agua

***N*¹-(5-Bromopirazin-2-il)-2-metil-*N*³-(5-(metiltio)pirimidin-2-il)propano-1,3-diamina (113B)**

Una solución de clorhidrato de 2-metil-*N*-(5-(metiltio)pirimidin-2-il)propano-1,3-diamina (100E) en bruto (340 mg, 1.60 mmol, 1.0 eq) en dimetilformamida (8 ml) se añadió a una suspensión de 2,5-dibromopirazina (457 mg, 1.92 mmol, 1.2 eq) y carbonato de cesio (1.56 g, 4.80 mmol, 3.0 eq) en dimetilformamida (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 18 h. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo obtenido se repartió entre agua (20 ml) y diclorometano (50 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron haciéndolas pasar a través de un separador de fases y después se concentraron a sequedad al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyendo con *iso*-hexanos a acetato de etilo, 0-100 %) para proporcionar el compuesto del título *N*¹-(5-bromopirazin-2-il)-2-metil-*N*³-(5-(metiltio)pirimidin-2-il)propano-1,3-diamina (113B) en forma de una goma de color amarillo pálido.

Rendimiento: 230 mg (38 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (s, 2H), 8.06 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 5.67 - 5.51 (m, 2H), 3.55 - 3.31 (m, 3H), 3.25 - 3.12 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.04 (s, 1H), 1.03 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

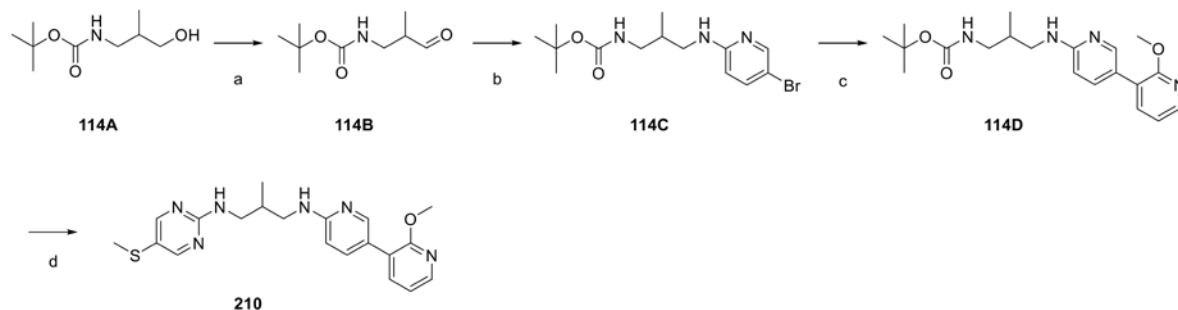
***N*¹-(5-(2-Metoxipiridin-3-il)pirazin-2-il)-2-metil-*N*³-(5-(metiltio)pirimidin-2-il)propano-1,3-diamina (209)**

La metodología aplicada fue análoga a aquellas descritas en el **Método General 7**, (nótese que se usó 1,4-dioxano en lugar de dimetilformamida).

Una solución de *N*¹-(5-bromopirazin-2-il)-2-metil-*N*³-(5-(metiltio)pirimidin-2-il)propano-1,3-diamina (113B) (50 mg, 0.135 mmol, 1.0 eq) se añadió a una solución de ácido 2-metoxi-3-fenilborónico (23 mg, 0.149 mmol, 1.1 eq), carbonato de cesio (132 mg, 0.406 mmol, 3 eq) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (15.6 mg, 0.0135 mmol, 0.1 eq) en agua (1 ml) y 1,4-dioxano (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 hora. Los disolventes se retiraron a presión reducida, se añadió agua (2 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml) y se concentraron al vacío. El residuo en bruto obtenido se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar la *N*¹-(5-(2-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-il)-2-metil-*N*³-(5-(metiltio)pirimidin-2-il)propano-1,3-diamina (154) deseada en forma de un sólido de color blanquecino.

Rendimiento: 24 mg (44 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.77 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.37 (s, 2H), 8.18 - 8.13 (m, 2H), 7.99 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 4.9, 7.4 Hz, 1H), 5.69 (dd, *J* = 6.5, 6.5 Hz, 1H), 5.55 (dd, *J* = 6.1, 6.1 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.59 - 3.48 (m, 2H), 3.42 - 3.25 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.19 - 2.06 (m, 1H), 1.06 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 398 (M+H)⁺.

Esquema 19



a) Peryodinato de Dess-Martin, DCM, b) $\text{Na}(\text{AcO})_2\text{BH}$, AcOH , tamices moleculares, 5-bromopiridin-2-amina, c) 2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina, Cs_2CO_3 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, dioxano, agua, d) HCl 4 M en dioxano, 2-cloro-5-(metilitio)pirimidina, Cs_2CO_3 , Et_3N , DMF

(2-Metil-3-oxopropil)carbamato de terc-butilo (114B)

Precaución - reacción exotérmica; se añadió peryodinato de Dess-Martin (2.94 g, 6.94 mmol, 1.3 eq) en porciones durante 20 minutos a una solución de (3-hidroxi-2-metilpropil)carbamato de *terc*-butilo (1.0 g, 5.34 mmol, 1.0 eq) en diclorometano (50 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con diclorometano (25 ml) y se lavó con solución acuosa 1 M de ditionito de sodio (2 x 10 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 10 ml). La fase orgánica se secó haciéndola pasar a través de un separador de fases y después se concentró al vacío para proporcionar (2-metil-3-oxopropil)carbamato de *terc*-butilo (114B) en bruto que se usó inmediatamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

(3-((5-Bromopiridin-2-il)amino)-2-metilpropil)carbamato de terc-butilo (114C)

La metodología aplicada fue análoga al método descrito en el Esquema 13 (para la generación de 109D).

El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyendo *iso*-hexanos a acetato de etilo, 0-100 %) para proporcionar el (3-((5-bromopiridin-2-il)amino)-2-metilpropil)carbamato de *terc*-butilo (114C) deseado en forma de una goma de color amarillo pálido

Rendimiento: 875 mg (47 %) (MS (ESI+) m/z 345 (M+H)⁺).

(3-((2'-Metoxi-[3,3'-bipiridin]-6-il)amino)-2-metilpropil)carbamato de terc-butilo (114D)

La metodología aplicada fue análoga a aquellas descritas en el **Método General 7**.

Se usó (3-((2'-metoxi-[3,3'-bipiridin]-6-il)amino)-2-metilpropil)carbamato de *terc*-butilo (114D) en bruto inmediatamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: 110 mg, MS (ESI+) m/z 373 (M+H)⁺.

N1-(2'-Metoxi-[3,3'-bipiridin]-6-il)-2-metilpropano-1,3-diamina (114E)

La metodología aplicada fue análoga a aquellas descritas en el **Método General 2**.

Se llevó N^1 -(2'-metoxi-[3,3'-bipiridin]-6-il)-2-metilpropano-1,3-diamina (114E) en bruto inmediatamente a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento en bruto: 75 mg MS (ESI+) m/z 273 (M+H)⁺.

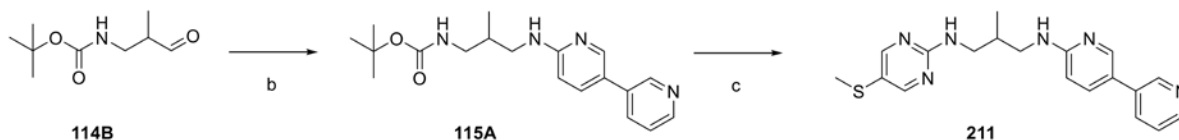
N^1 -(2'-Metoxi-[3,3'-bipiridin]-6-il)-2-metil-N3-(5-(metiltio)pirimidin-2-il)propano-1,3-diamina (210)

La metodología aplicada fue análoga a aquellas descritas en el **Método General 1**.

El residuo en bruto obtenido se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado, N^1 -(2'-metoxi-[3,3'-bipiridin]-6-il)-2-metil-N3-(5-(metiltio)pirimidin-2-il)propano-1,3-diamina en forma de un sólido de color blanquecino (155)

Rendimiento: 8 mg (7 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (s, 2H), 8.30 (d, J =2.1 Hz, 1H), 8.11 (dd, J =1.9, 5.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, J =2.4, 8.7 Hz, 1H), 7.57 (dd, J =1.9, 7.3 Hz, 1H), 6.95 (dd, J =5.0, 7.3 Hz, 1H), 6.45 (d, J =8.4 Hz, 1H), 5.90 (dd, J =6.3, 6.3 Hz, 1H), 5.11 (dd, J =6.0, 6.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.56 - 3.23 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 1.05 (d, J =6.9 Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 397 (M+H)⁺.

Esquema 20



a) Peryodinano de Dess-Martin, DCM, b) Na(AcO)₃BH, AcOH, tamices moleculares, [3,3'-bipiridin]-6-amina, c) HCl 4 M dioxano, 2-cloro-5-(metiltio)pirimidina, Cs₂CO₃, Et₃N, DMF

(3-([3,3'-Bipiridin]-6-ilamino)-2-metilpropil)carbamato de *terc*-butilo (115A)

La metodología aplicada fue análoga a la del esquema 19 (ejemplo 115B) para generar el aldehído (114B), y después usando la metodología análoga al **método general 7**.

La N^1 -([3,3'-bipiridin]-6-il)-2-metilpropano-1,3-diamina (**115A**) en bruto se llevó inmediatamente a la siguiente etapa.

Rendimiento: 253 mg (63 %) ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.82 (d, J =1.8 Hz, 1H), 8.48 (dd, J =1.6, 4.8 Hz, 1H), 8.36 (d, J =2.1 Hz, 1H), 8.00 - 7.96 (m, 1H), 7.76 (dd, J =2.6, 8.7 Hz, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 6.90 - 6.76 (m, 2H), 6.62 - 6.59 (m, 1H), 4.10 (c, J =5.3 Hz, 1H), 3.19 - 3.18 (m, 4H), 3.03 - 2.94 (m, 1H), 2.88 - 2.80 (m, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 1.40 - 1.38 (m, 9H).

N^1 -([3,3'-Bipiridin]-6-il)-2-metil-N³-(5-(metiltio)pirimidin-2-il)propano-1,3-diamina (211)

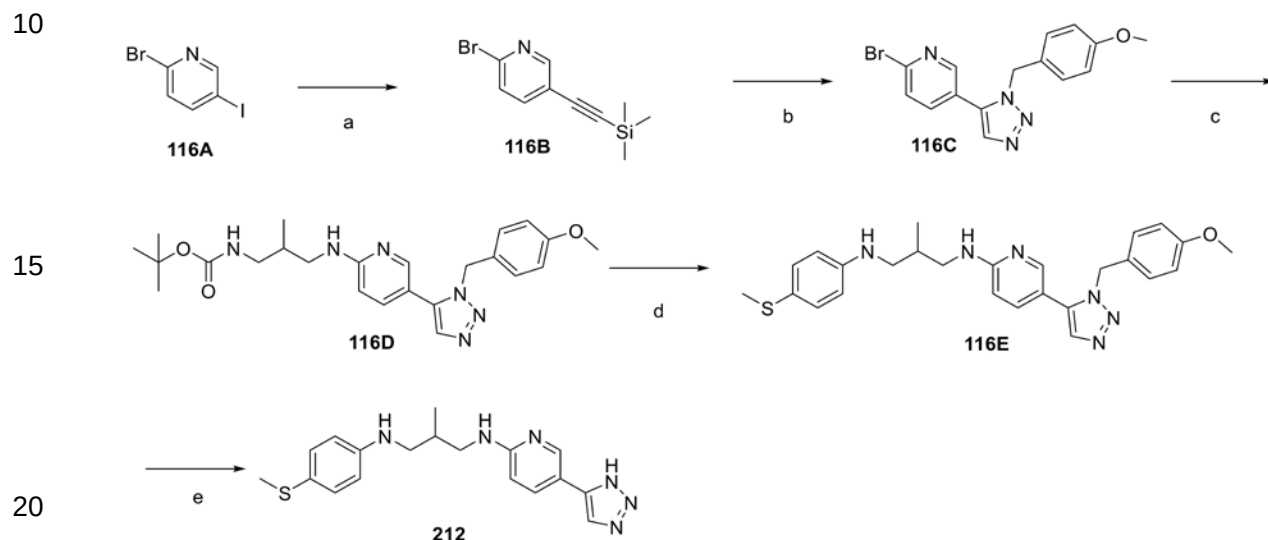
La metodología aplicada fue análoga al método descrito en el Esquema 13 (para la generación de 109D).

El residuo en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en fase inversa (eluyendo solución acuosa de bicarbonato de amonio 10 mM a acetonitrilo, 5-95 %) para proporcionar el

producto deseado, N^1 -([3,3'-bipiridin]-6-il)-2-metil- N^3 -(5-(metiltio)pirimidin-2-il)propano-1,3-diamina (211) en forma de un sólido de color blanquecino.

Rendimiento: 32 mg (14 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.77 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.53 (1H, dd, $J=1.6, 4.8$ Hz), 8.37 - 8.35 (3H, m), 7.81 - 7.77 (1H, m), 7.63 (1H, dd, $J=2.5, 8.7$ Hz), 7.33 (1H, dd, $J=4.6, 7.8$ Hz), 6.50 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 5.93 (1H, dd, $J=6.1, 6.1$ Hz), 5.25 (1H, dd, $J=6.1, 6.1$ Hz), 3.56 - 3.25 (4H, m), 2.36 (3H, s), 2.18 - 2.00 (1H, m), 1.06 (3H, d, $J=6.9$ Hz); MS (ESI+) m/z 367 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Esquema 21



a) Trimetilsililacetileno, TEA, $\text{Pd}(\text{PPh})_3\text{Cl}_2$, CuI, b) 1-(azidometil)-4-metoxibenceno, EtOH, TBAF
c) (3-amino-2-metilpropil)carbamato de *terc*-butilo, K_3PO_4 , L-prolina, CuI, DMSO
d) HCl 4 M en dioxano, 2-cloro-5-(metiltio)pirimidina, Cs_2CO_3 , DMF e) TFA, DCM

2-Bromo-5-((trimetilsilil)etnil)piridina (116B)

Se añadió trietilamina (49 ml, 352.25 mmol, 25 eq) a 2-bromo-5-yodopiridina (4.0 g, 14.09 mmol, 1.0 eq) seguida de etniltrimetilsilano (2.9 ml, 21.13 mmol, 1.5 eq), yoduro de cobre (I) (270 mg, 1.41 mmol, 0.1 eq), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (99 mg, 0.14 mmol, 0.01 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar una goma en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyendo con *iso*-hexano a acetato de etilo, 0-40 %) para proporcionar el intermedio 2-bromo-5-((trimetilsilil)etnil)piridina (116B) en forma de un sólido de color blanco.

Rendimiento: 2.5 g (69 %). MS (ESI+) m/z 254/256 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

2-Bromo-5-(1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)piridina (116C)

A una solución de 2-bromo-5-((trimetilsilil)etnil)piridina (116B) (250 mg, 0.983 mmol, 1.0 eq) en etanol (20 ml) se le añadió 1-(azidometil)-4-metoxibenceno (177 mg, 1.08 mmol, 1.1 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución de fluoruro de

tetrabutilamonio 1 M en tetrahidrofurano (0.54 ml, 1.08 mmol, 1.1 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y después se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyendo con *iso*-hexano a acetato de etilo, 0-100 %) para proporcionar 2-bromo-5-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)piridina (116C) en forma de un sólido de color blanquecino.

Rendimiento: 0.21 g (61 %). MS (ESI+) *m/z* 347 (M+H)⁺.

(3-((5-(1-(4-Metoxibencil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)piridin-2-il)amino)-2-metilpropil)carbamato de *terc*-butilo (116D)

A una solución desgasificada de 2-bromo-5-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)piridina (116C) (135 mg, 0.391, 1.0 eq) en sulfóxido de dimetilo (5 ml) se le añadió (3-amino-2-metilpropil)carbamato de *terc*-butilo (96 mg, 0.508 mmol, 1.3 eq), L-prolina (18 mg, 0.156 mmol, 0.4 eq), fosfato de potasio (1.6,5 mg, 0.078 mmol, 0.2 eq) y yoduro de cobre (I) (15 mg, 0.782 mmol, 0.2 eq). La mezcla se agitó a 90°C durante 28 h, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío y el residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyendo con *iso*-hexano a acetato de etilo, 0-100 %) para proporcionar 2-bromo-5-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)piridina (116D) en forma de un sólido de color pardo pálido.

Rendimiento: 0.080 g (45 %). MS (ESI+) *m/z* 453 (M+H)⁺.

(3-((5-(1-(4-Metoxibencil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)piridin-2-il)amino)-2-metilpropil)carbamato de *terc*-butilo (116E)

La metodología aplicada fue análoga a aquellas descritas en el **Método General 2**.

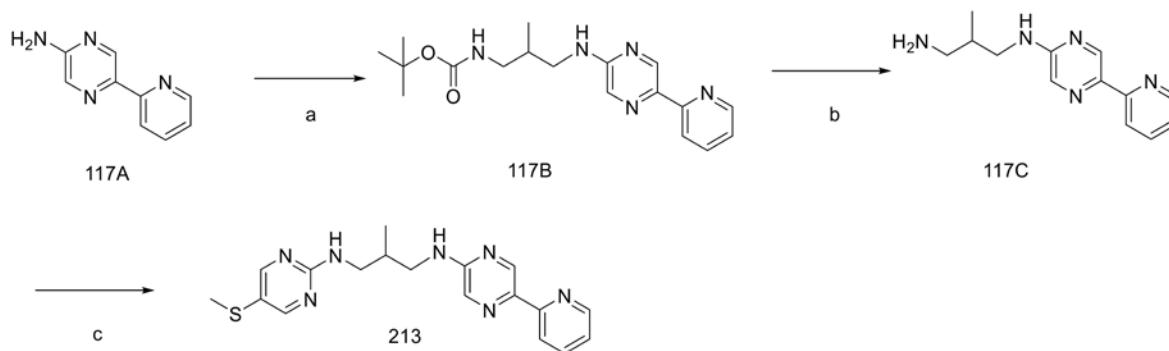
Rendimiento: 25 mg (29 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (d, *J* =2.0 Hz, 1H), 8.35 (s, 2H), 7.90 (dd, *J* =2.4, 8.7 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.94 - 6.90 (m, 2H), 6.44 (d, *J* =9.0 Hz, 1H), 5.94 (dd, *J* =6.1, 6.1 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.09 (dd, *J* =6.3, 6.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 4H), 3.53 - 3.22 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.03 (d, *J* =6.9 Hz, 3H), (NH no se observó).

***N*¹-(5-(1*H*-1,2,3-Triazol-5-il)piridin-2-il)-2-metil-*N*3-(4-(metiltio)fenil)propano-1,3-diamina (212)**

La metodología aplicada fue análoga a aquellas descritas en el **Método General 3**.

Rendimiento: 18 mg (96 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (d, *J* =2.1 Hz, 1H), 8.38 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.82 (dd, *J* =2.3, 8.7 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* =8.4 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* =6.3, 6.3 Hz, 1H), 5.31 (dd, *J* =6.0, 6.0 Hz, 1H), 3.57 - 3.26 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.19 - 2.06 (m, 1H), 1.06 (d, *J* =6.8 Hz, 3H), (NH no observado); MS (ESI+) *m/z* 457 (M+H)⁺.

Esquema 22



a) **102b**, ácido acético, tamices moleculares, $\text{Na}(\text{CH}_3\text{COO})_3\text{BH}$, DCM; b) HCl 4 M en 1,4-dioxano; c) **100B**, Cs_2CO_3 , DMF

(2-Metil-3-((5-(piridin-2-il)pirazin-2-il)amino)propil)carbamato de *terc*-butilo (**117B**)

A una solución de 5-(piridin-2-il)pirazin-2-amina (200 mg, 1.16 mmol, 1.0 eq) en diclorometano (10 ml) se le añadió (2-metil-3-oxopropil)carbamato de *terc*-butilo (**117B**) (221 mg, 1.17 mmol, 1.0 eq), tamices moleculares 3Å (750 mg), ácido acético (0.266 ml, 4.65 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (616 mg, 2.9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (25 ml) y se filtró. La fase orgánica se lavó con agua (25 ml) y salmuera (25 ml) y después se hizo pasar a través de un cartucho separador de fases. Los disolventes se retiraron al vacío para producir (2-metil-3-((5-(piridin-2-il)pirazin-2-il)amino)propil)carbamato de *terc*-butilo (**117B**) en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: 310 mg (78 %).

2-Metil-*N*¹-(5-(piridin-2-il)pirazin-2-il)propano-1,3-diamina (**117C**)

La metodología aplicada fue análoga a aquellas descritas en el **Método General 2**.

Rendimiento: 200 mg (100 %).

2-Metil-*N*¹-(5-(metiltio)pirimidin-2-il)-*N*³-(5-(piridin-2-il)pirazin-2-il)propano-1,3-diamina (**213**)

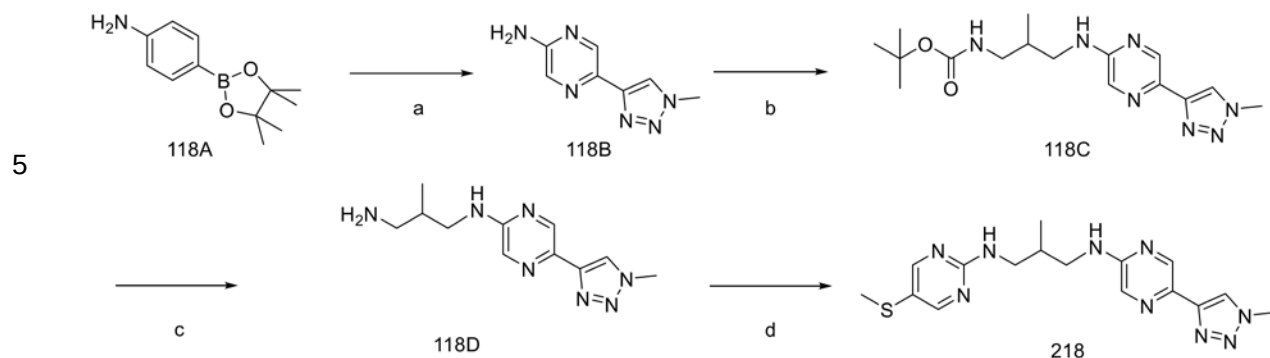
La metodología aplicada fue análoga a aquellas descritas en el **Método General 1**.

Rendimiento: 20 mg (10 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.04 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.62 - 8.61 (m, 1H), 8.37 (s, 2H), 8.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.77 - 7.72 (m, 1H), 7.20 (dd, $J = 4.8, 6.5$ Hz, 1H), 5.75 - 5.63 (m, 2H), 3.58 - 3.50 (m, 2H), 3.42 - 3.28 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.19 - 2.06 (m, 1H), 1.06 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 368 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Siguiendo los procedimientos descritos en el **Esquema 22**, se sintetizaron los siguientes ejemplos:

Tabla 15

	Estructura	Ej. N.º	¹ H RMN	LC-MS (M+H) ⁺
5		214	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.70 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.37 (s, 2H), 8.27 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.69 (dd, J=1.4, 7.0 Hz, 2H), 6.45 - 6.43 (m, 1H), 5.65 (dd, J=6.3, 6.3 Hz, 1H), 5.53 (dd, J=6.1, 6.1 Hz, 1H), 3.57 - 3.24 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.06 (d, J=6.9 Hz, 3H).	357
10		215	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.20 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.71 (d, J=4.9 Hz, 2H), 8.40 (dd, J=2.3, 8.8 Hz, 1H), 8.37 (s, 2H), 7.08 (dd, J=4.8, 4.8 Hz, 1H), 6.47 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.88 (dd, J=6.0, 6.0 Hz, 1H), 5.43 (dd, J=6.1, 6.1 Hz, 1H), 3.56 - 3.27 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.14 - 2.00 (m, 1H), 1.06 (d, J=6.9 Hz, 3H).	368
15		216	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 - 8.36 (m, 3H), 8.16 (s, 1H), 7.78 (dd, J=2.4, 8.7 Hz, 1H), 6.51 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.83 - 5.78 (m, 1H), 5.57 (dd, J=5.8, 5.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.57 - 3.24 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.14 - 1.99 (m, 1H).	371
20		217	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.35 (s, 2H), 7.99 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=2.4, 8.5 Hz, 1H), 6.37 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.94 (dd, J=6.0, 6.0 Hz, 1H), 4.96 (dd, J=5.8, 5.8 Hz, 1H), 4.14 (c, J=7.2 Hz, 2H), 3.52 - 3.45 (m, 3H), 3.42 - 3.31 (m, 2H), 3.26 - 3.20 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.25 (dd, J=7.2, 7.2 Hz, 3H), 1.03 (d, J=6.9 Hz, 3H).	376
25				
30				

Esquema 23

a) 4-bromo-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol, Cs₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, dioxano/agua; b) ácido acético, tamices moleculares, Na(CH₃COO)₃BH, DCM; c) HCl 4 M en dioxano; d) **100B**, Cs₂CO₃, DMF

5-(1-Metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)pirazin-2-amina (118B)

La metodología aplicada fue análoga a aquella descrita en el **Método General 7**, (nótese que se usó 1,4-dioxano/agua como disolvente en lugar de dimetilformamida)

Rendimiento: 158 mg (73 %) *m/z* 176 (M+H)⁺.

(2-Metil-3-((5-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)pirazin-2-il)amino) propil)carbamato de *terc*-butilo (118C)

La metodología aplicada fue análoga al método descrito en el **Esquema 13** (para la generación de **109D**).

El (2-metil-3-((5-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)pirazin-2-il)amino) propil)carbamato de *terc*-butilo (118C) en bruto se llevó inmediatamente a la siguiente etapa.

Rendimiento: 101 mg (34 %) MS (ESI⁺) *m/z* 347 (M+H)⁺.

2-Metil-*N*¹-(5-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)pirazin-2-il)propano-1,3-diamina (118D)

La metodología aplicada fue análoga a aquellas descritas en el **Método General 2**.

La 2-metil-*N*¹-(5-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)pirazin-2-il)propano-1,3-diamina (106D) en bruto se llevó inmediatamente a la siguiente etapa.

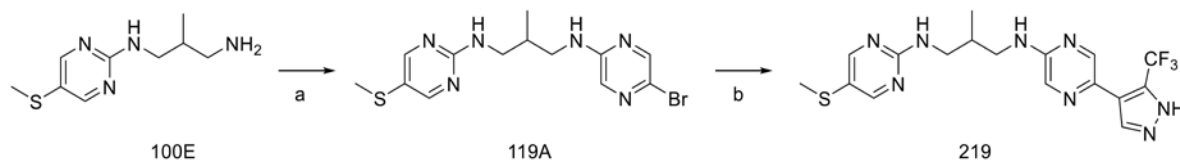
Rendimiento: 71 mg (supuesto) MS (ESI⁺) *m/z* 367 (M+H)⁺.

2-Metil-*N*¹-(5-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)pirazin-2-il)-*N*³-(5-(metiltio)pirimidin-2-il)propano-1,3-diamina (218)

La metodología aplicada fue análoga a aquellas descritas en el **Método General 1**.

Rendimiento: 25 mg (23 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (s, 3H), 8.30 (s, 1H), 8.05 (dd, *J* =2.3, 8.9 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.56 (d, *J* =9.2 Hz, 1H), 6.11 - 6.06 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 2.63 (s, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 1.07 (d, *J* =6.8 Hz, 3H); MS (ESI⁺) *m/z* 371(M+H)⁺.

Esquema 24



a) 2,5-dibromopirazina, Et₃N, DMF; b) 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazina, Cs₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, 1,4-dioxano, agua

N¹-(5-Bromopirazin-2-il)-2-metil-N³-(5-(metiltio)pirimidin-2-il)propano-1,3-diamina (119a)

La metodología aplicada fue análoga a aquellas descritas en el **Método General 3**.

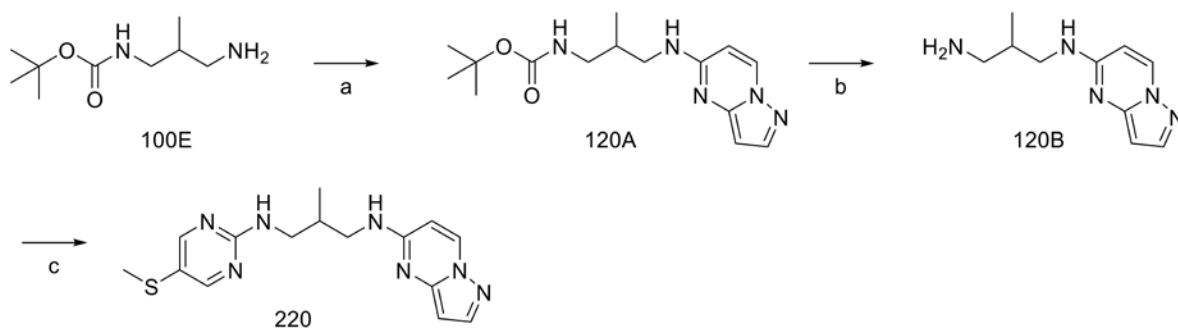
Rendimiento: 230 mg (38 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (s, 2H), 8.06 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.67 - 5.51 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.55 - 3.31 (m, 3H), 3.25 - 3.12 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.04 (s, 1H), 1.03 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

2-Metil-N¹-(5-(metiltio)pirimidin-2-il)-N³-(5-(5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)propano-1,3-diamina (219)

La metodología aplicada fue análoga a aquella descrita en el **Método General 7**, (nótese que se usó 1,4-dioxano/agua y no se añadieron alícuotas adicionales de reactivos)

Rendimiento: 18 mg (31 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13.70 (s, 1H), 8.35 - 8.34 (m, 2H), 8.26 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.13 - 8.12 (m, 1H), 8.00 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 3.35 - 3.18 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3H); MS (ESI⁺) m/z 426 (M+H)⁺.

Esquema 25



a) 5-cloropirazolo[1,5-c]pirimidina, microondas 140 °C, 30 min; b) HCl 4 M en 1,4-dioxano; c) **100B**, Cs₂CO₃, DMF

(2-Metil-3-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ilamino)propil)carbamato de terc-butilo (120A).

Un vial de microondas que contenía 5-cloropirazolo[1,5-c]pirimidina (500 mg, 3.26 mmol, 1 eq) y (3-amino-2-metilpropil)carbamato de *terc*-butilo (100E) (6.13 g, 32.56 mmol, 10 eq) se calentó a 140 °C durante 30 minutos con irradiación de microondas. La mezcla de reacción en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyendo con *iso*-hexano a acetato de etilo, 0-100 %) para proporcionar (2-metil-3-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ilamino)propil)carbamato de *terc*-butilo (120A)

Rendimiento: 700 mg (70 %). MS (ESI+) m/z 306 (M+H)⁺.

2-Metil-*N*'-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il)propano-1,3-diamina (120B)

La metodología aplicada fue análoga a aquellas descritas en el **Método General 2**.

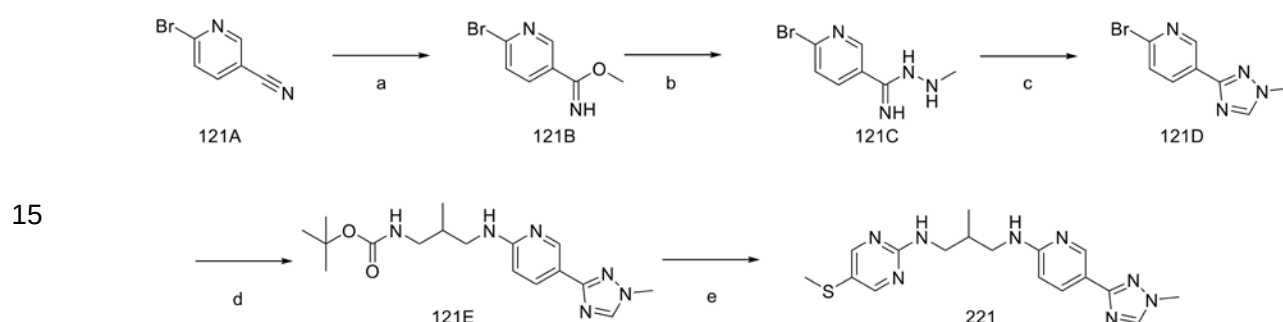
MS (ESI+) m/z 229 (M+H)⁺.

5 (2-Metil-3-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-ilamino)propil)carbamato de *terc*-butilo (220)

La metodología aplicada fue análoga a aquellas descritas en el **Método General 3**.

Rendimiento: 20 mg (14 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.34 (s, 2H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.44 - 2.37 (m, 4H), 1.36 (s, 3H), 1.20 - 1.11 (m, 1H), (2 x NH no observado); MS (ESI+) m/z 330 (M+H)⁺.

10 Esquema 26



a) metóxido de sodio, MeOH, dioxano, TA; b) Metil hidrazina, piridina TA; c) Ácido fórmico, reflujo; d) (3-amino-2-metilpropil)carbamato de *terc*-butilo, Pd(PPh₃)₄, Cs₂CO₃, dioxano, agua 80 °C durante la noche; e) i) HCl 4 M en dioxano, ii) Cs₂CO₃, TEA, DMF, 50 °C

20 6-Bromonicotinimidato de metilo (121B)

Se añadió metóxido de sodio (0.71 g, 13.22 mmol, 1.1 eq) a una solución enfriada con hielo de 6-bromonicotinonitrilo (121A) (2.2 g, 12.02 mmol, 1.0 eq) en dioxano/agua (20 ml/20 ml). La mezcla se agitó con hielo durante 30 minutos y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y los disolventes se retiraron al vacío para producir 6-bromonicotinimidato de metilo (121B) en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: 2.5 g (96 %).

30 6-Bromo-*N*'-metilnicotinimidohidrazida (121C)

Se añadió metil hidrazina (0.73 ml, 13.96 mmol, 1.2 eq) a una solución de 6-bromonicotinimidato (121B) (2.5 g, 11.63 mmol, 1.0 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los disolventes se retiraron al vacío para producir 6-bromo-*N*'-metilnicotinimidohidrazida (121C) en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: 2 g (75 %).

2-Bromo-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridina (121D)

Se añadió ácido fórmico (10 ml, 265 mmol, 30.4 eq) a 6-bromo-*N'*-metilnicotinimidohidrazida (121C) (2.0 g, 8.73 mmol, 1.0 eq) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. Los disolventes se retiraron al vacío para producir un residuo de color pardo en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyendo con 0-10 % de metanol en diclorometano/diclorometano para proporcionar 2-bromo-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridina (121D) en forma de un sólido de color blanquecino.

Rendimiento: 500 mg (23 %). MS (ESI+) *m/z* 240 (M+H)⁺.

(2-Metil-3-((5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)amino) propil)carbamato de *tert*-butilo (121E)

La metodología aplicada fue análoga a aquella descrita en el **Método General 7**, (nótese que se usó 1,4-dioxano/agua y no se añadieron alícuotas adicionales de reactivos)

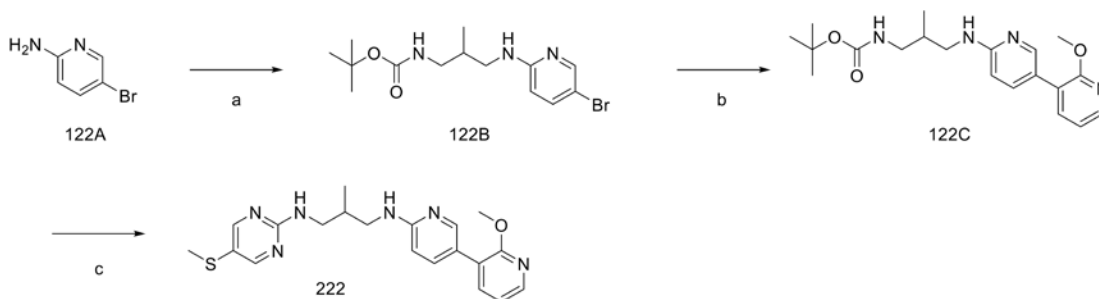
Rendimiento: 125 mg

2-Metil-*N*¹-(5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-*N*³-(5-(metiltio)pirimidin-2-il)propano-1,3-diamina (221)

La metodología aplicada fue análoga a aquellas descritas en el **Método General 2** para la desprotección y después en el **Método General 1**.

Rendimiento: 25 mg (18 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.42 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.76 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 6.0, 6.0 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 5.8, 5.8 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.32 - 3.17 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 0.93 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 371 (M+H)⁺.

Esquema 27



a) *N*-(2-metil-3-oxopropil)carbamato de *tert*-butilo, ácido acético, tamices moleculares, Na(CH₃COO)₃BH, DCM; b) ácido (2-metoxipiridin-3-il)borónico, Pd(PPh₃)₄, Cs₂CO₃, dioxano, agua 80 °C durante la noche; c) i) HCl 4 M en dioxano, ii) Cs₂CO₃, TEA, DMF 50 °C durante la noche.

(3-((5-Bromopiridin-2-il)amino)-2-metilpropil)carbamato de *tert*-butilo (122B)

Se añadió *N*-(2-metil-3-oxopropil)carbamato de *terc*-butilo (100E) (1.0 g, 5.34 mmol, 1.0 eq) a una solución de 5-bromopiridin-2-amina (122A) (920 mg, 5.34 mmol, 1.0 eq), ácido acético (1.2 ml, 21.36 mmol, 4.0 eq) y tamices moleculares (tipo 4Å, 1.0 g) en diclorometano anhidro (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2.83 g, 13.35 mmol, 2.5 eq) en una porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se interrumpió mediante la adición cuidadosa de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (30 ml). La mezcla se agitó enérgicamente durante 30 minutos y la capa de diclorometano después se separó y se lavó con una solución acuosa de tiosulfato de sodio (1 M, 15 ml). La fase orgánica se aisló y se concentró a presión reducida para proporcionar (3-((5-bromopiridin-2-il)amino)-2-metilpropil)carbamato de *terc*-butilo (122B) en semi-bruto en forma de una goma de color pardo pálido que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Rendimiento: 875 mg (47 %).

(3-((2'-Metoxi-[3,3'-bipiridin]-6-il)amino)-2-metilpropil)carbamato de *terc*-butilo (122C)

La metodología aplicada fue análoga a aquellas descritas en el **Método General 7**.

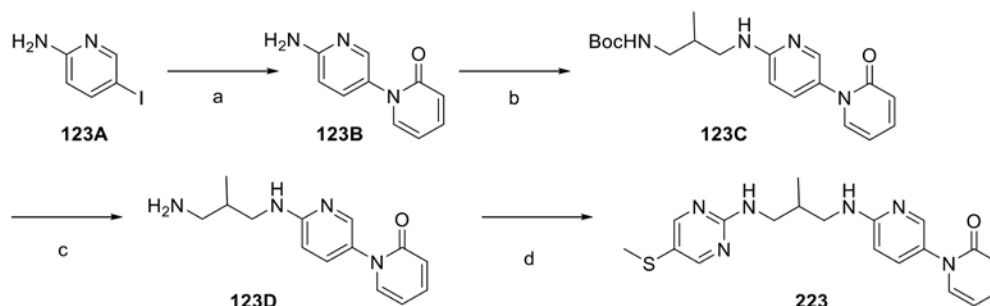
Rendimiento: 138 mg.

***N*¹-(2'-Metoxi-[3,3'-bipiridin]-6-il)-2-metil-*N*³-(5-(metiltio)pirimidin-2-il)propano-1,3-diamina (222)**

La metodología aplicada fue análoga a aquellas descritas para el **Método General 2** para la desprotección y después en el **Método General 1**.

Rendimiento: 57 mg. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (s, 2H), 8.23 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 2.3, 8.7 Hz, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 7.03 - 6.95 (m, 2H), 6.48 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.94 - 5.90 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.56 - 3.47 (m, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 3.28 (dd, *J* = 6.6, 13.4 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.18 - 2.07 (m, 1H), 1.06 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 396 (M+H)⁺.

Esquema 28



a) 2-Hidroxipiridina, CuI, 8-Quinolol, K₂CO₃, DMSO, 130 °C; b) (2-metil-3-oxopropil)carbamato de *terc*-butilo, tamices moleculares 4A, NaBH(OAc)₃, AcOH, DCM, TA; c) HCl 4 M en 1,4-dioxano, H₂O, TA; d) 2-cloro-5-(metiltio)pirimidina, Et₃N, Cs₂CO₃, DMF, TA

6'-Cloro-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (123B)

Se combinó 2-amino-5-yodopiridina (123A) (1.12 g, 5.00 mmol, 1.0 eq) con 2-hidroxipiridina (582 mg, 6.00 mmol, 1.2 eq), carbonato de potasio (760 mg, 5.50 mmol, 1.1 eq), yoduro de

cobre (I) (143 mg, 0.75 mmol, 0.15 eq) y 8-hidroxiquinolina (110 mg, 0.75 mmol, 0.15 eq) en dimetilsulfonamida anhidra (5 ml). La mezcla se desgasificó en una corriente de nitrógeno y después se calentó a 130 °C durante 21 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se vertió en una mezcla de solución acuosa al 10 % de hidróxido de amonio (100 ml) y acetato de etilo (50 ml). Se añadió carbón activado (1 g) y la mezcla se filtró a través de un lecho de celite, lavando con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera saturada (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y después se concentraron a presión reducida. El sólido de color amarillo pálido en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyendo diclorometano a metanol, 0-10 %) para proporcionar el producto deseado 6'-cloro-2*H*-[1,3'-bipiridin]-2-ona en forma de un sólido de color blanquecino (123B).

Rendimiento: 245 mg, (26 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.88 (1H, d, *J* =2.5 Hz), 7.60 (1H, ddd, *J* =0.7, 2.1, 6.8 Hz), 7.49 (1H, ddd, *J* =2.2, 6.7, 9.1 Hz), 7.41 (1H, dd, *J* =2.7, 8.7 Hz), 6.52 (1H, dd, *J* =0.4, 8.8 Hz), 6.45 (1H, ddd, *J* =0.7, 1.3, 9.2 Hz), 6.28 (1H, ddd, *J* =6.7, 6.7, 1.3 Hz), 6.23 (2H, s); MS (ESI+) *m/z* 188 (M+H)⁺.

(2-Metil-3-((2-oxo-2*H*-[1,3'-bipiridin]-6'-il)amino)propil)carbamato de *terc*-butilo (123C)

La metodología aplicada fue análoga a aquella descrita en el **Esquema 19**.

Se usó 6'-cloro-2*H*-[1,3'-bipiridin]-2-ona (123B) en exceso (245 mg, 1.31 mmol, 1.1 eq). En la reacción se usaron tamices moleculares de 4Å. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyendo diclorometano a metanol, 0-7 %) para proporcionar el producto deseado (2-metil-3-((2-oxo-2*H*-[1,3'-bipiridin]-6'-il)amino) propil)carbamato de *terc*-butilo (123C) en forma de un sólido de color pardo pálido.

Rendimiento: 249 mg, (58 %). MS (ESI+) *m/z* 359 (M+H)⁺.

6'-((2-Metil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil)amino)-2*H*-[1,3'-bipiridin]-2-ona (223)

La metodología aplicada fue análoga a aquella descrita en el **Método General 2** usando una relación (4:1) de HCl 4 M en 1,4-dioxano-agua, seguida del **Método General 3** usando carbonato de cesio (3.0 eq) en combinación con trietilamina (2.0 eq).

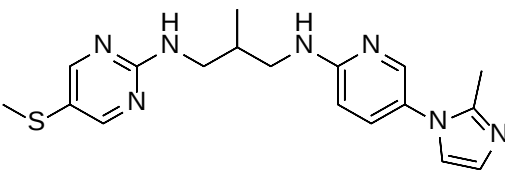
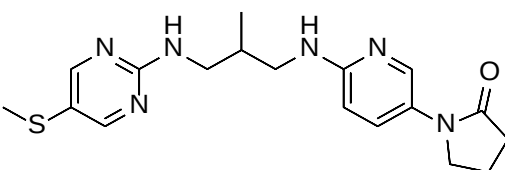
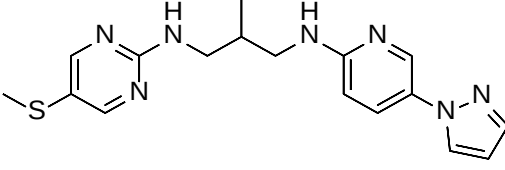
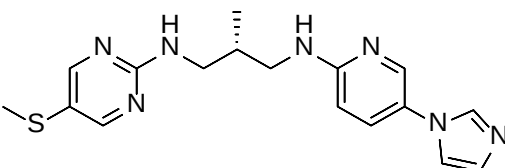
Rendimiento: 152 mg (57 % en 2 etapas).

¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.35 (2H, s), 7.91 (1H, d, *J* =2.6 Hz), 7.61 (1H, ddd, *J* =0.6, 2.1, 6.8 Hz), 7.52 - 7.45 (2H, m), 7.40 (1H, dd, *J* =2.7, 8.9 Hz), 6.90 (1H, dd, *J* =5.8, 5.8 Hz), 6.57 (1H, dd, *J* =0.5, 8.9 Hz), 6.45 (1H, ddd, *J* =0.7, 1.2, 9.2 Hz), 6.28 (1H, ddd, *J* =6.7, 6.7, 1.4 Hz), 3.33 - 3.14 (4H, m), 2.35 (3H, s), 2.10 - 2.00 (1H, m), 0.94 (3H, d, *J* =6.8 Hz); MS (ESI+) *m/z* 383 (M+H)⁺.

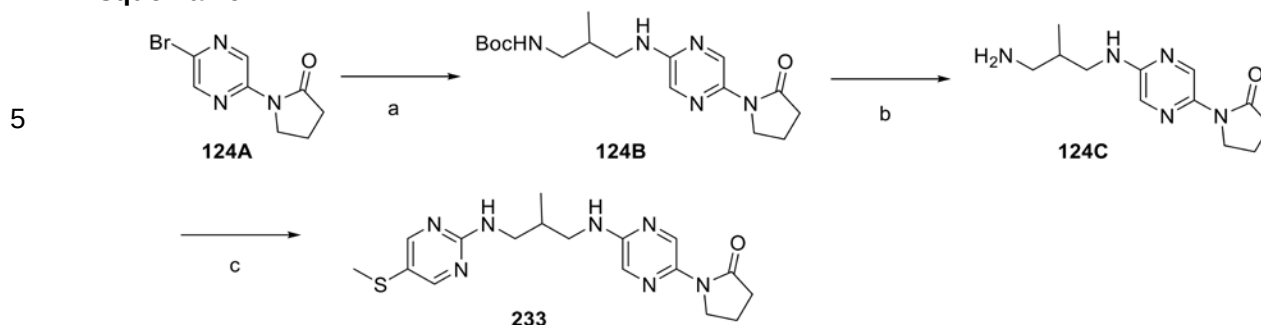
Usando los procedimientos descritos en el **Esquema 28**, se sintetizaron los siguientes ejemplos:

Tabla 16

	Estructura	Ej. N.º	¹ H RMN	LC-MS (M+H) ⁺
5		224	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (2H, s), 8.18 (0.5H, s), 8.10 (1H, dd, J =0.4, 2.6 Hz), 8.03 (1H, dd, J =1.6, 3.9 Hz), 7.52 (1H, dd, J =2.7, 9.0 Hz), 7.50 - 7.45 (2H, m), 7.04 (1H, dd, J =1.6, 9.4 Hz), 6.91 (1H, dd, J =5.8, 5.8 Hz), 6.57 (1H, dd, J =0.5, 9.0 Hz), 3.35 - 3.15 (4H, m), 2.35 (3H, s), 2.10 - 2.00 (1H, m), 0.94 (3H, d, J =6.8 Hz). Sal de formiato parcial.	384
10				
15		225	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (2H, s), 8.16 (1H, s), 7.64 (1H, d, J =2.8 Hz), 7.47 (1H, dd, J =6.0, 6.0 Hz), 7.19 (1H, dd, J =2.9, 9.0 Hz), 6.46 (1H, d, J =8.9 Hz), 6.11 (1H, dd, J =5.1, 5.1 Hz), 3.75 - 3.68 (4H, m), 3.30 - 3.05 (4H, m), 2.94 - 2.87 (4H, m), 2.35 (3H, s), 2.05 - 1.92 (1H, m), 0.91 (3H, d, J =6.8 Hz). Sal de formiato.	375
20				
25		226	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.40 - 8.31 (4H, m), 8.09 (1H, s), 7.65 (1H, dd, J =2.5, 8.8 Hz), 6.49 (1H, d, J =8.8 Hz), 5.77 (1H, dd, J =6.2, 6.2 Hz), 5.44 (1H, dd, J =5.7, 5.7 Hz), 3.57 - 3.23 (4H, m), 2.36 (3H, s), 2.13 - 2.02 (1H, m), 1.05 (3H, d, J =6.8 Hz).	357
30				
35		227	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9.04 (1H, s), 8.41 - 8.33 (3H, m), 8.10 (1H, dd, J =2.0, 9.3 Hz), 7.59 (4H, s a), 7.03 (1H, d, J =9.3 Hz), 3.44 - 3.23 (4H, m), 2.41 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.20 - 2.09 (1H, m), 1.01 (3H, d, J =6.6 Hz). Sal de bis(trifluoroacetato).	371
		228	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.39 (2H, s), 8.23 (1H, d, J =2.3 Hz), 8.10 (1H, s), 7.78 (1H, dd, J =2.0, 9.1 Hz), 7.57 (1H, s a), 6.91 (1H, d, J =9.1 Hz), 5.11 (3H, s a), 3.43 - 3.24 (4H, m), 2.46 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.19 - 2.09 (1H, m).	371

			m), 1.01 (3H, d, J =6.8 Hz). Sal de bis(trifluoroacetato).	
5		229	^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (2H, s), 8.16 (1H, s), 7.98 (1H, d, J =2.4 Hz), 7.47 (1H, dd, J =6.0, 6.0 Hz), 7.43 (1H, dd, J =2.7, 8.9 Hz), 7.16 (1H, d, J =1.4 Hz), 6.92 (1H, dd, J =5.8, 5.8 Hz), 6.87 (1H, d, J =1.1 Hz), 6.60 (1H, dd, J =0.6, 8.9 Hz), 3.35 - 3.26 (3H, m), 3.26 - 3.14 (2H, m), 2.35 (2H, s), 2.21 (3H, s), 2.10 - 2.00 (1H, m), 0.94 (3H, d, J =6.8 Hz). Sal de formiato.	370
10				
15		230	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (2H, s), 8.05 (1H, d, J =2.4 Hz), 7.92 (1H, dd, J =2.8, 9.0 Hz), 6.43 (1H, dd, J =0.5, 9.1 Hz), 5.96 (1H, dd, J =5.8, 5.8 Hz), 3.80 (2H, ddt, J =3.5, 3.5, 3.5 Hz), 3.53 - 3.44 (1H, m), 3.39 - 3.30 (2H, m), 3.22 (1H, dd, J =6.8, 13.6 Hz), 2.63 - 2.53 (3H, m), 2.36 (3H, s), 2.22 - 2.01 (3H, m), 1.03 (3H, d, J =6.9 Hz).	373
20				
25		231	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.39 - 8.34 (3H, m), 7.77 - 7.74 (1H, m), 7.73 (1H, d, J =2.7 Hz), 7.70 (1H, d, J =1.5 Hz), 6.47 (1H, dd, J =0.5, 9.0 Hz), 6.44 (1H, dd, J =2.1, 2.1 Hz), 5.84 (1H, dd, J =6.1, 6.1 Hz), 5.19 (1H, dd, J =6.1, 6.1 Hz), 3.56 - 3.33 (3H, m), 3.31 - 3.23 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.12 - 2.03 (1H, m), 1.05 (3H, d, J =6.9 Hz).	356
30		232	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (2H, s), 8.16 (1H, d, J =2.5 Hz), 7.87 - 7.76 (1H, m), 7.41 (1H, dd, J =2.6, 8.9 Hz), 7.22 - 7.11 (1H, m), 6.48 (1H, d, J =8.8 Hz), 5.81 (1H, s a), 5.52 (1H, s a), 3.57 - 3.48 (1H, m), 3.47 - 3.34 (2H, m), 3.27 (1H, dd, J =7.2, 13.7 Hz), 2.36 (3H, s), 2.15 - 2.04 (2H, m), 1.06 (3H, d, J =6.9 Hz).	356

Esquema 29



10 a) *N*-(3-Amino-2-metilpropil)carbamato de *terc*-butilo, CuI, L-Prolina, K₃PO₄, DMSO, 90 °C; b) HCl 4 M en 1,4-dioxano, H₂O, TA;
c) 2-cloro-5-(metiltio)pirimidina, Et₃N, Cs₂CO₃, DMF, TA

(2-Metil-3-((5-(2-oxopirrolidin-1-il)pirazin-2-il)amino)propil)carbamato de *terc*-butilo (124B)

Una solución de *N*-(3-amino-2-metilpropil)carbamato de *terc*-butilo (100E) (436 mg, 2.20 mmol, 1.1 eq) en dimetilsulfonamida anhidra (10 ml) se añadió a 2-bromo-5-(pirrolidinon-1-il)pirazina (124A) (510 mg, 2.00 mmol, 1.0 eq), fosfato de potasio tribásico (866 mg, 4.00 mmol, 2 eq), L-prolina (94 mg, 0.80 mmol, 0.4 eq) y yoduro de cobre (I) (76 mg, 0.40 mmol, 0.2 eq). La mezcla se desgasificó y se mantuvo en una corriente de nitrógeno, después se calentó a 90 °C con agitación durante 20 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se vertió en una mezcla de agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera saturada (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y después se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyendo diclorometano a metanol, 0-6 %) para proporcionar el producto deseado (2-metil-3-((5-(2-oxopirrolidin-1-il)pirazin-2-il)amino)propil)carbamato de *terc*-butilo (124B) en forma de un sólido de color amarillo.

Rendimiento: 375 mg, (54 %). MS (ESI+) *m/z* 350 (M+H)⁺.

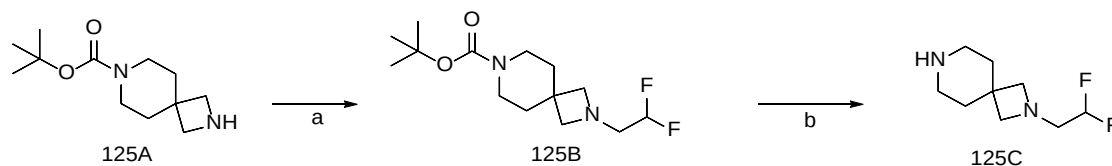
1-(5-((2-Metil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil)amino)pirazin-2-il)pirrolidin-2-ona (233)

La metodología aplicada fue análoga a aquella descrita en el **Método General 2** usando una relación [4:1] de HCl 4 M en 1,4-dioxano-agua, seguida del **Método General 3**.

Rendimiento: 71 mg (18 % en 2 etapas).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.02 (1H, d, *J* =1.5 Hz), 8.35 (2H, s), 7.64 (1H, d, *J* =1.5 Hz), 5.63 (1H, dd, *J* =6.2, 6.2 Hz), 5.24 (1H, dd, *J* =5.7, 5.7 Hz), 3.97 (2H, t, *J* =7.1 Hz), 3.55 - 3.46 (1H, m), 3.45 - 3.32 (2H, m), 3.28 - 3.19 (1H, m), 2.62 (2H, t, *J* =8.1 Hz), 2.36 (3H, s), 2.20 - 2.02 (3H, m), 1.03 (3H, d, *J* =6.8 Hz); MS (ESI+) *m/z* 374 (M+H)⁺.

Esquema 30



a) RX, K₂CO₃, DMF, b) TFA, DCM

2-(2,2-Difluoroetil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *tert*-butilo (125B).

Se añadió 1,1-difluoro-2-yodo-etano (128 mg, 0.67 mmol, 1.2 eq) a una suspensión de 2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *tert*-butilo (125A) (126 mg, 0.56 mmol, 1.0 eq), carbonato de potasio (231 mg, 1.67 mmol, 3.0 eq) en dimetilformamida (1.0 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó haciéndola pasar a través de un separador de fases y después se concentró a presión reducida para producir el 2-(2,2-difluoroetil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *tert*-butilo (125B) deseado en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Rendimiento: 73 mg (45 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.87 - 5.57 (m, 1H), 3.41 - 3.30 (m, 4H), 3.14 (s, 4H), 2.89 - 2.77 (m, 2H), 1.76 - 1.67 (m, 4H), 1.46 (s, 9H).

2-(2,2-Difluoroetil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano (125C)

Se añadió ácido trifluoroacético (1.3 ml) gota a gota a una solución de 2-(2,2-difluoroetil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *tert*-butilo (125B) (73 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq) en diclorometano (1.3 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos y después se concentró a sequedad a presión reducida para producir el producto deseado 2-(2,2-difluoroetil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano (125C) en forma de un aceite de color amarillo pálido que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Los intermedios de la **Tabla 17** se sintetizaron usando condiciones análogas a aquellas descritas para el intermedio **125C**:

Tabla 17

Estructura	Compuesto N.º	¹ H RMN	LC-MS (M+H) ⁺
	Intermedio	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 4.67 - 4.24 (m, 4H), 3.74 (s, 2H), 3.35 - 3.08 (m, 6H), 1.76 - 1.66 (m, 4H). NH no observado.	N/A

10

15



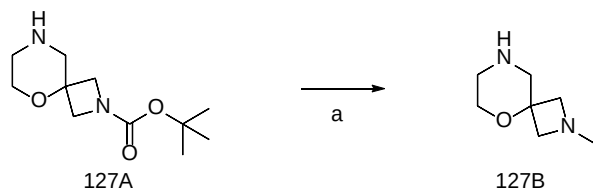
25

30

35

2-(2,2,2-Trifluoroetil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano (126C)

Esquema 32



5

a) LiAlH_4 , THF**2-Metil-5-oxa-2,8-diazaespiro[3.5]nonano (127B)**

Se añadió hidruro de litio y aluminio (solución 1 M en tetrahidrofurano, 1.97 ml, 1.97 mmol, 3.0 eq) gota a gota en atmósfera de nitrógeno a una solución enfriada a 0 °C de 5-oxa-2,8-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (127A) (150 mg, 0.657 mmol, 1.0 eq) en tetrahidrofurano (4.0 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 5 minutos, el baño de enfriamiento se retiró y la reacción después se calentó a 70 °C durante 16 h (se observó efervescencia a 0 °C y 35 °C). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición lenta de agua (0.075 ml), solución acuosa de hidróxido de sodio (15 %, 0.075 ml) y después agua (0.22 ml). El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos, se añadió sulfato de magnesio y se agitó durante 40 minutos adicionales. La mezcla se secó haciéndola pasar a través de un separador de fases, se lavó con tetrahidrofurano y dietil éter y después se concentró a sequedad a presión reducida para producir 2-metil-5-oxa-2,8-diazaespiro[3.5]nonano (127B) en forma de un aceite de color pardo pálido. La muestra se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional.

10

15

20

Rendimiento: supuestamente el 100 %. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3.63 - 3.56 (m, 2H), 3.47 - 3.43 (m, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.94 - 2.86 (m, 2H), 2.83 - 2.79 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), NH no se observó.

Los intermedios de la **Tabla 18** se sintetizaron usando condiciones análogas a aquellas descritas para el intermedio **127B**:

25

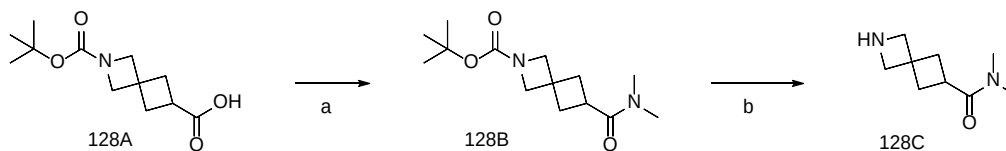
Tabla 18

Estructura	Compuesto N.º	^1H RMN	LC-MS (M+H) ⁺
	Intermedio	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3.63 - 3.56 (m, 2H), 3.47 - 3.43 (m, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.94 - 2.86 (m, 2H), 2.83 - 2.79 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), NH no observado.	-

30

35

121



5 a) HATU, Et₃N, Me₂NH, DMF b) TFA, DCM

6-(Dimetilcarbamoil)-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (128B)

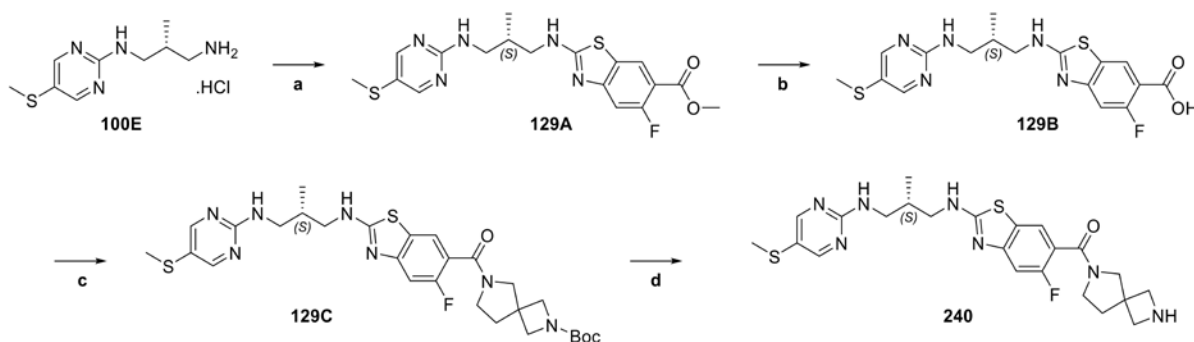
El método utilizado fue análogo a aquellos descritos en el **Método General 5** usando ácido 2-(*terc*-butoxicarbonil)-2-azaespiro[3.3]heptano-6-carboxílico para producir el producto deseado 6-(dimetilcarbamoil)-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (128B).

10 Rendimiento: 111 mg (Cuant.). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 3.87 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.23 - 3.14 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.32 - 2.24 (m, 4H), 1.37 - 1.36 (m, 9H).

N,N-Dimetil-2-azaespiro[3.3]heptano-6-carboxamida (128C)

Se añadió ácido trifluoroacético (2.1 ml) gota a gota a una solución de 6-(dimetilcarbamoil)-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (128B) (110 mg, 0.357 mmol, 1.0 eq) en diclorometano (2.1 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos y después se concentró a sequedad a presión reducida para producir el producto deseado *N,N*-dimetil-2-azaespiro[3.3]heptano-6-carboxamida (128C) en forma de un aceite de color pardo pálido. La muestra se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional, asumiendo un rendimiento del 100 %.

20 Esquema 34



25 a) 2-cloro-5-fluorobenzo[*d*]tiazol-6-carboxilato de metilo, Et₃N, DMF; b) LiOH, MeOH, THF, H₂O; c) Amina, HATU, Et₃N, DMF; d) TFA, DCM

30 (S)-5-Fluoro-2-((2-metil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil)amino) benzo[*d*]tiazol-6-carboxilato de metilo (129A)

La metodología aplicada fue análoga a aquellas descritas en el **Método General 3**.

35 Rendimiento: 134 mg (20 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (s, 2H), 8.13 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.62 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.64 - 3.46 (m, 2H),

3.42 - 3.22 (m, 2H), 2.38 - 2.38 (m, 3H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 1.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 422 (M+H)⁺.

Ácido (S)-5-fluoro-2-((2-metil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil)amino)benzo[d]tiazol-6-carboxílico (129B)

- 5 La metodología aplicada fue análoga a aquellas descritas en el **Método General 4**.
Rendimiento: 98 mg (cuant.). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12.82 (s, 1H), 8.57 - 8.54 (m, 1H), 8.33 - 8.32 (m, 2H), 8.18 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 0.97 - 0.94 (m, 3H). protones NH intercambiables no observados; MS (ESI+) m/z 408 (M+H)⁺.

10 **(S)-6-(5-Fluoro-2-((2-metil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil)amino)benzo[d]tiazol-6-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de terc-butilo (129C)**

La metodología aplicada fue análoga a aquellas descritas en el **Método General 5**.

- Rendimiento: 20 mg (54 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 (dd, $J = 1.7, 8.5$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.00 - 6.97 (m, 1H), 5.47 (dd, $J = 6.7, 6.7$ Hz, 1H), 4.37 (c, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.63 - 3.49 (m, 2H), 3.40 - 3.23 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 1.40 (dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 489 (M+H)⁺.

Sal de formiato de (S)-(5-fluoro-2-((2-metil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)(2,6-diazaespiro[3.4]octan-6-il)metanona (Ejemplo 240)

- 20 Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) gota a gota a una solución enfriada a 0 °C de (S)-6-(5-fluoro-2-((2-metil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil)amino) benzo[d] tiazol-6-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de terc-butilo (149) (17 mg, 0.0166 mmol, 1.0 eq) en diclorometano anhidro (1 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos y después se concentró a presión reducida. El residuo en bruto obtenido se purificó mediante HPLC preparativa (aditivo
- 25 fórmico) para proporcionar el producto deseado sal de formiato de (S)-(5-fluoro-2-((2-metil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)(2,6-diazaespiro[3.4]octan-6-il)metanona (Ejemplo 189) en forma de un sólido de color blanquecino.

- Rendimiento: 9 mg (100 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 - 8.36 (m, 3H), 7.60 - 7.52 (m, 1H), 5.84 - 5.72 (m, 1H), 3.98 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.84 - 3.57 (m, 6H), 3.50 - 3.24 (m, 4H), 2.86 (s, 12H), 2.38 - 2.37 (m, 3H), 2.29 - 2.13 (m, 3H), 1.09 - 1.04 (m, 3H). protones NH intercambiables no observados; MS (ESI+) m/z 502 (M+H)⁺.

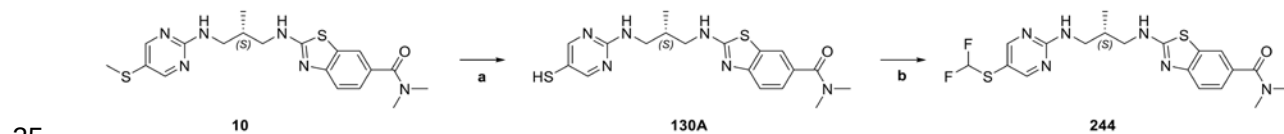
Usando los procedimientos descritos en el **Esquema 34**, se prepararon los siguientes ejemplos:

Tabla 19

Estructura	Ej. N.º	¹ H RMN	LC-MS (M+H) ⁺
------------	---------	--------------------	--------------------------

5		241	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 - 8.37 (m, 2H), 8.24 (d, J =7.4 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 5.72 - 5.69 (m, 1H), 4.91 - 4.87 (m, 2H), 3.80 - 3.78 (m, 3H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 3.54 - 3.48 (m, 1H), 3.42 - 3.24 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.09 - 1.05 (m, 3H).	502
10		242	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.37 (s, 2H), 8.28 - 8.26 (m, 1H), 5.71 (t, J =6.5 Hz, 1H), 3.86 (t, J =5.0 Hz, 2H), 3.70 - 3.57 (m, 3H), 3.53 - 3.48 (m, 1H), 3.41 - 3.22 (m, 2H), 2.78 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 1.08 - 1.06 (m, 3H).	451
15		243	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (s, 2H), 7.56 (d, J =6.3 Hz, 1H), 6.85 (t, J =6.0 Hz, 1H), 5.63 (t, J =6.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.63 - 3.45 (m, 2H), 3.42 - 3.22 (m, 4H), 2.95 - 2.80 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 1.06 (d, J =6.9 Hz, 3H).	478
20				

Esquema 35



a) NaSMe, NMP, 160 °C, 1 h; b) Bromodifluorometildietilfosfonato, KOH, NMP, agua

2-((3-((5-Mercaptopirimidin-2-il)amino)-2-metilpropil)amino)-N,N-dimetilbenzo[d]tiazol-6-carboxamida (130A)

Se añadieron *N,N*-dimetil-2-((2-metil-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)propil)amino) benzo[d]tiazol-6-carboxamida (Compuesto 10, 75 mg, 0.18 mmol), metanotiolato de sodio (126 mg, 1.80 mmol, 10.0 eq) y *N*-metilpirolidina (1.5 ml) a un vaso de microondas en atmósfera de nitrógeno, se sellaron y después se calentaron a 160 °C durante 1 hora. El análisis por LCMS indicó la conversión completa en el tiol deseado 2-((3-((5-((difluorometil)tio)pirimidin-2-il)amino)-2-metilpropil) amino)-*N,N*-dimetil benzo[d]tiazol-6-carboxamida (130A), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

30

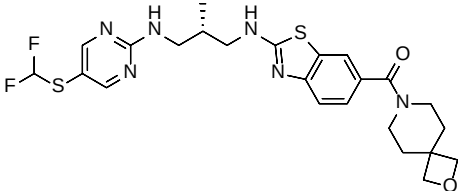
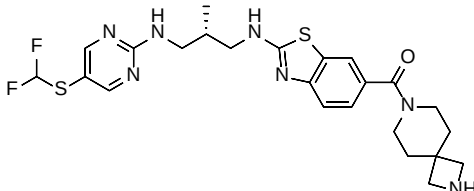
35

2-((3-((5-((Difluorometil)tio)pirimidin-2-il)amino)-2-metilpropil)amino)-*N,N*-dimetilbenzo[*d*]tiazol-6-carboxamida (244)

Se añadieron hidróxido de potasio (201 mg, 3.58 mmol, 20.0 eq) y agua (0.5 ml) a la solución en tiol en bruto de 2-((3-((5-((difluorometil)tio)pirimidin-2-il)amino)-2-metilpropil)amino)-*N,N*-dimetilbenzo[*d*]tiazol-6-carboxamida en *N*-metil pirolidina (1.5 ml) y la mezcla se enfrió a -70 °C, congelándose hasta obtener un sólido. Se añadió bromodifluorometildietilfosfonato (40 ul, 0.215 mmol, 1.2 eq) en una porción y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora y después se volvió a enfriar a -70 °C. Se añadió una alícuota adicional de bromodifluorometildietilfosfonato (40 ul, 0.215 mmol, 1.2 eq) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (25 ml) y después se secaron sobre sulfato de magnesio. Los disolventes se retiraron al vacío para proporcionar un aceite de color pardo en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyendo diclorometano a metanol, 0-10 %) y después mediante HPLC preparativa para proporcionar la 2-((3-((5-((difluorometil)tio)pirimidin-2-il)amino)-2-metilpropil)amino)-*N,N*-dimetilbenzo[*d*]tiazol-6-carboxamida (244) deseada en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 15 mg (19 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.42 - 8.39 (m, 2H), 7.69 (d, *J* =1.4 Hz, 1H), 7.55 - 7.52 (m, 1H), 7.36 (dd, *J* =1.8, 8.3 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.15 (t, *J* =6.7 Hz, 1H), 3.65 - 3.51 (m, 2H), 3.43 - 3.29 (m, 2H), 3.08 (s, 6H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.09 - 1.06 (m, 3H); MS (ESI+) *m/z* 453 (M+H)⁺.

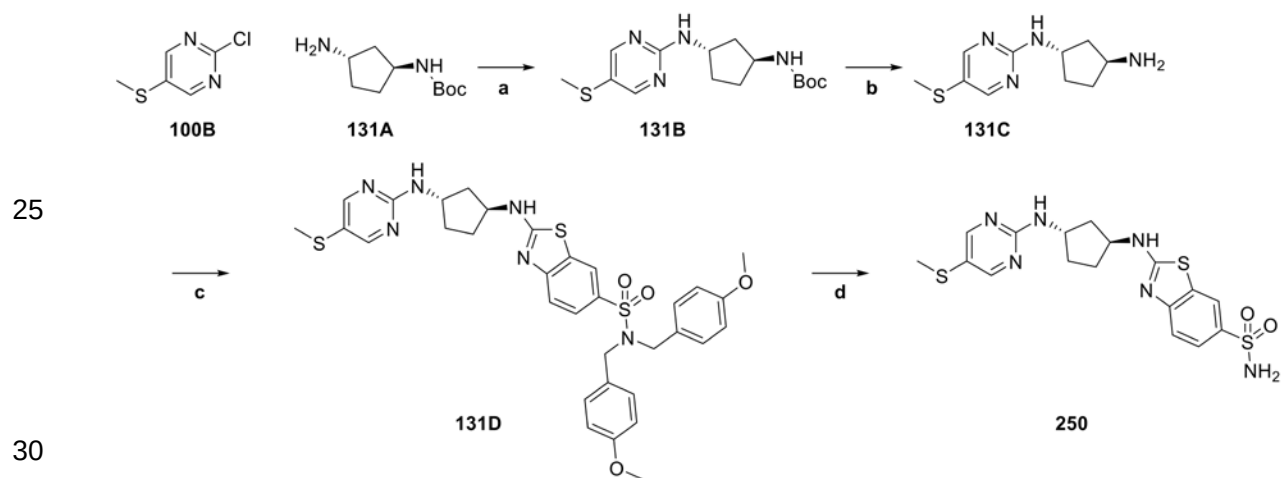
Siguiendo la metodología descrita en el **Esquema 35**, se prepararon los siguientes ejemplos:

Tabla 20

Estructura	Ej. N.º	¹ H RMN	LC-MS (M+H) ⁺
	245	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.43 (s, 2H), 7.65 (d, <i>J</i> =1.4 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.31 (dd, <i>J</i> =1.8, 8.3 Hz, 1H), 6.68 (t, <i>J</i> =56.8 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.16 (dd, <i>J</i> =6.5, 6.5 Hz, 1H), 4.48 (s, 4H), 3.64 - 3.53 (m, 6H), 3.44 - 3.31 (m, 2H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 1.91 (s, 4H), 1.07 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 3H).	535
	246	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.42 - 8.38 (m, 2H), 7.66 - 7.65 (m, 1H), 7.54 - 7.52 (m, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.14 (t, <i>J</i> =6.6 Hz, 1H), 3.64 - 3.52 (m, 6H), 3.46 - 3.32 (m, 6H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 1.83 - 1.82 (m, 4H), 1.09 - 1.06 (m, 3H).	534

5		247	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.44 - 8.39 (m, 2H), 7.66 (d, J =1.3 Hz, 1H), 7.54 - 7.51 (m, 1H), 6.12 (t, J =6.5 Hz, 1H), 3.64 - 3.51 (m, 6H), 3.44 - 3.30 (m, 3H), 3.25 - 3.23 (m, 4H), 3.02 (c, J =9.4 Hz, 2H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.80 - 1.77 (m, 4H), 1.07 (d, J =6.9 Hz, 3H).	616
10		248	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.44 - 8.38 (m, 4H), 7.70 (d, J =1.5 Hz, 2H), 7.57 - 7.54 (m, 2H), 7.36 - 7.32 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.09 (t, J =6.6 Hz, 2H), 4.45 (t, J =8.4 Hz, 3H), 4.00 - 3.82 (m, 6H), 3.65 - 3.52 (m, 4H), 3.45 - 3.30 (m, 4H), 3.07 (s, 6H), 2.89 - 2.83 (m, 2H), 2.62 (s, 1H), 2.20 - 2.12 (m, 2H), 1.08 (d, J =6.9 Hz, 6H).	550
15		249	^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.41 - 8.35 (m, 3H), 8.25 (d, J =1.5 Hz, 1H), 7.97 - 7.92 (m, 1H), 7.81 (dd, J =1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 3.51 - 3.42 (m, 2H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 0.99 - 0.96 (m, 3H).	426

Esquema 36



a) CS_2CO_3 , DMF; b) HCl 4 M en 1,4-dioxano; c) 2-clorobenzotiazol, Et_3N , DMF; d) TFA, DCM

((1R,3R)-3-((5-(Metiltio)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)carbamato de *rac-terc-butilo* (131B)

La metodología aplicada fue análoga a aquellas descritas en el **Método General 1**.

Rendimiento: 220 mg (44 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35 - 8.34 (m, 4H), 5.35 (s, 1H), 5.18 - 5.15 (m, 1H), 4.84 - 4.82 (m, 1H), 4.56 - 4.53 (m, 1H), 4.36 (dd, J =6.9, 13.8 Hz, 1H), 4.26

- 4.18 (m, 1H), 4.02 - 3.94 (m, 2H), 2.55 - 2.47 (m, 1H), 2.36 (d, $J = 1.0$ Hz, 6H), 2.30 - 2.16 (m, 2H), 2.10 - 1.89 (m, 4H), 1.46 - 1.43 (m, 24H).; MS (ESI+) m/z 325 (M+H)⁺.

Clorhidrato de *rac*-(1*R*,3*R*)-*N*¹-(5-(metiltio)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (131C)

La metodología aplicada fue análoga a aquellas descritas en el **Método General 2**.

5 Rendimiento: 250 mg (% cuant.). MS (ESI+) m/z 225 (M+H)⁺.

Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

***rac*-*N,N*-Bis(4-metoxibencil)-2-(((*trans*)-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)benzo[d]tiazol-6-sulfonamida (131D)**

La metodología aplicada fue análoga a aquellas descritas en el **Método General 3**.

10 Rendimiento: 52 mg (23 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (s, 2H), 8.00 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 1.9, 8.5$ Hz, 1H), 7.58 - 7.55 (m, 1H), 7.01 - 6.96 (m, 4H), 6.76 - 6.73 (m, 4H), 5.59 - 5.54 (m, 1H), 5.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.50 - 4.44 (m, 1H), 4.35 - 4.30 (m, 1H), 4.25 (s, 4H), 3.77 - 3.76 (m, 6H), 2.37 - 2.37 (m, 6H), 2.23 - 2.07 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 677 (M+H)⁺.

***rac*-2-(((*trans*)-3-((5-(Metiltio)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)benzo[d] tiazol-6-sulfonamida (250)**

15

Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) gota a gota a una solución enfriada con hielo de *rac*-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-2-(((*trans*)-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)benzo[d]tiazol-6-sulfonamida (131D) (45 mg, 66.48 μ mol, 1.0 eq) en diclorometano anhidro (1 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 18 h y después se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo en bruto obtenido se purificó mediante HPLC preparativa y las fracciones limpias obtenidas se liofilizaron para proporcionar la 2-(((*trans*)-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino) benzo[d] tiazol-6-sulfonamida (Ejemplo 250) deseada en forma de un polvo de color blanco.

20

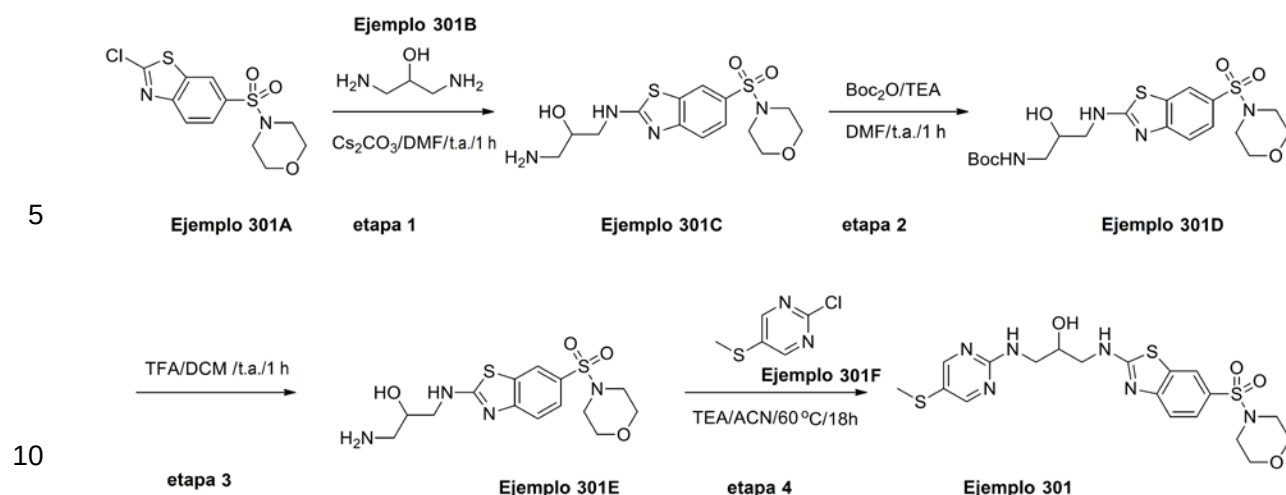
Rendimiento: 23 mg (79 %). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.36 (s, 2H), 8.17 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 2.0, 8.5$ Hz, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 1H), 5.34 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.50 - 4.43 (m, 1H), 4.34 - 4.27 (m, 1H), 2.37 - 2.37 (m, 6H), 2.22 - 2.07 (m, 2H).; MS (ESI+) m/z 437 (M+H)⁺.

25

Esquema 41

30

35



Etapa 1: Ejemplo 301C

A una solución de **Ejemplo 301A** (1 g, 3.14 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (2.05 g, 6.28 mmol) y **Ejemplo 301B** (5.6 g, 62.8 mmol). La mezcla se calentó a 25 °C durante 1 h. El análisis por TLC detectó que el material de partida se había consumido. La reacción se filtró y el filtrado (**Ejemplo 301C** en bruto) se usó para la siguiente etapa sin ninguna purificación.

Etapa 2: Ejemplo 301D

Una solución de **Ejemplo 301C** se trató con Boc_2O (1.03 g, 4.72 mmol) y se agitó a t.a. durante 2 h. Se añadió agua (100 ml), después se extrajo con EA (50 ml x 2), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida, después se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/ EtOAc =1/5~1/1) para proporcionar el producto deseado (**Ejemplo 301D**, 1.2 g, rendimiento del 81 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+= 573$

Etapa 3: Ejemplo 301E

A una solución de **Ejemplo 301D** (1.2 g, 2.54 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (1 ml) a t.a. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h. El análisis por TLC detectó que el material de partida se había consumido, la mezcla se concentró para proporcionar el producto deseado (**Ejemplo 301E** 945 mg, rendimiento: 100 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4: Ejemplo 301

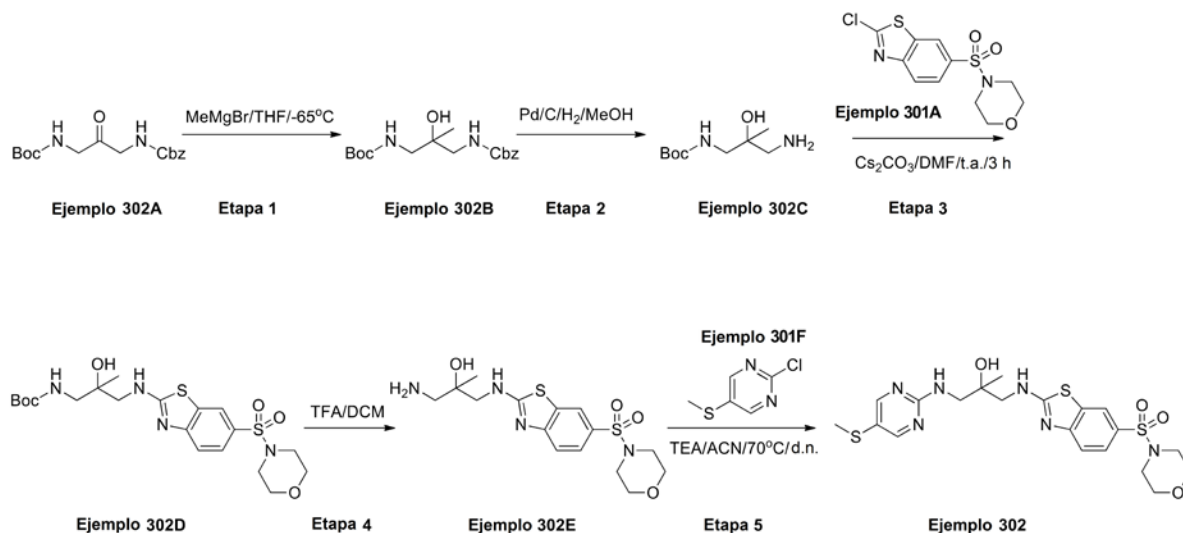
A una solución de **Ejemplo 301E** (945 mg, 2.54 mmol) en ACN (10 ml) se le añadió TEA (514 mg, 5.08 mmol) y **Ejemplo 301F** (408 mg, 2.54 mmol) a t.a. y después a 70 °C durante 18 h. El análisis por TLC detectó que el material de partida se había consumido. La reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/ EtOAc =3/1~5/3) para proporcionar el producto deseado **Ejemplo 301** (780 mg, rendimiento: 61 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+= 497$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-

d_6) δ 8.78 (s, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.12 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.59 (dd, $J = 16.6, 11.9$ Hz, 6H), 3.39 (dd, $J = 19.4, 5.9$ Hz, 4H), 2.85-2.81 (m, 4H), 2.33 (s, 3H).

Esquema 42

5

10



15

Etapa 1: Ejemplo 302B

Una solución de **Ejemplo 302A** (6.77g, 21 mmol) en THF (200 ml) en atmósfera de N₂ se enfrió a -65 °C. Se añadió MeMgBr (21 ml, 63.1 mmol, 3 M en THF) gota a gota y después la mezcla se agitó a -65 °C durante 0.5 h. La reacción se calentó a t.a. durante 2 h y se interrumpió mediante la adición de agua (200 ml). Después de la extracción con EtOAc (200 ml x 2), la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/EtOAc=3/1) para proporcionar el producto deseado **Ejemplo 302B** (4 g, rendimiento del 56 %) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS $[M+H]^+ = 339$

25

Etapa 2: Ejemplo 302C

A una solución de **Ejemplo 302B** (4 g, 0.012 mmol) en MeOH (40 ml) se le introdujo una suspensión de catalizador de Pd/C (400 mg) en el reactor. El vaso se purgó con nitrógeno y después con hidrógeno, y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 18 h. El análisis por TLC y el análisis por LCMS detectaron que el material de partida se había consumido. Se obtuvo **Ejemplo 302C** (4 g, rendimiento: 100 %) mediante filtración y se concentró y se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación. LCMS $[M+H]^+ = 205$

30

Etapa 3: Ejemplo 302D

A una solución de **Ejemplo 301A** (154 mg, 0.48 mmol) en DMF (30 ml) se le añadieron Cs₂CO₃ (313 mg, 0.96 mmol) y **Ejemplo 302C** (982 mg, 4.8 mmol), la mezcla se calentó a 25 °C durante 2 h. El análisis por TLC detectó que el material de partida se había consumido. La reacción se

35

filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/ EtOAc=1/1~1/4) para proporcionar el producto deseado **Ejemplo 302D** (500 mg, rendimiento: 100 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS $[M+H]^+= 487$

5 **Etapas 4:** Ejemplo 302E

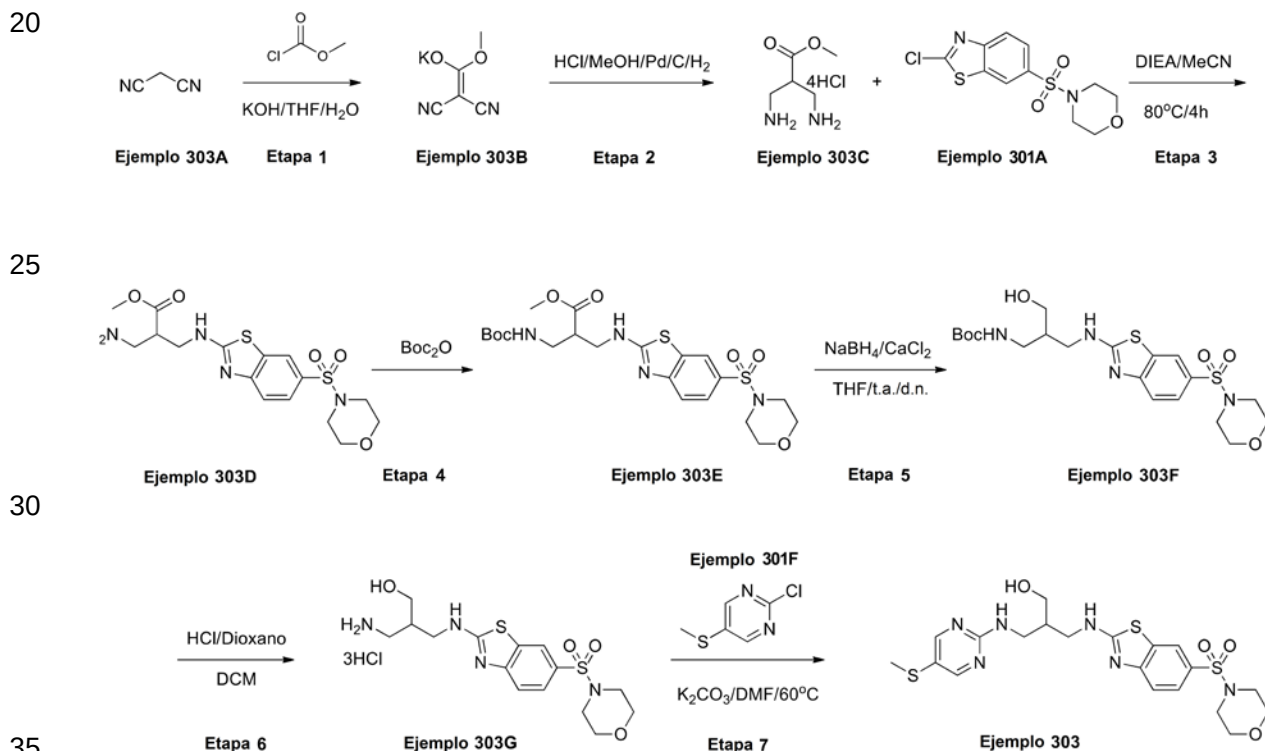
A una solución de **Ejemplo 302D** (486 mg, 2 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (1 ml) a t.a. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h. El análisis por TLC detectó que el material de partida se había consumido, la mezcla se concentró para proporcionar el producto deseado **Ejemplo 302E** (532 mg, rendimiento: 100 %) en forma de un aceite de color amarillo que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 **Etapas 5:** Ejemplo 302

Se disolvieron **Ejemplo 302E** (193 mg, 0.5 mmol), TEA (101 mg, 1 mmol) y **Ejemplo 301F** (81 mg, 0.5 mmol) en ACN (5 ml), la mezcla se calentó a 60 °C durante 18 h. El análisis por LCMS detectó que se había formado TM. Se purificó mediante Pre-HPLC para proporcionar el producto deseado **Ejemplo 302** (15 mg, rendimiento: 6 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS $[M+H]^+= 511$

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 8.41 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 6.10 (s, 1H), 3.77-3.72 (m, 4H), 3.67-3.52 (m, 4H), 3.04-2.98 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

20 **Esquema 43**



Etapas 1: Ejemplo 303B

A una solución de **Ejemplo 303A** (33 g, 500 mmol) y carbonocloridato de metilo (49.5 g, 520 mmol) en THF (75 ml) se le añadió KOH (56.1 g, 1000 mmol) en H₂O (50 ml) durante un período de 30 min (manteniendo la temperatura interna por debajo de 40 °C). Después de la adición, la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La suspensión se filtró y la torta del filtro se lavó con EtOH (50 ml x 3) y se secó al vacío para producir el producto deseado **Ejemplo 303B** (67 g, rendimiento del 82.7 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS [M+H]⁺ = 163

Etapas 2: Ejemplo 303C

A una solución de **Ejemplo 303B** (4 g, 24.52 mmol) en MeOH (300 ml) y HCl (5 ml, 4.0 M en MeOH) se le añadió Pd/C (8 g) a temperatura ambiente. La suspensión se agitó con 103.42 kPa (15 psi) de H₂ a temperatura ambiente durante 44 h. El análisis por LCMS mostró que el material de partida se había consumido totalmente y se detectó el producto deseado. La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con MeOH (30 ml x 3). Los filtrados se concentraron a presión reducida para producir el producto **Ejemplo 303C** (3.7 g, rendimiento: 54.4 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS [M+H]⁺ = 133.2

Etapas 3: Ejemplo 303D

Una solución de **Ejemplo 303C** (2.18 g, 7.84 mmol), **Ejemplo 301A** (0.5 g, 1.57 mmol) y DIEA (13.35 g, 103.5 mmol) en MeCN (100 ml) se calentó a 80 °C y se agitó durante 4 h. El análisis por LCMS mostró que el material de partida se había consumido totalmente y se detectó el producto deseado. La mezcla de reacción **Ejemplo 303D** se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS [M+H]⁺ = 415.5

Etapas 4: Ejemplo 303E

Se añadió Boc₂O (5 g, 22.9 mmol) a una solución de **Ejemplo 303D** a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 h. El análisis por LCMS mostró que el material de partida se había consumido. La reacción se diluyó con DCM (200 ml) y se lavó con agua (150 ml x 2), salmuera (200 ml x 3), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/ EtOAc=2/1~1/9) para producir el producto **Ejemplo 303E** (680 mg, rendimiento: 76.7 % en dos etapas) en forma de un sólido de color blanco. LCMS [M+H]⁺ = 515.5

Etapas 5: Ejemplo 303F

A una solución de **Ejemplo 303E** (840 mg, 1.63 mmol) en THF (20 ml) se le añadieron CaCl₂ (363 mg, 3.27 mmol) y NaBH₄ (124 mg, 3.27 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 16 h. La reacción se vertió en NH₄Cl ac. sat. (100 ml) y se diluyó con EtOAc (30 ml) y se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml x 2) y las capas orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con éter de

petróleo/EtOAc=3/1~1/9) para producir el producto **Ejemplo 303F** (383 mg, rendimiento: 48.3 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS $[M+H]^+ = 487.6$

Etapas 6: Ejemplo 303G

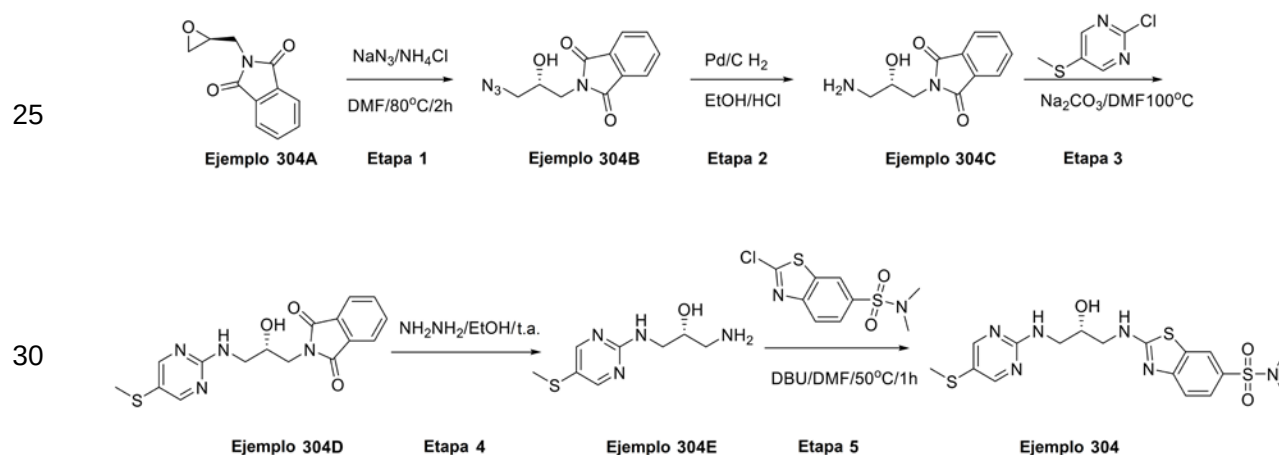
A una solución de **Ejemplo 303F** (553 mg, 1.14 mmol) disuelto en DCM (10 ml) se le añadió HCl/Dioxano (4.0 M, 10 ml) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 0.5 h. El análisis por TLC mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir el producto **Ejemplo 303G** (563 mg, rendimiento: 100 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS $[M+H]^+ = 387.5$

Etapas 7: Ejemplo 303

A una solución de **Ejemplo 303G** (563 mg, 1.14 mmol) y K_2CO_3 (940 mg, 6.82 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió **Ejemplo 301A** (183 mg, 1.14 mmol) a temperatura ambiente. Después, la reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante 16 h. El análisis por TLC mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con agua (20 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 4) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/ EtOAc=3/1~1/9) para producir el producto en bruto, que se purificó mediante prep-HPLC para producir el producto de **Ejemplo 303** (75.2 mg, rendimiento: 12.93 %), en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS $[M+H]^+ = 511$

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.66-7.58 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.83-3.73 (m, 5H), 3.59-3.44 (m, 5H), 3.01 (s, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.14-2.08 (m, 1H).

Esquema 44



Etapas 1: Ejemplo 304B

Se suspendieron **Ejemplo 304A** (23.6 g, 0.12 mol), NaN_3 (15.1 g, 0.23 mol) y NH_4Cl (7.5 g, 0.14 mol) en DMF (250 ml), y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 1 h. Después de que el análisis por TLC detectara que la reacción se había completado, se añadió EtOAc (1 l),

y el extracto orgánico se lavó con agua (200 ml x 5), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/EtOAc=5/1) para proporcionar el producto deseado **Ejemplo 304B** (29 g, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS $[M+H]^+ = 247$

5 **Etapa 2: Ejemplo 304C**

A una solución de **Ejemplo 304B** (29 g, 0.12 mol) en EtOH (400 ml) se le añadieron HCl (22 ml) y Pd/C (1 g), y la mezcla heterogénea se agitó a t.a. durante 18 h en atmósfera de H_2 . El análisis por TLC detectó que el material de partida se había consumido en su mayor parte. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el producto deseado **Ejemplo 304C** (21 g, rendimiento: 100 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS $[M+H]^+ = 221$

10 **Etapa 3: Ejemplo 304D**

A una solución de **Ejemplo 304C** (6.6g, 3 mol) en DMF (50 ml) se le añadieron 2-cloro-5-(metiltio)pirimidina (2.4 g, 15 mmol) y TEA (7.6 g, 75 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 1 h. El análisis por TLC detectó que el material de partida se había consumido. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/EtOAc=1/1~1/4) para proporcionar el producto deseado **Ejemplo 304D** (450 mg, rendimiento: 8 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS $[M+H]^+ = 345$

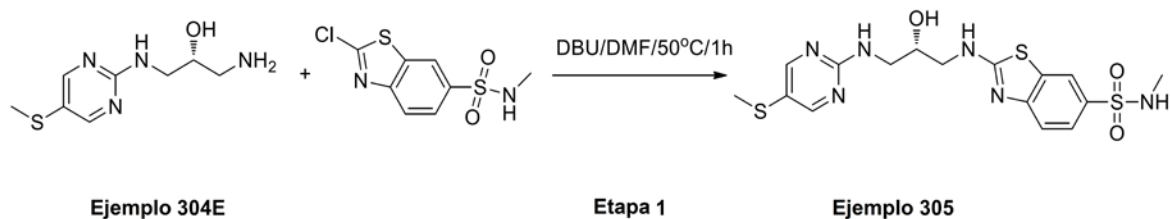
15 **Etapa 4: Ejemplo 304E**

A una solución de **Ejemplo 304D** (450 mg, 1.3 mmol) en EtOH (5 ml) se le añadió hidrato de hidrazina (131 mg, 2.6 mmol) a t.a. El análisis por TLC después de 3 h detectó que el material de partida se había consumido, momento en el que la reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH =10/1) para proporcionar el producto deseado **Ejemplo 304E** (120 mg, rendimiento: 43 %) en forma de un sólido de color blanco.

20 **Etapa 5: Ejemplo 304**

A la solución de **Ejemplo 304E** (43 mg, 0.20 mmol) y 2-cloro-N,N-dimetilbenzo[d]tiazol-6-sulfonamida (37 mg, 0.13 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió DBU (40 mg, 0.26 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 1 h. El análisis por TLC detectó que el material de partida se había consumido, y la mezcla de reacción se concentró y purificó mediante Pre-TLC para proporcionar el producto deseado **Ejemplo 304** (30 mg, rendimiento: 51 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS $[M+H]^+ = 454.9$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (s, 2H), 7.99 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.11 (dd, $J = 9.3, 4.8$ Hz, 1H), 3.74 (dd, $J = 13.7, 4.3$ Hz, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.58 (dd, $J = 13.6, 6.3$ Hz, 2H), 2.70 (s, 6H), 2.37 (s, 3H).

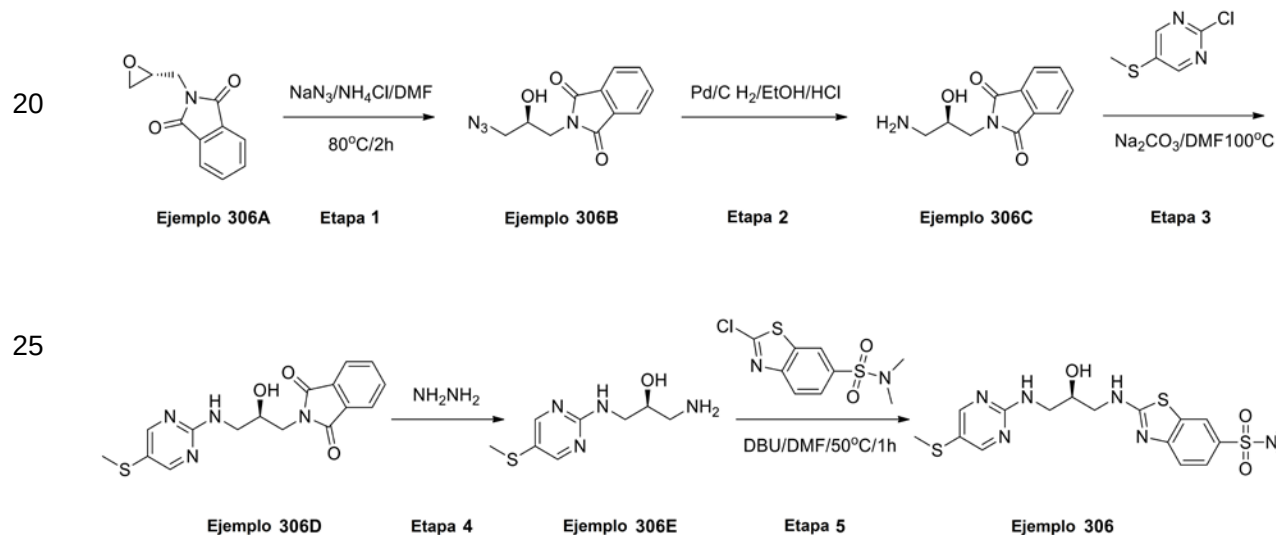
Esquema 45



Etapa 1: Ejemplo 305

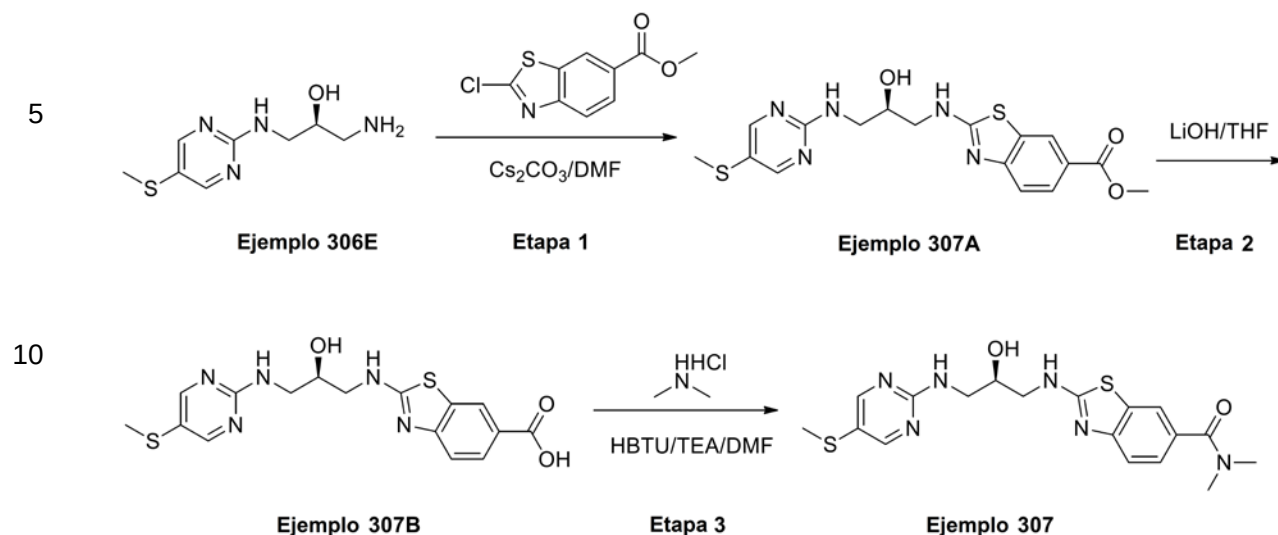
A la solución de **Ejemplo 304E** (30 mg, 0.14 mmol) y 2-cloro-N-metilbenzo[d]tiazol-6-sulfonamida (24.5 mg, 0.09 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió DBU (47 mg, 0.18 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h. El análisis por LCMS determinó que el material de partida se había consumido. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (5 ml) y se lavó con salmuera (5 ml). La capa orgánica se concentró y se purificó mediante Pre-TLC para proporcionar el producto deseado **Ejemplo 305** (23.8 mg, rendimiento: 60 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS $[M+H]^+ = 440.9$

Esquema 46



Se preparó **Ejemplo 306** (30 mg, rendimiento: 50 %) de forma análoga en forma de un sólido de color blanco a partir de **Ejemplo 306A**: LCMS $[M+H]^+ = 454.9$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (s, 2H), 7.98 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.04 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.11 (dd, $J = 9.3, 5.1$ Hz, 1H), 3.74-3.64 (m, 2H), 3.61-3.54 (m, 2H), 2.70 (s, 6H), 2.36 (s, 3H).

Esquema 47

15 **Etapa 1:** Ejemplo 307A

A una solución de **Ejemplo 306E** (100 mg, 0.47 mmol) en DMF (0.5 ml) se le añadieron DBU (89 mg, 0.58 mmol) y 2-clorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo (89 mg, 0.39 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante 1 h. Después de que el análisis por TLC determinara que el material de partida se había consumido, la mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/ EtOAc=1/1~1/4) para proporcionar el producto deseado **Ejemplo 307A** (50 mg, rendimiento: 26 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS [M+H]⁺= 406

20

Etapa 2: Ejemplo 307B

A una solución de **Ejemplo 307A** (50 mg, 0.12 mmol) en THF (1 ml) se le añadió LiOH (0.4 ml, 1 M en agua) y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante 18 h. Después de que el análisis por TLC determinara que el material de partida se había consumido, la mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH =10/1) para proporcionar el producto deseado **Ejemplo 307B** (5 mg, rendimiento: 11 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS [M+H]⁺= 392

25

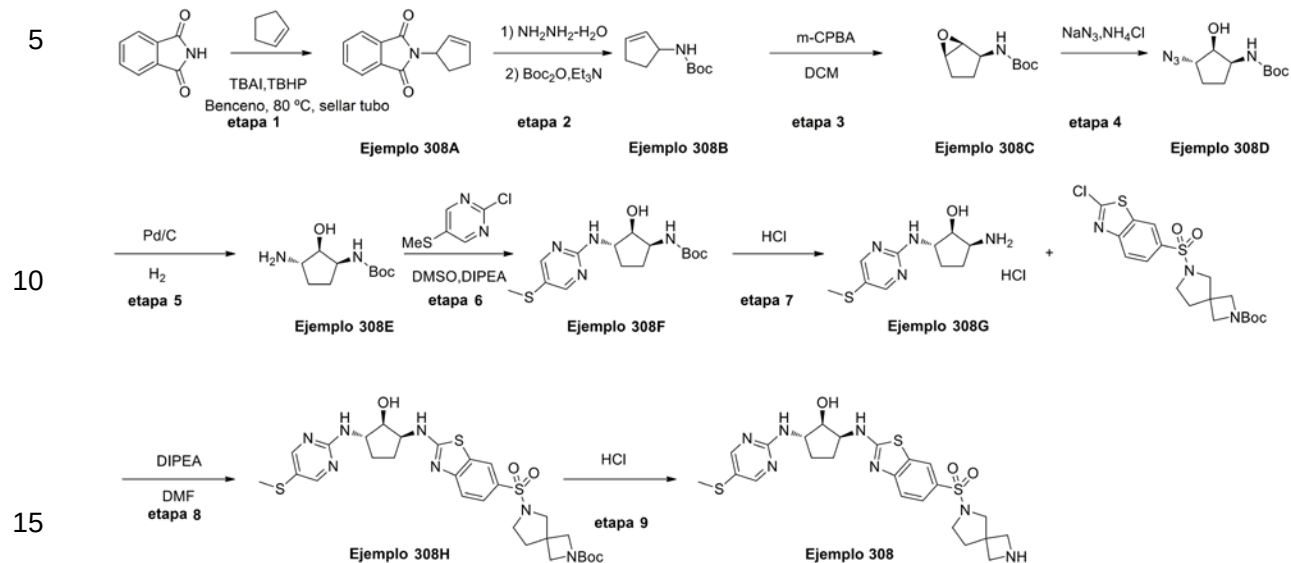
30 **Etapa 3:** Ejemplo 307

Una solución de **Ejemplo 307B** (10 mg, 0.025 mmol) se cargó con clorhidrato de dimetilamina (2.5 mg, 0.031 mmol), TEA (8 mg, 0.075 mmol) y HBTU (14 mg, 0.038 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h. Después de que el análisis por TLC detectara que el material de partida se había consumido, la mezcla se concentró y se purificó mediante Pre-TLC (eluyendo con EtOAc) para proporcionar el producto deseado **Ejemplo 307** (2 mg, rendimiento: 19 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS [M+H]⁺= 419. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ

35

8.36 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.14-4.00 (m, 1H), 3.72-3.64 (m, 2H), 3.53 (dd, $J = 13.8, 6.3$ Hz, 2H), 3.07 (s, 6H), 2.37 (s, 3H).

Esquema 48



Etapas 2: Ejemplo 308A

Un tubo Schlenk equipado con una barra de agitación magnética se cargó con TBAI (5 g, 13.6 mmol), ciclopenteno (9.25 g, 136 mmol) y O-ftalimida (10 g, 68 mmol) en 250 ml de benceno. Una solución de TBHP al 65 % (18.8 g, 136 mmol) se añadió antes de sellar el vial y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó en acetato de etilo y se lavó con salmuera. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con PE/acetato de etilo=5/1) para producir el compuesto deseado **Ejemplo 308A** (6.5 g) en forma de un sólido de color blanco. LCMS $[M+H]^+ = 214$.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2.08-2.17 (m, 1H), 2.32-2.47 (m, 1H), 2.41-2.53 (m, 1H), 2.80-2.88 (m, 1H), 5.33-5.46 (m, 1H), 5.61-5.70 (m, 1H), 6.07-6.16 (m, 1H), 7.67-7.75 (m, 2H), 7.80-7.87 (m, 2H).

Etapas 2: Ejemplo 308B

A una solución de **Ejemplo 308A** (5 g, 23.5 mmol) en THF (25 ml) se le añadió hidrato de hidrazina al 50 % en H_2O (3.52 g, 35.2 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. Después, la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (10.2 g, 47 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con PE/acetato de etilo=5/1) para producir

el compuesto deseado **Ejemplo 308B** (550 g) en forma de un sólido de color blanco. LCMS $[M+H]^+ = 184$.

Etapas 3: Ejemplo 308C

A una solución de **Ejemplo 308B** (700 mg, 3.825 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió m-CPBA (790 mg, 4.59 mmol) en porciones a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se enfrió a 0 °C y el ácido m-clorobenzoico se retiró por filtración y se lavó con DCM frío adicional. El filtrado y el lavado combinados se agitaron con NaHSO₃ al 20 % durante 30 min. Las capas de DCM se separaron y se extrajeron con NaOH 3 N (3 x 30 ml), NaCl saturado (30 ml) y después se secaron sobre Na₂SO₄. La evaporación dejó un sólido de color blanco, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con PE/acetato de etilo=5/1) para producir el compuesto deseado **Ejemplo 308C** (455 mg) en forma de un sólido de color blanco. LCMS $[M+H]^+ = 144$. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.07-1.17 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.66-1.76 (m, 1H), 1.89-1.96 (m, 1H), 2.05-2.16 (m, 1H), 3.41-3.50 (m, 1H), 3.53 (s, 1H), 4.07-4.26 (m, 1H), 4.63-4.77 (m, 1H).

Etapas 4: Ejemplo 308D

Una mezcla de **Ejemplo 308C** (445 mg, 2.28 mmol), NaN₃ (297 mg, 4.57 mmol), NH₄Cl (61 mg, 1.14 mmol), 2-metoxietanol (5 ml) y H₂O (1 ml) se agitó en un baño mantenido a 80 °C durante 16 h. La solución resultante se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en H₂O (5 ml). Esta solución se saturó con NaCl y después se extrajo con DCM (4 x 5 ml). La solución de DCM se evaporó, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con MeOH/DCM=3 %-5 %) para producir el compuesto deseado **Ejemplo 308D** (420 mg) en forma de un aceite incoloro. LCMS $[M+H]^+ = 188$.

Etapas 5: Ejemplo 308E

Una suspensión de **Ejemplo 308D** (420 mg, 1.74 mmol), Pd/C (cat.) en EtOH (5 ml) se agitó a t.a. durante 16 h en atmósfera de H₂. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. El residuo se secó y se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional **Ejemplo 308E** (320 mg). LCMS $[M+H]^+ = 217$.

Etapas 6: Ejemplo 308F

Una mezcla de **Ejemplo 308E** (150 mg, 0.694 mmol), 2-cloro-5-(metiltio)pirimidina (111 mg, 0.694 mmol), DIPEA (180 mg, 1.4 mmol) en DMSO (5 ml) se agitó a 130 °C durante 3 h. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con PE/EA=2/1) para producir el compuesto deseado **Ejemplo 308F** (100 mg) en forma de un aceite incoloro. LCMS $[M+H]^+ = 341$.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.45 (s, 9H), 1.75-1.85 (m, 1H), 2.13-2.21 (m, 1H), 2.23-2.30 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 3.83-4.05 (m, 3H), 5.33 (s a, 1H), 5.57 (s a, 1H), 8.35 (s, 2H).

Etapla 7: Ejemplo 308G

A una solución de **Ejemplo 308F** (100 mg, 0.294 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida, se secó y se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional **Ejemplo 308G** (70.6 mg). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+= 241$.

Etapla 8: Ejemplo 308H

Una mezcla de **Ejemplo 308G** (70.6 mg, 0.256 mmol), 6-((2-clorobenzo[d]tiazol-6-il)sulfonil)-2,6-diazaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de terc-butilo (130 mg, 0.294 mmol), DIPEA (99 mg, 0.768 mmol) en DMF (4 ml) se agitó a 40 °C durante 2 días. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con MeOH/DCM=5 %) para producir el compuesto deseado **Ejemplo 308H** (70 mg) en forma de un sólido de color blanco. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+= 648$.

Etapla 9: Ejemplo 308

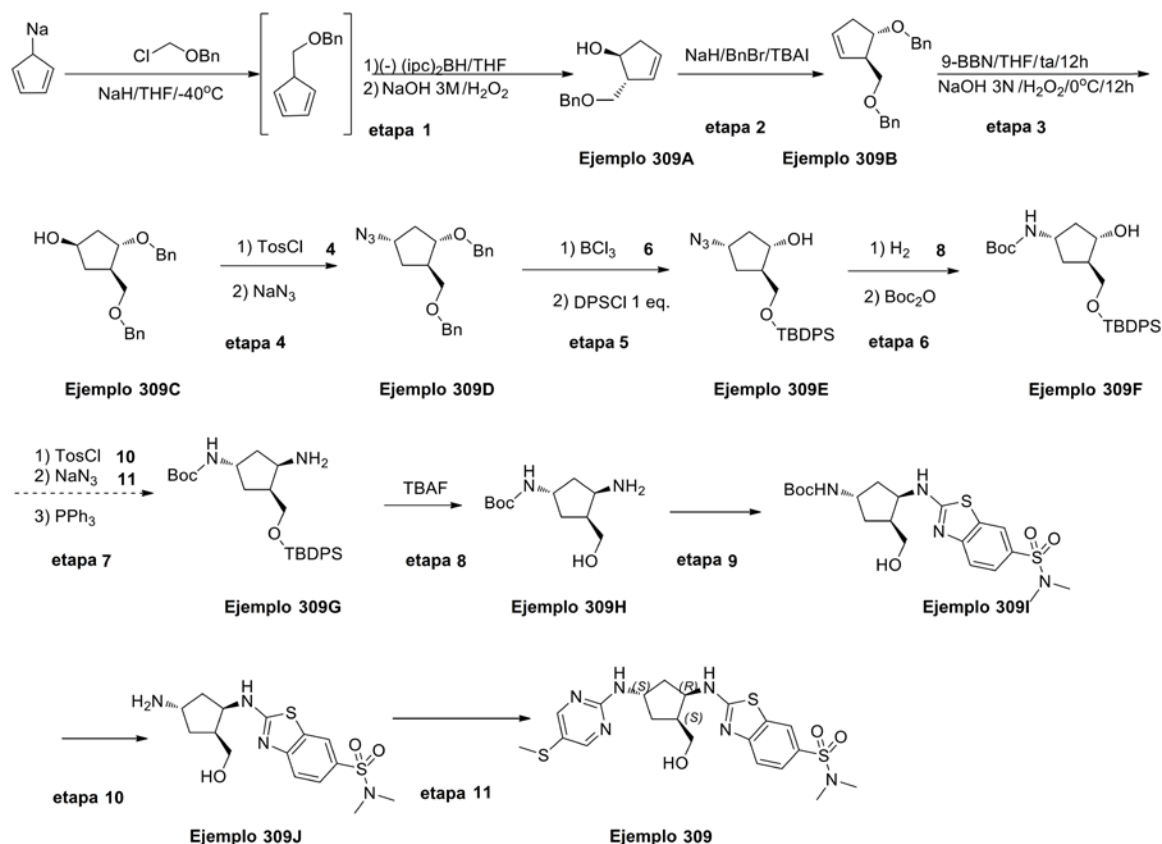
A una solución de **Ejemplo 308H** (70 mg, 0.108 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante prep-HPLC para producir el compuesto del título **Ejemplo 308** (20 mg) en forma de un sólido de color blanco. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+= 548$.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.47 - 1.56 (m, 1 H), 1.63 - 1.73 (m, 1 H), 1.97 (t, $J=6.98$ Hz, 2 H), 2.06 - 2.23 (m, 2 H), 2.31 - 2.41 (m, 3 H), 3.19 (t, $J=6.98$ Hz, 2 H), 3.35 (s, 2 H), 3.68 (t, $J=6.04$ Hz, 4 H), 3.95 - 4.02 (m, 1 H), 4.15 (s a, 1 H), 4.38 (s a, 1 H), 7.48 (d, $J=8.33$ Hz, 1 H), 7.59 (dd, $J=8.33$, 1.88 Hz, 2 H), 8.16 (d, $J=1.88$ Hz, 1 H), 8.37 (s, 2 H), 8.49 (d, $J=7.79$ Hz, 2 H), 8.66 (s a, 1 H).

30

35

Esquema 49

**Etapa 1: Ejemplo 309A**

Se añadió ciclopentadieniluro de sodio (solución 2 M en THF, 50 ml, 100 mmol, 1 equiv) se añadió gota a gota a una solución de bencil clorometil éter (90 %, 23 g, 130 mmol, 1.3 equiv) en DMF (200 ml) a -40 °C. Después de 20 minutos de agitación vigorosa a -40 °C, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla 2:1 de pentano/agua helada (900 ml). Después de agitar y dejar que las fases se separaran, la capa orgánica se lavó dos veces con 150 ml de agua fría y se secó sobre Na₂SO₄ con agitación, manteniendo la temperatura por debajo de 0 °C para evitar la isomerización de los dobles enlaces. Después de la retirada del agente secante mediante filtración, el pentano se retiró al vacío a 0 °C para producir (benciloximetil)ciclopent-2,4-eno **1** en forma de un aceite de color naranja pálido. El material en bruto resultante se mantuvo a 0 °C con argón y se diluyó con THF (160 ml), se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota a través de una cánula a una suspensión de (-)-Ipc₂BH (solución 1 M en THF, 100 ml, 100 mmol, 1 equiv) en THF (400 ml) a -78 °C. La mezcla se dejó calentar lentamente hasta -10 °C y se agitó durante 3 días a esa temperatura. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de MeOH (40 ml), seguido de una solución acuosa 3 M de NaOH (40 ml) y H₂O₂ al 30 % (40 ml). Después de 24 h de agitación vigorosa a temperatura ambiente, el THF se retiró a presión reducida y la suspensión acuosa restante se repartió entre EtOAc (400 ml) y salmuera (200 ml). Después de

la extracción, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El aceite de color naranja en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: 9:1 ~ 8:2 heptano:EtOAc) para proporcionar **Ejemplo 309A** (4.8 g, 23.53 mmol, 23 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. *f*R = 0.29 (eluyente: 7:3 heptano:EtOAc); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2.23-2.32 (m, 1H), 2.35 (s, 1H), 2.63-2.73 (m, 1H), 2.81-2.88 (m, 1H), 3.28 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 5.4, 9.1 Hz, 1H), 4.29 (td, *J* = 4.1, 7.0 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 5.53-5.58 (m, 1H), 5.70-5.74 (m, 1H), 7.24-7.37 (m, 5H).

Etapla 2: Ejemplo 309B

A una solución de **Ejemplo 309A** (4.8 g, 23.53 mmol, 1 equiv) en THF anhidro (100 ml) se le añadió NaH (50 % en aceite mineral, 1.13 g, 28.2 mmol, 1.2 equiv) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 20 min a temperatura. Después se añadieron bromuro de bencilo (BnBr, 3.6 ml, 30.5 mmol, 1.3 equiv) y yoduro de tetrabutylamonio (TBAI, 100 mg, 0.3 mmol, 0.01 equiv) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 15 h, se añadió cuidadosamente hielo picado y la mezcla se agitó durante 30 min. Después de la extracción con EtOAc (150 ml), la capa orgánica se lavó en atmósfera de H₂O (150 ml), salmuera (150 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en columna (eluyente: 98:2 ~ 95:5 heptano:EtOAc) proporcionó **Ejemplo 309B** (6.3 g, 21.4 mmol, 80 %) en forma de un jarabe incoloro. *f*R = 0.41 (eluyente: 9:1 heptano:EtOAc). LCMS [M+H]⁺=295.1H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 2.42 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 2.65-2.70 (m, 1H), 3.07 (s a, 1H), 3.33 y 3.44 (ABX, JAB = 9.2 Hz, JAX = 5.7 Hz, JBX = 7.3 Hz, 2H), 4.08 (ddd, *J* = 3.0, 3.3, 7.0 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 3.4 Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 5.64-5.66 (m, 1H), 5.74-5.75 (m, 1H), 7.22-7.34 (m, 10H).

Etapla 3: Ejemplo 309C

Una solución 0.5 M de 9-BBN en THF (88 ml, 44 mmol) se añadió gota a gota a una solución de **Ejemplo 309B** (6.50 g, 22.0 mmol) en THF anhidro (10 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó lentamente a t.a. durante la noche. La reacción se enfrió a 0 °C y se trató secuencialmente con EtOH (7 ml), solución de NaOH 3 N (20 ml) y H₂O₂ (33 %, 20 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante la noche. El residuo resultante se filtró y se lavó con EtOAc (200 ml). A esta suspensión se le añadió agua (150 ml) y después de la separación de las fases, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a sequedad. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (eluyente: 1:1 heptano:EtOAc) proporcionó **Ejemplo 309C** (6.0 g, 19.3 mmol, 87 %) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS [M+H]⁺= 313. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.25 (m, 10H, CH-arom.), 4.52 (s, 2 H, CH₂-benzyl), 4.49 (d, 1H, *J* = 11.8 Hz, CHH-benzyl), 4.44 (d, 1H, *J* = 11.8 Hz, CHH-benzyl), 4.33-4.28 (m, 1H, H-1), 4.07 (ddd, 1H, *J* = 6.6 Hz, 6.6 Hz, 4.1 Hz, H-3), 3.53 (dd, 1H, *J* = 9.0 Hz, 4.2 Hz, OCHH), 3.49 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, 4.3 Hz,

OCHH), 2.35-2.25 (m, 2H, H-4, H-5a), 2.05 (dddd, 1H, $J = 13.5$ Hz, 6.7 Hz, 3.5 Hz, 1.7 Hz, H-2a), 1.89-1.82 (m, 1H, H-2b), 1.52-1.46 (m, 1H, H-5b).

Etapla 4: Ejemplo 309D

Se disolvió compuesto **Ejemplo 309C** (6.0 g, 19.3 mmol) en piridina seca (30 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió TosCl (5.5 g, 28.9 mmol) en porciones durante un período de 30 min. Después de la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La suspensión se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y H₂O (200 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con solución sat. de NH₄Cl (3 × 200 ml), salmuera (100 ml) y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 5:1) para proporcionar (1R,3S,4R)-3-(benciloxi)-4-((benciloxi)metil)ciclopentilo 4-metilbencenosulfonato (1.4 g, 3.0 mmol, 15 %) en forma de un aceite incoloro. r_f =0.26 (acetato de etilo al 20 % en hexano). LCMS $[M+H]^+$ = 467. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (m, 2H), 7.38-7.27 (m, 12H), 5.05-4.99 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.48-3.40 (td, 2H, $J = 6.3$ Hz), 2.45 (s, 3H), 2.33-2.20 (m, 2H), 2.14-2.01 (m, 2H), 1.69-1.62 (m, 1H).

Se disolvió el compuesto 4-metilbencenosulfonato de (1R,3S,4R)-3-(benciloxi)-4-((benciloxi)metil)ciclopentilo (1.4 g, 3.0 mmol) en DMF seca (20 ml) y se añadió NaN₃ (2.1 g, 15.4 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 14 h. Después de añadir acetato de etilo (300 ml), la capa orgánica se lavó con acetato de sodio. solución de NaHCO₃ (2 × 100 ml) y salmuera (100 ml) y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 10:1) para proporcionar **Ejemplo 309D** (1.0 g, 2.95 mmol, 95 %) en forma de un aceite incoloro. r_f =0.54 (acetato de etilo al 20 % en hexano). LCMS $[M+H]^+$ = 338. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.25 (m, 10H), 4.52 (dd, $J = 26.0, 18.6$ Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.97-3.89 (m, 1H), 3.86 (td, $J = 7.0, 5.1$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.54-2.43 (m, 1 H), 2.24 (td, $J = 13.8, 6.8$ Hz, 1H), 1.99 (dddd, $J = 13.4, 8.7, 4.7, 1.3$ Hz, 1H), 1.84 (dddd, $J = 28.2, 20.8, 9.5, 4.2$ Hz, 2H).

Etapla 5: Ejemplo 309E

Se disolvió compuesto **Ejemplo 309D** (1.0 g, 2.95 mmol) en CH₂Cl₂ seco (20 ml) y se enfrió a -78 °C. Una solución de BCl₃ 1 M (40 ml) en CH₂Cl₂ se añadió mediante un embudo de goteo durante un período de 45 min y la mezcla se agitó a -78 °C durante 3 h, después se calentó a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con MeOH seco (20 ml) -78 °C y se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. Los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo 1:1) para proporcionar (1S,2R,4S)-4-azido-2-(hidroximetil)ciclopentanol (420 mg, 2.67 mmol, 90 %) obtenido en forma de un aceite de color amarillo. LCMS $[M+H]^+$ =158. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.07 (dd, $J = 13.3, 6.0$ Hz, 1H), 4.02-3.95 (m, 1H), 3.79 (ddd, $J = 10.4, 5.2, 3.0$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J = 10.4, 8.0$ Hz, 1H),

2.36-2.20 (m, 4H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.77 (dddd, $J = 14.0, 6.0, 4.5, 1.6$ Hz, 1H), 1.58 (ddd, $J = 13.9, 9.8, 6.8$ Hz, 1H).

Se disolvió compuesto (1S,2R,4S)-4-azido-2-(hidroximetil)ciclopentanol (0.42 g, 2.67 mmol) en DMF seca (10 ml) y se añadió imidazol (198 mg, 2.94 mmol) a temperatura ambiente. Después de la adición en porciones de TBDPSCI (808 mg, 2.94 mmol) a 0 °C, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (200 ml), se lavó una vez con NH₄Cl sat. (70 ml) y con salmuera (50 ml) y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se purificó mediante gel de sílice (hexano/acetato de etilo 10:1) para proporcionar **Ejemplo 309E** (630 mg, 1.6 mmol, 60 %) obtenido en forma de un aceite de color amarillo. LCMS $[M+H]^+ = 360$. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69-7.66 (m, 4H), 7.49-7.40 (m, 6H), 4.15 (dd, $J = 7.0, 7.0$ Hz, 1H), 4.02-3.99 (m, 1H), 3.81 (dd, $J = 4.8, 4.8$ Hz, 1H), 3.59 (dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 1H), 2.35-2.28 (m, 2H), 1.91-1.88 (m, 1H), 1.83-1.78 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 1H), 1.08 (s, 9H).

Etapa 6: Ejemplo 309F

Se añadió Pd/C al 10 % (63 mg) a una suspensión de compuesto **Ejemplo 309E** (630 g, 1.6 mmol) en EtOH seco (100 ml). La reacción se evacuó dos veces para intercambiar la atmósfera de gas inerte, y después se conectó a dos globos que se llenaron con H₂. La suspensión se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 15 h. El catalizador de paladio se retiró mediante el uso de un filtro de PTFE (Whatman Puradisc) y el disolvente se retiró a presión reducida. La amina (588 g, 100 %) se obtuvo en forma de un líquido incoloro, y se usó sin purificación adicional. LCMS $[M+H]^+ = 370$.

A una solución de amina (588 mg, 1.6 mmol) en DCM (50 ml) a 0 °C se le añadió Boc₂O (700 mg, 3.2 mmol) en DCM (10 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C, después se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se purificó mediante gel de sílice (hexano/acetato de etilo 5:1) para proporcionar **Ejemplo 309F** (650 mg, 1.38 mmol, 87 %) obtenido en forma de un aceite incoloro. LCMS $[M+H]^+ = 470$. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68-7.65 (m, 4H), 7.48-7.40 (m, 6H), 4.97 (s a, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.02 (s a, 1H), 3.74 (dd, $J = 4.2, 4.2$ Hz, 1H), 3.51 (dd, $J = 8.4, 8.4$ Hz, 1H), 2.29-2.22 (m, 2H), 1.78-1.57 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.07 (s, 9H).

Etapa 7: Ejemplo 309G

A compuesto **Ejemplo 309F** (630 mg, 1.34 mmol), DIEA (300 mg, 2.28 mmol) y DMAP (278 mg, 2.28 mmol) en DCM (50 ml) se les añadió TosCl (384 mg, 2.0 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas y después se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó mediante gel de sílice (hexano/acetato de etilo 10:1) para proporcionar 4-metilbencenosulfonato (1S,2R,4S)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(((terc-

butildifenil)oxi)metil)ciclopentilo (590 mg, 0.94 mmol, 70 %) obtenido en forma de un aceite incoloro. LCMS $[M+H]^+ = 625$.

Se disolvió 4-metilbencenosulfonato de (1S,2R,4S)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(((terc-butildifenil)oxi)metil) ciclopentilo (590 g, 0.94 mmol) en DMF seca (10 ml) y se añadió NaN₃ (92 mg, 1.4 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 14 h. Después de añadir acetato de etilo (100 ml), la capa orgánica se lavó con acetato de sodio. solución de NaHCO₃ (2 × 50 ml) y salmuera (50 ml) y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 5:1) para proporcionar ((1S,3R,4S)-3-azido-4-(((terc-butildifenil)oxi)metil)ciclopentil)carbamato de terc-butilo (460 mg, 0.93 mmol, 99 %) en forma de un aceite incoloro. f_R=0.54 (acetato de etilo al 20 % en hexano). LCMS $[M+H]^+ = 496$. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72-7.67 (m, 4H), 7.46-7.40 (m, 6H), 4.45 (s a, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.08 (s a, 1H), 3.79-3.72 (m, 1H), 3.68-3.62 (m, 1H), 2.41-2.35 (m, 2H), 1.80-1.47 (m, 5H), 1.46 (s, 9H), 1.08 (s, 9H).

Se añadió Pd/C al 10 % (46 mg) a una suspensión de ((1S,3R,4S)-3-azido-4-(((terc-butildifenil)silil)oxi)metil)ciclopentil)carbamato de terc-butilo (460 g, 0.93 mmol) en EtOH seco (50 ml). La reacción se evacuó dos veces para intercambiar la atmósfera de gas inerte, y después se conectó a dos globos que se llenaron con H₂. La suspensión se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 15 h. El catalizador de paladio se retiró mediante el uso de un filtro de PTFE (Whatman Puradisc) y el disolvente se retiró a presión reducida. La amina del **Ejemplo 309G** (460 mg, 0.93 mmol, cuant.) se obtuvo en forma de un líquido incoloro y se usó sin purificación adicional. LCMS $[M+H]^+ = 470$

Etapas 8: Ejemplo 309H

A una solución de compuesto **Ejemplo 309G** (70 mg, 0.17 mmol) en THF (5 ml) se le añadió TBAF 1 M (1.7 ml, 0.17 mmol) a 0 °C en atmósfera de N₂, después se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el producto en bruto **13**, el producto en bruto fue a la siguiente etapa. LCMS $[M+H]^+ = 231$.

Etapas 9: Ejemplo 309I

Una mezcla de compuesto **Ejemplo 309H** (en bruto, 0.17 mmol), 2-cloro-N,N-dimetilbenzo[d]tiazol-6-sulfonamida (46 mg, 0.17 mmol) y DIEA (65 mg, 0.51 mmol) en DMSO se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla se purificó mediante Prep-HPLC para proporcionar compuesto **Ejemplo 309I** (38 mg, 47 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS $[M+H]^+ = 472$.

Etapas 10: Ejemplo 309J

Una solución de HCl 4 M/dioxano (5 l) se añadió al compuesto **Ejemplo 309I** (38 mg, 0.08 mmol) en DCM (1 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se concentró para

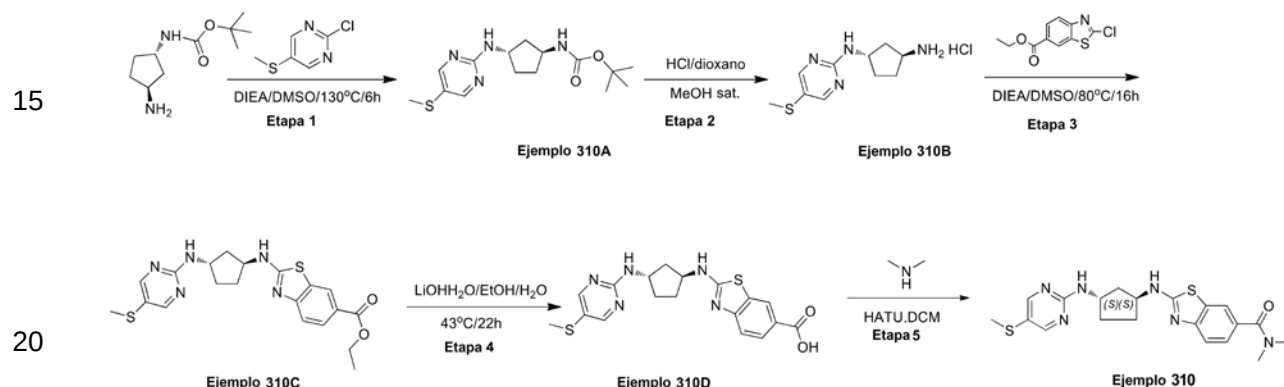
proporcionar compuesto **Ejemplo 309J** (30 mg, 100 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS $[M+H]^+ = 372$.

Etapa 16: Ejemplo 309

Una mezcla de compuesto **Ejemplo 309J** (30 mg, 0.08 mmol), 2-cloro-5-(metiltio)pirimidina (15 mg, 0.09 mmol) y DIEA (34 mg, 0.25 mmol) en DMSO (2.5 ml) se agitó a 120 °C durante 4 h. La mezcla se purificó mediante Prep-HPLC para proporcionar compuesto **Ejemplo 309** (5 mg, 12 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS $[M+H]^+ = 496$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.36 (s, 2H), 8.09 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 2.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.62 (s a, 5H), 4.54 (m a, 1H), 3.63-3.58 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.69-2.65 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.16-2.10 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.86-1.82 (m, 1H).

Esquema 50



Etapa 1: Ejemplo 310A

A una mezcla de ((1S,3S)-3-aminociclopentil)carbamato de terc-butilo (1.5 g, 7.5 mmol), 2-cloro-5-(metiltio)pirimidina (1.3 g, 8.3 mmol) en dimetilsulfóxido (28 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (3.7 ml, 22.5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 130 °C durante 6.5 h en atmósfera de N_2 . A la mezcla se le añadieron después agua (90 ml) y acetato de etilo (160 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=20:1~ PE:EA =6:1) para proporcionar **Ejemplo 310A** (1.8 g, rendimiento del 76 %) en forma de un aceite amarillo. LCMS $[M+H]^+ = 325$.

Etapa 2: Ejemplo 310B

A una mezcla de **Ejemplo 310A** (1.8 g, 5.7 mmol) en metanol (2 ml) se le añadió HCl/dioxano (8.0 ml, 4 mol/L) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente

durante 2.5 h en atmósfera de N₂. Después, la mezcla se evaporó para proporcionar **Ejemplo 310B** (1.5 g, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color pardo. LCMS [M+H]⁺= 225.

Etapas 3: Ejemplo 310C

A una mezcla de **Ejemplo 310B** (1.5 g, 5.7 mmol), 2-clorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato de etilo (1.4 g, 5.7 mmol) en DMSO (28 ml) se le añadió DIEA (2.9 ml, 17.3 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 18 h en atmósfera de N₂. A la mezcla se le añadieron después agua (80 ml) y acetato de etilo (150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (90 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=30:1~5:1) para proporcionar **Ejemplo 310C** (1.9 g, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS [M+H]⁺= 430.

Etapas 4: Ejemplo 310D

A una mezcla de **Ejemplo 310C** (1.9 g, 4.4 mmol) en etanol (20 ml) y agua (10 ml) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (372 mg, 8.9 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h en atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla se concentró. Al residuo se le añadieron agua (60 ml) y HCl (3 mol/l) hasta un pH=5. El precipitado se filtró y la torta del filtro se secó para proporcionar **Ejemplo 310D** (1.5 g, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido de color pardo. LCMS [M+H]⁺= 402. ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.49-8.47 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.26-8.25 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.81-7.79 (m, 1H), 7.55-7.53 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.40-7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.39-4.33 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.21-2.19 (m, 2H), 2.12-2.10 (m, 2H), 1.98-1.94 (t, *J* = 13.6 Hz, 1H).

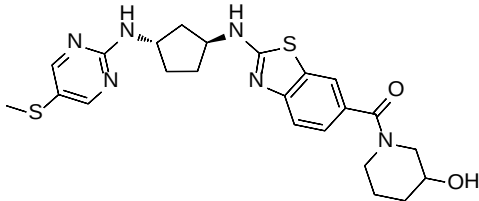
Etapas E: Ejemplo 310

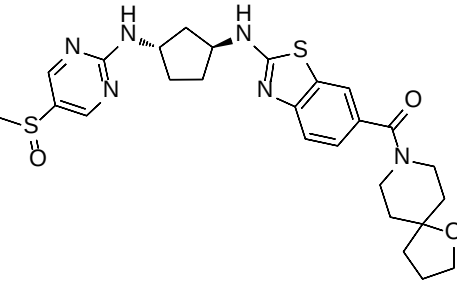
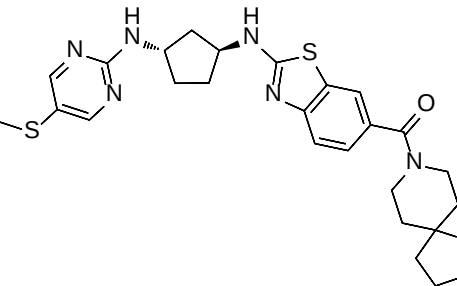
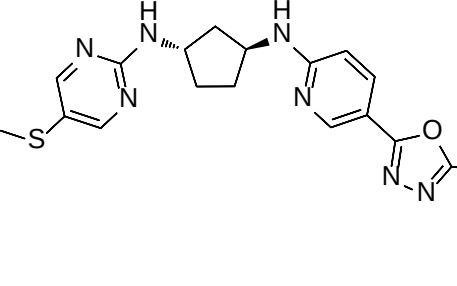
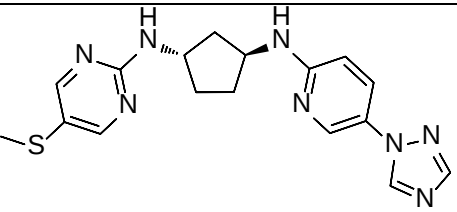
Una mezcla de **Ejemplo 310D** (30 mg, 0.075 mmol), dimetilamina (6.75 mg, 0.15 mmol), HATU (28.5 mg, 0.075 mmol) en DCM se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante Prep-HPLC para producir el compuesto del título **Ejemplo 310** (20 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS [M+H]⁺= 429. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.54-1.64 (m, 2H), 1.98 (t, *J* = 6.75 Hz, 2H), 2.09-2.16 (m, 1H), 2.18-2.27 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.97 (s, 6H), 4.35 (s a, 2H), 7.30 (dd, *J* = 8.35, 1.49 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.24 Hz, 1H), 7.57 (s a, 1H), 7.74-7.81 (m, 1H), 8.35 (s, 2H), 8.58 (s a, 1H).

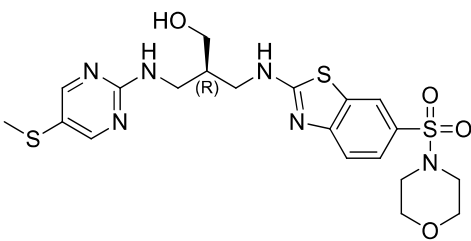
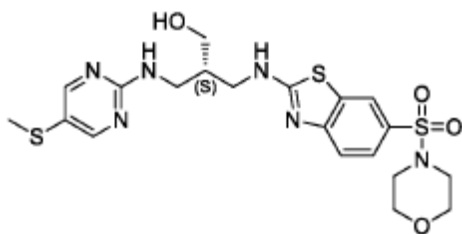
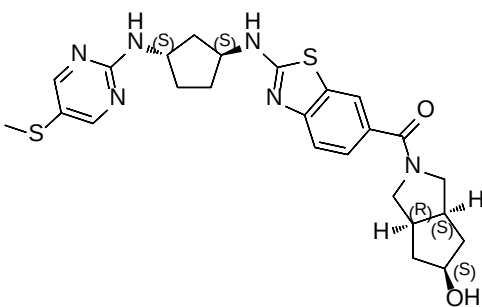
Usando los procedimientos anteriores, se sintetizaron los siguientes ejemplos:

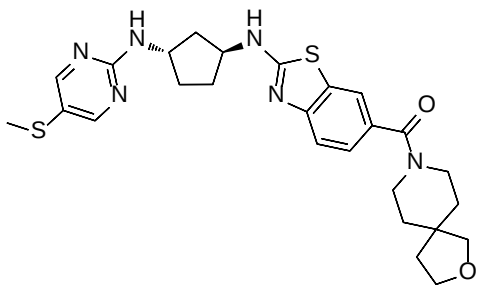
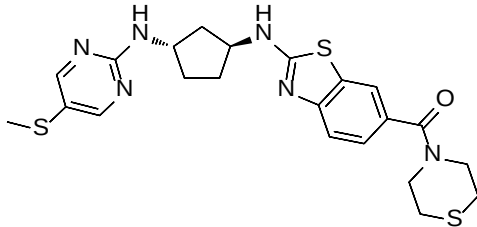
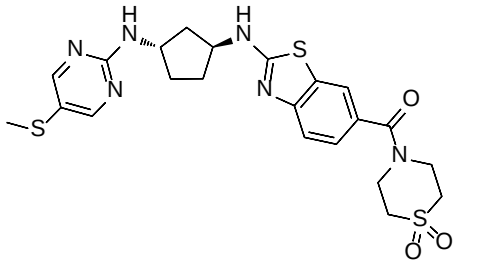
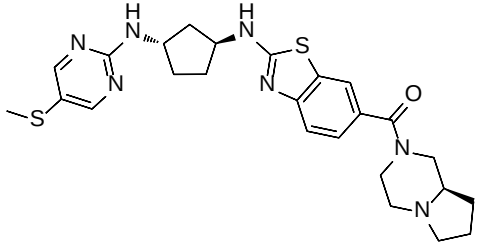
Tabla 31

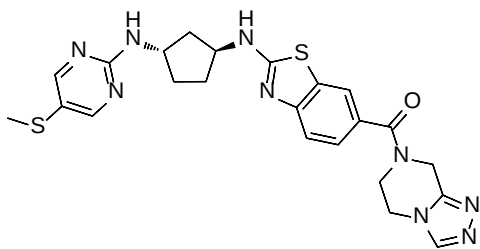
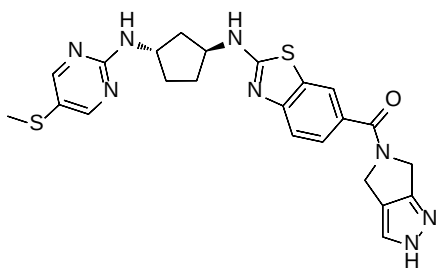
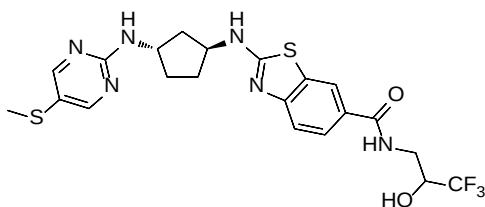
Estructura	Ej. N.º	¹ H RMN	LC-MS (M+H) ⁺
------------	---------	--------------------	--------------------------

5		311	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.34 (s, 2H), 8.29 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.96-4.79 (m, 1H), 4.34 (td, <i>J</i> = 6.9, 13.7 Hz, 2H), 3.53-3.44 (m, 2H), 3.14-3.03 (m, 2H), 2.97-2.84 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.24-2.05 (m, 2H), 1.95 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 1.89-1.80 (m, 1H), 1.75-1.62 (m, 1H), 1.61-1.50 (m, 2H), 1.45-1.32 (m, 2H).	485
15		312	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.34 (s, 2H), 8.32 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 4.48-4.39 (m, 1H), 4.35 (td, <i>J</i> = 6.5, 13.5 Hz, 2H), 4.20-4.05 (m, 1H), 3.79-3.34 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.24-2.17 (m, 4H), 2.15-2.06 (m, 4H), 1.95 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 1.61 - 1.52 (m, 2H).	514
25		313	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.39 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 7.97 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 1.7, 8.5 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.68 (s, 4H), 4.51 (s a, 2H), 4.34 (td, <i>J</i> = 6.9, 13.7 Hz, 2H), 4.19 (s a, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.24-2.05 (m, 2H), 1.95 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 1.62-1.51 (m, 2H).	483

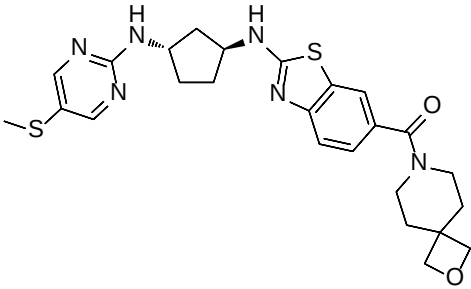
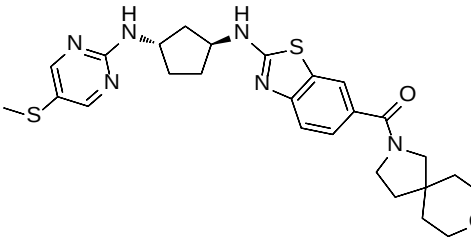
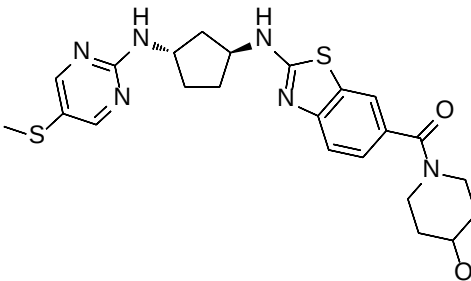
5		314	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.58 (s, 2H), 8.31 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 1.7, 8.2 Hz, 1H), 4.49-4.30 (m, 2H), 3.74 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.40-3.29 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.25 - 2.08 (m, 2H), 1.98 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 1.87 (quin, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 1.69 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 1.64 - 1.49 (m, 6H).	541
15		315	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.34 (s, 2H), 8.29 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 1.7, 8.2 Hz, 1H), 4.38-4.29 (m, 2H), 3.73 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.40-3.26 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.24-2.05 (m, 2H), 1.95 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 1.87 (quin, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 1.68 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 1.62-1.47 (m, 6H).	525
25		316	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.53 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.33 (s, 2H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 2.4, 8.9 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 6.59 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.42-4.28 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.19-2.06 (m, 2H), 1.97-1.81 (m, 2H), 1.58-1.44 (m, 2H).	384
35		317	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.34 (s, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.99 (dd, <i>J</i> =	369

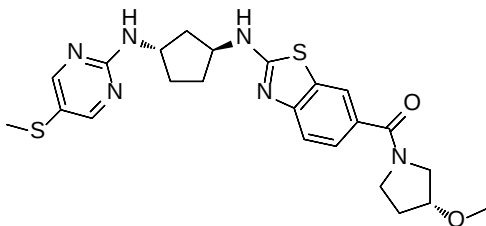
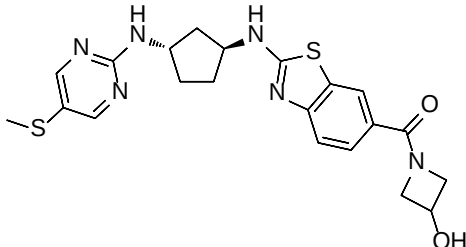
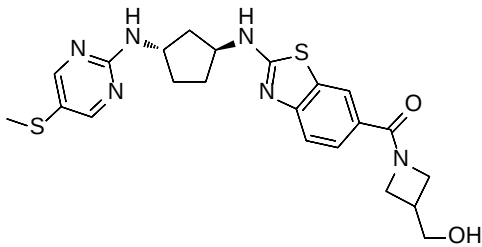
			1.7, 5.5 Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 4.39-4.27 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.18-2.06 (m, 2H), 1.95-1.81 (m, 2H), 1.57-1.44 (m, 2H).	
5				
10		318	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (s, 2H), 7.97 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 2H), 6.95 (s a, 1H), 6.00 (s a, 1H), 3.84 (dd, $J = 4.7, 13.8$ Hz, 1H), 3.78-3.71 (m, 4H), 3.66-3.50 (m, 5H), 3.07-2.95 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.17-2.08 (m, 1H).	511
15		319	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (s, 2H), 7.97 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.70-7.59 (m, 2H), 6.95 (s a, 1H), 6.00 (s a, 1H), 3.84 (dd, $J = 4.7, 13.8$ Hz, 1H), 3.78-3.71 (m, 4H), 3.66-3.50 (m, 5H), 3.07-2.95 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.17-2.08 (m, 1H).	511
20				
25		320	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.34 (s, 2H), 8.30 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 4.65 (s a, 1H), 4.35 (td, $J = 6.8, 13.7$ Hz, 2H), 4.06 (quin, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.68-3.58 (m, 2H), 3.57-3.38 (m, 2H), 2.59-2.52 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.24-2.05 (m, 2H), 2.03-1.89 (m, 4H), 1.63-1.50 (m, 2H), 1.36-1.25 (m, 2H).	525
30				

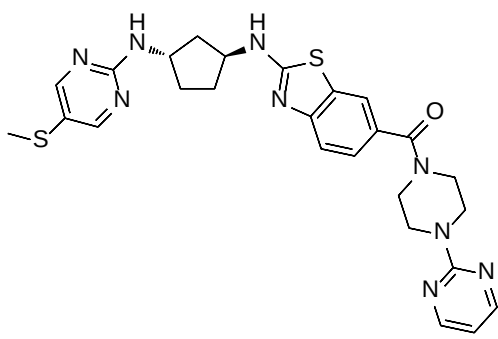
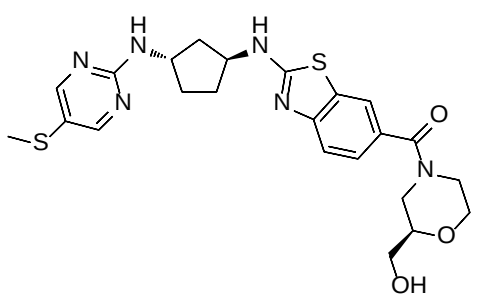
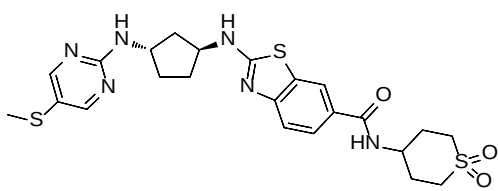
5		321	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.34 (s, 2H), 8.29 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 4.40 - 4.27 (m, 2H), 3.74 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.63-3.37 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.24-2.04 (m, 2H), 1.95 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 1.74 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 1.62 - 1.43 (m, 6H).	487
15		322	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.34 (s, 2H), 8.31 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 4.34 (td, <i>J</i> = 6.9, 13.7 Hz, 2H), 3.72 (s a, 4H), 2.63 (s a, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.24-2.05 (m, 2H), 1.95 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 1.62-1.49 (m, 2H).	519
25		323	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.35 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.43-7.32 (m, 2H), 4.39-4.30 (m, 2H), 3.88 (s a, 4H), 3.24 (s a, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.25-2.05 (m, 2H), 1.95 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 1.63-1.48 (m, 2H).	511
30		324	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.34 (s, 2H), 8.30 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 1.6, 8.3 Hz, 1H), 4.59-4.18 (m, 2H), 4.34 (td, <i>J</i> = 6.9, 13.7 Hz, 2H), 3.92-	510

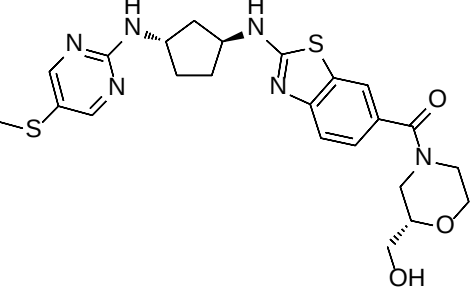
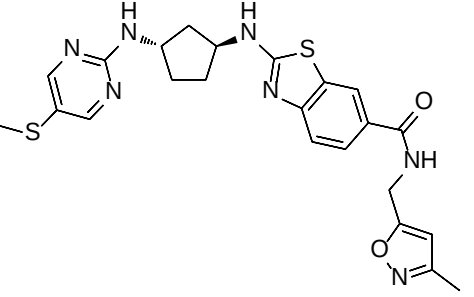
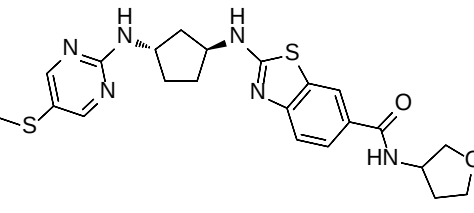
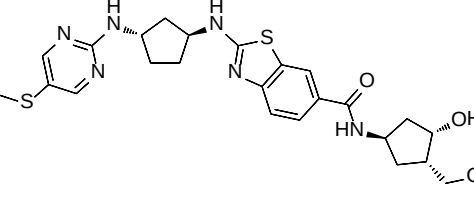
			3.48 (m, 2 H), 3.11-2.86 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.24-2.00 (m, 4H), 1.95 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 1.89-1.80 (m, 1H), 1.76 - 1.50 (m, 4H).	
5			¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ	
10		325	8.52 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 7.87 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 1.7, 8.2 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.41-4.30 (m, 2H), 4.15 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 3.89 (s a, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.25-2.06 (m, 2H), 1.96 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 1.63-1.50 (m, 2H).	508
15			¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ	
20		326	12.71 (s a, 1H), 8.38-8.30 (m, 3H), 7.97 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.60-7.44 (m, 3H), 7.42-7.37 (m, 1H), 4.61 (s a, 2H), 4.57 (s a, 2H), 4.40-4.31 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.25-2.06 (m, 2H), 1.96 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2 H), 1.63-1.51 (m, 2H).	493
25			¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ	
30		327	8.57 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.41 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.18 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 1.7, 8.5 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.48 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 4.40- 4.30 (m, 2H), 4.24-4.12 (m, 1H), 3.61 (td, <i>J</i> = 5.0, 13.3 Hz, 1H), 3.29-3.24 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.24-2.06 (m, 2H), 1.95 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 1.63- 1.51 (m, 2H).	513

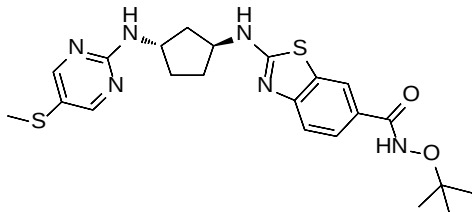
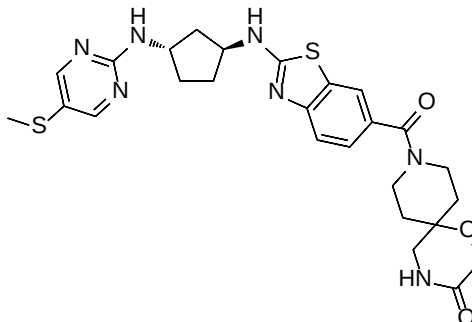
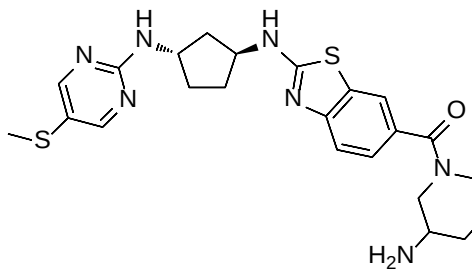
5		328	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.34 (s, 2H), 8.30 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.22 (dd, <i>J</i> = 1.6, 8.3 Hz, 1H), 4.63 (s a, 1H), 4.40-4.29 (m, 2H), 3.82-3.56 (m, 1H), 3.41-3.12 (m, 4H), 2.86 (s a, 2H), 2.63-2.53 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.24-2.04 (m, 2H), 1.95 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 1.62-1.49 (m, 2H).	500
15		329	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.45 (s a, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.34 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 8.06 (s a, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, <i>J</i> = 1.7, 8.3 Hz, 1H), 4.43 (s a, 2H), 4.39-4.31 (m, 2H), 3.65 (s a, 2H), 3.30 (s a, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.25-2.06 (m, 2H), 1.96 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 1.63-1.50 (m, 2H).	535
25		330	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.34 (s, 2H), 8.30 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.21 (dd, <i>J</i> = 1.7, 8.2 Hz, 1H), 4.34 (td, <i>J</i> = 6.8, 13.8 Hz, 2H), 3.37 (s a, 4H), 3.23 (s a, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.23-2.05 (m, 2H), 1.95 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 1.68 (s a, 4H), 1.60-1.50 (m, 2H).	510

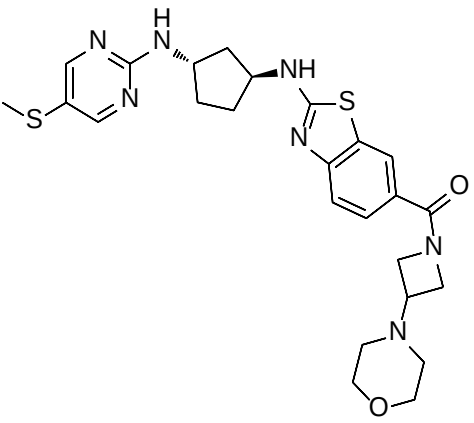
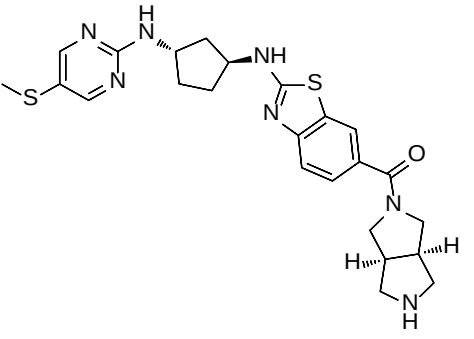
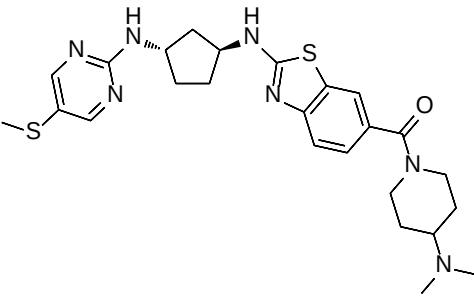
5		331	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.35 (s, 2H), 8.31 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 4.34 (s, 6H), 3.40 (s a, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.24-2.08 (m, 2H), 1.96 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.80 (s a, 4H), 1.60-1.54 (m, 2H).	511
10		332	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.35 (s, 2H), 8.32 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 14.8 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (s, 2H), 4.41-4.32 (m, 2H), 3.66-3.49 (m, 5H), 3.48-3.35 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.24-2.08 (m, 2H), 1.96 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.80 (d, <i>J</i> = 25.2 Hz, 2H), 1.62-1.52 (m, 4H), 1.43 (s a, 2H).	525
20		333	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.35 (s, 2H), 8.30 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 4.78 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 4.40-4.32 (m, 2H), 3.73 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 2H), 3.21-3.14 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.24-2.07 (m, 2H), 1.96 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.73 (s a, 2H), 1.60-1.54 (m, 2H), 1.35 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H).	485

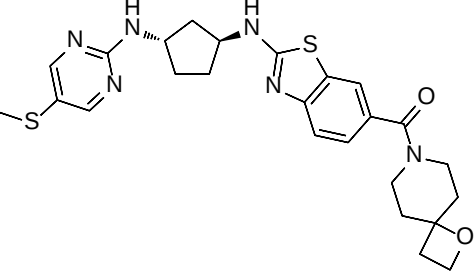
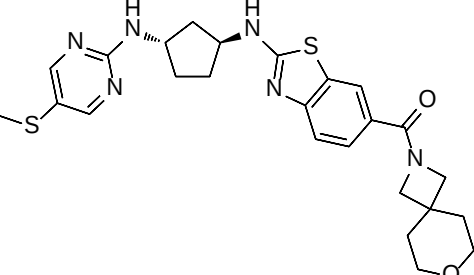
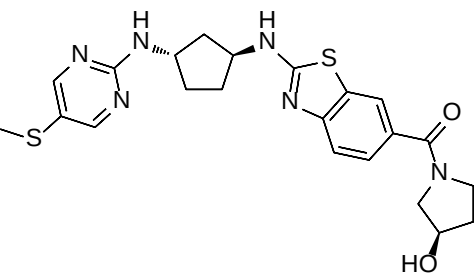
5		334	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.35 (s, 2H), 8.33 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.89 (s a, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H), 4.39-4.32 (m, 2H), 3.97 (d, <i>J</i> = 30 Hz, 1H), 3.68-3.42 (m, 3H), 3.27 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.24-2.08 (m, 2H), 1.96 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 4H), 1.62-1.52 (m, 2H).	485
10		335	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.38 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 2H), 7.98 (d, <i>J</i> = .6 Hz, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.72 (s a, 1H), 4.49 (s a, 2H), 4.39-4.34 (m, 2H), 4.28-4.19 (m, 1H), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.84-3.74 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.25-2.07 (m, 2H), 1.96 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.60-1.52 (m, 2H).	457
20		336	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.38 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 2H), 7.98 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.80 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.38-4.30 (m, 3H), 4.03 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.78-3.73 (m, 1H), 3.54 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.24-2.07 (m, 2H), 2.03-1.94 (m, 3H), 1.58-1.53 (m, 2H).	471

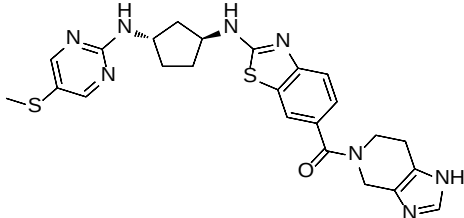
5		337	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.38 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 8.34 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.66 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 4.36 (c, <i>J</i> = 13.2, 6.4 Hz, 2H), 3.79 (s, 4H), 3.58 (s a, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.24-2.07 (m, 2H), 1.96 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.58-1.53 (m, 2H).	548
10		338	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.34 (s, 2H), 8.32 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.76 (s a, 1H), 4.35 (c, <i>J</i> = 13.6, 7.2 Hz, 2H), 3.84-3.82 (m, 1H), 3.49-3.33 (m, 4H), 3.29-2.58 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.23-2.07 (m, 2H), 1.96 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.61-1.53 (m, 2H).	501
15		339	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.41 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 2H), 8.29 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.36 (c, <i>J</i> = 13.6, 6.8 Hz, 2H), 4.21-4.17 (m, 1H), 3.30-3.24 (m, 2H), 3.14 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.23-2.06 (m, 6H), 1.96 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.60-1.54 (m, 2H).	533
20				
25				
30				
35				

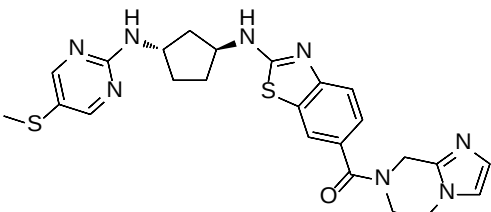
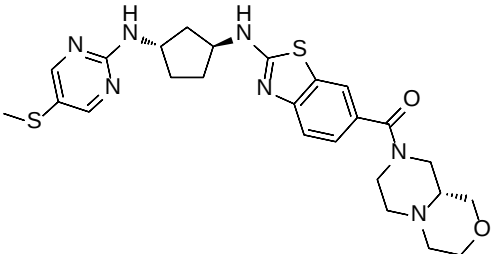
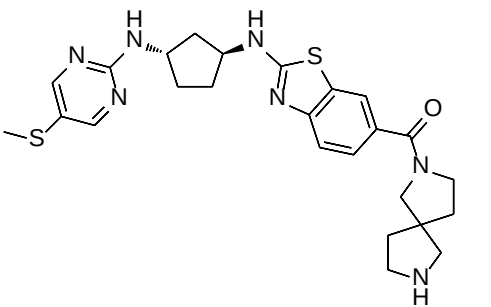
5		340	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.23 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.35-4.27 (m, 2H), 4.03-3.82 (m, 1H), 3.55-3.37 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.23-2.07 (m, 2H), 1.98 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.63-1.51 (m, 2H), 1.25-1.12 (m, 4H).	501
10 15		341	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.00 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.53 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 4.36 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.23-2.06 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.95 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.57-1.53 (m, 2H).	496
20 25		342	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.39-8.71 (m, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 4.45-4.33 (m, 3H), 3.87-3.82 (m, 2H), 3.71 (c, <i>J</i> = 14.0, 8.0 Hz, 1H), 3.57 (c, <i>J</i> = 8.8, 4.0 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.22-2.07 (m, 3H), 2.01-1.89 (m, 3H), 1.59-1.53 (m, 2H).	471
30 35		343	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.36 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.20-8.14 (m, 2H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.49-4.45 (m, 1H), 4.38-4.31 (m, 3H), 4.25 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.18	515

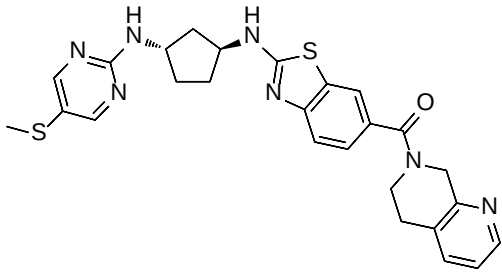
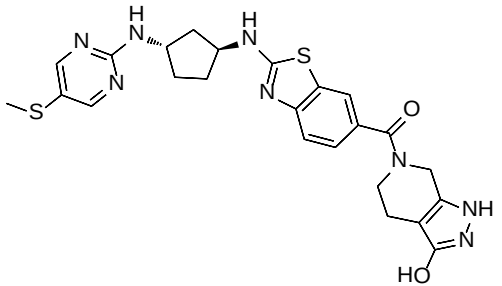
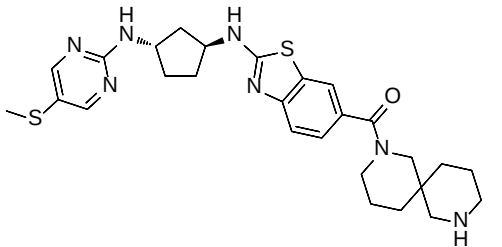
5			(d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.58-3.53 (m, 1H), 3.39-3.35 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.22-2.07 (m, 3H), 1.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.79-1.70 (m, 2H), 1.61-1.55 (m, 3H).	
10		344	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.81 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.35 (s, 2H), 8.09 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.40-4.33 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.24-2.06 (m, 2H), 1.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.76-1.52 (m, 2H), 1.24 (s, 9H).	473
15				
20		345	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.35 (s, 2H), 8.31 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 4.38-4.32 (m, 2H), 4.01 (s, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.13 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 2.68 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 2.68-2.51 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.23-2.06 (m, 2H), 1.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.85-1.78 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 4H).	554
25				
30		346	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.35 (s, 2H), 8.30 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 4.38-4.32 (m, 2H), 2.89-2.56 (m, 4H), 2.49-2.44 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.34-2.32 (m, 1H),	484
35				

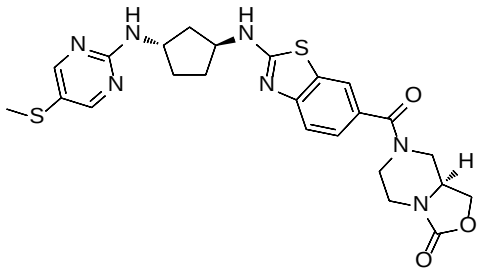
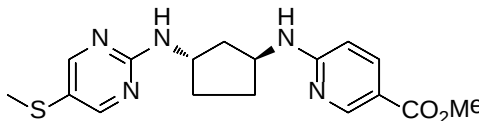
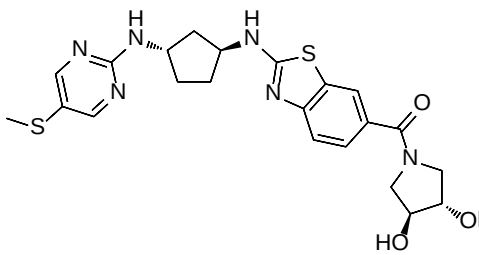
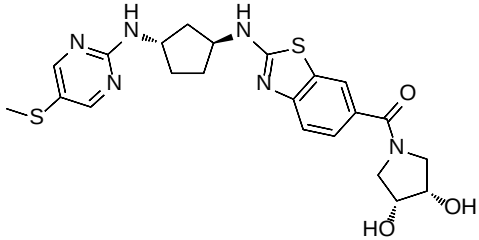
		2.23-2.06 (m, 4H), 1.96 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.86-1.78 (m, 2H), 1.62-1.53 (m, 2H).		
5		347	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 (s, 2H), 7.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.46-4.42 (m, 3H), 4.30-4.22 (m, 3H), 4.07-4.04 (m, 1H), 3.74 (t, J = 8.8 Hz, 4H), 3.32-3.26 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.36-2.25 (m, 2H), 2.12-2.09 (m, 2H), 1.74-1.71 (m, 2H).	526
15		348	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.44 (s, 2H), 7.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.46-4.42 (m, 3H), 4.30-4.22 (m, 3H), 4.07-4.04 (m, 1H), 3.64 (t, J = 8.4 Hz, 4H), 3.25 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.35-2.27 (m, 2H), 2.25-2.22 (m, 2H), 1.87-1.73 (m, 2H).	496
25		349	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.38-8.25 (m, 3H), 7.75 (d, J = 1.34 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.25 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.19 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.19, 1.48 Hz, 1H), 4.35 (dt, J = 13.57, 6.65 Hz, 2H), 2.92 (d, J = 15.58 Hz, 3H), 2.43 (s, 5H), 2.35 (s, 3H), 2.24-2.15 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.96 (t, J = 6.72 Hz, 2H), 1.87 (s, 2H), 1.62-1.40 (m, 4H).	512
30				

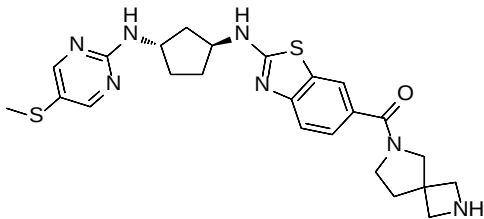
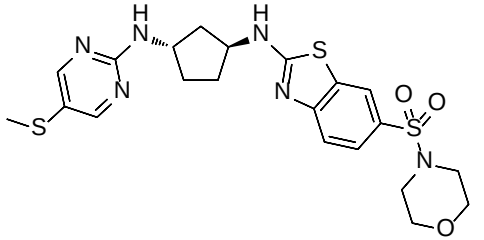
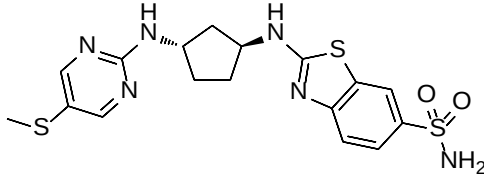
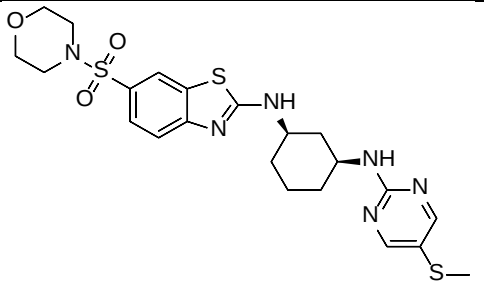
5		350	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.45-8.18 (m, 3H), 7.75 (d, J = 1.61 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.25 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.33 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.19, 1.75 Hz, 1H), 4.48-4.30 (m, 4H), 4.35 (dt, J = 13.57, 6.65 Hz, 2H), 2.92 (d, J = 15.58 Hz, 3H), 2.43 (s a, 5H), 2.42-2.29 (m, 5H), 2.24 - 2.15 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 2.02-1.96 (m, 3H), 1.80 (s a, 4H), 1.61 - 1.40 (m, 2H).	511
15		351	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.45-8.26 (m, 3H), 8.02 (d, J = 1.61 Hz, 1H), 7.60-7.48 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.33 Hz, 1H), 4.42-4.30 (m, 2H), 4.11 (s a, 2H), 3.78 (s a, 2H), 3.52 (d, J = 16.39 Hz, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.20 (d, J = 5.10 Hz, 1H), 2.12 (d, J = 6.98 Hz, 1H), 1.96 (t, J = 6.72 Hz, 2H), 1.71 (t, J = 5.10 Hz, 4H), 1.62-1.52 (m, 2H).	511
25		352	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.45-8.22 (m, 3 H), 7.87 (s a, 1H), 7.53 (d, J = 7.25 Hz, 1H), 7.43-7.32 (m, 2H), 4.91 (s a, 1H), 4.46-4.27 (m, 2H), 4.23 (s a, 1H), 3.68-3.14 (m, 3H), 3.33-3.24 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.05-2.24 (m, 2H), 1.96 (t, J = 6.72 Hz, 3H), 1.79 (s a, 1H), 1.62-1.47 (m, 2H).	471

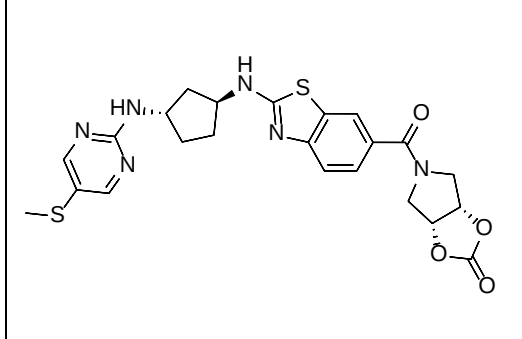
5		353	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.91 (s a, 1H), 8.41-8.26 (m, 3H), 7.81 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.25 Hz, 1H), 7.50 (s a, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.33 Hz, 1H), 7.34-7.26 (m, 1H), 4.52 (d, <i>J</i> = 40 Hz, 2H), 4.41-4.29 (m, 2H), 3.70 (s a, 2H), 2.70 (s a, 2H), 2.62 (s a, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.26-2.16 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 1H), 1.97 (t, <i>J</i> = 6.72 Hz, 2H), 1.64-1.51 (m, 2H).	507
15		354	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.38-8.25 (m, 3H), 7.75(d, <i>J</i> = 1.34 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.25 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.19 Hz, 1H), 7.25 (dd, <i>J</i> = 8.19, 1.48 Hz, 1H), 4.35 (dt, <i>J</i> = 13.57, 6.65 Hz, 2H), 2.92 (d, <i>J</i> 15.58 Hz, 3H), 2.43 (s a, 5H), 2.35 (s, 3H), 2.15-2.24 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 1H), 1.96 (t, <i>J</i> = 6.72 Hz, 2H), 1.87 (s a, 2H), 1.40-1.62 (m, 4H).	538
25		355	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.97 (s, 1H), 8.65 (s a, 1H), 8.47-8.47 (m, 3H), 7.86 (d, <i>J</i> = 1.34 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.25 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.06 Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.41-4.30 (m, 2H), 3.82 (s a, 2H), 3.04-2.93 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.26-2.16 (m, 1H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 1.97 (t, <i>J</i> = 6.72 Hz, 2H), 1.64-1.51 (m, 2H).	519

5		356	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.42-8.31 (m, 3H), 7.87 (d, <i>J</i> = 1.34 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.52 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.33 Hz, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 8.33, 1.88 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.73 (s, 2 H), 4.43-4.29 (m, 2H), 4.12-4.03 (m, 2H), 3.92 (s a, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.26-2.16 (m, 1H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 1.97 (t, <i>J</i> = 6.72 Hz, 2H), 1.64-1.48 (m, 2H).	507
10		357	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (s, 2H), 7.69-7.74 (m, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.33 Hz, 1H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 1.61, 8.33 Hz, 1H), 5.35 (d, <i>J</i> = 6.72 Hz, 1H), 4.42-4.53 (m, 1H), 4.32 (t, <i>J</i> = 6.18 Hz, 1H), 3.88 (d, <i>J</i> = 11.28 Hz, 1H), 3.74 (t, <i>J</i> = 10.61 Hz, 2H), 3.28 (s a, 2H), 2.73 (d, <i>J</i> = 11.55 Hz, 3H), 2.32-2.49 (m, 8H), 2.07-2.22 (m, 3H), 1.59-1.72 (m, 3H).	526
15		358	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.85 (s a, 1H), 8.42 (s a, 1H), 8.35 (s, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> = 16.39 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 6.18 Hz, 1H), 7.35-7.47 (m, 2H), 4.34 (d, <i>J</i> = 6.45 Hz, 2H), 3.38-3.55 (m, 4H), 3.31 (s a, 1H), 3.24 (s a, 1H), 3.17 (s a, 1H), 3.08 (s a, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.06-2.25 (m, 2H), 1.96 (t, <i>J</i> = 6.45 Hz, 5H), 1.86 (s a, 1H), 1.50 - 1.63 (m, 2H).	510
20		357	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (s, 2H), 7.69-7.74 (m, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.33 Hz, 1H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 1.61, 8.33 Hz, 1H), 5.35 (d, <i>J</i> = 6.72 Hz, 1H), 4.42-4.53 (m, 1H), 4.32 (t, <i>J</i> = 6.18 Hz, 1H), 3.88 (d, <i>J</i> = 11.28 Hz, 1H), 3.74 (t, <i>J</i> = 10.61 Hz, 2H), 3.28 (s a, 2H), 2.73 (d, <i>J</i> = 11.55 Hz, 3H), 2.32-2.49 (m, 8H), 2.07-2.22 (m, 3H), 1.59-1.72 (m, 3H).	526
25		358	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.85 (s a, 1H), 8.42 (s a, 1H), 8.35 (s, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> = 16.39 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 6.18 Hz, 1H), 7.35-7.47 (m, 2H), 4.34 (d, <i>J</i> = 6.45 Hz, 2H), 3.38-3.55 (m, 4H), 3.31 (s a, 1H), 3.24 (s a, 1H), 3.17 (s a, 1H), 3.08 (s a, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.06-2.25 (m, 2H), 1.96 (t, <i>J</i> = 6.45 Hz, 5H), 1.86 (s a, 1H), 1.50 - 1.63 (m, 2H).	510
30				
35				

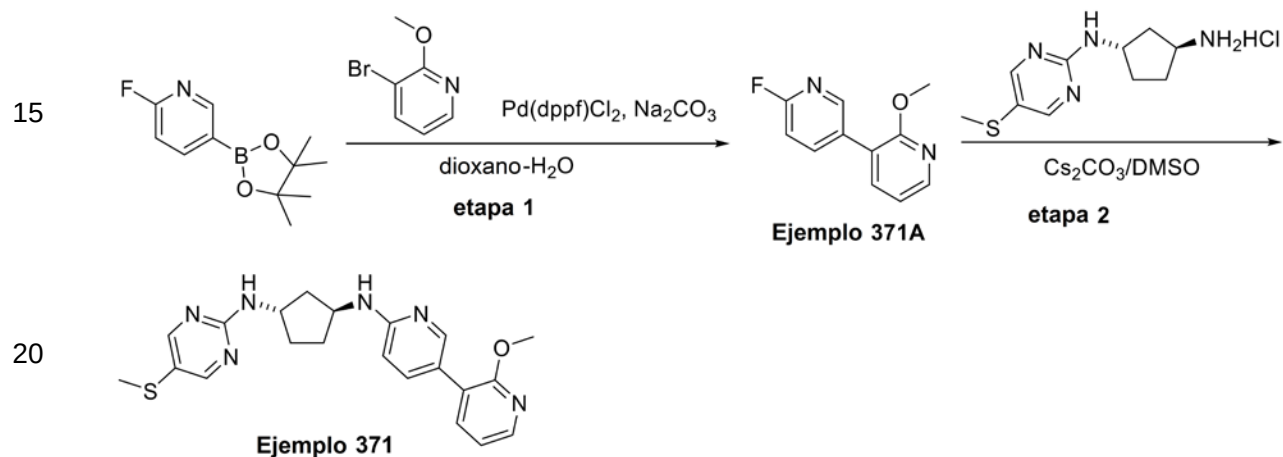
5		359	¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.49 (d, <i>J</i> = 4.03 Hz, 1H), 8.38 (s, 2H), 7.79 (d, <i>J</i> = 1.61 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.33 Hz, 1H), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.29 (s, 2H), 5.35 (d, <i>J</i> = 6.72 Hz, 1H), 4.87 (s a, 2H), 4.49 (d, <i>J</i> = 6.98 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.94 (s a, 2H), 3.17 (t, <i>J</i> = 5.78 Hz, 2H), 2.37-2.47 (m, 5H), 2.18-2.26 (m, 2H), 1.67 (s, 1H).	518
15		360	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.31-8.38 (m, 3H), 7.80 (d, <i>J</i> = 1.53 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.32 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.24 Hz, 1H), 7.29 (dd, <i>J</i> = 1.53, 8.24 Hz, 1H), 4.52 (s a, 2H), 4.30-4.42 (m, 2H), 2.41 (t, <i>J</i> = 5.49 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.20 (d, <i>J</i> = 7.32 Hz, 1H), 2.11 (d, <i>J</i> = 7.02 Hz, 1H), 1.96 (t, <i>J</i> = 6.71 Hz, 2H), 1.57 (dd, <i>J</i> = 3.97, 7.02 Hz, 2H).	523
25		361	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.80 (s a, 1H), 8.54 (s a, 1H), 8.36 (s, 2H), 7.81 (s a, 1H), 7.62 (s a, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.19 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 7.66 Hz, 1H), 4.37 (d, <i>J</i> = 6.72 Hz, 2H), 3.69 (dd, <i>J</i> = 4.84, 13.03 Hz, 2H), 3.27 (s a, 2H), 2.92 (s a, 4H), 2.31-2.40 (m, 3H), 2.08-2.28 (m, 2H), 1.98-2.02 (m, 2H), 1.50-1.69 (m, 8H)	510

5		362	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.36 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.33 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.19 Hz, 1H), 5.73 (s a, 1H), 5.31 (d, <i>J</i> = 6.85 Hz, 1H), 4.40-4.50 (m, 2H), 4.24-4.33 (m, 1H), 3.98 (s a, 1H), 3.85 (d, <i>J</i> = 9.67 Hz, 2H), 2.99-3.15 (m, 2H), 2.86 (s a, 1H), 2.26-2.51 (m, 5H), 2.04-2.21 (m, 2H), 1.53-1.63 (m, 2H).	526
15		363	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.50 (d, <i>J</i> = 1.88 Hz, 1H), 8.36 (s, 2 H), 8.22 (s a, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.06 Hz, 1H), 7.56 (s a, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 9.13 Hz, 1H), 4.35 (s a, 2H), 3.80 (s, 3 H) 2.36 (s, 3H), 2.24-2.04 (m, 2H), 1.02-1.86 (m, 2H), 1.66-1.45 (m, 2H).	360
20		364	¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz) δ 8.35 (s, 2H), 8.33 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 2H), 5.19 (m a, 1H), 5.08 (m a, 1H), 4.39-4.33 (m, 2H), 3.97 (m a, 1H), 3.90 (m a, 1H), 3.78-3.76 (m, 1H), 3.70-3.65 (m a, 1H), 3.30-3.23 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.22 - 2.06 (m, 2H), 1.96 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.61-1.54 (m, 2H).	487
30		365	¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz) δ 8.35 (s, 2H), 8.33 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 2H), 4.94 (m a, 2H), 4.39-4.33 (m, 2H), 4.09 (m a, 1H), 3.99 (m a,	487

		1H), 3.60-3.56 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.22 - 2.06 (m, 2H), 1.96 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.61-1.54 (m, 2H).		
5				
10		366	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + D ₂ O) δ 8.35 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.44 (s, 2H), 4.40-4.33 (m, 2H), 4.5-4.02 (m, 2H), 3.90-3.85 (m, 3H), 3.74-3.72 (m, 2H), 3.52 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.22 - 2.06 (m, 2H), 1.96 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.61-1.54 (m, 2H).	496
15		367	¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz) δ 8.65 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 8.35 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.756-7.53 (m, 3H), 4.40-4.33 (m, 2H), 3.63 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H), 2.84 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.22-2.06 (m, 2H), 1.96 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.61-1.54 (m, 2H).	507
20				
25		368	¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz) δ 8.52 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.35 (s, 2H), 8.13 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 2.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.22 (s a, 2H), 4.40-4.33 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.22-2.06 (m, 2H), 1.96 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.61-1.54 (m, 2H).	437
30				
35		369	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.63 (d, $J = 7.32$ Hz, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.58-7.49 (m, 2H), 7.44 (d, $J = 7.93$ Hz, 1H), 4.29 (s a, 1H), 4.19-4.09 (m, 1H), 3.69-3.54 (m, 4H), 2.83 (s a, 4H),	521

			2.34 (s, 3H), 1.90 (s a, 1H), 1.81 (d, $J = 8.24$ Hz, 2H), 1.67 (s a, 4H), 1.36 (s a, 1H), 1.23 (s, 1H).	
5		370	^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 8.54 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.69-7.62 (m, 2H), 5.52 (s, 2H), 4.64-4.59 (m, 2H), 3.88-3.84 (m, 2H), 2.57-2.44 (m, 5H), 2.31-2.24 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.56-1.49 (m, 4H).	513

Esquema 51

**Etapas 1:** Ejemplo 371A

25 La mezcla de 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (1.0 g, 4.5 mmol), 3-bromo-2-metoxipiridina (930 mg, 4.9 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (320 mg, 0.45 mmol) y Na_2CO_3 (950 mg, 9.0 mmol) en dioxano: H_2O = 4:1 (50 ml) se agitó a 110 °C en atmósfera de N_2 durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x3), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron; el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo: EtOAc= 5:1 para producir **Ejemplo 371A** (660 mg, 72 %) en forma de un sólido de color blanco.

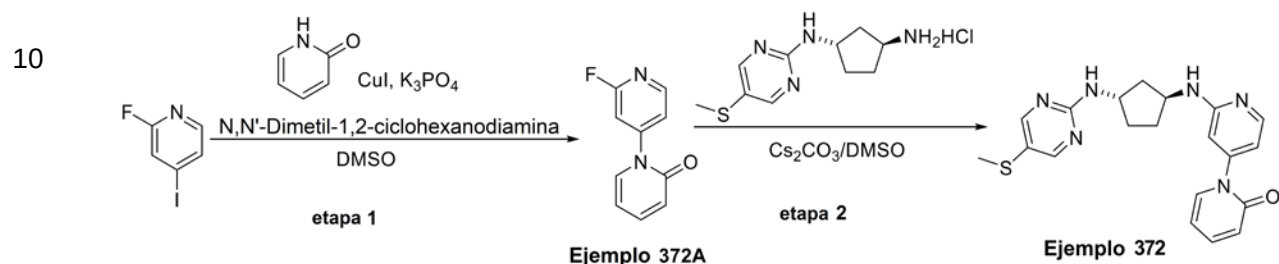
Etapas 2: Ejemplo 371

35 La mezcla de clorhidrato de (1S, 3S)-N1-(5-(metiltio)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (100 mg, 0.38 mmol), **Ejemplo 371A** (86 mg, 0.42 mmol) y Cs_2CO_3 (376 mg, 1.15 mmol) en DMSO (5 ml) se agitó a 130 °C durante 2 días. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml x5), las capas orgánicas

combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante prep-HPLC para producir **Ejemplo 371** (10 mg, 6.4 %). LCMS [M+H]⁺ = 409.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.41 (s, 2H), 8.20-8.17 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.13-7.07 (m, 2H), 4.51-4.49 (m, 1H), 4.29-4.27 (m, 1H), 3.99 (s, 1H), 2.41-2.33 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.19-2.15 (m, 2H), 1.78-1.75 (m, 1H).

Esquema 52



Etapa 1: Ejemplo 372A

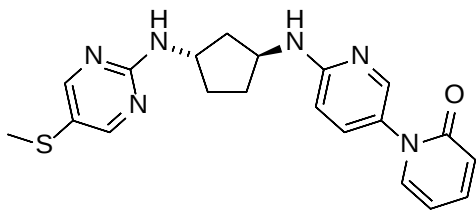
La mezcla de 2-fluoro-4-yodopiridina (200 mg, 0.9 mmol), piridina-2(1H)-ona (102 mg, 1.1 mmol), CuI (17 mg, 0.09 mmol), N,N'-Dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (19 mg, 0.17 mmol) y K₃PO₄ (381 mg, 1.8 mmol) en DMSO (5 ml) se agitó a 100 °C en atmósfera de N₂ durante 3 h. La mezcla se enfrió y se añadió agua (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x3), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y proporcionaron producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo: EtOAc= 5:1-1:1 para producir **Ejemplo 372A** (97 mg, 57 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

Etapa 2: Ejemplo 372

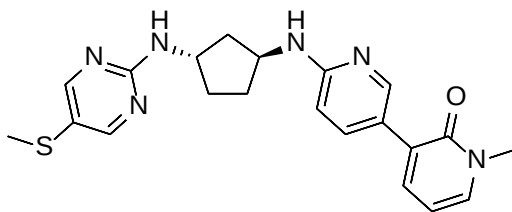
La mezcla de **Ejemplo 372A** (50 mg, 0.19 mmol), clorhidrato de (1S,3S)-N1-(5-(metiltio)pirimidin-2-il) ciclopentano-1,3-diamina (40 mg, 0.21 mmol) y Cs₂CO₃ (185 mg, 0.57 mmol) en DMSO (3 ml) se agitó a 130 °C durante 2 días. La mezcla se enfrió y se añadió agua (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml x5), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante prep-HPLC para producir **Ejemplo 372** (10 mg, 13 %). LCMS [M+H]⁺ = 395. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.39 (s, 2H), 7.99 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.70-7.64 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.05-7.03 (m, 1H), 7.67 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.58-6.54 (m, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 4.29-4.27 (m, 1H), 2.42-2.33 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.20-2.14 (m, 2H), 1.78-1.74 (m, 1H).

5

10



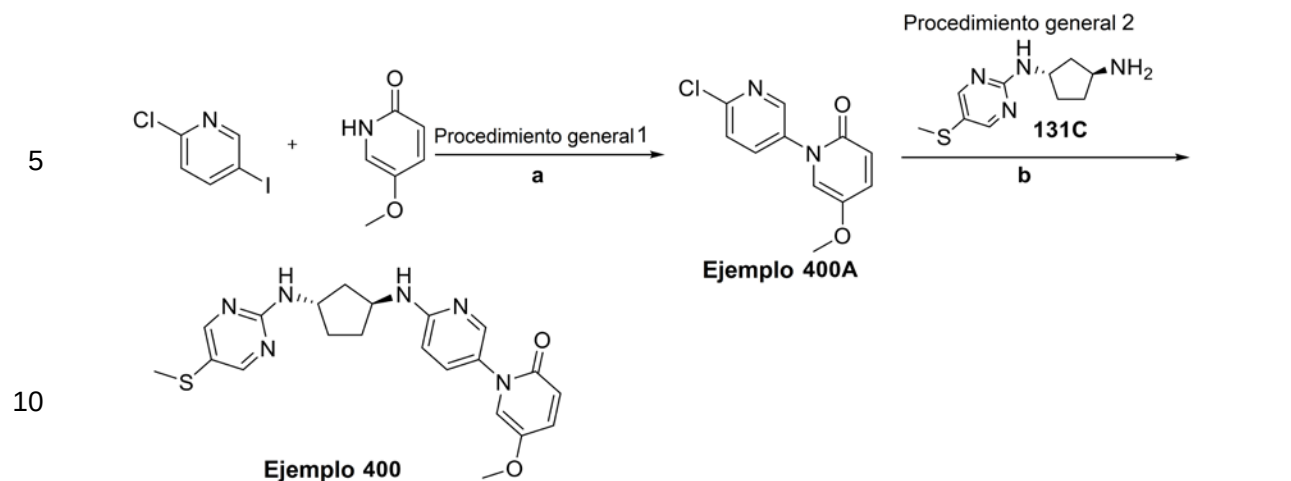
15

20

25

30

Esquema 54



a) CuI, K₃PO₄, N,N'-Dimetil-1,2-ciclohexanodiamina DMSO 120 °C; b) tBuXphos Pd G₃, tBuOK, dioxano 110 °C.

Método general 1

6'-cloro-5-metoxi-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (Ejemplo 400A)

Una mezcla de compuesto **2-cloro-5-yodopiridina** (191 mg, 0.8 mmol, 1.0 eq), 5-metoxipiridina-2(1H)-ona (100 mg, 0.8 mmol, 1.0eq), CuI (15 mg, 0.08 mmol, 0.1 eq), N,N'-Dimetil-1, 2-ciclohexanodiamina (23 mg, 0.16 mmol, 0.2 eq) y K₃PO₄ (339 mg, 1.6 mmol, 0.2 eq) en DMSO (5 ml) se agitó a 120 °C en atmósfera de N₂ durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE: EA = 1:1 para producir **400A** (60 mg, 0.23 mmol, 32 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

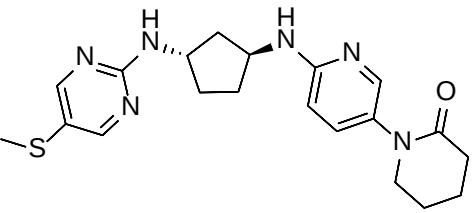
Procedimiento general 2

5-Metoxi-6'-(((1S,3S)-3-((5-(metiltio) pirimidin-2-il) amino) ciclopentil) amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (Ejemplo 400)

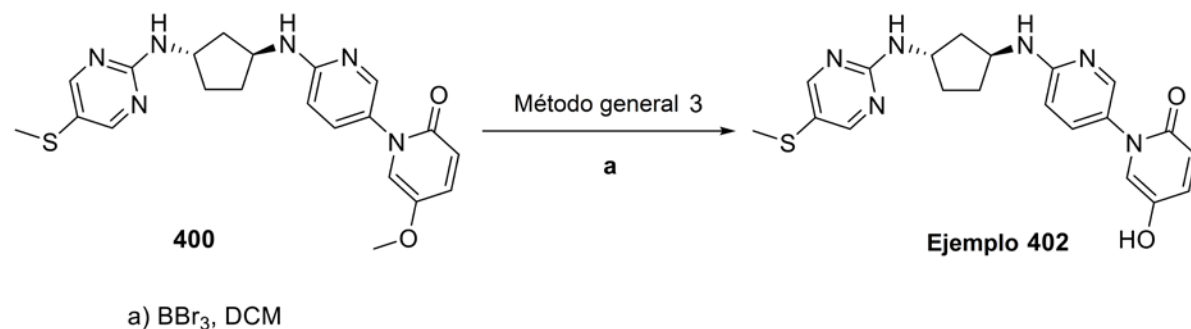
La mezcla de **400A** (53 mg, 0.22 mmol, 1.0 eq), **131C** (50 mg, 0.22 mmol. 1.0 eq), tBuXphos Pd G₃ (18 mg, 0.022 mmol, 0.1 eq) y tBuOK (49 mg, 0.44 mmol, 0.2 eq) en dioxano (5 ml) se agitó a 110 °C en atmósfera de N₂ durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante Prep-TLC y después mediante Prep-HPLC para producir el compuesto **400** (50 mg, 53 %, sal de TFA) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS [M+H]⁺= 425.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.36 (s, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.95 (d, J= 9.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J= 9.6 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.10 (d, J= 9.6 Hz, 1H), 6.61 (d, J= 9.6 Hz, 1H), 4.48-4.46 (m, 1H), 4.25-4.23 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.40-2.35 (m, 5H), 2.16-2.13 (m, 2H), 1.76-1.74 (m, 2H).

Usando los procedimientos anteriores, se sintetizó el siguiente ejemplo:

Estructura	Ej. N.º	¹ H RMN	LC-MS (M+H) ⁺
	401	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.35 (s, 2H), 7.88-7.85 (m, 2H), 7.06-7.04 (m, 1H) 4.47-4.43 (t, J = 14 Hz, 1H), 4.23-4.19 (m, 1H), 3.67-3.64 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.53-2.50 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.40-2.2.28 (m, 5H), 2.14-2.09 (m, 2H), 2.00-1.93 (m, 4H) , 1.75-1.69 (m, 2H).	399.4

Esquema 55

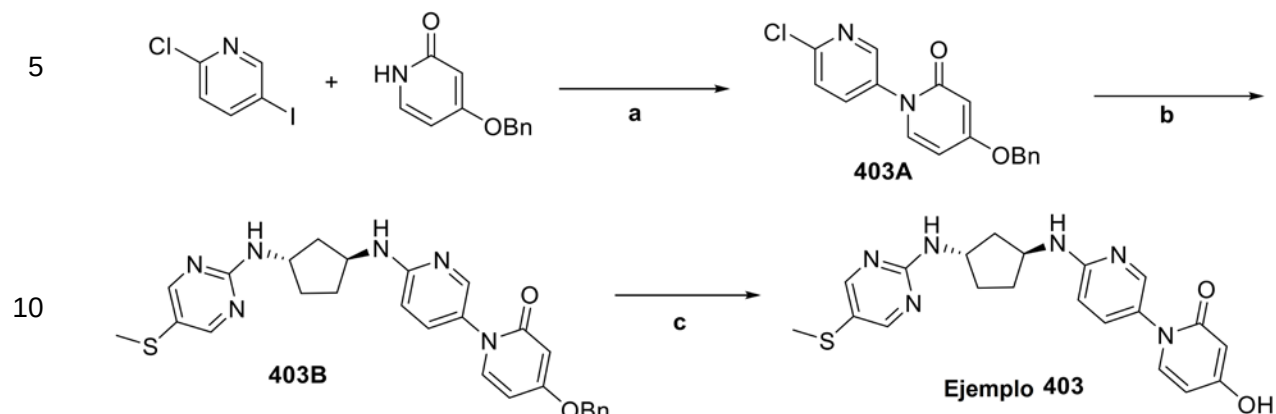


5-Hidroxi-6'-(((1S,3S)-3-((5-(metiltio) pirimidin-2-il) amino) ciclopentil) amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (Ejemplo 402)

A una solución de **400** (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) en DCM (10 ml) se le añadió BBr₃ (1 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante la noche, se inactivó con MeOH y después se concentró. El residuo se purificó mediante TLC-Prep y después HPLC-Prep para producir el compuesto del **Ejemplo 402** (50 mg, 53 %, sal de TFA) en forma de un sólido de color blanquecino: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.37 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.94 (d, J= 9.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J= 9.6 Hz, 1H),

7.12-7.09 (m, 2H), 6.58 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.49-4.46 (m, 1H), 4.31-4.28 (m, 1H), 2.42-2.30 (m, 5H), 2.17-2.13 (m, 2H), 1.79-1.73 (m, 2H). $[M+H]^+ = 411$.

Esquema 56

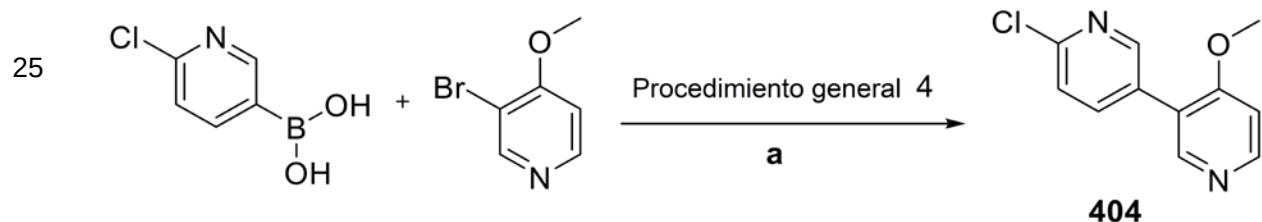


a) Procedimiento general 1; b) Procedimiento general 2; c) Procedimiento general 3.

4-Hidroxi-5'-(((1S,3S)-3-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,2'-bipiridin]-2-ona (Ejemplo 403)

Métodos análogos a aquellos descritos en el **Método general 1**, el **Método general 2** y el **Método general 3** a partir del material de partida 4-(benciloxi)piridin-2(1H)-ona produjo el compuesto del título: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32 (s, 2H), 7.89 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.39 (dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.13 (dd, $J = 7.5, 2.6$ Hz, 1H), 5.88 (d, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 4.48 – 4.25 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.32 – 2.19 (m, 2H), 2.06 – 1.92 (m, 2H), 1.70 – 1.52 (m, 2H). $[M+H]^+ = 411.49$.

Esquema 57



a) $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, Na_2CO_3 , dioxano/ H_2O , 105°C .

Procedimiento general 4

6'-Cloro-4-metoxi-3,3'-bipiridina (404)

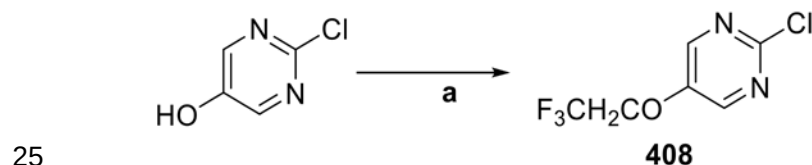
Una mezcla de ácido (6-cloropiridin-3-il) borónico (1.0 g, 6.4 mmol, 1 eq), 3-bromo-4-metoxipiridina (1.2 g, 6.4 mmol, 1 eq), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (468 mg, 0.64 mmol, 0.1 eq) y Na_2CO_3 (1.3 g, 12.8 mmol, 2 eq) en dioxano (8 ml) y agua (2 ml) se agitó a 105°C en atmósfera de N_2 durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua (10 ml). La mezcla

se extrajo con EtOAc (20 ml x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo: EtOAc= 5:1 para producir el compuesto **404** (200 mg, 14 %) en forma de un sólido de color pardo.

5 Usando los procedimientos anteriores, se sintetizaron los siguientes ejemplos:

	Estructura	Ej. N.º
10		405
15		406
20		407

Esquema 58

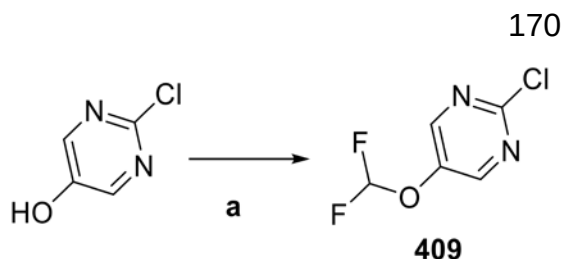


a) trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo, Cs₂CO₃, DMF, ta

2-cloro-5- (2, 2, 2-trifluoroetoxi) pirimidina (408)

A una solución de 2-cloropirimidin-5-ol (0.5 g, 3.8 mmol, 1.0 eq) y CS₂CO₃ (1.49 g, 4.6 mmol, 1.2 eq) en DMF (20 ml) se le añadió trifluorometanosulfonato de 2, 2, 2-trifluoroetilo (0.97 g, 4.2 mmol, 1.1 eq). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después se repartió entre EtOAc (30 ml) y agua (80 ml). La capa acuosa separada se extrajo con EtOAc (20 mlx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para producir **408** (0.74 g), que se usó para la siguiente etapa directamente. LCMS [M+H]⁺= 213.

Esquema 59

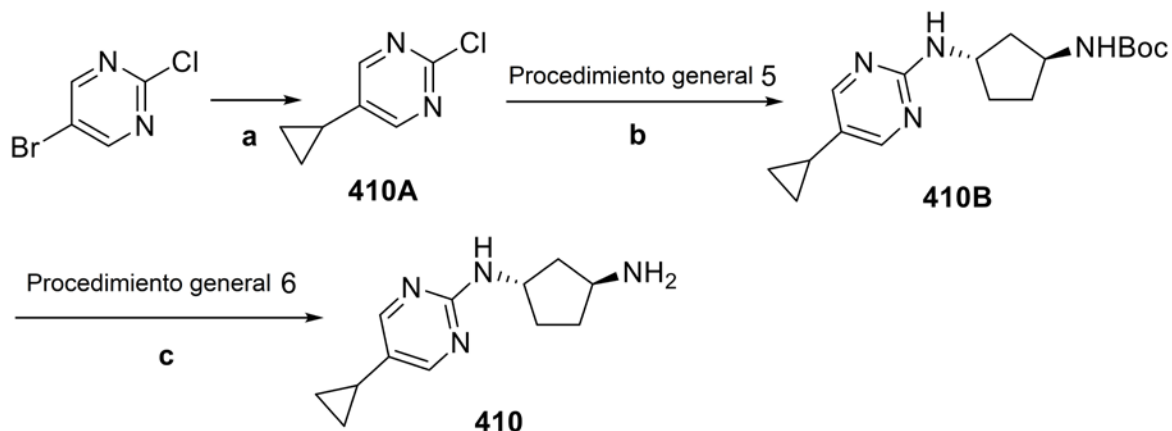


a) 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio, Cs_2CO_3 , DMF, 100 °C

2-cloro-5-(difluorometoxi) pirimidina (**409**)

Una solución de 2-cloropirimidin-5-ol (101.6 g, 0.76 mol, 1.0 eq) en DMF (2000 ml) se cargó con Cs_2CO_3 (300 g, 0.92 mol, 1.2 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. Se añadió 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio (340 g, 2.3 mol, 3.0 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3.5 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (5 l) y se extrajo con EA (3 x 1 l). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (PE: EA=10:1) para producir **409** (70 g).

Esquema 60



a) ácido ciclopropilborónico, Cs_2CO_3 , $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, dioxano, 110 °C; b) ((1S,3S)-3- amino-ciclopentil)carbamato de *tert*-butilo, DIPEA, DMSO, 110 °C; c) HCl en dioxano, MeOH

2-Cloro-5-ciclopropilpirimidina (**410A**)

A la solución de 5-bromo-2-cloropirimidina (100 g, 518 mmol, 1.0 eq), ácido ciclopropilborónico (53 g, 616 mmol, 1.2 eq) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (10 g, 13.7 mmol, 0.03 eq) en dioxano (1.5 L) se le añadió Cs_2CO_3 (250 g, 769 mmol, 1.5 eq) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 12 h en atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con hexano:acetato de etilo=15:1) para producir **410A** (55 g) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 155$.

Procedimiento general 5

((1S, 3S)-3-((5-Ciclopropilpirimidin-2-il) amino) ciclopentil) carbamato de terc-butilo (410B)

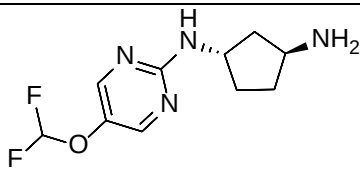
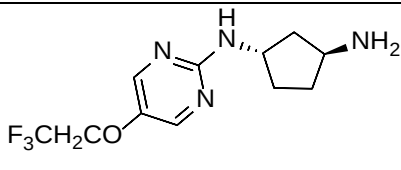
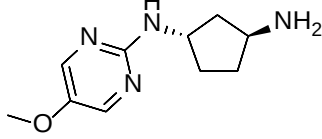
Una mezcla de 410A (40 g, 260 mmol, 1 eq) ((1S,3S)-3-aminociclopentil)carbamato de terc-butilo (55 g, 275 mmol, 1.05 eq) y DIPEA (105 g, 814 mmol, 3.13 eq) en DMSO (400 ml) se agitó a 110 °C durante 12 h en atmósfera de N₂. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (1000 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (100 ml x 3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con hexano:acetato de etilo=5:1 a 4:1) para producir el compuesto **410B** (55 g) en forma de un sólido pálido. LCMS [M+H]⁺=319.

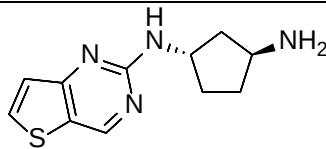
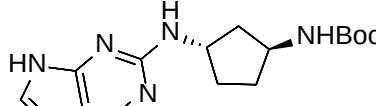
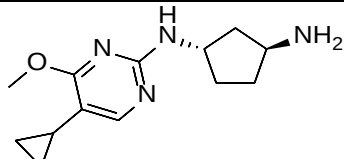
Procedimiento general 6

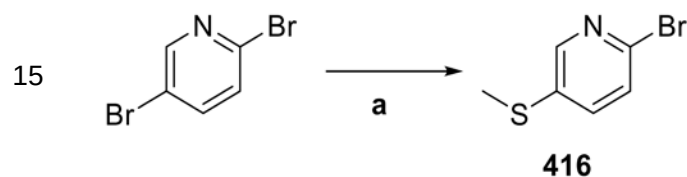
((1S, 3S)-N¹-(5-Ciclopropilpirimidin-2-il) ciclopentano-1, 3-diamina (410C)

A una solución de **410B** (44 g, 13.8 mmol, 1.0 eq) en MeOH (250 ml) se le añadió HCl (4 M en dioxano, 250 ml) gota a gota y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 h. Después de que se completara la reacción, la mezcla se concentró a sequedad al vacío. El residuo se redisolvió en MeOH (500 ml) y se añadió resina de intercambio iónico (forma OH⁻ Ambersep® 900) para ajustar el pH a aproximadamente 8. La mezcla se retiró por filtración y el filtrado se concentró para producir **410C** (44.5) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS [M+H]⁺ =219.

Usando los procedimientos anteriores, se sintetizaron los siguientes ejemplos:

Estructura	Ej. N.º
	411
	412
	413

		414
5		415
10		415A

Esquema 61

a) 1,2-dimetildisulfano, n-BuLi, THF, -78°

2-bromo-5-(metiltio) piridina (416)

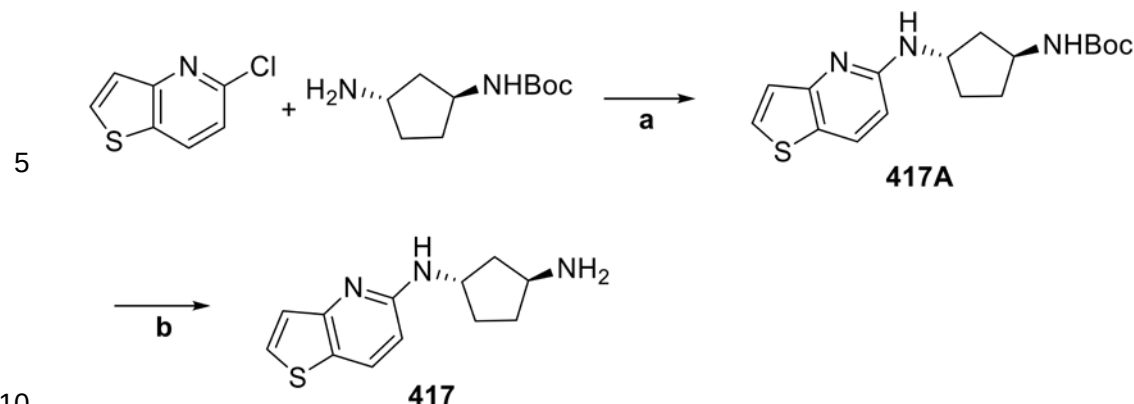
20 Una solución de 2,5-dibromopiridina (1 g, 4.22 mmol, 1 eq) en THF (20 ml) se enfrió a -78 °C en atmósfera de N₂. Después, se añadió n-BuLi (2.5 M, 1.77 ml, 4.43 mmol, 1.05 eq) gota a gota a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos, seguido de la adición lenta de 1,2-dimetildisulfano (0.411 ml, 4.64 mmol, 1.1 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora más antes de inactivarla mediante NH₄Cl saturado. La mezcla de reacción se extrajo con EA

25 (100 ml) y agua (100 ml), y después se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (PE: EA = 10:1) para proporcionar **416** (86.8 mg): ESI [M+H]⁺ = 204.1 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.41 (ddd, J = 8.9, 8.3, 1.6 Hz, 2H), 2.58 – 2.40 (m, 3H).

30

35

Esquema 62



a) Procedimiento general 2; b) Procedimiento general 6

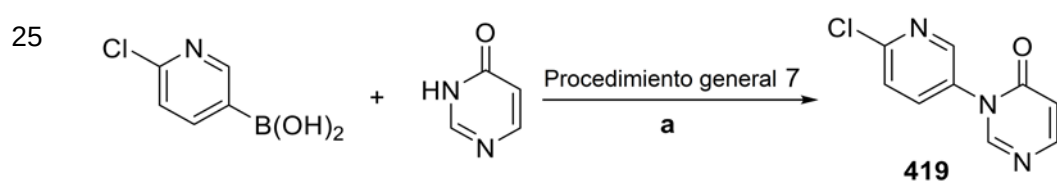
(1S,3S)-N1-(tieno[3,2-b] piridin-5-il) ciclopentano-1,3-diamina (417)

Los métodos análogos a aquellos descritos en el **Método General 2** y el **Método General 6** a partir del material de partida 5-clorotieno[3,2-b]piridina permitieron la síntesis del compuesto del título.

Usando los procedimientos anteriores, se sintetizó el siguiente ejemplo:

Estructura	Ej. N.º	¹ H RMN	LC-MS (M+H) ⁺
	418		224.3

Esquema 63



a) Cu(OAc)₂, piridina, TM 4Å, DCM, ta

Procedimiento general 7

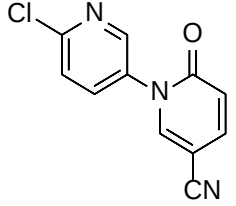
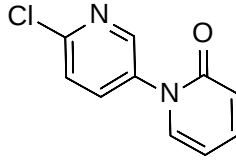
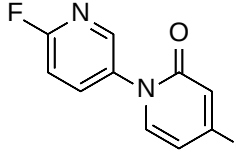
3-(6-Cloropiridin-3-il) pirimidin-4(3H)-ona (419)

Una solución de pirimidin-4(3H)-ona (1.5 g, 15.61 mmol, 1.0 eq), ácido (6-cloropiridina-3-il) borónico (2.9 g, 18.73 mmol, 1.2 eq), Cu (OAc)₂ (7.9 g, 43.71 mmol, 2.8 eq), piridina (2.5 ml, 31.22 mmol, 2.0 eq) y tamices moleculares de 4Å (8 g) en DCM (60 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró y se purificó

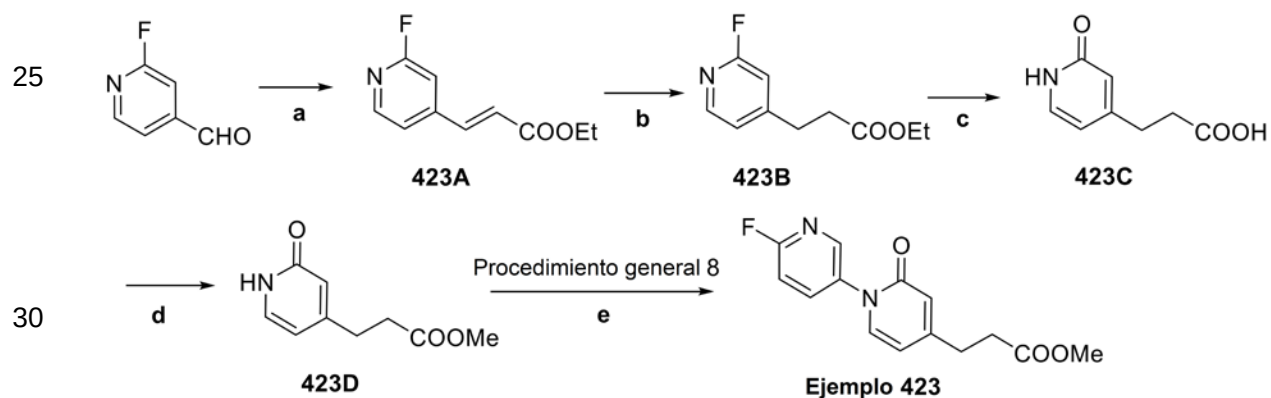
mediante columna ultrarrápida (éter de petróleo: EtOAc: 1:1) para obtener **Ejemplo 419** en forma de un sólido de color amarillo (170 mg, rendimiento del 5.3 %).

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 8.43 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 8.4, 2.8$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 6.8, 0.8$ Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 208.0 (M+H) $^+$

Usando los procedimientos descritos en el **Esquema 63**, se prepararon los siguientes ejemplos:

Estructura	Ej. N.º
	420
	421
	422

Esquema 64



(E)-3-(2-Fluoropiridin-4-il) acrilato de etilo (423A)

A una suspensión de NaH al 60 % (1.54 g, 38.4 mmol, 1.2 eq) en THF (15 ml) se añadió gota a

gota una solución de 2-(etoxi(propoxi)fosforil)acetato de etilo (8.6 g, 38.4 mmol, 1.2 eq) en THF a 0 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 0 °C durante 25 min seguido de la adición de una solución de 2-fluoroisonicotinaldehído (4.0 g, 32.0 mmol, 1.0 eq) en DMF (15 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después se inactivó mediante NH₄Cl ac. sat. a 0 °C. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE a PE: EA = 1: 15) para proporcionar **423A** (3.0 g, rendimiento del 50 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: m/z 196 [M+H]⁺, tr 2.890 min. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.29 – 7.26 (m, 1H), 7.00 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.30 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

3-(2-Fluoropiridin-4-il) propanoato de etilo (423B)

A una solución de **423A** (3.0 g, 20.5 mmol) en EtOH (20 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (400 mg). El sistema de reacción se purgó con H₂ y la mezcla se agitó en atmósfera de H₂ durante la noche. Se retiró por filtración el Pd/C y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar **423B** (2.3 g, rendimiento del 76.7 %), que se usó directamente: LCMS: m/z 198.1 [M+H]⁺, tr 2.801 min. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.13 (p, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.03 – 2.97 (m, 2H), 2.66 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.24 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Ácido 3-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il) propanoico (423C)

A un matraz de 100 ml con **423B** (1.53 g, 7.77 mmol) se le añadió HCl concentrado (5 ml). La mezcla se calentó a 100 °C durante 16 h. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 2 ml de agua. Se añadió NaHCO₃ sólido en porciones para ajustar el pH a 6. La mezcla se extrajo con *i*-PrOH al 30 % en CHCl₃, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH/DCM) para proporcionar **423C** (1.6 g, rendimiento del 91 %), que se usó para la siguiente etapa directamente. LCMS: m/z 167.8 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.05 (dt, *J* = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 6.82 – 6.76 (m, 1H), 3.01 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.73 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H).

3-(2-Oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoato de metilo (423D)

A un matraz de 100 ml con una solución de **423C** en bruto (1.6 g) en MeOH (28 ml) se le añadió H₂SO₄ al 98 % (0.15 ml). La reacción se calentó a 90 °C durante 16 h y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió NaCl ac. sat. a la mezcla anterior, que se extrajo con *i*-PrOH al 30 % en CHCl₃. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se

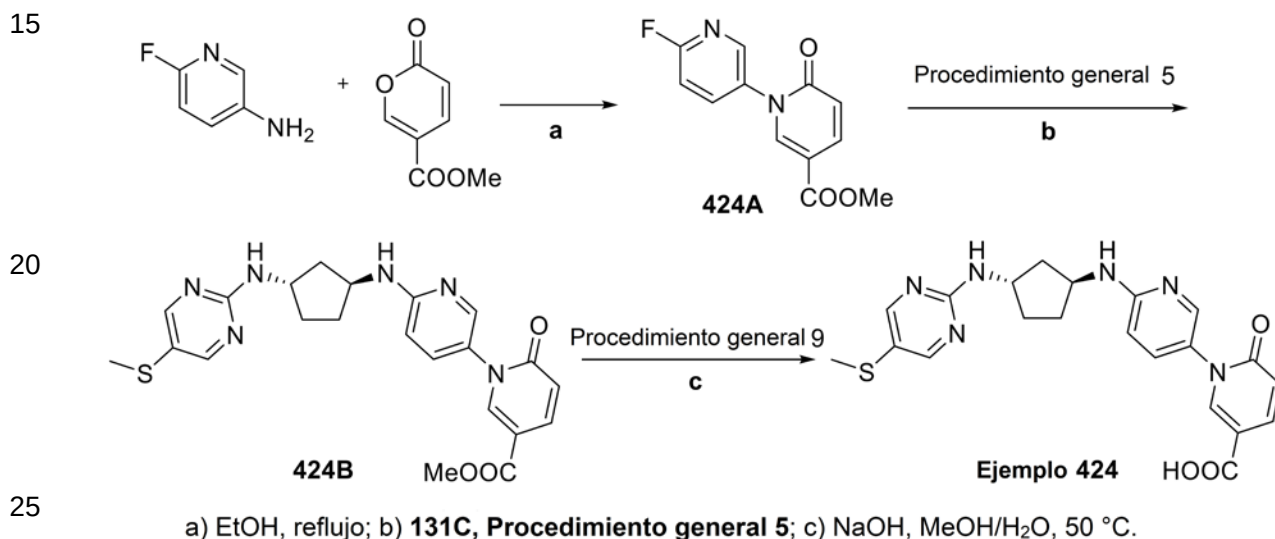
concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH: DCM = 1:15) para proporcionar el producto **423D** (702 mg, rendimiento del 55 %). LCMS: m/z 182.1 $[M+H]^+$.

Procedimiento general 8

3-(6'-Fluoro-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridin]-4-il)propanoato de metilo (**423**)

- 5 A un tubo sellado se le añadieron **423D** (100.0 mg, 0.55 mmol, 1.0 eq), 2-fluoro-5-yodopiridina (147 mg, 0.66 mmol, 1.2 eq), CuI (21.0 mg, 0.10 mmol, 0.2 eq), N, N'-Dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (15.5 mg, 0.10 mmol, 0.2 eq) y K_2CO_3 (151.0 mg, 1.10 mmol, 2.0 eq). Se añadió dioxano (3 ml) y la mezcla resultante se purgó con N_2 y se agitó a 110 °C durante 16 h. Después, la mezcla se diluyó con diclorometano y se filtró. El filtrado se lavó con agua y se
- 10 separó. La fase acuosa se extrajo con diclorometano tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar **423** (42 mg, rendimiento del 27.6 %). LCMS: m/z 278.08 $[M+H]^+$

Esquema 65



6'-Fluoro-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridin]-5-carboxilato de metilo (**424A**)

- Una mezcla de 6-fluoropiridina-3-amina (1.1 g, 10 mmol, 1.0 eq) y 2-oxo-2H-pirano-5-carboxilato de metilo (1.5 g, 10 mmol, 1.0 eq) en EtOH (10 ml) se agitó a reflujo durante la noche y después se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado resultante se recogió mediante
- 30 filtración y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo: EtOAc= 2:1 para producir el compuesto **424A** (440 mg, 18 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

- 35 **6'-(((1S,3S)-3-((5-(Metiltio) pirimidin-2-il) amino) ciclopentil) amino)-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridina]-5-carboxilato de metilo (**424B**)**

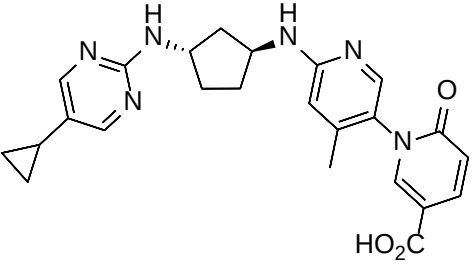
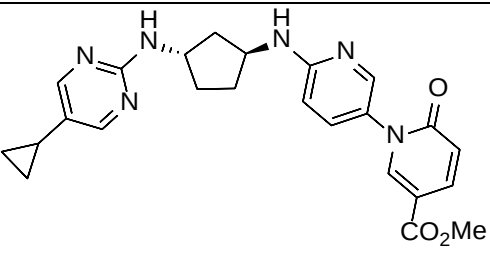
Métodos análogos a aquellos descritos anteriormente a partir del material de partida **131C** y **424A** produjeron **424B**.

Procedimiento general 9

Ácido 6'-(((1S, 3S)-3-((5-(metiltio) pirimidin-2-il) amino) ciclopentil) amino)-2-oxo-2H-[1, 3'-bipiridina]-5-carboxílico (Ejemplo 424)

A una solución de compuesto **424B** (100 mg, 0.22 mmol, 1.0 eq) en MeOH: H₂O = 5:1 (10 ml) se le añadió NaOH (35 mg, 0.88 mmol, 4.0 eq). La mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h y después se acidificó hasta alcanzar un pH= 5-6 después de enfriarse a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró y se redisolvió en THF (50 ml). El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró y se trituro con EA: MeOH= 5:1 para producir el **Ejemplo 424** (90 mg, 93 %) en forma de un sólido de color amarillo claro: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.35(s, 2H), 8.25s, (1H), 8.10 (1H), 7.87 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.51 (d, *J*= 9.2 Hz, 1H), 4.36-4.33 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.22-2.10 (m, 2H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.57-1.55 (m, 2H).

Usando los procedimientos anteriores, se sintetizaron los siguientes ejemplos:

Estructura	Ej. N.º	¹ H RMN	LC-MS (M+H) ⁺
	425	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.35 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.31 (s, 2H), 8.11 (dd, <i>J</i> = 9.6, 2.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 4.58-4.51 (m, 1H), 4.33-4.27 (m, 1H), 2.50 – 2.28 (m, 2H), 2.24 – 2.10 (m, 5H), 1.93 – 1.82 (m, 1H), 1.82 – 1.73 (m, 2H), 1.06 – 0.96 (m, 2H), 0.78 – 0.65 (m, 2H).	447.5
	426	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.40 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 21.6 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.06-8.03 (m, 1H), 7.87 (t, <i>J</i> =	

5

10

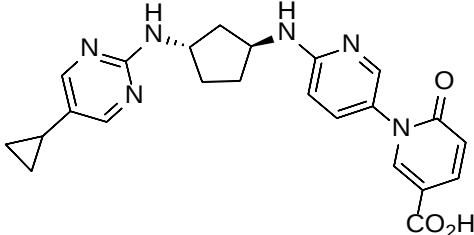
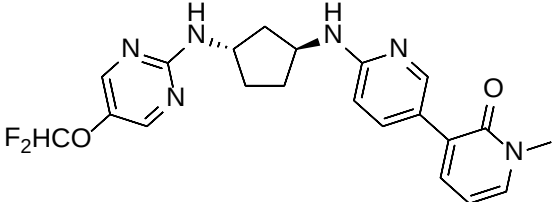
15

20

25

30

35

		9.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.40-2.32 (m, 2H), 2.18 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 1.86-1.75 (m, 3H), 0.99-0.97 (m, 2H), 0.69 (d, J = 4.8 Hz, 2H).	
	427	¹ H RMN (400MHz, CD ₃ OD) δ 8.37-8.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 2H), 8.10-8.06 (m, 2H), 8.04-8.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.85-7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00-6.97 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.64-6.62 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.46-4.42 (t, J = 13.6 Hz, 1H), 4.31-4.29 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.39-2.31 (m, 2H), 2.15-2.11 (t, J = 16.4 Hz, 1H), 1.83-1.72 (m, 3H), 0.98-0.94 (m, 2H), 0.68-0.64 (m, 2H).	433.4
	428	¹ H RMN (400MHz, CD ₃ OD) δ : 8.49-8.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.24-8.19 (m, 3H), 7.83-7.81 (m, 1H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.09-7.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.88-6.47 (m, 2H), 4.47-4.40 (m, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 3.66-3.64 (d, J = 9.6 Hz, 3H), 2.44-2.26 (m, 2H),	429

5

10

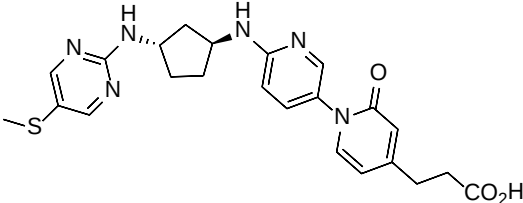
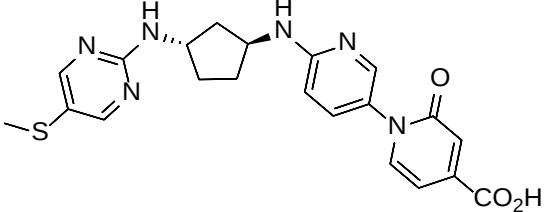
15

20

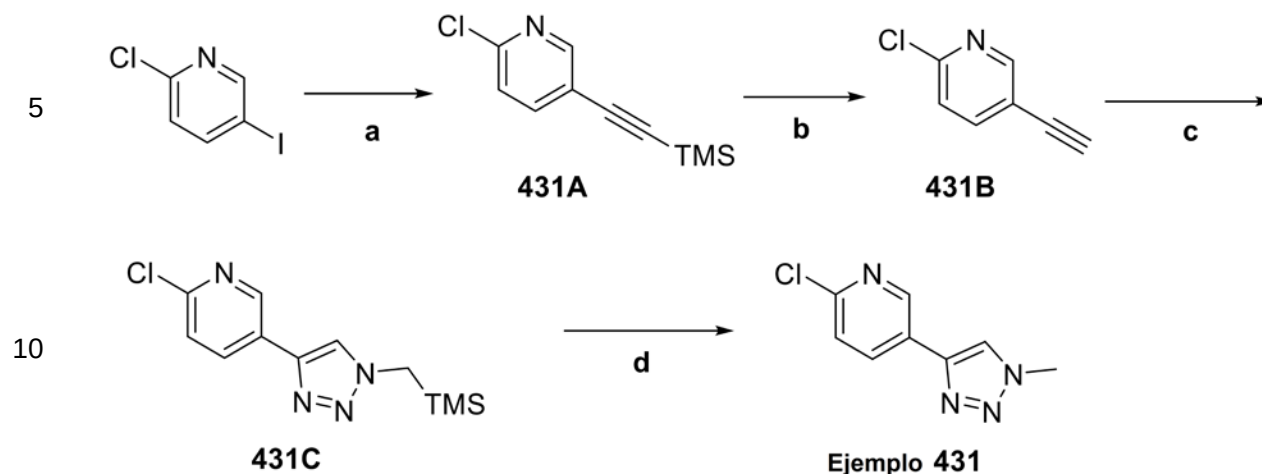
25

30

35

		2.19-2.07 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 2H).	
	429	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.40 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.28 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 2.87 (c, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 2.72 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.43 – 2.25 (m, 3H), 2.08 (dt, <i>J</i> = 14.2, 7.7 Hz, 1H), 1.97 – 1.71 (m, 2H).	467
	430	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 8.378 (s, 2H), 8.12(s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.73-7.72 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.10-7.08 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 6.92-6.90 (m, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 2.38-2.33 (m, 5H), 2.16-2.14 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.76-1.75 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H).	439

Esquema 66



a) Etiniltrimetilsilano, CuI, Pd(PPh₃)₂Cl₂, Et₃N, 120 °C; b) K₂CO₃, MeOH, ta;
c) (azidometil)trimetilsilano, CuI, Et₃N, THF, ta; d) TBAF, THF, ta;

2-Cloro-5-((trimetilsilil)etinil) piridina (431A)

A una solución desgasificada de 2-cloro-5-yodopiridina (5 g, 20.88 mmol, 1.0 eq) en trietilamina (35 ml) se le añadieron etiniltrimetilsilano (3.2 ml, 22.97 mmol, 1.1 eq), CuI (397.7 mg, 2.09 mmol, 0.1 eq) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1.5 g, 2.09 mmol, 0.1 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua (150 ml) y el sistema se extrajo con Et₂O (100 mlx2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto resultante **431A** (6.2 g, sólido de color negro) se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI⁺) m/z 209.9 (M+H)⁺

2-Cloro-5-etinilpiridina (431B)

Una solución de **431A** (en bruto, 20.88 mmol, 1.0 eq) y K₂CO₃ (2.9 g, 20.88 mmol, 1.0 eq) en metanol (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de la retirada del disolvente a presión reducida, se añadió DCM (150 ml) y la mezcla se filtró. La filtración se concentró y se purificó mediante columna ultrarrápida (éter de petróleo: EtOAc= 10:1) para producir el compuesto **432B** en forma de un sólido de color amarillo (1.0 g, rendimiento del 34.8 % en dos etapas). MS (ESI⁺) m/z 138.1 (M+H)⁺; ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.55 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H).

2-cloro-5-(1-((trimetilsilil)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) piridina (431C)

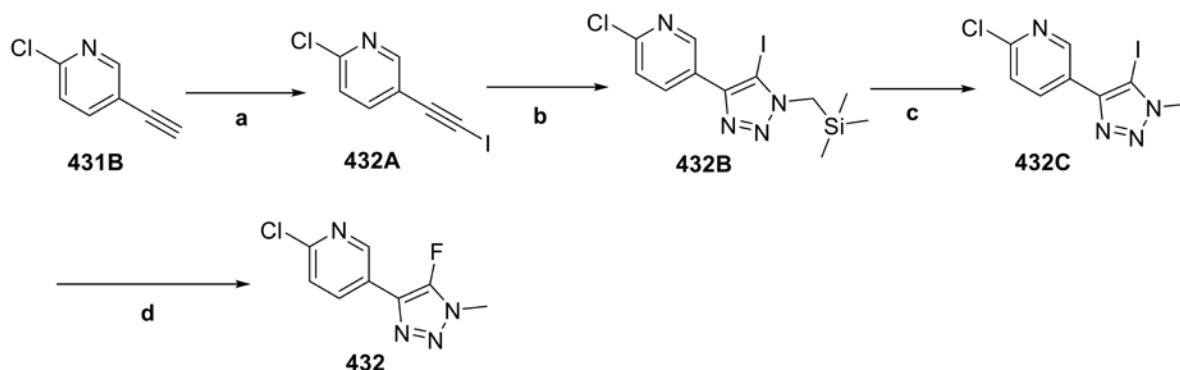
Una solución de **431B** (345 mg, 2.54 mmol, 1.0 eq), (azidometil)trimetilsilano (327 mg, 2.54 mmol, 1.0 eq), CuI (48 mg, 0.25 mmol, 0.1 eq), NEt₃ (513 mg, 5.08 mmol, 2.0 eq) en THF

(10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró para producir **431C** (673 mg) que se usó sin purificación adicional.

2-Cloro-5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il) piridina (**431**)

A una solución de **431C** en THF (10 ml) se le añadió TBAF (0.80 g, 3.0 mmol, 1.2 eq) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EA=1:1) para producir **431** (150 mg).

Esquema 67



a) LDA, I₂, THF, -78 °C; b) (azidometil)trimetilsilano, Et₃N, CuI, THF, ta; c) TBAF, THF/H₂O, ta
d) KF, CH₃CN/H₂O, MO. 160 °C

2-Cloro-5-(yodoetinizil) piridina (**432A**)

Se añadió LDA (4.4 ml, 8.73 mmol, 1.2 eq) gota a gota a una solución de **431B** (1.0 g, 7.27 mmol, 1.0 eq) en THF (15 ml) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -78 °C durante 0.5 horas, después una solución de yodo (2.0 g, 8.00 mmol, 1.1 eq) en THF (10 ml) se añadió gota a gota. La solución resultante se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante otras 5 h, y después se inactivó mediante la adición de solución sat. de cloruro de amonio (25 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na₂S₂O₃ (25 mlx2) y salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante columna ultrarrápida (éter de petróleo: EtOAc: 20:1) para producir **432A** en forma de un sólido de color amarillo (1.56 g, rendimiento del 82.1 %). MS (ESI⁺) m/z 263.9 (M+H)⁺; ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.51 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H).

2-Cloro-5-(5-yodo-1-((trimetilsilil)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) piridina (**432B**)

Se agitaron CuI (108.4 mg, 5.69 mmol, 1.0 eq) y Et₃N (1.6 ml, 11.39 mmol, 2.0 eq) en THF (60 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Una solución de **432A** (1.5 g, 5.69 mmol, 1.0 eq) y (azidometil)trimetilsilano (735.8 mg, 5.69 mmol, 1.0 eq) en THF (20 ml) se añadió en una porción única a la solución catalizadora anterior. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución de cloruro de amonio al 10 % (15 ml) y se concentró. El residuo se lavó con agua (30 ml) y EtOAc (8 ml) para producir **432B** en forma de un sólido de color amarillo (1.6 g, rendimiento del 72.7 %), que se usó para la siguiente etapa directamente. ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.74 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 0.00 (s, 9H). MS (ESI+) *m/z* 393.0 (M+H)⁺

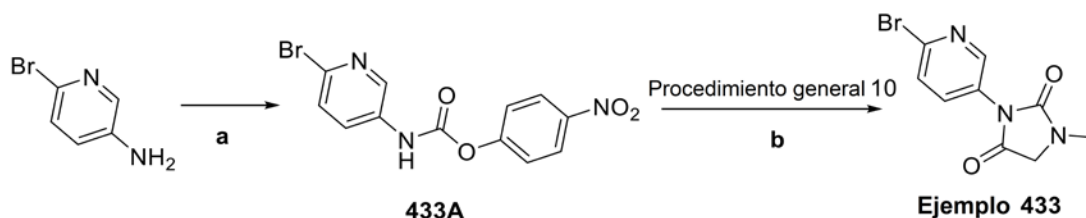
2-Cloro-5-(5-yodo-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il) piridina (**432C**)

A una solución de **432B** (1.6 g, 4.07 mmol, 1.0 eq) en THF (70 ml) se añadió agua (0.15 ml, 8.15 mmol, 2.0 eq), seguido de la adición de TBAF (4.9 ml, 4.89 mmol, 1.2 eq) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 15 minutos y se vertió en agua (100 ml), que se extrajo con DCM (300 ml). La capa orgánica separada se lavó con salmuera (80 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante columna ultrarrápida (éter de petróleo: EtOAc: DCM: 2:1:1) para obtener **432B** en forma de un sólido de color amarillo (810 mg, rendimiento del 62.3 %). MS (ESI+) *m/z* 320.9 (M+H)⁺; ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.91 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.32 (dd, *J* = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H).

2-cloro-5-(5-fluoro-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il) piridina (**432**)

Una suspensión de **406B** (800 mg, 2.50 mmol, 1.0 eq) y KF (1.5 g, 25.00 mmol, 10.0 eq) en acetonitrilo/agua (14 ml, 1:1) se hizo reaccionar en un reactor de microondas a 160 °C durante 20 min. Después de la evaporación a presión reducida, el residuo se disolvió con DCM (300 ml) y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante columna ultrarrápida (éter de petróleo: EtOAc: DCM: 2:1:1) para producir el **Ejemplo 432** en forma de un sólido de color amarillo (220 mg, rendimiento del 41.4 %). MS (ESI+) *m/z* 213.0 (M+H)⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.77 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H).

Esquema 68



a) carbonocloridato de 4-nitrofenilo, CH₃CN; b) clorhidrato de 2-(metilamino)acetato de metilo, DIPEA, CH₃CN

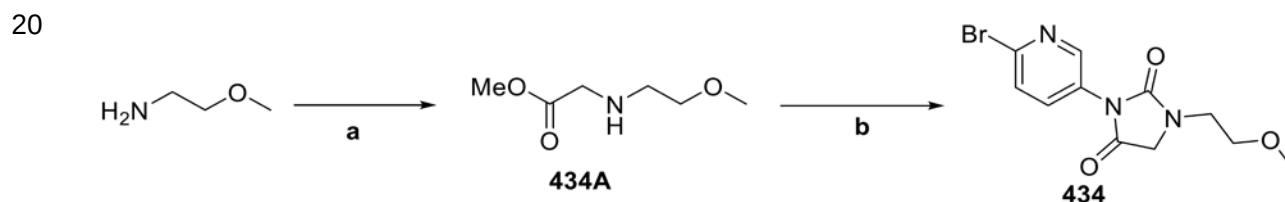
Carbamato de 4-nitrofenil (6-bromopiridina-3-ilo) (433A)

A una solución de 6-bromopiridina-3-amina (600 mg, 3.47 mmol, 1.0 eq) en acetonitrilo (20 ml) se le añadió carbonocloridato de carbono de 4-nitrofenilo (768.9 mg, 3.81 mmol, en 4 ml de acetonitrilo, 1.1 eq) gota a gota, y la temperatura del sistema se mantuvo por debajo de 40 °C.

- 5 Después de la adición, la mezcla se siguió agitando a temperatura ambiente durante 30 min y se observó un precipitado de color amarillo. El precipitado se filtró y se lavó con acetonitrilo (2 ml) para producir **433A** en forma de un sólido de color amarillo (1.1 g, pureza del ~50 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Procedimiento general 10**3-(6-Bromopiridin-3-il)-1-metilimidazolidina-2,4-diona (Ejemplo 433)**

- Una solución de clorhidrato de 2-(metilamino) acetato de metilo (454.1 mg, 3.25 mmol, 1.0 eq) y DIPEA (1.7 ml, 9.76 mmol, 3.0 eq) en acetonitrilo (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió **433A** (1.1 g, 3.25 mmol, 1.0 eq) y el sistema resultante se continuó agitando a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante columna ultrarrápida (éter de petróleo: EtOAc: 1:1) para producir el compuesto del **Ejemplo 433** en forma de un aceite de color amarillo (510 mg, rendimiento del 54.6 % en dos etapas). MS (ESI+) m/z 270.1 (M+H)⁺; ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.48 - 8.52 (m, 1H), 7.82 - 7.89 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.00 (s, 3H).

Esquema 69

- 25 a) 2-bromoacetato de metilo, TEA, THF ta: b) **433A**, **Procedimiento general 10**

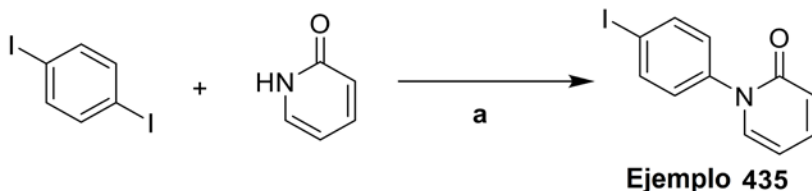
(2-Metoxietil) glicinato de metilo (434A)

- A una solución de 2-metoxietan-1-amina (2.9 ml, 33.36 mmol, 1.0 eq) en THF (40 ml) se le añadió gota a gota Et₃N (9.3 ml, 66.90 mmol, 2.0 eq), seguido de la adición de 2-bromoacetato de metilo (2.8 ml, 29.58 mmol, 0.9 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA y después se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM: MeOH = 20:1) para producir **434A** (830 mg) en forma de un líquido incoloro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.62 (s, 3H), 3.38-3.34 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 2.65 (t, J = 5.6 Hz, 2H).

- 35 **3-(6-Bromopiridin-3-il)-1-(2-metoxietil) imidazolidina-2, 4-diona (Ejemplo 434)**

Métodos análogos a aquellos descritos anteriormente a partir del material de partida **434A** y **433A** produjeron el Ejemplo **434** en forma de un sólido de color amarillo: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.70 – 3.64 (m, 2H), 3.64 – 3.60 (m, 2H), 3.39 (s, 3H). ESI (M+H) $^+ = 314.3$.

5 Esquema 70

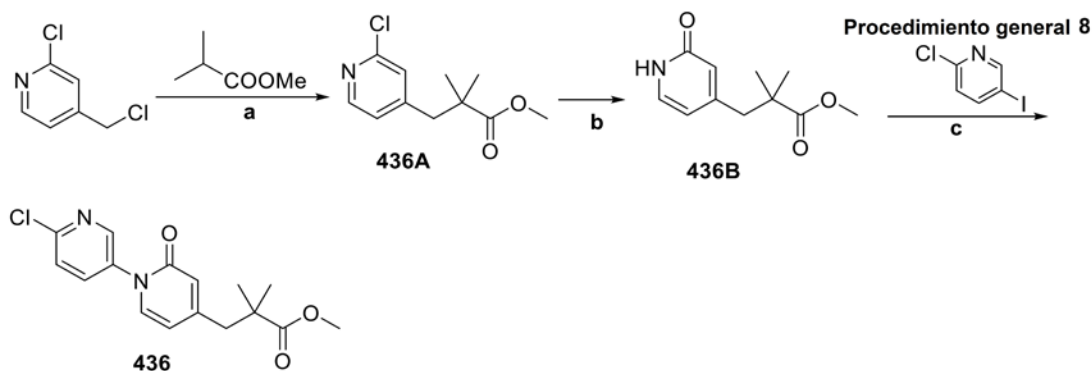


10 a) CuI K_2CO_3 DMSO 130°C

1-(4-Yodofenil) piridina-2(1H)-ona (435)

Una solución de 1,4-diiodobenceno (1.0 g, 3.0 mmol, 1.0 eq), piridina-2(1H)-ona (288 mg, 3 mmol, 1.0 eq), CuI (58 mg, 0.3 mmol, 0.1eq) y K_2CO_3 (828 mg, 6 mmol, 2.0 eq) en DMSO (10 ml) se agitó a 130°C en atmósfera de N_2 durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (30 ml). La mezcla orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (PE: EA = 10: 1 a EA) para producir 200 mg de **Ejemplo 435** en forma de un sólido de color blanco. ESI (M+H) $^+ = 298.09$

20 Esquema 71



30 a) LDA, THF, -78°C ; b) CH_3COONa ácido acético MO 160°C ; c) N_1, N_2 -dimetilciclohexano-1,2-diamina K_2CO_3 CuI dioxane 110°C ;

3-(2-Cloropiridin-4-il)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (436A)

Una solución de isobutirato de metilo (3.3 g, 32.0 mmol, 2.08 eq) en THF (25 ml) se añadió gota a gota a una solución de LDA (17 ml, 34.0 mmol, 2.2 eq) en THF (50 ml) a -78°C en atmósfera de N_2 durante 15 min. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 45 minutos y después se trató con una solución de 2-cloro-4-(clorometil) piridina (2.5 g, 15.4 mmol, 1.0 eq) en THF (6 ml)

durante 5 minutos. El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a ta. Se añadió ácido clorhídrico 1.0 N gota a gota a la solución anterior (50 ml) para interrumpir la reacción. La fase orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto **436A** (3.2 g) en forma de un aceite de color amarillo: LCMS: m/z 228.0. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33 – 8.21 (m, 1H), 7.16 – 7.07 (m, 1H), 6.98 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.84 (s, 2H), 1.21 (s, 6H).

2,2-Dimetil-3-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoato de metilo (**436B**)

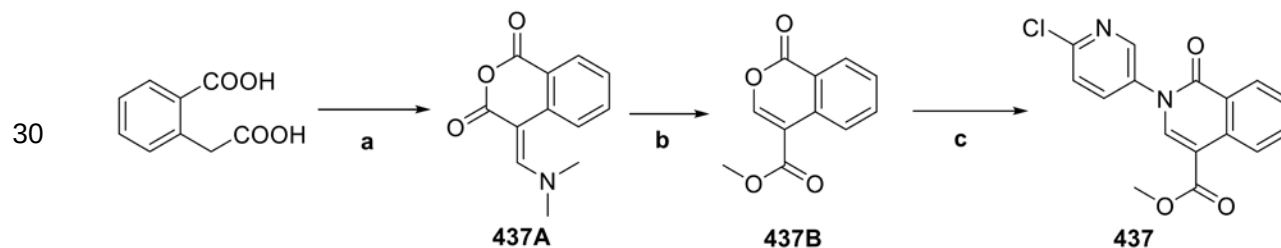
Una solución de **436A** (1.2 g, 5.3 mmol, 1.0 eq) acetato de sodio (868 mg, 10.6 mmol, 2.0 eq) en ácido acético (5.3 ml) se calentó en un reactor de microondas a 160 °C durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se vertió en agua. La fase acuosa se extrajo dos veces con isopropanol al 15 % en DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 ac. sat. y se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM: MeOH = 20: 1) para producir **436B** (330mg) en forma de un sólido de color blanco: ESI $[\text{M}+\text{H}]^+ = 210.24$.

Procedimiento general 11

3-(6'-Cloro-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridin]-4-il)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (**436C**)

Una suspensión de **436B** (330 mg, 1.58 mmol, 1.0 eq), 2-cloro-5-yodopiridina (567 mg, 2.37 mmol, 1.5 eq), N_1 , N_2 -dimetilciclohexano-1,2-diamina (44.8 mg, 0.316 mmol, 0.2 eq), CuI (60 mg, 0.316 mmol, 0.2 eq) y K_3CO_3 (436 mg, 3.16 mmol, 2.0 eq) en dioxano (8 ml) se agitó a 110 °C durante la noche en atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (PE: EtOAc = 3: 1 a PE: EtOAc = 1: 1) para producir **436C** (350 mg) en forma de un aceite de color amarillo: ESI $[\text{M}+\text{H}]^+ = 321.77$.

Esquema 72



a) POCl_3 , DMF, 0 °C; b) HCl, MeOH, ta; c) 6-cloropiridin-3-amina, HOAc, 120 °C

(E)-4-((dimetilamino) metilen) isocromano-1, 3-Diona (**437A**)

Se añadió cloruro de fosforilo (10 ml, 107mmol, 2.1 eq), con agitación, a una solución de ácido

2-(carboximetil) benzoico (10 g, 50 mmol, 1.0 eq) en DMF (100 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h adicional y después se vertió en agua helada. El precipitado formado se recogió mediante filtración y se lavó con agua para proporcionar el **437A** en forma de un sólido de color amarillo (10 g).

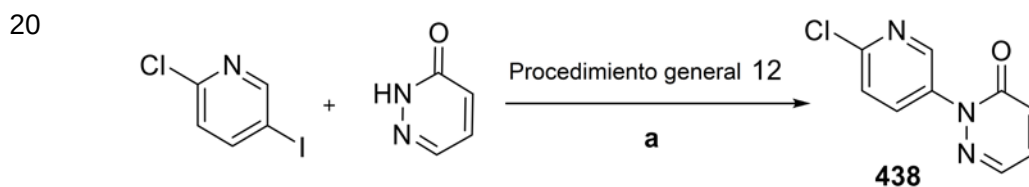
5 **1-Oxo-1H-isocromeno-4-carboxilato de metilo (437B)**

Se hizo pasar cloruro de hidrógeno seco gaseoso a través de una solución agitada de **437A** (6.2 g, 0.03 mmol, 1.0 eq) en metanol (180 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se calentó a reflujo durante 2 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y después se extrajo con DCM (20 mlx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EA=3:1) para producir **437B** (1.9 g).

2-(6-Cloropiridin-3-il)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-4-carboxilato de metilo (Ejemplo 437)

Una solución de **437B** (0.83 g, 0.41 mmol, 1.0 eq) y 6-cloropiridina-3-amina (0.53 g, 0.41 mmol, 1.0 eq) en AcOH (15 ml) se calentó a 120 °C y se agitó durante 2 h. El sistema se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EA=10:1) para producir Ejemplo **437** (400 mg).

Esquema 73



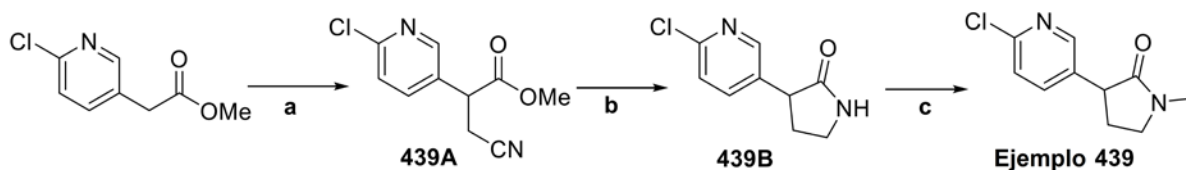
25 a) CuI, K₂CO₃, N₁,N₂-dimetilciclohexano-1,2-diamina, DMSO, 120 °C

Procedimiento general 12

2-(6-Cloropiridin-3-il) piridazin-3(2H)-ona (438)

Una mezcla de 2-cloro-5-yodopiridina (5.95 g, 25 mmol, 1.0 eq), piridazina-3(2H)-ona (2.52 g, 26.3 mmol, 1.05 eq), CuI (475 mg, 2.5 mmol, 0.1 eq), trans-N,N'-Dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (534 mg, 3.76 mmol, 0.15 eq) y K₂CO₃ (6.9 g, 50 mmol, 2.0 eq) en DMSO (25 ml) se agitó a 120 °C en atmósfera de N₂ durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se diluyó con agua y después se extrajo con EA (200 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE: EA= 5:1-1:1 para producir **438** (3.6 g, 69 %) en forma de un sólido de color blanco.

Esquema 74



a) LiHMDS, BrCH₂CN, -78 °C; b) NaBH₄, CoCl₂, THF/H₂O, 0 °C-ta; c) NaH, MeI, THF, 0 °C-ta

2-(6-Cloropiridin-3-il)-3-cianopropanoato de metilo (439A)

A una solución fría (-78 °C) de 2-(6-cloropiridin-3-il)acetato de metilo (3.0 g, 16.2 mmol, 1.0 eq) en THF (30 ml) se le añadió gota a gota LiHMDS (24.24 ml, 24.24 mmol, 1.5 eq). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h. Se añadió 2-bromoacetronitrilo (1.7 ml, 24.24 mmol, 1.5 eq) gota a gota a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante otras 2 h antes de inactivarla con agua. La mezcla de reacción se extrajo con EA tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (PE: EA = 2:1) para producir **439A** (1.46 g) en forma de un aceite de color amarillo. ESI (M+H)⁺ = 225.3

3-(6-Cloropiridin-3-il) pirrolidin-2-ona (439B)

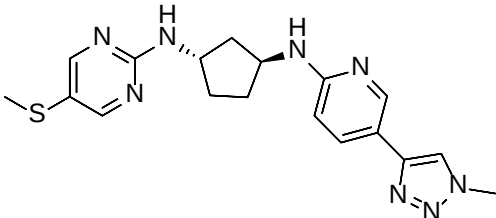
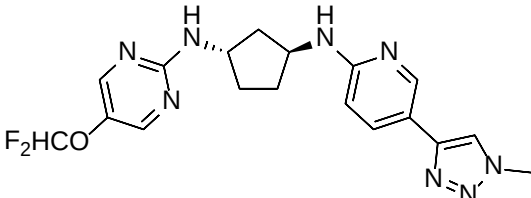
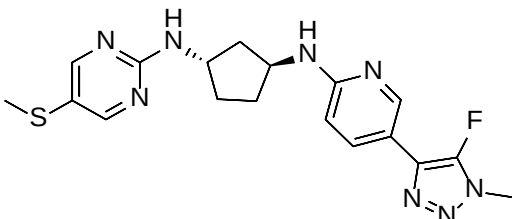
A una solución fría (0 °C) de **439A** (700 mg, 3.1 mmol, 1.0 eq) y CoCl₂ (370 mg, 1.56 mmol, 0.5 eq) en THF/agua (6 ml/3 ml) se le añadió NaBH₄ (590 mg, 15.6 mmol, 5.0 eq) en atmósfera de N₂ a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h mientras se dejaba que la temperatura se calentara hasta la temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con NH₄Cl saturado y se filtró a través de celite. El filtrado se extrajo con DCM tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (PE: EA = 1:1) para producir **439B** (360 mg) en forma de un sólido de color blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.65 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 3.54 – 3.50 (m, 2H), 2.66 (ddd, J = 13.5, 9.4, 4.9 Hz, 1H), 2.32 – 2.15 (m, 1H). ESI (M+H)⁺ = 197.2.

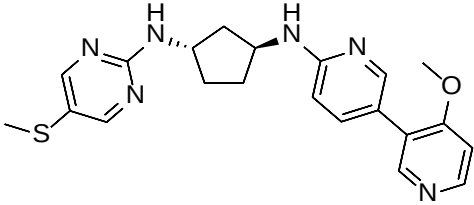
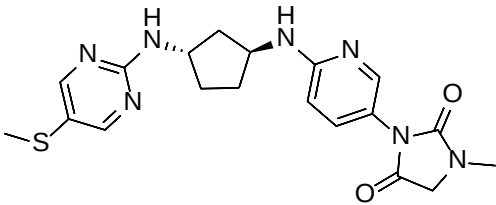
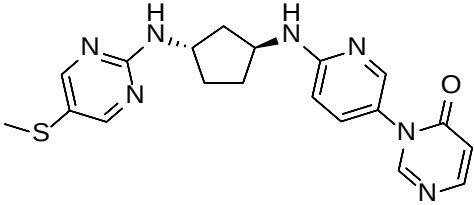
3-(6-Cloropiridin-3-il)-1-metilpirrolidin-2-ona (Ejemplo 439)

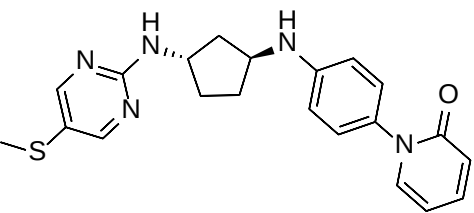
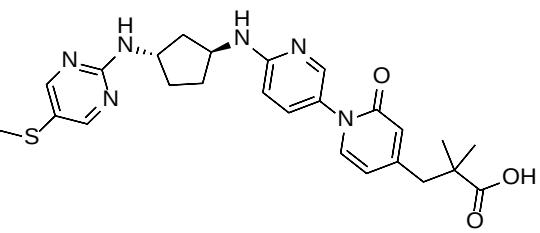
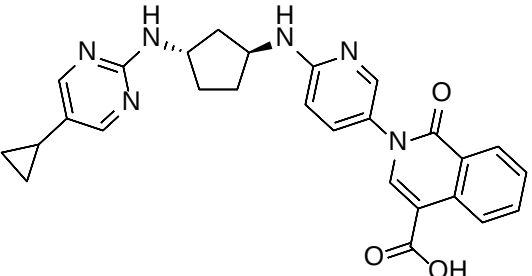
A una solución fría (0 °C) de **439B** (210 mg, 1.1 mmol, 1.0 eq) en THF (10 ml) se le añadió NaH al 60 % (64 mg, 1.6 mmol, 1.5 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos antes de la adición de yodometano (0.053 ml, 0.8 mmol, 0.8 eq) en THF (0.5 ml) gota a gota. La solución resultante se continuó agitando durante otras 2 h a 0 °C y se inactivó con NH₄Cl saturado. El sistema se repartió y separó, y la fase acuosa se extrajo con EA tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión

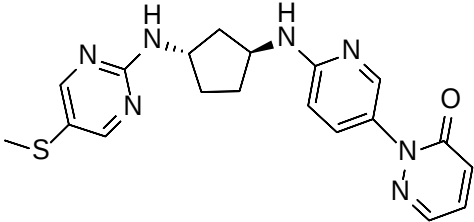
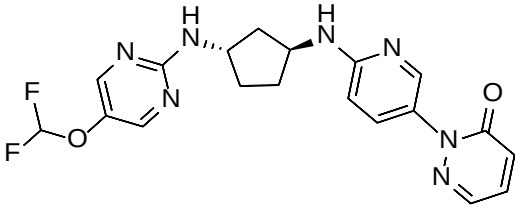
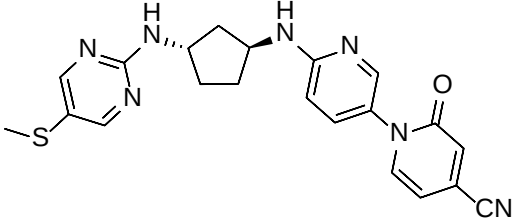
reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (PE: EA = 1:4) para producir **Ejemplo 439** (80 mg) en forma de un aceite de color pardo. ESI (M+H)⁺ = 211.2

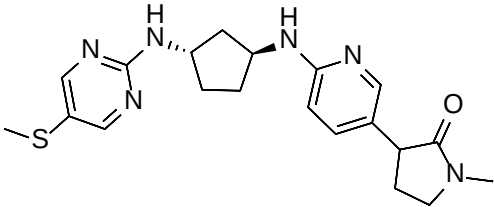
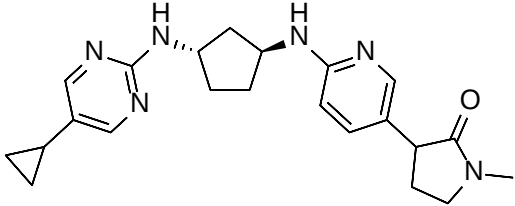
Usando los procedimientos anteriores, se sintetizaron los siguientes ejemplos:

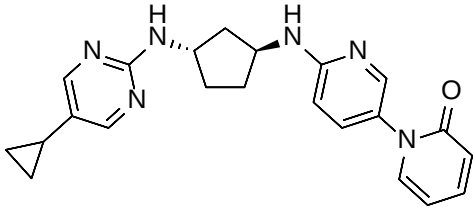
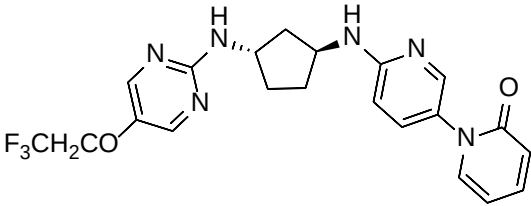
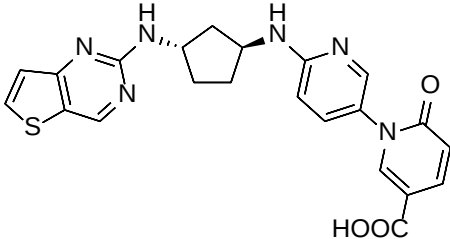
5	Estructura	Ej. N.º	¹H RMN	LC-MS (M+H)⁺
10		440	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.37 (s, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.81 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 6.60 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 4.40-4.32 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 2.28-2.24 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.28-2.24 (m, 2H), 2.03-1.97 (m, 2H), 1.63-1.60 (m, 2H).	383
20		441	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.37 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 9.2Hz, 2.4Hz, 1H), 6.69(t, J = 73.6Hz, 1H), 6.60 (d, J =8.4Hz,1H), 4.39-4.31 (m, 2H), 4.15 (s, 3H), 2.29-2.22 (m, 2H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.63-1.58 (m, 2H).	403.1
30		442	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.37 (s, 2H), 8.25 (dd, J = 9.4, 2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.44 - 4.51 (m, 1H), 4.19 - 4.32 (m, 1H), 4.03	401
35				

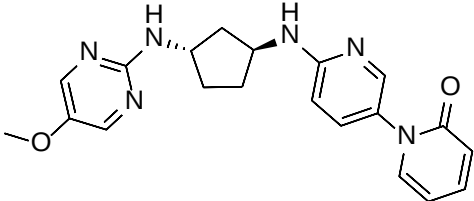
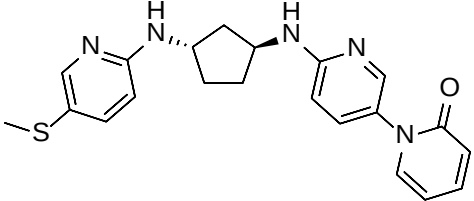
5			(d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 2.25 - 2.47 (m, 5H), 2.10 - 2.22 (m, 2H), 1.68 - 1.83 (m, 2H)	
10		443	^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.36-8.28 (m, 4H), 8.08 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.42-4.30 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.29-2.25 (m, 2H), 2.04-1.98 (m, 2H), 1.63-1.60 (m, 2H).	409
20		444	^1H RMN ($\text{METANOL-}d_4$) δ : 8.32 (s, 2H), 7.91 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.37 - 4.45 (m, 1H), 4.23 - 4.35 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.20 - 2.31 (m, 2H), 1.93 - 2.07 (m, 2H), 1.52 - 1.67 (m, 2H)	414
30		445	^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ : 8.33 - 8.47 (m, 3H), 8.15 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 9.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 6.8, 0.8$ Hz, 1H), 4.39 - 4.51 (m, 1H), 4.22 - 4.33	396
35				

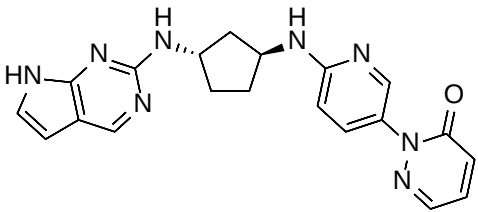
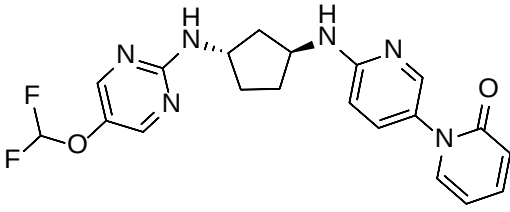
		(m, 1H), 2.27 - 2.47 (m, 5H), 2.06 - 2.22 (m, 2H), 1.68 - 1.85 (m, 2H)	
5		¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.32 (s, 2H), 7.64 – 7.47 (m, 2H), 7.15 – 7.03 (m, 2H), 6.75 – 6.68 (m, 2H), 6.60 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.44 (t, <i>J</i> = 6.7, 1.3 Hz, 1H), 4.41 (m, 2H), 3.99 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.30 – 2.17 (m, 2H), 2.03 – 1.93 (m, 2H), 1.69 – 1.50 (m, 2H).	394.5
10		446	
15		¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.23 (s, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.41 – 7.29 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.26 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.8 Hz, 1H), 4.33 – 4.18 (m, 2H), 2.70 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.21 – 2.10 (m, 2H), 1.96 – 1.80 (m, 2H), 1.56 – 1.41 (m, 2H), 1.30 (s, 6H).	495
20		447	
25		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 12.87 (s, 1H), 8.87-8.85 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.31-8.29 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (s, 2H), 8.06 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.87-7.83 (m, 1H), 7.63–7.59 (m, 1H), 7.52-	483.3
30		448	
35			

5			7.50 (m, 1H), 7.02-6.97 (m, 2H), 6.58-6.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.35-4.30 (m, 2H), 2.18-2.07 (m, 2H), 1.93-1.66(m, 2H), 1.75-1.69 (m, 1H), 1.55-1.47(m, 2H), 0.86-0.81 (m, 2H), 0.62-0.58(m, 2H).	
10				
15		449	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.42 – 8.31 (m, 3H), 8.21 (dd, J = 9.7, 2.4 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 3.9, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.5, 3.9 Hz, 1H), 7.16 – 7.05 (m, 1H), 4.47 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 4.31 – 4.18 (m, 1H), 2.50 – 2.24 (m, 2H), 2.22 – 2.04 (m, 1H), 1.86 – 1.64 (m, 1H).	395.5
20				
25		450	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.16-8.14 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 8.03-8.01 (m, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.87-6.50 (m, 2H), 4.40 – 4.32 (m, 2H), 2.28-2.24 (m, 2H), 2.03-2.00 (m, 2H), 1.62-1.57 (m, 2H).	416.5
30				
35		451	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.32 (s, 2H), 7.96 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 2.8, 9.2 Hz,	

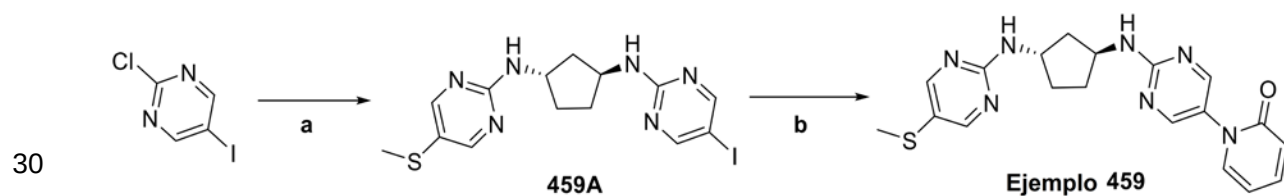
5			1H), 7.01 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.60(d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.57 (dd, $J = 2.0$, 7.2 Hz, 1H), 4.41-4.34(m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.34-2.23(m, 2H), 2.02-1.97(m, 2H), 1.62-1.59(m, 2H).	
10			¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.39 (s, 2H), 7.82 (dd, $J = 9.4$, 2.1 Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.47 (p, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.27 – 4.14 (m, 1H), 3.75 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.57 – 3.44 (m, 2H), 2.93 (d, $J = 10.0$ Hz, 3H), 2.60 – 2.47 (m, 1H), 2.45 – 2.25 (m, 5H), 2.18 – 2.02 (m, 3H), 1.80 – 1.65 (m, 2H).	399.3
15		452		
20			¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.06 (s, 2H), 7.80 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.7$, 2.4 Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.40 – 4.30 (m, 1H), 4.29 – 4.19 (m, 1H), 3.58 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.53 – 3.45 (m, 2H), 2.9 (s, 3H), 2.54 – 2.43 (m, 1H), 2.30 – 2.16 (m, 2H), 2.09 –	
25		453		
30				
35				

5			1.99 (m, 1H), 1.99 – 1.89 (m, 2H), 1.79 – 1.70 (m, 1H), 1.63 – 1.50 (m, 2H), 0.95 – 0.84 (m, 2H), 0.65 – 0.55 (m, 2H).	
10		454	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.07 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.45-7.42 (m, 1H), 6.62-6.59 (m, 2H), 6.46-6.45 (m, 1H), 4.28-4.25 (m, 2H), 2.15-2.10 (m, 2H), 2.00-1.97 (m, 2H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 2H), 0.92-0.89 (m, 2H), 0.61-0.59 (m, 2H).	389.2
20		455	¹ H RMN (400MHz, CD ₃ OD) δ: 8.14 (s, 2H), 7.93 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.44 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.46 (dt, J = 1.6 Hz, 6.8 Hz, 1H), 4.531 (c, J = 8.8 Hz, 2H), 4.36-4.31 (m, 2H), 2.27-2.23 (m, 2H), 2.01-1.97 (m, 2H), 1.62-1.56 (m, 2H).	447.1
30		456	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.84 (s, 1H), 8.25 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.09-7.98 (m, 3H), 7.47 (dd, J = 8.4 Hz, 2.8 Hz,	449.4

5			1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 6.63 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.51-4.48 (m, 1H), 4.39-4.366 (m, 1H), 2.34-2.27 (m, 2H), 2.08-2.04 (m, 2H), 1.69-1.61 (m, 2H).	
10			¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.24 (s, 2H), 8.09 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 9.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.70 – 7.59 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 10.0, 1.2$ Hz, 1H), 6.51 (td, $J = 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.37 – 4.26 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.26 – 2.13 (m, 2H), 1.88 – 1.71 (m, 2H).	379.4
15		457		
20			¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.97 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.64 – 7.56 (m, 2H), 7.50 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz, 1H), 6.64 – 6.58 (m, 2H), 6.47 (ddd, $J = 11.0, 8.0, 5.0$ Hz, 2H), 4.30 (dp, $J = 25.7, 6.4$ Hz, 2H), 2.32 (d, $J = 15.9$ Hz, 3H), 2.29 – 2.18 (m, 2H), 1.99 (c, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.66 – 1.51 (m, 2H).	394.4
25		458		
30				
35				

5		458 A	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.36 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.50 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.50 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.30-4.28 (m, 1H), 4.26-4.25 (m, 1H), 2.21-2.18 (m, 2H), 1.97-1.93 (m, 2H), 1.54-1.52 (m, 2H).	389
10				
15		458 B	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.15 (d, J= 9.1 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.66 – 7.53 (m, 2H), 7.44 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 6.69(t, J = 73.6 Hz, 1H), 6.55(d, J = 9.2Hz, 2H), 6.48 – 6.44 (m, 2H), 4.45 – 4.28 (m, 2H), 2.33 – 2.16 (m, 2H), 2.11 – 1.91 (m,2H), 1.70 – 1.51 (m, 2H).	415.2
20				
25				

Esquema 75



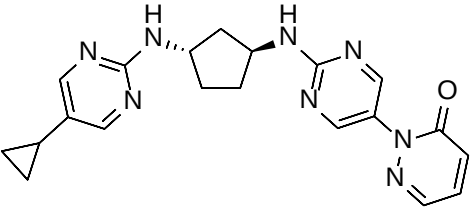
a) 131C, Procedimiento general 5; b) piridin-2(1H)-ona, Procedimiento general 1.

1-(2-(((1S,3S)-3-((5-(Metiltio) pirimidin-2-il) amino) ciclopentil) amino) pirimidin-5-il) piridin-2(1H)-ona (Ejemplo 459)

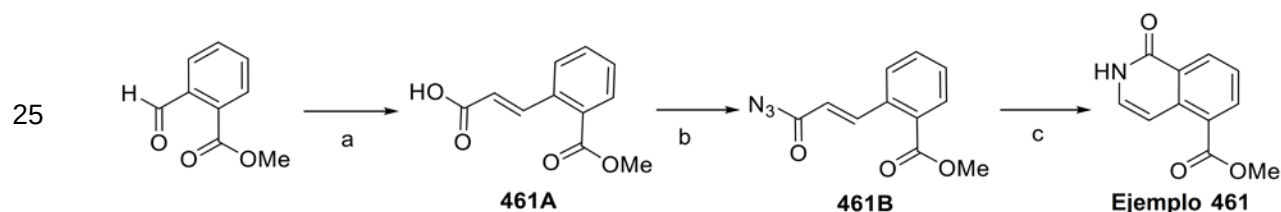
35 Métodos análogos a aquellos descritos en el **Método general 5** y el **Método general 1** a partir del material de partida 2-cloro-5-yodopirimidina produjo el compuesto del título: ¹H RMN (400

MHz, CD₃OD) δ 8.41-8.40 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 8.34 (s, 2H), 7.63-7.59(m, 2H), 6.63-6.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.49-6.46 (m, 1H), 4.49-4.41 (m, 2H), 2.40-2.39 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.31-2.25 (m, 2H), 2.08-2.05 (t, J = 13.6 Hz, 2H), 1.69-1.64 (m, 2H).

Usando los procedimientos anteriores, se sintetizó el siguiente ejemplo:

5	Estructura	Ej. N.º	¹H RMN	LC-MS (M+H)⁺
10		460	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.51 (s, 2H), 8.07 (s, 2H), 8.04 (dd, J = 3.9, 1.5 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 9.5, 3.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 9.5, 1.5 Hz, 1H), 4.51 – 4.43 (m, 1H), 4.42 – 4.34 (m, 1H), 2.26 (td, J = 10.3, 4.6 Hz, 2H), 2.01 (dt, J = 11.3, 5.5 Hz, 2H), 1.75 (td, J = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 1.68 – 1.54 (m, 2H), 0.94 – 0.85 (m, 2H), 0.66 – 0.55 (m, 2H).	391.3
15				
20				

Esquema 76



a) ácido malónico, morfolina, piridina, 100 °C; b) DPPA, Et₃N, toluene, ta; c) difenilmetano, 80-240 °C.

Ácido (E)-3-(2-(metoxycarbonil) fenil) acrílico (461A)

30 Una mezcla de 2-formilbenzoato de metilo (2.5 g, 15.23 mmol, 1.0 eq), ácido malónico (1.8 g, 17.67 mmol, y 1.16 eq), morfolina (0.15 ml) y piridina (4 ml) se agitó a 100 °C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución resultante se vertió en una mezcla de hielo triturado (50 g) y HCl ac. al 35 % (25 ml). El precipitado se filtró, se lavó con agua (25 mlx2). Después, el sólido de color blanco se recrystalizó en metanol para producir **461A** (2.0 g, 35 rendimiento del 63.7 %): ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 8.58 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.99 (dd, J =

7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.61 - 7.68 (m, 1H), 7.53 - 7.60 (m, 1H), 7.41 - 7.51 (m, 1H), 6.33 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H).

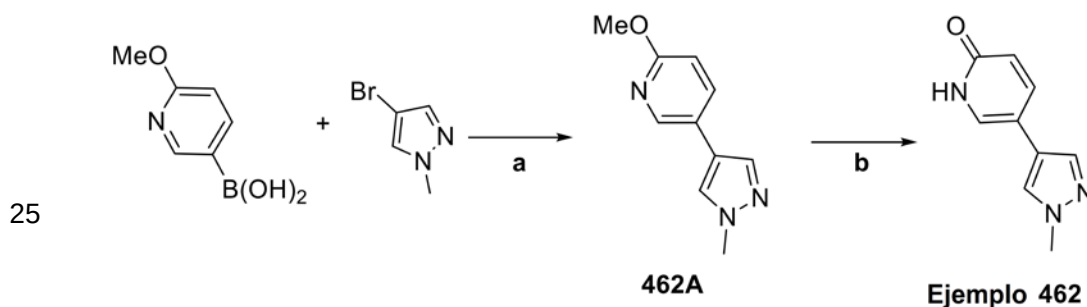
2-(3-Azido-3-oxoprop-1-en-1-il)benzoato de (E)-metilo (461B)

A una solución de **461A** (1.2 g, 5.82 mmol, 1.0 eq) y Et₃N (1.6 ml 11.64 mmol, 2.0 eq) en tolueno (15 ml) se le añadió DPPA (1.2 ml, 5.53 mmol, 0.95 eq) gota a gota. La mezcla se continuó agitando a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se concentró y se purificó mediante columna ultrarrápida (éter de petróleo: EtOAc = 10:1) para producir **461B** en forma de un sólido de color blanco (1.0 g, rendimiento del 74.6 %): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 7.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.53 - 7.67 (m, 2H), 7.42 - 7.53 (m, 1H), 6.31 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H).

1-Oxo-1, 2-dihidroisoquinolina-5-carboxilato de metilo (461)

Una solución de **461B** (500 mg, 2.16 mmol, 1.0 eq) en difenilmetano (3 ml) se agitó a 80 °C durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla se continuó agitando a 240 °C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se purificó mediante columna ultrarrápida (éter de petróleo: EtOAc = 2:1) para producir el producto en bruto y se purificó adicionalmente mediante HPLC-prep para producir el **Ejemplo 461** en forma de un sólido de color blanco (30 mg, rendimiento del 6.8 %): MS (ESI+) m/z 204.0 (M+H)⁺; ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.51 (s a, 1H), 8.46 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.24 - 7.46 (m, 2H), 3.90 (s, 3H).

Esquema 77



a) Pd(dppf)Cl₂, Cs₂CO₃, dioxano/H₂O, 110 °C; b) HBr, EtOH, 80 °C.

2-Metoxi-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il) piridina (462A)

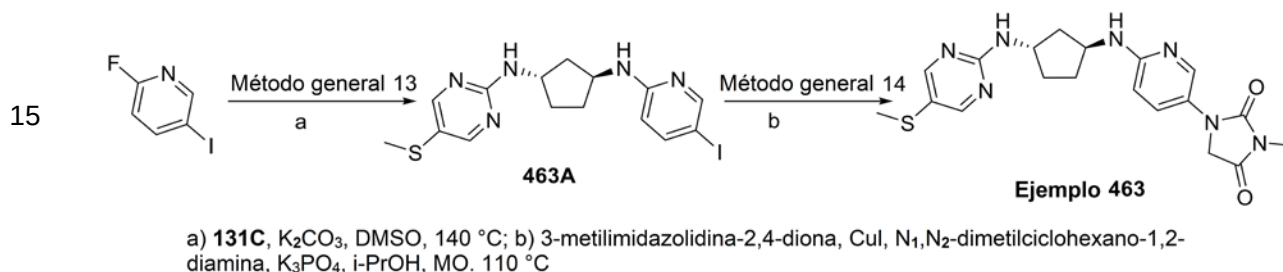
Una suspensión de ácido (6-metoxipiridin-3-il)borónico (820 mg, 5.4 mmol, 1.0 eq), 4-bromo-1-metil-1H-pirazol (1.04 g, 6.4 mmol, 1.2 eq), Pd(dppf)Cl₂ (392.3 mg, 0.54 mmol, 0.1 eq) y Cs₂CO₃ (3.5 g, 10.8 mmol, 2.0 eq) en dioxano/agua (40 ml/10 ml) se agitó a 110 °C en atmósfera de N₂ durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice

(DCM: MeOH = 20:1) para producir **462A** (662.4 mg) en forma de un sólido de color amarillo: ESI (M+H)⁺ = 190.1.

5-(1-metil-1H-pirazol-4-il) piridina-2(1H)-ona (Ejemplo 462)

A una solución de **462A** (200 mg, 1.1 mmol) en EtOH (0.5 ml) se le añadió una solución de HBr (40 % en H₂O, 2.5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se basificó añadiendo NH₃ acuoso gota a gota. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM: MeOH: NH₄OH) = 10:1:0.1) para producir el **Ejemplo 462** (120 mg) en forma de un sólido de color gris. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.94 (dd, J = 9.4, 2.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.38 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 21.7, 9.3 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H). ESI (M+H)⁺ = 176.1.

Esquema 78.



Método general 13

(1S, 3S)-N¹-(5-yodopiridin-2-il)-N³-(5-(metiltio) pirimidin-2-il) ciclopentano-1, 3-diamina (463A)

Una suspensión de **131C** (150 mg, 0.669 mmol, 1.0 eq), 2-fluoro-5-yodopiridina (178.9mg, 0.802 mmol, 1.2 eq) y K₂CO₃ (277.2 mg, 2.006 mmol, 3.0 eq) en DMSO (5 ml) se agitó a 140 °C en atmósfera de N₂ durante 16.5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío reducido. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (PE: EA = 1:1) para proporcionar **463A** (125.5 mg). ESI (M+H)⁺ = 428.1.

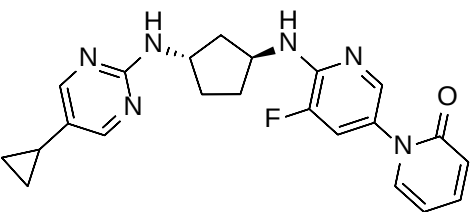
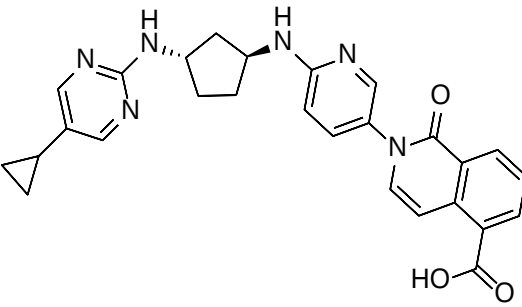
Método general 14

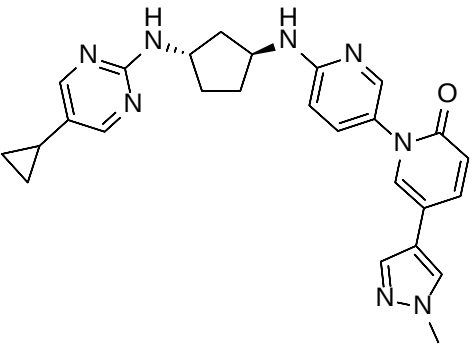
3-Metil-1-(6-(((1S, 3S)-3-((5-(metiltio) pirimidin-2-il) amino) ciclopentil) amino) piridin-3-il) imidazolidina-2, 4-diona (463)

Una suspensión de **463A** (65.5 mg, 0.153 mmol, 1.0 eq), 3-metilimidazolidina-2, 4-diona (35.0 mg, 0.307 mmol, 2.0 eq), N₁, N₂-dimetilciclohexano-1, 2-diamina (10.9 mg, 0.077 mmol, 0.5 eq), CuI (14.6 mg, 0.077 mmol, 0.5 eq) y K₃PO₄ (97.6 mg, 0.460 mmol, 3.0 eq) en i-PrOH (3 ml) se purgó con N₂. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C con irradiación de microondas durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se

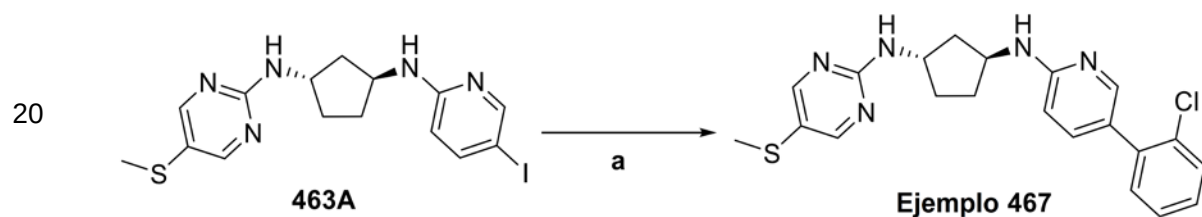
purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM: MeOH = 20:1) para proporcionar el **Ejemplo 463** (20 mg) en forma de un polvo de color blanco: ^1H RMN (400 MHz, TFA- d_4) δ 8.8 (s a, 2H), 8.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 9.8, 2.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.83-4.78 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.56-4.39 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.62 – 2.49 (m, 2H), 2.54(s, 3H), 2.45 – 2.30 (m, 2H), 1.96-1.88 (m, 2H). ESI (M+H) $^+$ = 414.3.

Usando los procedimientos anteriores, se sintetizaron los siguientes ejemplos:

Estructura	Ej. N.º	^1H RMN	LC-MS (M+H) $^+$
	464	^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.31 (s, 2H), 7.85 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.67 – 7.53 (m, 2H), 7.44 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.47 (td, J = 6.8, 1.3 Hz, 1H), 4.58 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 13.0, 6.7 Hz, 1H), 2.43 – 2.25 (m, 2H), 2.15 – 2.04 (m, 2H), 1.94 – 1.81 (m, 1H), 1.78 – 1.58 (m, 2H), 1.07 – 0.97 (m, 2H), 0.78 – 0.67 (m, 2H).	407.5
	465	^1H RMN (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 13.34 (s a, 1H), 8.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.99 - 8.11 (m, 3H), 7.46 - 7.70 (m, 4H), 7.08 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.25 – 4.48 (m, 2H), 2.06 - 2.25 (m, 2H), 1.84 - 2.02 (m, 2H), 1.65 - 1.78 (m, 1H), 1.42 - 1.60 (m, 2H), 0.78 - 0.92 (m, 2H), 0.54 - 0.68 (m, 2H)	483.3

5 10 15		466 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.30 (s, 2H), 8.14 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.96 (dd, <i>J</i> = 9.5, 2.4 Hz, 1H), 7.89 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.1 Hz, 3H), 7.75 (d, <i>J</i> = 0.5 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 6.70 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 4.59 – 4.48 (m, 1H), 4.38 – 4.26 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.49 – 2.28 (m, 2H), 2.21 (dt, <i>J</i> = 13.2, 6.7 Hz, 2H), 1.86 (tt, <i>J</i> = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 1.82 – 1.68 (m, 2H), 1.06 – 0.97 (m, 2H), 0.76 – 0.62 (m, 2H).	469.3
------------------------------	---	--	--------------

Esquema 79



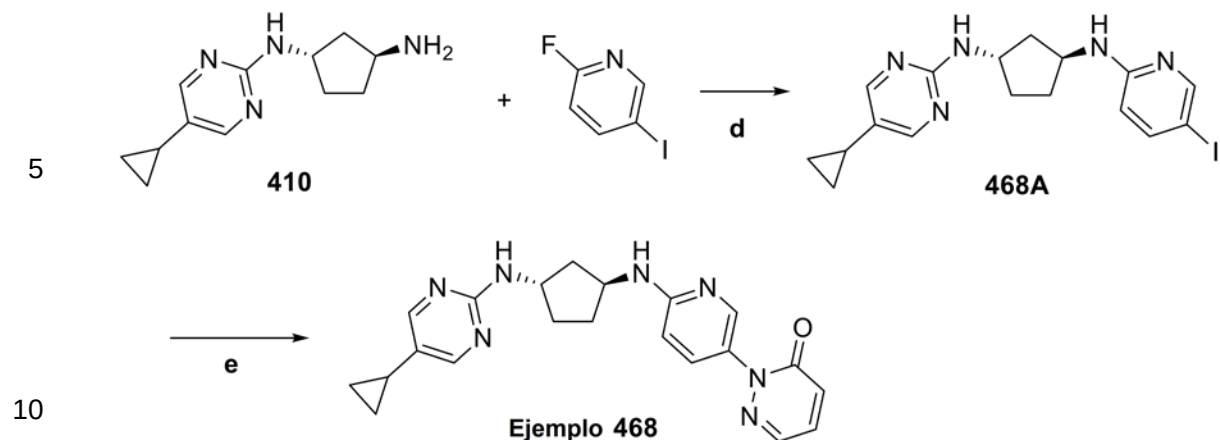
a) ácido (2-clorofenil)borónico, **Procedimiento general 4**

25 **(1S, 3S)-N¹-(5-(2-Clorofenil) piridin-2-il)-N³-(5-(metiltio) pirimidin-2-il) ciclopentano-1, 3-diamina (Ejemplo 467)**

Métodos análogos a aquellos descritos en el **Método general 4** a partir del material de partida **463A** y ácido (2-clorofenil) borónico produjeron el compuesto del título: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10.20 (s, 1H), 8.53(s a, 1H), 8.45 (s, 2H), 7.95 (dd, *J* = 9.2, 1.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 1H), 7.36 (dd, *J* = 5.9, 3.4 Hz, 2H), 7.25-7.27(m, 1H), 7.13 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.59 (s a, 1H), 4.24 (s a, 1H), 2.52 – 2.29 (m, 5H), 2.20 (ddt, *J* = 20.7, 13.8, 7.0 Hz, 2H), 1.99 – 1.86 (m, 1H), 1.74 (dt, *J* = 13.0, 6.6 Hz, 1H). ESI (M+H)⁺ = 412.3.

30

Esquema 80



d) Método general 6;

e) piridazin-3(2H)-ona, CuI, (1S,2S)-N¹,N²-dimetilciclohexano-1,2-diamina, K₂CO₃, DMSO, 135 °C

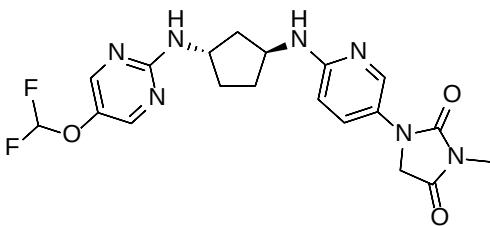
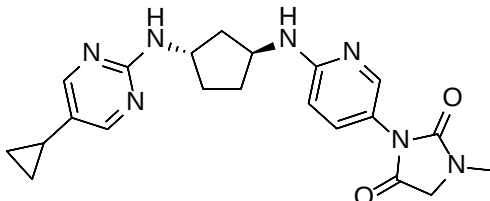
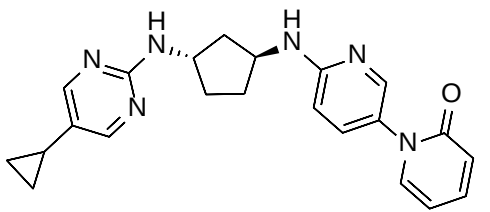
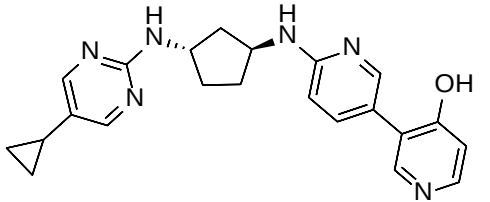
15 **(1S, 3S)-N¹-(5-ciclopropilpirimidin-2-il)-N³-(5-yodopiridin-2-il) ciclopentano-1, 3-diamina (468A)**

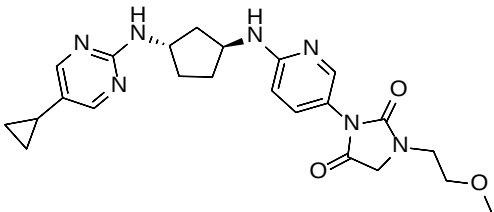
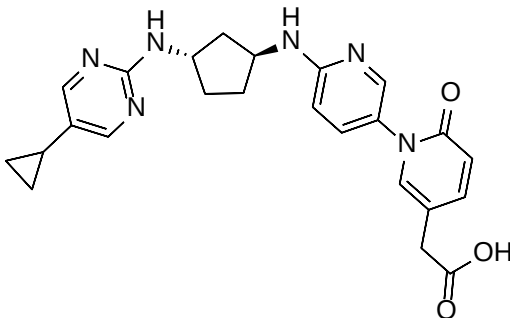
Métodos análogos a aquellos descritos anteriormente a partir del material de partida **425C** (44.5 g, 208.7 mmol, 1.0 eq) proporcionaron **425D** (24.7 g) en forma de un sólido pálido. LCMS [M+H]⁺ = 422.

20 **2-(6-(((1S, 3S)-3-((5-Ciclopropilpirimidin-2-il) amino) ciclopentil) amino) piridin-3-il) piridazin-3(2H)-ona (Ejemplo 468)**

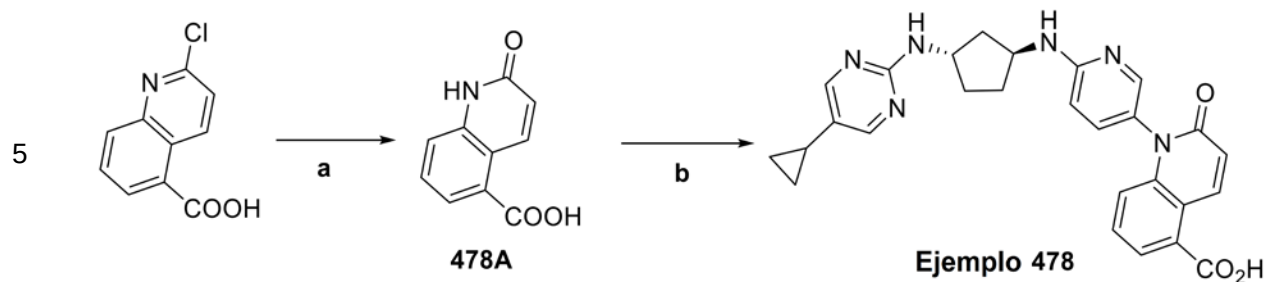
A una solución de **468A** (18.7 g, 44.4 mmol, 1.0 eq), piridazin-3(2H)-ona (8.53 g, 88.8 mmol, 2.0 eq), (1S, 2S)-N¹,N²-dimetilciclohexano-1,2-diamina (1.26 g, 8.88 mmol, 0.2 eq) y CuI (0.85 g, 4.44 mmol, 0.1 eq) en DMSO (150 ml) se le añadió K₂CO₃ (18.5 g, 133.2 mmol, 3.0 eq) y el sistema resultante se agitó a 135 °C durante 12 h en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (1 L) y se extrajo con acetato de etilo (150 ml x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. La fase de acetato de etilo se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con DCM: MeOH=100:1 to 50:1) para producir el **Ejemplo 468** (25.3 g) en forma de un sólido de color amarillo claro: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.15 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.07 (s, 2H), 8.02 (dd, J = 3.9, 1.6 Hz, 2H), 7.60 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 9.4, 3.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 9.5, 1.6 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.42 – 4.27 (m, 2H), 2.34 – 2.18 (m, 2H), 1.99 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.81 – 1.70 (m, 1H), 1.65 – 1.53 (m, 2H), 0.95 – 0.85 (m, 2H), 0.66 – 0.54 (m, 2H). LCMS [M+H]⁺ = 390.

Usando los procedimientos anteriores, se sintetizaron los siguientes ejemplos:

			0.92 (dd, $J = 13.2, 6.0$ Hz, 2H), 0.59 (c, $J = 5.0$ Hz, 2H).	
5		472	^1H RMN (400 MHz, TFA-d) δ 8.47 (t, $J = 103.6$ Hz, 4H), 7.24 (s, 1H), 6.61 (t, $J = 70.1$ Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.44 (s, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.57 (s, 2H), 2.39 (d, $J = 18.4$ Hz, 2H), 1.93 (s, 2H).	434.3
10				
15		473	^1H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.07 (s, 2H), 7.91 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 9.0, 2.6$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.42 – 4.25 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.30 – 2.16 (m, 2H), 2.03 – 1.93 (m, 2H), 1.75 (ddd, $J = 17.0, 8.5, 5.2$ Hz, 1H), 1.63 – 1.52 (m, 2H), 0.90 (ddd, $J = 12.8, 7.4, 4.1$ Hz, 2H), 0.65 – 0.58 (m, 2H).	408.4
20				
25		474	^1H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.93 (s, 2H), 7.93 (d, $J = 0.4$ Hz, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.45- 7.42 (m, 1H), 6.62-6.59 (m, 2H), 6.47-6.43 (m, 1H), 4.38 – 4.31 (m, 2H), 2.27-2.23 (m, 2H), 2.00-1.97 (t, $J = 13.6$ Hz, 2H), 1.77-1.73 (m, 1H), 1.62- 1.56 (m, 2H), 0.93-0.89 (m, 2H) 0.68-0.64 (m, 2H).	389
30				
35		475	^1H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.39-8.39 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.15-8.12 (m, 4H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.09-7.06 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.61-6.59 (d, $J = 7.2$	391

5			Hz, 1H), 4.47-4.40 (m, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 2.43-2.26 (m, 2H), 2.18-2.03 (m, 2H), 2.43-2.26 (m, 2H), 2.18-2.03 (m, 2H), 1.81-1.66 (m, 3H), 0.95-0.89 (m, 2H), 0.64-0.60(m, 2H).	
10			¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ	
15		476	8.26 (s, 2H), 8.03 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.98 (dd, <i>J</i> = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 4.50 (p, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.27 (dd, <i>J</i> = 12.4, 6.2 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.69 – 3.58 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 2.50 – 2.24 (m, 2H), 2.24 – 2.08 (m, 2H), 1.84 (tt, <i>J</i> = 8.5, 5.2 Hz, 1H), 1.81 – 1.70 (m, 2H), 1.05 – 0.93 (m, 2H), 0.77 – 0.60 (m, 2H).	452.5
20			¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ:	
25		477	8.15 (s, 2H), 8.08-8.01 (m, 1H), 7.79-7.77 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.62-7.54 (m, 1H), 7.54-7.53 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 6.96-6.93 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 6.63-6.60 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.46-4.39 (m, 1H), 4.32-4.27 (m, 1H), 3.49-3.47 (m, 2H), 2.40-2.26 (m, 2H), 2.12-2.00 (m, 2H), 1.83-1.76(m, 1H), 1.74-1.65 (m, 2H), 0.97-0.88(m, 2H), 0.66-0.61 (m, 2H).	447.4
30				

Esquema 74



a) AcOH, H₂O, 130 °C; b) Cul, K₂CO₃, quinolin-8-ol, DMSO, 120 °C, MO.

10 **Ácido 2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-carboxílico (478A)**

Una suspensión de ácido 2-cloroquinolina-5-carboxílico (300 mg, 1.45 mmol, 1.0 eq) en AcOH (5 ml) y H₂O (2 ml) se agitó a 130 °C durante la noche. La reacción se enfrió a 0 °C y se agitó durante 0.5 h. El precipitado se recogió mediante filtración y el sólido se secó al vacío para proporcionar **478A** (250mg).

15 **Ácido 1-(6-(((1S, 3S)-3-((5-ciclopropilpirimidin-2-il) amino) ciclopentil) amino) piridin-3-il)-2-oxo-1, 2-dihidroquinolina-5-carboxílico (Ejemplo 478)**

Una suspensión de **478A** (18m g, 0.1 mmol, 1.0 eq), (1S,3S)-N1-(5-ciclopropilpirimidin-2-il)-N3-(5-yodopiridin-2-il) ciclopentano-1,3-diamina (40 mg, 0.1 mmol, 1.0 eq), quinolin-8-ol (3 mg, 0.02 mmol, 0.2 eq), Cul (4mg, 0.02 mmol, 0.2 eq), K₂CO₃ (20 mg, 0.15 mmol, 1.5 eq), en DMSO (3ml) se purgó en atmósfera de N₂. Después, la mezcla de reacción se agitó a 120 °C con irradiación de microondas durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se repartió entre acetato de etilo (5 ml) y agua (10 ml). Después de la separación, la fase acuosa se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante HPLC-Prep para proporcionar el **Ejemplo 478** (4.7 mg): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9.11 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.67 – 7.50 (m, 1H), 7.27-7.15 (m, 2H), 6.84 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.58-4.45 (m, 1H), 4.38-4.28 (m, 1H), 2.53 – 2.28 (m, 2H), 2.27 – 2.06 (m, 2H), 1.91-1.68(m, 3H), 1.03-0.92(m, 2H), 0.73-0.63 (d, J = 4.5 Hz, 2H). ESI (M+H)⁺ = 483.

25

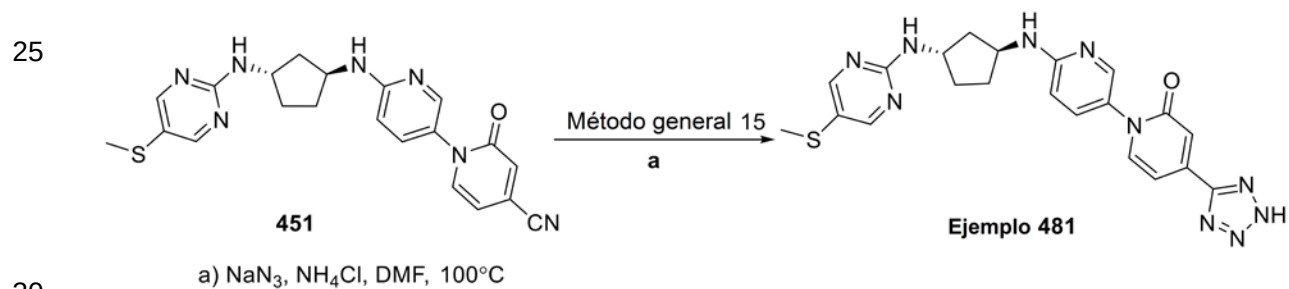
Usando los procedimientos anteriores, se sintetizaron los siguientes ejemplos:

30

Estructura	Ej. N.º	¹ H RMN	LC-MS (M+H) ⁺

5		479	^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.22 (s, 2H), 8.11-8.01 (m, 2H), 7.83 – 7.73 (m, 2H), 7.53 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.56-4.44 (m, 1H), 4.38-4.28 (m, 1H), 2.51 – 2.29 (m, 2H), 2.28 – 2.12 (m, 2H), 1.90 – 1.68 (m, 3H), 1.03 – 0.91 (m, 1H), 0.76-0.60(m, 1H)	439
10				
15		480	^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.07 (s, 2H), 7.91 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.40 – 4.30 (m, 1H), 4.31 – 4.22 (m, 3H), 4.04 – 3.97 (m, 2H), 3.73 – 3.64 (m, 2H), 2.31 – 2.15 (m, 2H), 1.99 – 1.91 (m, 2H), 1.80 – 1.70 (m, 1H), 1.64 – 1.50 (m, 2H), 0.94 – 0.86 (m, 2H), 0.63 – 0.56 (m, 2H).	395
20				

Esquema 75



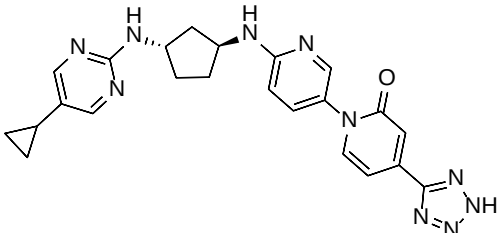
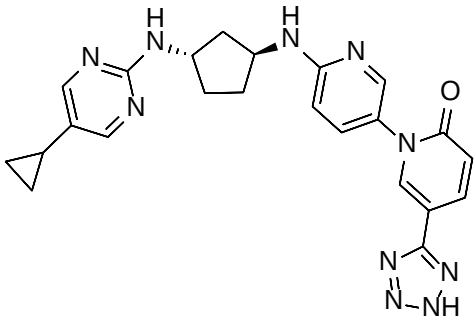
Método general 15

6'-(((1S, 3S)-3-((5-(metiltio) pirimidin-2-il) amino) ciclopentil) amino)-4-(2H-tetrazol-5-il)-2H-[1, 3'-bipiridin]-2-ona (Ejemplo 481)

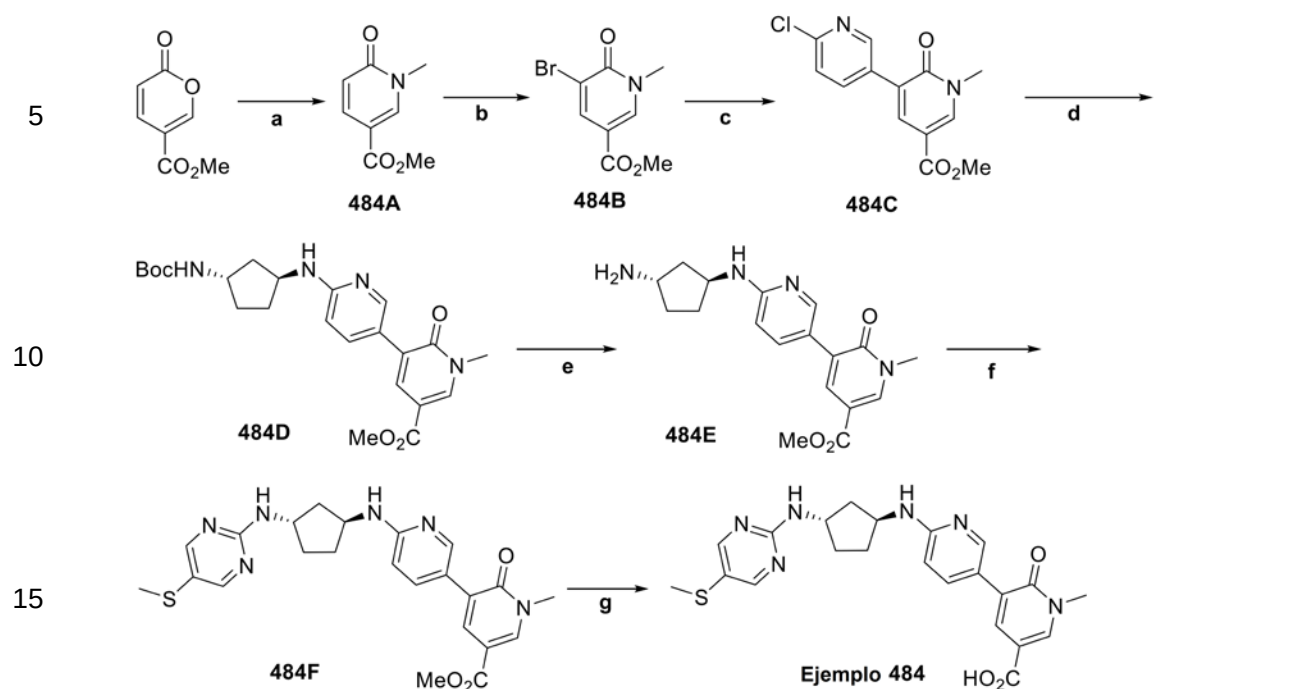
Una mezcla de **451** (35 mg, 0.083 mmol, 1.0 eq), NH_4Cl (44 mg, 0.83 mmol, 10.0 eq) y NaN_3 (54 mg, 0.83 mmol, 10.0 eq) en DMF (2 ml) se agitó a 100°C durante 5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se purificó mediante HPLC-Prep para proporcionar

el **Ejemplo 481** (13 mg, 33.7 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 8.37 (s, 2H), 8.15 (d, $J = 2.0\text{ Hz}$, 1H), 7.98(dd, $J = 2.1\text{ Hz}$, 9.6 Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 0.4\text{ Hz}$, 7.2 Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 1.2\text{ Hz}$, 1H), 7.10-7.15 (m, 2H), 4.46-4.50 (m, 1H), 4.27-4.31 (m, 1H), 2.43-2.43 (m, 5H), 2.11-2.18 (m, 2H), 1.71-1.80 (m, 2H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 463.4$.

Usando los procedimientos anteriores, se sintetizaron los siguientes ejemplos:

Estructura	Ej. N.º	^1H RMN	LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+$
	482	^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.28(s, 2H), 8.14 (d, $J = 2.4\text{ Hz}$, 1H), 7.94 (d, $J = 9.6\text{ Hz}$, 1H), 7.82 (d, $J = 6.4\text{ Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J = 1.2\text{ Hz}$, 1H), 7.14 (dd, $J = 2.0, 7.2\text{ Hz}$, 1H), 7.07(d, $J = 9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.52-4.51 (m, 1H), 4.34-4.31 (m, 1H), 2.43-2.30(m, 2H), 2.19-2.14(m, 2H), 1.78-1.72(m, 3H), 0.99-0.97(m, 2H), 0.72-0.689(m, 2H).	457.5
	483	^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.42 (d, $J = 2.8\text{ Hz}$, 1H), 8.23(s, 2H), 8.17-8.14 (m, 2H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.02 (dd, $J = 2.8, 8.8\text{ Hz}$, 1H), 6.80 (dd, $J = 0.8, 9.6\text{ Hz}$, 1H), 4.50-4.47 (m, 1H), 4.34-4.31 (m, 1H), 2.43-2.30 (m, 2H), 2.17-2.14(m, 2H), 1.85-1.70 (m, 3H), 1.01-0.96 (m, 2H), 0.71-0.67 (m, 2H).	457.4

Esquema 76



a) MeNH_2 , EtOH, 60 °C; b) NBS, HOAc, 80 °C; c) ácido (6-cloropiridin-3-il)borónico, **Procedimiento general 4**; d) ((1S,3S)-3-aminociclopentil)carbamato de terc-butilo, **Procedimiento general 2**; e) TFA, DCM; f) 2-cloro-5-(metiltio)pirimidina, **Procedimiento general 6**; g) **Procedimiento general 7**.

1-Metil-6-oxo-1, 6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo (**484A**)

Una solución de 2-oxo-2H-pirano-5-carboxilato de metilo (3 g, 19.465 mmol, 1.0 eq) y metilamina (33 % en EtOH, 1.904 g, 20.439 mmol, 1.05 eq) en EtOH (10 ml) se agitó a 60 °C durante 18 h en un tubo sellado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (PE: EA = 1:2) para producir **484A** (393.6 mg) en forma de un sólido de color amarillo. ESI $(\text{M}+\text{H})^+ = 168.1$

5-Bromo-1-metil-6-oxo-1, 6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (**484B**)

Una solución de **484A** (393.6 mg, 2.355 mmol, 1 eq) y NBS (628.6 mg, 3.532 mmol, 1.5 eq) en AcOH (16 ml) se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (PE: EA = 1:1) para producir **484B** (377.3 mg) en forma de un sólido de color blanco: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.68 (s, 3H). ESI $(\text{M}+\text{H})^+ = 246.0$.

6'-Cloro-1-metil-2-oxo-1, 2-dihidro-[3, 3'-bipiridina]-5-carboxilato de metilo (**484C**)

Métodos análogos a aquellos descritos anteriormente a partir del material de partida **484B** y ácido (6-cloropiridin-3-il) borónico produjeron **484C**: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.68 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.21 – 8.13 (m, 1H), 8.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.69 (s, 3H). ESI (M+H) $^+$ = 279.2

6'-(((1S, 3S)-3-((terc-Butoxicarbonil) amino) ciclopentil) amino)-1-metil-2-oxo-1, 2-dihidro-[3, 3'-bipiridina]-5-carboxilato de metilo (484D)

Métodos análogos a aquellos descritos anteriormente a partir del material de partida **484C** y ((1S,3S)-3-aminociclopentil)carbamato de terc-butilo produjeron **484D**: ESI (M+H) = 443.3

6'-(((1S, 3S)-3-aminociclopentil) amino)-1-metil-2-oxo-1, 2-dihidro-[3, 3'-bipiridina]-5-carboxilato de metilo (484E)

A una solución de **484D** (35 mg) en DCM (1 ml) se le añadió gota a gota TFA (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH, seguido de la adición de resinas de intercambio iónico (forma OH^- Ambersep® 900) para ajustar el nivel de pH a 8. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar **484E** (27 mg) **8** en forma de un aceite de color amarillo.

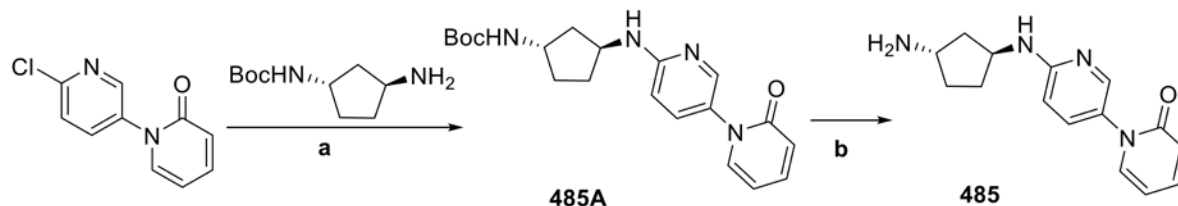
1-Metil-6'-(((1S, 3S)-3-((5-(metiltio) pirimidin-2-il) amino) ciclopentil) amino)-2-oxo-1, 2-dihidro-[3, 3'-bipiridina]-5-carboxilato de metilo (484F)

Métodos análogos a aquellos descritos anteriormente a partir del material de partida **484E** y 2-cloro-5-(metiltio) pirimidina produjeron **484F**: ESI (M+H) $^+$ = 467.2.

Ácido 1-metil-6'-(((1S, 3S)-3-((5-(metiltio) pirimidin-2-il) amino) ciclopentil) amino)-2-oxo-1, 2-dihidro-[3,3'-bipiridina]-5-carboxílico (Ejemplo 484)

Métodos análogos a aquellos descritos anteriormente a partir del material de partida **484F** produjeron **Ejemplo 484**: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.51 (dd, J = 14.0, 2.1 Hz, 2H), 8.35 (s, 2H), 8.25 (dd, J = 10.7, 2.2 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.51 – 4.41 (m, 1H), 4.31 – 4.20 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.49 – 2.39 (m, 1H), 2.35 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 2.33 – 2.27 (m, 1H), 2.22 – 2.07 (m, 2H), 1.84 – 1.65 (m, 2H). ESI (M+H) $^+$ = 453.3.

Esquema 77

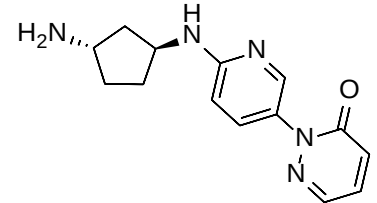


a) Procedimiento general 2; b) Procedimiento general 6

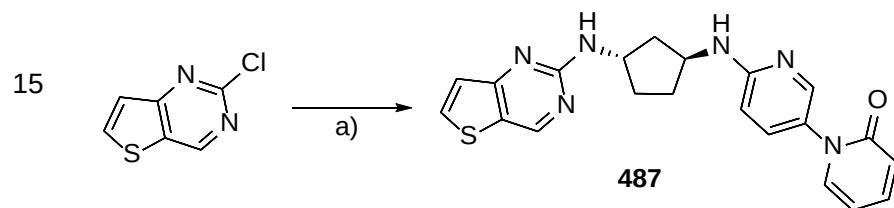
6'-(((1S,3S)-3-Aminociclopentil) amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (485)

Métodos análogos a aquellos descritos en el **Método General 2** y en el **Procedimiento General 6** a partir del material de partida 6'-cloro-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona produjeron **485**: m/z 271.0 [M+H]⁺.

Usando los procedimientos anteriores, se sintetizó el siguiente ejemplo:

5	Estructura	Ej. N.º	¹H RMN	LC-MS (M+H)⁺
10		486		271.1

Esquema 78



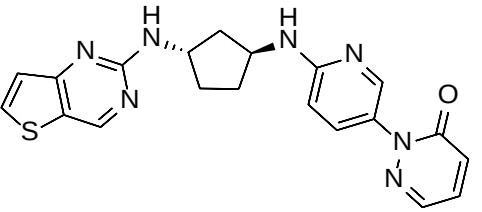
a) DIPEA, DMA, 150 °C

6'-(((1S, 3S)-3-(Tieno [3, 2-d] pirimidin-2-ilamino) ciclopentil) amino)-2H-[1, 3'-bipiridin]-2-ona (**487**)

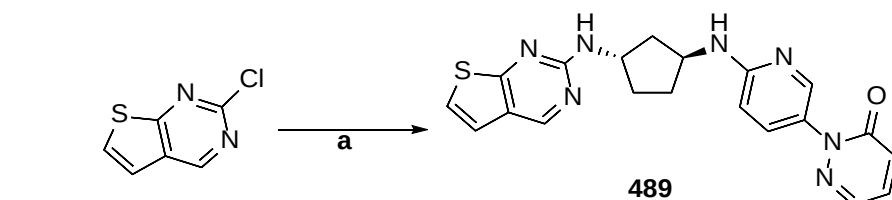
Una solución de **485** (150 mg, 0.405 mmol, 1.0 eq.), DIPEA (260 mg, 2.0 mmol, 5.0 eq) y 2-clorotieno[3,2-d]pirimidina (69 mg, 0.405 mmol, 1.0 eq) en DMA (2 ml) se agitó a 150 °C durante 30 min. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (10 ml), se lavó con agua (2x10 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (4x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y se purificaron con Prep-HPLC para proporcionar **487** (12 mg) en forma de un sólido de color blanco: LCMS m/z 405 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10.73 (s a, 1H), 10.21 (s a, 1H), 9.03 (s a, 1H), 8.19 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 9.4, 2.3 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.54 – 7.43 (m, 2H), 7.41 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.26 – 7.21 (m, 1H), 6.69 (dd, J = 9.3, 1.2 Hz, 1H), 6.38 – 6.29 (m, 1H), 4.81 – 4.59 (m, 1H), 4.53 – 4.25 (m, 1H), 2.52 – 2.31 (m, 3H), 2.08 (dt, J = 14.3, 7.8 Hz, 1H), 1.98 – 1.77 (m, 2H).

Usando los procedimientos anteriores, se sintetizó el siguiente ejemplo:

Estructura	Ej. N.º	¹H RMN	LC-MS (M+H)⁺
-------------------	----------------	--------------------------	--------------------------------

5 10		488	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.83 (s, 1H), 8.16 (dd, J = 2.7, 0.7 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 5.3, 1.4 Hz, 1H), 8.01 (dt, J = 3.0, 1.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.45 (ddd, J = 9.5, 4.2, 1.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 9.4, 1.6 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.49 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 4.36 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 2.40 – 2.22 (m, 2H), 2.12 – 1.98 (m, 2H), 1.63 (ddt, J = 15.5, 9.8, 5.0 Hz, 2H).
-------------	---	------------	---

15 Esquema 79



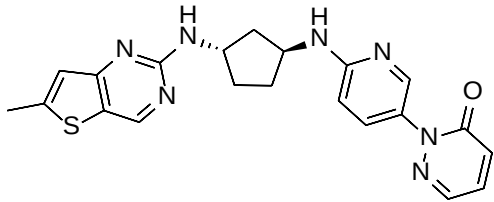
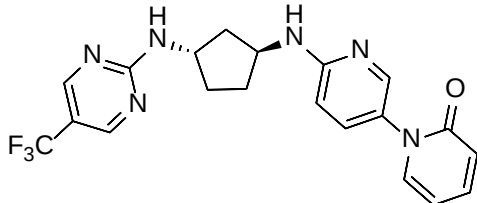
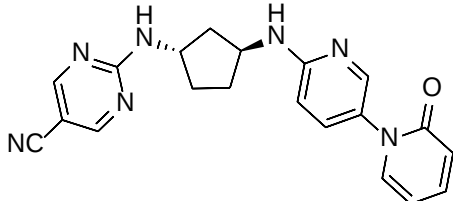
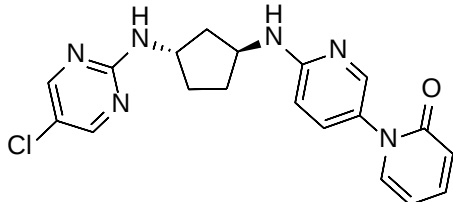
a) **486** DIPEA, DMSO 100 °C

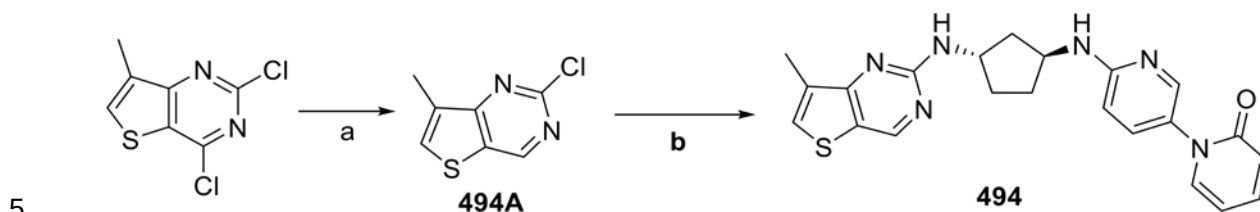
2-(6-(((1S, 3S)-3-(Tieno [2, 3-d] pirimidin-2-ilamino) ciclopentil) amino) piridin-3-il) piridazin-3(2H)-ona (**489**)

Una solución de **486** (50 mg, 0.18 mmol), 5-clorotiazolo[4,5-d] pirimidina (30.5 mg, 0.18 mmol), DIPEA (70 mg, 0.54 mmol) en DMSO (5 ml) se agitó a 100 °C en atmósfera de N₂ durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con EA y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante prep-TLC y prep-HPLC para producir 2.6 mg de **489** (2.3 mg): ESI (M+H)⁺ = 406.48; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.76 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 3.8, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 9.5, 3.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.16 – 7.06 (m, 2H), 4.67 – 4.48 (m, 1H), 4.36 – 4.23 (m, 1H), 2.52 – 2.31 (m, 2H), 2.30 – 2.12 (m, 2H), 1.86 – 1.69 (m, 2H).

Usando los procedimientos anteriores, se sintetizaron los siguientes ejemplos:

35	Estructura	Ej. N.º	¹ H RMN	LC-MS (M+H) ⁺
----	------------	---------	--------------------	--------------------------

5		490	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.80 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.09 (dd, J = 3.9, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 9.5, 3.9 Hz, 1H), 7.17 – 7.05 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.52 – 2.30 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 1.80 (m, 2H).	420.5
10		491	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.49(s, 2H), 7.95-7.74(m, 1H), 7.63-7.57(m, 2H), 7.44 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.60-6.63 (m, 2H), 6.44-6.48 (m, 1H), 4.52-4.48(m, 1H), 4.37-4.34(m, 1H), 2.31-2.24(m, 2H), 2.07-2.00(m, 2H), 1.66-1.61(m, 2H).	417.3
20		492	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.57 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 0.4, 2.8 Hz, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.46-7.43 (m, 1H), 6.62-6.60 (m, 2H), 6.48-6.44 (m, 1H), 4.52-4.50 (m, 1H), 4.36-4.34 (m, 1H), 2.28-2.25 (m, 2H), 2.05-1.77 (m, 2H), 1.62-1.66 (m, 2H).	374.2
30		493	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.22 (s, 2H), 7.93 (dd, J = 0.4, 2.8 Hz, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.44 (dd, J = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 6.63-6.60 (m, 2H), 6.48-6.44 (m, 1H), 4.39-4.32 (m, 2H), 2.28-2.23 (m, 2H), 2.02-1.97 (m, 2H), 1.64-1.58 (m, 2H).	383.3



a) H₂, Pd(OH)₂, NaOAc, EA/*i*-PrOH, ta; b) K₂CO₃, DMSO, 140 °C

2-Cloro-7-metiltieno [3, 2-d] pirimidina (494A)

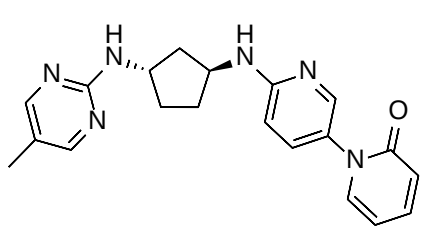
Una suspensión de 2,4-dicloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidina (500 mg, 2.3 mmol, 1 eq), Pd(OH)₂ (20 % sobre carbono, 200 mg, 0.14 mmol, 0.55 eq) y NaOAc (400 mg, 4.8 mmol, 2.0 eq) en EA (8 ml) y *i*-PrOH (1 ml) se agitó en un aparato Parr en atmósfera de H₂ (344.74 kPa (50 psi)) durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró sobre celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (PE: EA = 4:1) para proporcionar **494A** (320 mg) en forma de un polvo de color blanco. ESI (M+H)⁺ = 185.0; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.09 (s, 1H), 7.73 (c, *J* = 1.1 Hz, 1H), 2.51 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H).

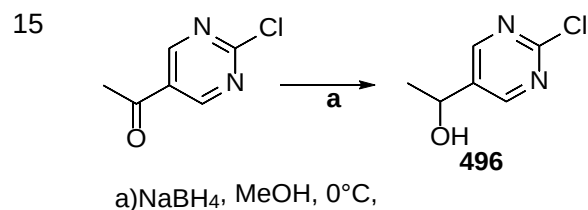
6'-(((1S, 3S)-3-((7-Metiltieno [3, 2-d] pirimidin-2-il) amino) ciclopentil) amino)-2H-[1, 3'-bipiridin]-2-ona (494)

Una suspensión de **494A** (28.45 mg, 0.1541 mmol, 1.0 eq), **485** (50 mg, 0.185 mmol, 1.2 eq) y K₂CO₃ (63.9 mg, 0.462 mmol, 3.0 eq) en DMSO (5 ml) se agitó a 140 °C durante 16 h en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se extrajo con DCM y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM: MeOH = 20:1) para proporcionar **494** (10.4 mg) en forma de un polvo de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.92 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 6.8, 1.8 Hz, 1H), 7.47 (ddd, *J* = 9.0, 6.6, 2.1 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.27 (td, *J* = 6.7, 1.3 Hz, 1H), 4.52 – 4.39 (m, 1H), 4.38 – 4.26 (m, 1H), 2.27 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 2.16 (dd, *J* = 9.8, 5.4 Hz, 2H), 2.03 – 1.86 (m, 3H), 1.63 – 1.47 (m, 1H). ESI (M+H)⁺ = 419.3

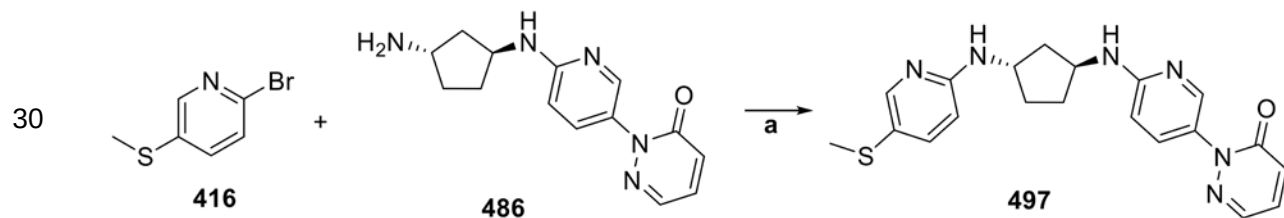
Usando los procedimientos anteriores, se sintetizó el siguiente ejemplo:

Estructura	Ej. N.º	¹ H RMN	LC-MS (M+H) ⁺

	495	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.53 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.56(s a, 2H) 7.91 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.49 – 7.37 (m, 2H), 7.24 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.32 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.42 – 4.25 (m, 1H), 2.48 – 2.28 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.11 – 1.99 (m, 1H), 1.98 – 1.84 (m, 1H), 1.79 (ddd, J = 12.5, 11.1, 7.0 Hz, 1H).	363.4
--	------------	--	--------------

Esquema 81**1-(2-Cloropirimidin-5-il) etan-1-ol (496)**

A la solución de 1-(2-cloropirimidin-5-il) etan-1-ona (500 mg, 3.2 mmol, 1.0 eq) en MeOH (15 ml) se le añadió NaBH₄ (240 mg, 6.4 mmol, 2.0 eq) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió agua (5 ml) a la mezcla anterior para interrumpir la reacción. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1 a acetato de etilo) para proporcionar **496** en forma de un sólido pálido (100 mg). ESI [M+H]⁺ = 159.1.

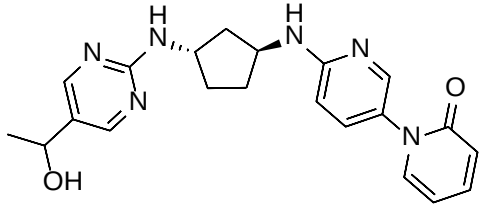
Esquema 82

a) Procedimiento general 2

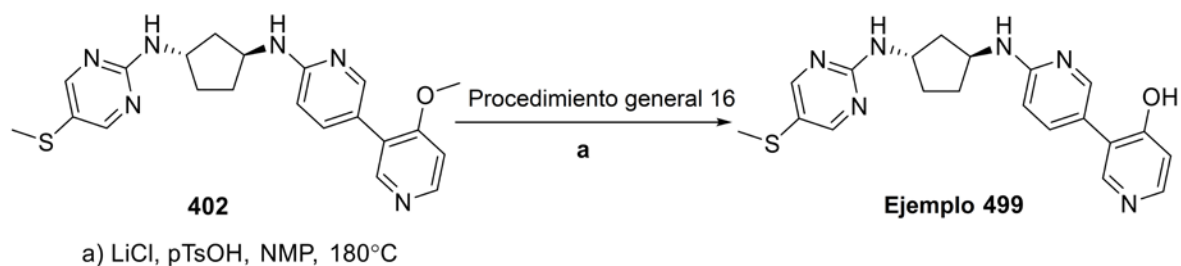
2-(6-(((1S,3S)-3-((5-(Metiltio) piridin-2-il) amino) ciclopentil) amino) piridin-3-il) piridazin-3(2H)-ona (497)

Métodos análogos a aquellos descritos en el **Método general 2** a partir del material de partida **416** y **486** produjeron **497**: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.28 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 9.6, 2.3 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 3.8, 1.5 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 9.4, 2.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 9.5, 3.9 Hz, 1H), 7.00 (ddd, J = 9.6, 6.5, 5.0 Hz, 3H), 4.37 – 4.20 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.37 – 2.29 (m, 2H), 2.17 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.80 – 1.67 (m, 2H). ESI $(\text{M}+\text{H})^+ = 395.3$

Usando los procedimientos anteriores, se sintetizó el siguiente ejemplo:

Estructura	Ej. N.º	^1H RMN	LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+$
	498	^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.27 (s, 2H), 7.59 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.64-7.53 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 6.61 (d, J = 9 Hz, 2H), 6.64 (m, 1H), 4.72 (c, J = 6.5 Hz, 1H), 4.37 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.43 (d, J = 10 Hz, 3H).	393.2

Esquema 83



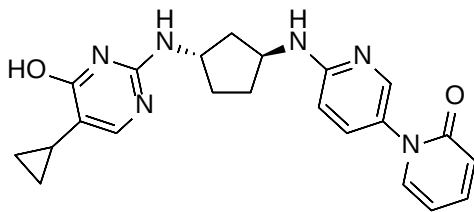
Procedimiento general 16

6'-(((1S, 3S)-3-((5-(metiltio) pirimidin-2-il) amino) ciclopentil) amino)-[3, 3'-bipiridina]-4-ol (Ejemplo 499)

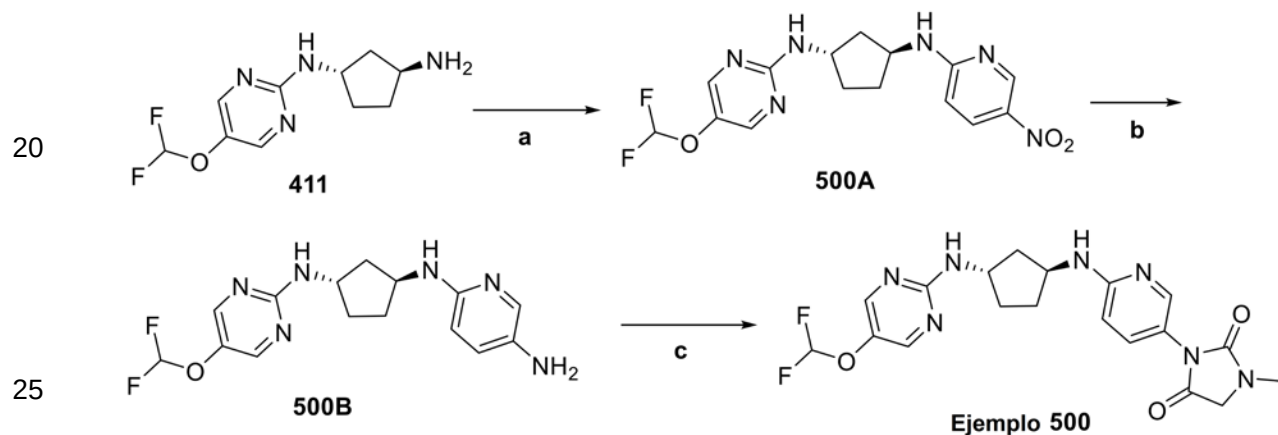
A una solución de compuesto **402** (40 mg, 0.1 mmol, 1 eq) en NMP (3 ml) se le añadieron LiCl (42 mg, 1 mmol, 10 eq) y ácido *p*-Toluenosulfónico (172 mg, 1 mmol, 10 eq). La mezcla se agitó a 180 °C durante 4 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y después se basificó con NaHCO_3 sat. a pH= 10. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 6), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante Prep-HPLC para producir **Ejemplo 499** (10 mg, 26 %) en forma de un sólido de color amarillo: LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 395$; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.33 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.77-

7.72 (m, 1H), 6.63 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.45-4.35 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.30-2.24 (m, 2H), 2.04-1.98 (m, 2H), 1.63-1.60 (m, 2H).

Usando los procedimientos anteriores, se sintetizó el siguiente ejemplo:

5	Estructura	Ej. N.º	^1H RMN	LC-MS (M+H) ⁺
10		499A	^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.94 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.67 – 7.53 (m, 2H), 7.43 (dd, $J = 9.0$, 2.7 Hz, 1H), 6.65 – 6.55 (m, 2H), 6.46 (td, $J = 6.8$, 1.3 Hz, 1H), 4.40 – 4.25 (m, 2H), 2.31 – 2.19 (m, 2H), 1.98 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.68 – 1.49 (m, 3H), 0.84 – 0.73 (m, 2H), 0.49 (s, 2H).	405
15				

Esquema 84



a) 2-cloro-5-nitropiridina, K_2CO_3 , DMF, 80 °C; b) H_2 , Pd al 10 %/C, ta;
 c) 1) carbonocloridato de 4-nitrofenilo, DIPEA, CH_3CN ; 2) clorhidrato de metilglicinato, DIPEA, ta.

(1S, 3S)-N¹-(5-(Difluorometoxi) pirimidin-2-il)-N³-(5-nitropiridin-2-il) ciclopentano-1,3-diamina (500A)

30

Una suspensión de **411** (43 g, 176 mmol, 1.0 eq), 2-cloro-5-nitropiridina (27.9 g, 176 mmol, 1.0 eq) y K_2CO_3 (48.6 g, 382 mmol, 2.0 eq) en DMSO (500 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se repartió entre EA (400 ml) y agua (400 ml); y la fase acuosa se extrajo con EA (300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (400 ml) y se concentraron a presión reducida. El residuo

35

en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EA=3:1) para proporcionar **500A** (52 g).

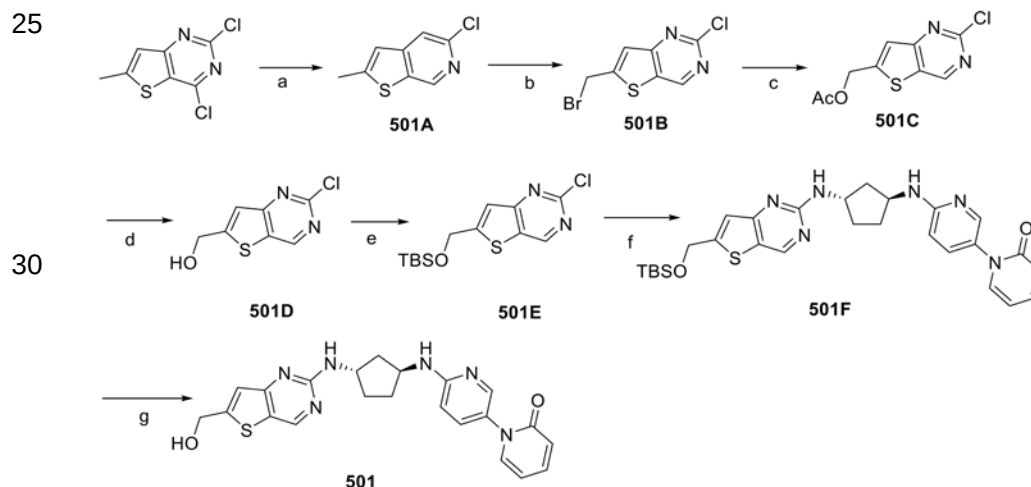
N²-((1S, 3S)-3-((5-(Difluorometoxi) pirimidin-2-il) amino) ciclopentil) piridin-2,5-diamina (500B)

5 A una solución de **500A** (45 g, 123 mmol, 1.0 eq) en MeOH (450 ml) se añadió Pd al 10 %/C (4.5 g). Después, la mezcla de reacción se desgasificó con H₂ tres veces y se agitó en atmósfera de H₂ a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite. El filtrado se concentró para retirar el disolvente y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EA: MeOH=30:1) para proporcionar **500B** (31 g)

10 **3-(6-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi) pirimidin-2-il) amino) ciclopentil) amino) piridin-3-il)-1-metilimidazolidina-2,4-diona (Ejemplo 500)**

Una solución de **500B** (27.2 g, 81mmol, 1.0 eq) y carbonocloridato de 4-nitrofenilo (16.3g, 81mmol, 1.0 eq) en acetonitrilo (280 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron clorhidrato de metilglicinato (11.8 g, 84 mmol, 1.1 eq) y DIPEA (31.3g, 24.2mmol, 3.0 eq) a la reacción y se agitaron durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró para retirar la mayor parte del disolvente y el residuo se repartió entre DCM (70 ml) y agua (70 ml). La fase orgánica se separó y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM: MeOH=40:1) para proporcionar el producto en bruto en forma de suspensión. El compuesto se purificó adicionalmente mediante titulación en PE/EA (4:1, 40 ml) y se decoloró con carbón activado en MeOH para proporcionar el **Ejemplo 500** (25 g):
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.16 (s, 2H), 7.91 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 6.93 – 6.43 (m, 2H), 4.47 – 4.25 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.35 – 2.19 (m, 2H), 2.12 – 1.87 (m, 2H), 1.69 – 1.46 (m, 2H).

Esquema 85



a) Zn, AcOH, MeOH, b) NBS, AIBN, CCl₄, c) AcOCs, DMF, d) K₂CO₃, DMF, e) TBSCl, Et₃N, DMF
 f) **485**, Procedimiento general 5; g) TBAF

2-Cloro-6-metiltieno [3, 2-d] pirimidina (501A)

Una solución de 2,4-dicloro-6-metiltieno[3,2-d] pirimidina (1.5 g, 6.85 mmol, 1.0 eq), cinc (1.8 g, 27.39 mmol, 4.0 eq) y ácido acético (2.4 ml, 41.08 mmol, 6.0 eq) en metanol (30 ml) se agitó a 70 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con metanol (30 ml x 2). El filtrado se concentró y se purificó mediante columna ultrarrápida (éter de petróleo: EtOAc = 4:1) para obtener **501A** (620 mg, rendimiento del 47.6 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI+) m/z 185.0 (M+H)⁺

6-(Bromometil)-2-clorotien[3,2-d] pirimidina (501B)

Una solución de **501A** (600 mg, 3.25 mmol, 1.0 eq), N-Bromosuccinimida (694.0 mg, 3.90 mmol, 1.2 eq) y AIBN (26.7 mg, 0.16 mmol, 0.05 eq) en tetracloruro de carbono (20 ml) se sometió a reflujo en un tubo sellado durante 16 h. Después de que se enfriara a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y se purificó mediante columna ultrarrápida (éter de petróleo: EtOAc: 4:1) para obtener **501B** (614 mg, rendimiento del 71.2 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI+) m/z 262.9 (M+H)⁺

Acetato de (2-clorotieno [3,2-d]pirimidin-6-il)metilo (501C)

Una solución de **501B** (600 mg, 2.3 mmol, 1.0 eq) y acetato de cesio (2.2 g, 11.4 mmol, 5.0 eq) en DMF (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (80 ml) y salmuera (60 ml), se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, el filtrado se concentró y se purificó mediante columna ultrarrápida (éter de petróleo:EtOAc: 4:1) para obtener **501C** (373 mg, rendimiento del 67.5 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI+) m/z 243.0 (M+H)⁺; ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 9.07 (s, 1H), 7.39 - 7.52 (m, 1H), 5.43 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H).

(2-Clorotieno [3, 2-d] pirimidin-6-il) metanol (501D)

Una solución de **501C** (160 mg, 0.66 mmol, 1.0 eq) y carbonato de potasio (136.7 mg, 0.99 mmol, 1.5 eq) en metanol (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla se concentró y se purificó mediante columna ultrarrápida (éter de petróleo: EtOAc: 1:1) para obtener **501D** (100 mg, rendimiento del 75.8 %) en forma de un sólido de color blanco: MS (ESI+) m/z 201.0 (M+H)⁺

6-(((terc-Butildimetilsilil)oxi)metil)-2-clorotien[3,2-d]pirimidina (501E)

Una solución de **501D** (100 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq) en DMF (5 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió TBSCl (97.6 mg, 0.65 mmol, 1.3 eq) seguido de trietilamina (0.14 ml, 1.00 mmol, 2.0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (60 ml), se lavó con agua (60 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄. El filtrado se concentró y se purificó mediante columna ultrarrápida (éter de petróleo: EtOAc: 4:1) para obtener **501D** (126 mg, rendimiento del 80.5 %) en forma de un sólido de color blanco: MS (ESI+) m/z 315.2 (M+H)⁺

6'-(((1S,3S)-3-(((6-(((terc-Butildimetilsilil)oxi)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (501F)

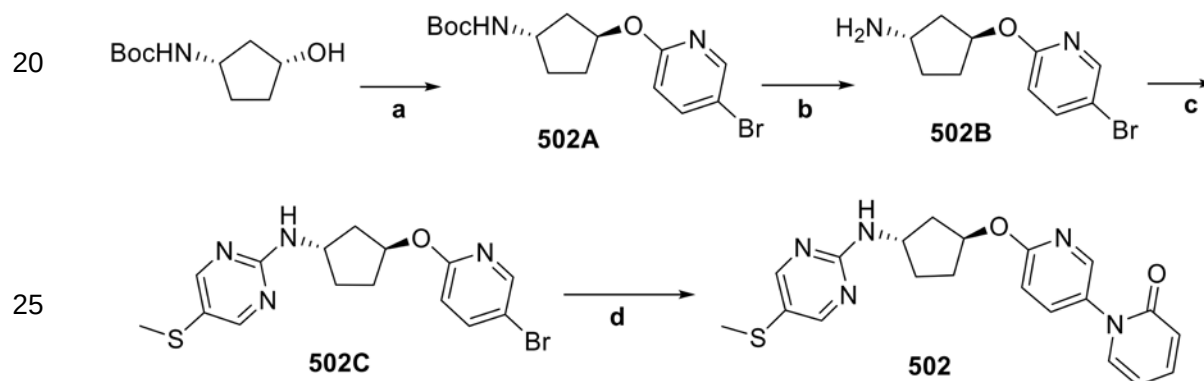
Métodos análogos a aquellos descritos en el **Método General 5** a partir del material de partida **501E** y **485** produjeron **501F**.

6'-(((1S, 3S)-3-(((6-(Hidroximetil) tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (501)

Se añadió TBAF (3 ml) a la solución de **501F** (en bruto, 0.16 mmol, 1.0 eq) en DMSO (10 ml) y se agitó durante 30 min. Después, la mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 mlx2), se secó sobre Na₂SO₄. El filtrado se concentró y se purificó mediante columna ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM: MeOH: 15:1) para producir el compuesto en bruto, que se purificó aún más mediante Prep-HPLC para obtener el **501** puro (2.3 mg, rendimiento del 3.3 % en dos etapas) en forma de un sólido de color blanco: MS (ESI+) m/z 435.1 (M+H)+

¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ 8.84 (s, 1H), 7.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.47 - 7.61 (m, 2H), 7.06 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.55 (dt, J = 9.1, 1.0 Hz, 1H), 6.41 (td, J = 6.8, 1.3 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 4.50 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.17 - 4.28 (m, 1H), 2.22 - 2.39 (m, 2H), 2.07 - 2.17 (m, 2H), 1.63 - 1.77 (m, 2H).

Esquema 86



a) 5-bromopiridin-2-ol, PPh₃, DEAD, THF, 0 °C; b) **Procedimiento general 6**
3) **Procedimiento general 5**;
d) piridin-2(1H)-ona, **Procedimiento general 14**.

((1S, 3S)-3-(((5-Bromopiridin-2-il) oxi) ciclopentil) carbamato de terc-butilo (502A)

A una solución fría (0 °C) de ((1S, 3R)-3-hidroxiciclopentil)carbamato de terc-butilo (865 mg, 4.3 mmol, 1.5 eq) y 5-bromopiridin-2-ol (500 mg, 2.9 mmol, 1.0 eq) en THF (20 ml) se le añadió PPh₃ (1.884 g, 7.2 mmol, 2.5 eq), seguido de la adición de DEAD (1.04 ml, 7.2 mmol, 2.5 eq) gota a gota en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1.5 h. Después, la mezcla de reacción se repartió entre EA y agua. La fase orgánica separada se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en

bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (PE: EA = 5:1) para producir **502A** (1.02 g) en forma de un sólido de color blanco: ESI (M+H)⁺ = 357.2. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.60 (ddd, J = 13.9, 7.8, 6.1 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 2.20 (tt, J = 12.3, 6.3 Hz, 3H), 1.87 – 1.72 (m, 2H), 1.58 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H).

(1S, 3S)-3-((5-bromopiridin-2-il) oxi) ciclopentan-1-amina (502B)

Métodos análogos a aquellos descritos en el **Método General 6** a partir del material de partida **502A** produjeron **502B** en forma de un aceite de color amarillo.

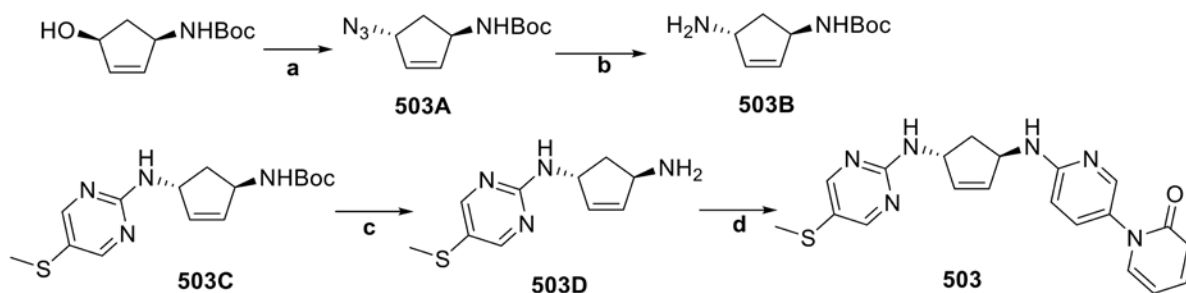
N-((1S, 3S)-3-((5-bromopiridin-2-il) oxi) ciclopentil)-5-(metiltio)pirimidin-2-amina (502C)

Métodos análogos a aquellos descritos en el **Método General 5** a partir del material de partida **502B** y 2-cloro-5-(metiltio)pirimidina proporcionaron **502C** un sólido de color amarillo: ESI (M+H)⁺ = 381.1

6'-(((1S, 3S)-3-((5-(Metiltio) pirimidin-2-il) amino) ciclopentil) oxi)-2H-[1, 3'-bipiridin]-2-ona (502)

Métodos análogos a aquellos descritos en el **Método General 14**, a partir del material de partida **502** y piridin-2(1H)-ona produjeron **502** en forma de un sólido de color blanco: ESI (M+H)⁺ = 396.3. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.40 (s, 2H), 8.21 – 8.14 (m, 1H), 7.74 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.66 – 7.57 (m, 2H), 6.90 (dd, J = 8.8, 0.5 Hz, 1H), 6.63 (dt, J = 8.9, 1.1 Hz, 1H), 6.49 (td, J = 6.8, 1.3 Hz, 1H), 5.61 – 5.53 (m, 1H), 4.51 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.37 – 2.26 (m, 3H), 2.08 – 1.99 (m, 1H), 1.91 (tdd, J = 10.0, 7.7, 2.7 Hz, 1H), 1.74 – 1.60 (m, 1H).

Esquema 87



a) DPPA, DBU, ta; b) PPh₃, H₂O, THF, 50 °C; c) Procedimiento general 5; d) Procedimiento general 6; e) Procedimiento general 2.

((1R,4R)-4-Azidociclopent-2-en-1-il)carbamato de terc-butilo (503A)

A una solución de ((1R,4S)-4-hidroxíciclopent-2-en-1-il)carbamato de terc-butilo (200 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq) en THF (10 ml) se le añadieron DPPA (414 mg, 1.5 mmol, 1.5 eq) y DBU (230 mg, 1.5 mmol, 1.5 eq) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 días. Se añadió agua (10 ml) a la solución anterior, que después se extrajo con EtOAc (10 ml x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se

filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE: EA= 5:1 para producir **503A** (200 mg, 89 %) en forma de un sólido de color blanco.

((1R, 4R)-4-Aminociclopent-2-en-1-il) carbamato de terc-butilo (503B)

A una solución de **503A** (200 mg, 0.9 mmol, 1.0 eq) en THF: H₂O=4: 1 (10 ml) se le añadió PPh₃ (234 mg, 0.9 mmol, 1.0 eq) a temperatura ambiente en atmósfera de N₂. Después, la mezcla se agitó a 50 °C durante la noche y después se enfrió a temperatura ambiente. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con DCM: MeOH= 20:1-3:1 para producir **503B** (100 mg, 57 %) en forma de un semisólido.

((1R,4R)-4-((5-(Metiltio)pirimidin-2-il)amino)ciclopent-2-en-1-il)carbamato de terc-butilo (503C)

Métodos análogos a aquellos descritos en el **Método General 5** a partir del material de partida **503B** y 2-cloro-5-(metiltio)pirimidina proporcionaron **503C** en forma de un sólido de color pardo.

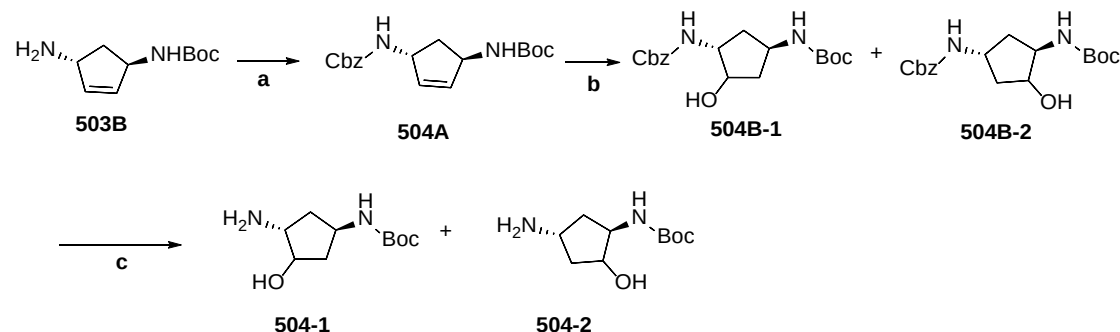
(1R, 3R)-N1-(5-(metiltio) pirimidin-2-il) ciclopent-4-eno-1,3-diamina (503D)

Métodos análogos a aquellos descritos en el **Método General 6** a partir del material de partida **503C** produjeron **503D** en forma de un aceite de color pardo, que se usó en la siguiente etapa directamente.

6'-(((1R, 4R)-4-((5-(metiltio) pirimidin-2-il) amino) ciclopent-2-en-1-il) amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (503)

Métodos análogos a aquellos descritos en el **Método General 2** a partir del material de partida **503D** produjeron **503** en forma de un sólido de color blanquecino: LCMS [M+H]⁺= 393; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.34 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.65-7.55 (m, 2H), 7.48-7.45 (m, 1H), 6.63-6.60 (m, 2H), 6.50-6.46 (m, 1H), 6.02-6.00 (m, 2H), 5.20-5.15 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.20-2.16 (m, 2H).

Esquema 88



a) Cbz-Cl, Na₂CO₃, THF, H₂O; b) BH₃, THF, H₂O₂, NaOH; c) Pd(OH)₂/C, MeOH.

((1R, 3R)-ciclopent-4-en-1, 3-diil)dicarbamato de terc-butilo (504A)

A una solución de **503B** (0.5 g, 2.5 mmol, 1.0 eq) en THF (10 ml) y H₂O (2 ml) se le añadieron Na₂CO₃ (0.65 g, 5.8 mmol, 2.5 eq) y Cbz-Cl (510 mg, 3.0 mmol, 1.2 eq). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml)

y se extrajo con acetato de etilo (25 ml x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1) para proporcionar **504A** (566 mg) en forma de un sólido pálido. ESI [M+H]⁺ = 333.

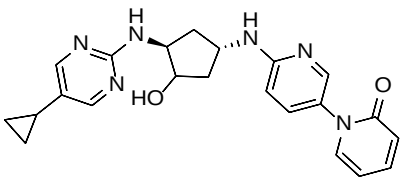
5 **((1R,3R)-4-Hidrox ciclopentano-1,3-diil)dicarbamato de terc-butilo (504B-1) y ((1R,3R)-4-hidrox ciclopentano-1,3-diil)dicarbamato de bencilo (504B-2)**

A una solución de **504A** (524 mg, 1.7 mmol, 1 eq) en THF (10 ml) se le añadió BH₃.THF (1 N, 7.8 ml, 7.8 mmol, 4.5 eq) a 0 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Se añadió H₂O (7.5 ml) y NaOH (3M, 12 ml), seguido de H₂O₂ (30 %, 20 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Se añadieron H₂O (7.5 ml) y NaOH (3M, 12 ml), seguidos de H₂O₂ (30 %, 20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otros 10 min antes de añadir EtOH (7.5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Después de verterla en agua (20 ml), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 6). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. La fase orgánica se retiró por filtración y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1 a 1:2) para producir los compuestos del título (566 mg en total) en forma de un sólido pálido: ESI [M+H]⁺ = 351.

20 **((1R,3R)-3-Amino-4-hidrox ciclopentil)carbamato de terc-butilo (504-1) y ((1R,4R)-4-amino-2-hidrox ciclopentil)carbamato de terc-butilo (504-2)**

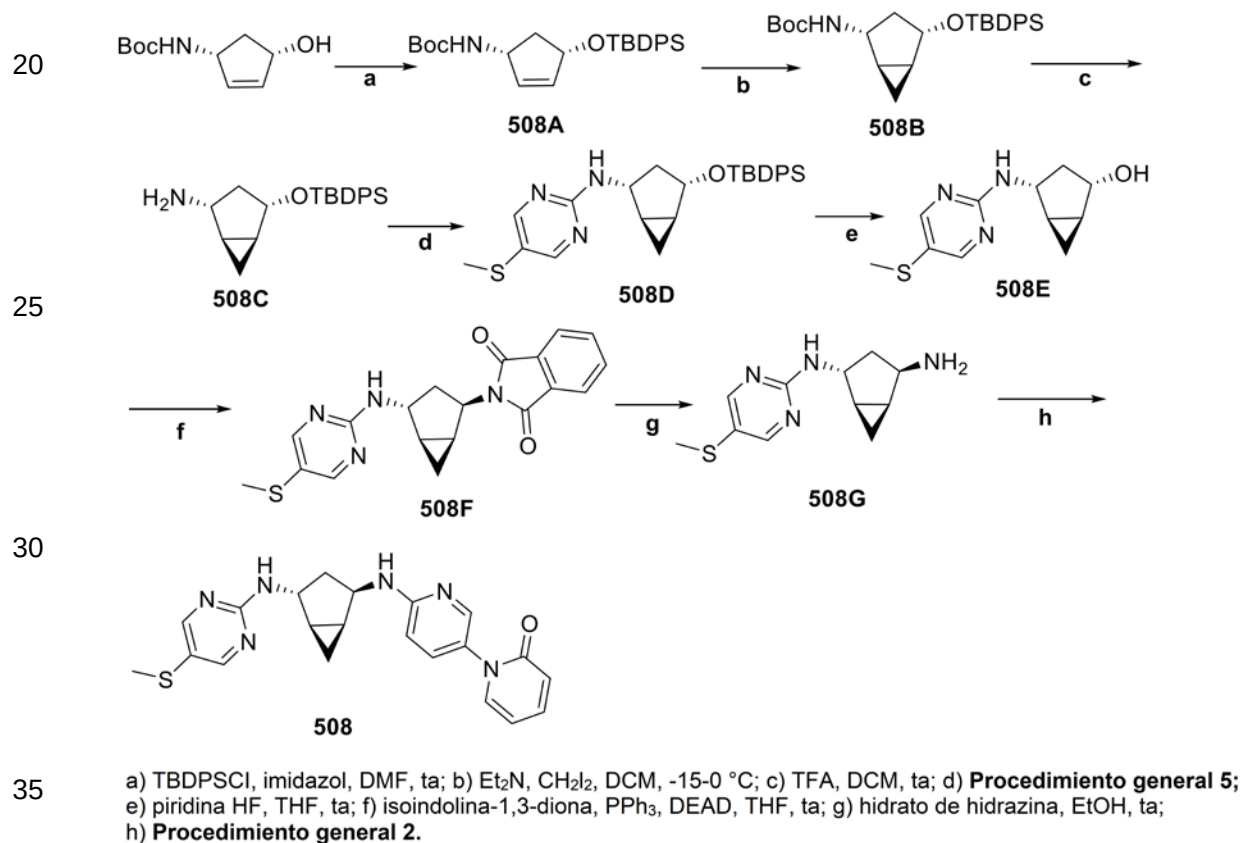
Se agitaron 360 mg de material de partida (1.1 mmol, 1 eq) en MeOH (25 ml) con Pd(OH)₂ (100 mg) en atmósfera de H₂ a temperatura ambiente durante 19 h. El catalizador se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color pálido. Rendimiento: 200 mg. ESI [M+H]⁺ = 217.

25 Usando los procedimientos descritos anteriormente, se sintetizaron los siguientes ejemplos:

Estructura	Ej. N.º	¹ H RMN	LC-MS (M+H) ⁺
30 	505	35 ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.10 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.67 – 7.54 (m, 2H), 7.45 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 2H), 6.46 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 4.40 – 4.28 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 2.65 – 2.47 (m, 1H), 2.23 – 2.11 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 0.98 – 0.78 (m, 2H), 0.66 – 0.51 (m, 2H).	405.2

5		506	^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.13 – 8.04 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.65 – 7.53 (m, 2H), 7.53 – 7.38 (m, 1H), 6.74 – 6.56 (m, 2H), 6.46 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.16 – 3.96 (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.71 – 1.58 (m, 1H), 0.97 – 0.84 (m, 2H), 0.67 – 0.54 (m, 2H).	405.2
10		507	^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.10 – 8.04 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.50 – 7.41 (m, 1H), 6.79 – 6.56 (m, 2H), 6.46 (m, 1H), 4.55 – 4.44 (m, 1H), 4.41 – 4.27 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.22 – 2.09 (m, 1H), 2.06 – 1.93 (m, 1H), 1.93 – 1.80 (m, 1H), 1.81 – 1.66 (m, 1H), 0.97 – 0.80 (m, 2H), 0.68 – 0.49 (m, 2H).	405.2
15				

Esquema 89



((1R,4S)-4-((terc-Butildifenil)oxi)ciclopent-2-en-1-il)carbamato de terc-butilo (508A)

A una solución fría (0 °C) de ((1R, 4S)-4-hidroxíciclopent-2-en-1-il)carbamato de terc-butilo (500 mg, 2.5 mmol, 1.0 eq) e imidazol (342 mg, 5.0 mmol, 2.0 eq) en DMF (10 ml) se le añadió gota a gota TBDPSCI (0.85 ml, 3 mmol, 1.3 eq). Después, la mezcla de reacción se agitó durante 16 h mientras se dejaba subir la temperatura hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre EA y agua. La capa orgánica separada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (CH₃CN:H₂O = 40 % - 90 %) para producir **508A** (869.2 mg) en forma de un aceite transparente: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.65 (dd, *J* = 6.8, 1.0 Hz, 4H), 7.53 – 7.41 (m, 6H), 7.10 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.67 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 14.6, 7.2 Hz, 1H), 3.20 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.53 (dt, *J* = 3.6, 1.8 Hz, 1H), 2.52 – 2.43 (m, 1H), 1.60 – 1.49 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.03 (s, 9H).

((1R,2R,4S,5S)-4-((terc-Butildifenil)oxi)biciclo[3.1.0]hexan-2-il)carbamato de terc-butilo (508B)

A una solución fría (-15 °C) de Et₂Zn (4.6 ml, 4.6 mmol, 3.0 eq) en DCM seco (5 ml) se le añadió gota a gota diyodometano (0.74 ml, 9.2 mmol, 6 eq) en DCM (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a -15 °C durante 10 minutos hasta que se formó un precipitado de color blanco. Después, se añadió a la mezcla de reacción **508A** (670mg, 1.5 mmol, 1.0 eq) gota a gota en DCM (5 ml). Se continuó agitando durante 22 h mientras se dejaba que la temperatura se calentara gradualmente hasta la temperatura ambiente. La reacción se interrumpió mediante la adición de NH₄Cl saturado y después se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica separada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (PE: EA = 10:1) para producir **508B** (280 mg) en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 – 7.59 (m, 4H), 7.47 – 7.30 (m, 6H), 4.66 – 4.50 (m, 1H), 4.39 (td, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 2.17 – 2.07 (m, 1H), 1.44 (d, *J* = 7.8 Hz, 9H), 1.34 – 1.24 (m, 2H), 1.05 (d, *J* = 5.7 Hz, 9H), 0.83 (dt, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 0.46 – 0.33 (m, 1H).

(1R, 2R, 4S, 5S)-4-((terc-butildifenilsil) oxi) biciclo [3.1.0] hexan-2-amina (508C)

A una solución de **508B** (230 mg) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se redisolvió en MeOH y el nivel de pH se aumentó a 8 mediante la adición de resinas de intercambio iónico. El filtrado se concentró a presión reducida para producir **508C** (189.2 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

N-((1R,2R,4S,5S)-4-((terc-butildifenilsil)oxi)biciclo[3.1.0]hexan-2-il)-5-(metiltio)pirimidin-2-amina (508D)

Métodos análogos a aquellos descritos en el **Método General 5** a partir del material de partida **504C** y 2-cloro-5-(metiltio)pirimidina proporcionaron **504D** en forma de un aceite de color pardo. **(1S,2S,4R,5R)-4-((5-(metiltio) pirimidin-2-il)amino)biciclo[3.1.0]hexan-2-ol (508E)**

A una solución de **508D** (50 mg) en THF (2 ml) se le añadió piridina HF (0.5 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y después se repartió entre EA y agua. La fase orgánica separada se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM: MeOH = 10:1) para producir **508E** (54.4 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro. ESI (M+H)⁺ = 238.3

2-((1S,2R,4R,5R)-4-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)biciclo[3.1.0]hexan-2-il)isoindolina-1,3-diona (508F)

A una solución de **508E** (50 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq), isoindolina-1,3-diona (37 mg, 0.25 mmol, 1.2 eq) y PPh₃ (600 mg, 2.3 mmol, 10.0 eq) en THF (10 ml) se le añadió gota a gota DEAD (398 mg, 2.3 mmol, 10.0 eq) a 0 °C en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h mientras se dejaba subir la temperatura hasta la temperatura ambiente gradualmente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (PE: EA = 1:1) dos veces para producir **508F** (214 mg, contaminado con impurezas) en forma de un aceite de color amarillo. ESI (M+H)⁺ = 367.4

(1R,2R,4R,5S)-N2-(5-(metiltio)pirimidin-2-il)biciclo[3.1.0]hexano-2,4-diamina (508G)

Una solución de **508F** (214 mg, 0.584 mmol) e hidrato de hidrazina (0.2 ml) en EtOH (5 ml) se agitó a 60 °C en atmósfera de N₂ durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 20:1) para producir **508G** (30 mg) en forma de un aceite de color amarillo: ESI (M+H)⁺ = 237.4

6'-(((1S,2R,4R,5R)-4-((5-(metiltio)pirimidin-2-il)amino)biciclo[3.1.0]hexan-2-il)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (508)

Métodos análogos a aquellos descritos en el **Método General 2** a partir del material de partida **508G** produjeron **508** en forma de un sólido de color amarillo: ESI (M+H)⁺ = 407.4. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.35 (s, 2H), 8.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.72 – 7.57 (m, 2H), 7.12 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.51 (td, J = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.22 – 2.10 (m, 1H), 1.93 (dt, J = 9.7, 4.3 Hz, 1H), 1.61 (dt, J = 9.9, 6.4 Hz, 2H), 0.76 (dt, J = 7.8, 3.9 Hz, 1H), 0.69 (dd, J = 14.0, 7.9 Hz, 1H).

C. Ensayos biológicos

La PCSK9 recombinante humana se expresó de la siguiente manera:
Secuencia de la proteína:

SEQ ID NO: 1

QEDEDGDYEELVLALRSEEDGLAEAPEHGTTATFHRCADPWRLPGTYVVVLKEETHLSQSE
RTARRLQAQAARRGYLTKILHVFHGLLPGLVKMSGDLLELALKLPHVDYIEEDSSVFAQSIPW
NLERITPPRYRADEYQPPDGGSLVEVYLLDTSIQSDHREIEGRVMVTDFFENVPEEDGTRFHRQ
ASKCDSHGTHLAGVVSGRDAGVAKGASMRSLRVLNCQGKGTVSGTLIGLEFIRKSQVLQVPVG
PLVVLLPLAGGYSRVLNAACQRLARAGVVLVTAAGNFRDDACLYSPASAPEVITVGATNAQDQ
5 PVTGTLGTNFGRCVDLFAPGEDIIIGASSDCSTCFVSQSGTSQAAAHVAGIAAMMLSAEPELT
LAELRQRLIHFSKDVINEAWFPEDQRVLTPLNVAALPPSTHGAGWQLFCRTVWSAHS GPTR
MATAVARCAPDEELLSCSSFSRSGKRRGERMEAQGGKLVCRAHNAFGGEGVYAIARCCLLP
QANCSVHTAPPAEASMGTRVHCHQQGHVLTGCSHWEVEDLGTHKPPVLRPRGQPNQCVG
HREASIHASCCHAPGLECKVKEHGIPAPQEQT VACEEGWTLTGCSALPGTSHVLGAYAVDN
TCVVRSDVSTTGSTSEGAVTAVAICCRSRHLAQASQELQSGSGGLNDIFEAQKIEWHENLYF
QGHHHHHH

10 Se usó el siguiente método de ensayo para identificar y evaluar los compuestos de Fórmula (I) que son eficaces para inhibir la función de la PCSK9.

Ejemplo: Ensayo de SPR de PCSK9

Se recogieron datos de resonancia de plasmón superficial en un sistema Biacore™ T200 o 3000 (GE Healthcare) a 25 °C. Se inmovilizó estreptavidina en un chip sensor CM5 (GE
15 Healthcare) o CMD500d (XanTec Bioanalytics) usando la química convencional de acoplamiento de aminas a 25 °C con HBS-N (HEPES 10 mM, NaCl 0.15 M, pH 7.4) como tampón de ejecución. Brevemente, la superficie de carboximetil dextrano se activó con una inyección de 12 min de una relación 1:1 de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDC) 0.4 M/N-hidroxi succinimida (NHS) 0.1 M a un caudal de 10 µl/min. Para la
20 captura de la estreptavidina, la proteína se diluyó a 0.2 mg/ml en acetato de sodio 10 mM (pH 4.5) y se capturó inyectando 100 µl en la superficie del chip activado. Los grupos activados residuales se bloquearon con una inyección de 7 min de etanolamina 1 M (pH 8.5). La proteína PCSK9 marcada con avi se capturó en la superficie de la estreptavidina mediante la inyección de 150 µl de proteína diluida a 16 µg/ml en HBS-N, tween-20 al 0.05 %, CaCl₂ 0.1 mM. Las
25 densidades superficiales típicas obtenidas fueron de 8000-10000 UR. Los datos de unión por SPR se obtuvieron usando una serie de diluciones apropiada de cada compuesto a un caudal de 30 µl/ min, con un tiempo de captura de 100 s y tiempos de disociación de 300 s. El tampón de ejecución para los estudios de unión de compuestos fue HBS-N, tween-20 al 0.05 %, CaCl₂ 0.1 mM, DMSO al 4 %. Los datos se corrigieron para tener en cuenta los efectos del volumen
30 excluyendo el DMSO. Todos los datos se referenciaron doblemente para las inyecciones de blanco y la superficie de referencia usando procedimientos de procesamiento convencionales y el procesamiento de datos y el ajuste cinético se realizaron usando el software Scrubber, versión 2.0c (BioLogic Software). Los datos se ajustaron usando un modelo de unión 1:1 simple para determinar los valores k_a , k_d y K_D .

35

La capacidad de los compuestos de Fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para unirse e inhibir la PCSK9 se estableció con los compuestos representativos de Fórmula (I) que se enumeran en la tabla a continuación:

5	Afinidad por PCSK9 (nM)	Categoría
	$K_D = 2,000-20,000$ nM	+
	$K_D = 200 - 2,000$ nM	++
	$K_D < 200$ nM	+++

10	Ejemplo N.º	K_D
	1	+++
	2	++
	3	++
	4	+++
	5	+++
15	6	++
	7	+++
	8	++
	9	++
	10	+++
	11	+++
20	12	+++
	13	+++
	14	++
	15	+++
	16	+++
	17	+++
25	18	+++
	19	+++
	20	+++
	21	+++
	22	+++
	23	+++
30	24	+++
	25	++
	26	+++
	27	+++
	28	+++
	29	++
35	30	++
	31	+++
	32	+++
	33	+++
	34	+++
	35	+++
	36	+++

	Ejemplo N.º	K_D
5	37	++
	38	+++
	39	+++
	40	+++
	41	+++
10	42	++
	43	+++
	44	+++
	45	+++
	46	+++
	47	+++
	48	+++
	49	+++
	50	+++
	87	+++
15	88	+++
	89	+++
	90	+++
	91	+++
	92	+++
	93	+++
	94	+++
	95	+++
	96	+++
	97	++
20	98	++
	99	++
	100	++
	102	++
	103	+
25	104	+
	105	+++
	106	++
	107	++
	164	+
30	165	++
	166	++
	167	+
	168	++
	169	+
	170	++
	171	+
	172	+
	173	+
	174	+
35	175	+++
	176	+++

	Ejemplo N.º	K_D
	177	+
	178	+
	179	+
5	180	+++
	181	+++
	182	+++
	183	+++
	184	+++
	185	++
	186	++
	187	++
10	188	+++
	189	++
	190	+
	203	+++
	204	++
	205	++
15	206	+++
	207	+++
	208	++
	209	++
	210	++
	211	++
20	212	+++
	213	+
	214	+
	215	++
	216	++
	217	+++
	218	+
	219	++
25	220	+
	221	++
	222	++
	223	+++
	224	+++
	225	++
30	226	++
	227	++
	228	++
	229	++
	230	+++
	231	++
	232	++
35	233	++
	240	+++
	241	+++

	Ejemplo N.º	K_D
	242	++
	243	+++
	244	++
	245	+++
5	246	+++
	247	+++
	248	+++
	249	++
	250	+++
	301	++
	302	+++
10	303	+
	304	++
	305	++
	306	++
	307	++
	308	++
15	309	++
	310	+++
	311	+++
	312	+++
	313	+++
	314	+++
	315	+++
20	316	++
	317	++
	318	+++
	319	+
	320	+++
	321	+++
	322	+++
25	323	+++
	324	+++
	325	+++
	326	+++
	327	+++
	328	+++
	329	+++
30	330	+++
	331	+++
	332	+++
	333	+++
	334	+++
	335	+++
35	336	+++
	337	+++
	338	+++

	Ejemplo N.º	K_D
	339	+++
	340	+++
	341	+++
	342	+++
5	343	+++
	344	++
	345	+++
	346	+++
	347	+++
	348	+++
10	349	+++
	350	+++
	351	+++
	352	+++
	353	+++
	354	+++
	355	+++
15	356	+++
	357	+++
	358	+++
	359	+++
	360	+++
	361	+++
	362	+++
20	363	+++
	364	+++
	365	+++
	366	+++
	367	+++
	368	+++
	369	+
25	370	+++
	371	+++
	372	+
	373	+++
	375	+++
	400	+++
30	401	+++
	402	+++
	403	+++
	424	+++
	425	+++
	426	+++
	427	+++
35	428	+++
	429	+++
	430	+++

	Ejemplo N.º	K_D
	440	+++
	441	+++
	442	+++
	443	+++
5	444	+++
	445	+++
	446	+++
	447	+++
	448	+++
	449	+++
10	450	+++
	451	+++
	452	+++
	453	+++
	454	+++
	455	+++
	456	+++
15	457	+++
	458	+++
	458A	+++
	458B	+++
	459	+++
	460	+++
	463	+++
20	464	+++
	465	+++
	466	+++
	467	+++
	468	+++
	469	+++
	470	+++
25	471	+++
	472	+++
	473	+++
	474	+++
	475	+++
	476	+++
30	477	+++
	478	+++
	479	+++
	480	+++
	481	+++
	482	+++
	483	+++
35	484	+++
	487	+++
	488	+++

	Ejemplo N.º	K _D
	489	+++
	490	+++
	491	+++
	492	+++
5	493	+++
	494	+++
	495	+++
	497	+++
	498	+++
	499	+++
	499A	+++
10	500	+++
	501	+++
	502	+++
	503	+++
	505	+++
	506	+++
15	507	+++
	508	+++

Ejemplo: Ensayo celular *in vitro* para medir los efectos de los compuestos sobre los niveles de PCSK9 secretada, los niveles de LDLR celular y la viabilidad celular.

El cribado de compuestos se realizó en placas de cultivo tisular de 96 pocillos con 25,000 células HepG2 cultivadas en placa en 200 µl de medio de ensayo (DMEM - Gibco 31966-021 con FBS empobrecido en lipoproteínas al 10 % -Sigma S5394). Las placas de células se incubaron durante la noche (20-24 h) y después se retiró el medio de ensayo, se lavaron las células con 200 µl de DMMS y se añadieron a cada pocillo 200 µl de compuesto o vehículo (DMSO al 0.3 %) en medio de ensayo. Después de 48 horas de incubación con el compuesto se realizaron los siguientes análisis.

Para la medición de los niveles de PCSK9 secretada se recogieron muestras de 100 µl del medio de ensayo de cultivo celular y se almacenaron a -80 °C antes del análisis usando un kit de detección de PCSK9 (humana) AlphaLISA (Perkin Elmer AL270F). Las muestras (5 µl) de medio de ensayo de cultivo celular se transfirieron a optiPlate de color blanco de 384 pocillos (Perkin Elmer -6007290). También se incluyeron muestras de 5 µl de medio de ensayo solo para determinar el fondo del ensayo y muestras de medio de ensayo adicionadas con una concentración conocida de la PCSK9 humana recombinante (curva patrón). A cada muestra de 5 µl se le añadieron 20 µl de una solución de perlasceptoras AlphaLISA AntiPCSK9 (concentración final de 10 µg/ml) y anticuerpo biotinilado Anti-PCSK9 (concentración final de 1 nM) diluidos en tampón de inmunoensayo AlphaLISA (todo proporcionado en el kit de detección AlphaLISA) y las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 1 hora.

Después de la incubación, se añadieron a cada muestra 25 µl de una solución de perlas donadoras de estreptavidina (concentración final de 40 µg/ml) diluida en tampón de inmunoensayo AlphaLISA, y las muestras se incubaron durante 1 hora adicional a temperatura ambiente y protegidas de la luz. En presencia de la PCSK9 (analito), las perlas donadoras y

5 aceptoras se aproximan estrechamente. Después, la emisión de luz a 615 nm se mide en un lector de placas Enspire Alpha después de la excitación. El porcentaje de inhibición se calculó usando la siguiente fórmula después de que se determinara la concentración de la PCSK9 usando los valores de la curva patrón: $(1 - (\text{valor del pocillo de ensayo} - \text{valor medio del fondo}) / (\text{valor medio del vehículo} - \text{valor medio del fondo})) * 100$

10 El análisis de viabilidad celular se realizó en las mismas placas de células que el análisis de la PCSK9, después de que se había recogido la muestra de medio celular. El ensayo se basa en la reducción del compuesto de tetrazolio MTS por las células viables para generar un producto de formazán coloreado que es soluble en el medio de cultivo celular. A cada pocillo de células, que contenía 100 µl de medio de cultivo restante, se le añadieron 20 µl de reactivo MTS

15 (Promega G543). También se incluyeron pocillos que contenían 100 µl de medio de ensayo más reactivo MTS sin células para determinar las mediciones de fondo. Las placas se incubaron a 37 °C durante 1 hora y se midió la densidad óptica (DO) a una longitud de onda de 490 nm. Los valores de DO se convirtieron en valores de % de cambio de viabilidad usando la siguiente fórmula: $-(1 - (\text{valor del pocillo de ensayo} - \text{valor medio del fondo}) / (\text{valor medio del vehículo} - \text{valor medio del fondo})) * 100$

20

Los niveles de LDLR celular se determinaron usando el inmunoensayo de LDL R humano (R&D systems DLDLR0) y todos los reactivos proporcionados en el inmunoensayo a menos que se indique. Las células HepG2 se trataron como se ha descrito anteriormente y, después de la incubación de 48 h con el compuesto, se retiró el medio, se lavaron las células

25 con solución salina tamponada con fosfato y se lisaron las células en 50 µl de tampón de lisis (Tris-HCl 25 mM pH 7.4, NaCl 150 mM, EDTA 1 mM, NP-40 1 % y glicerol 5 %) con inhibidores de proteasa (cóctel de inhibidores Halt - Pierce 78430). Los lisados se aclararon mediante centrifugación y las muestras se almacenaron a -80 °C antes del análisis en el inmunoensayo. Además de las muestras se incluyó una curva patrón de una concentración conocida de LDLR recombinante diluida en diluyente calibrador y sin LDLR para determinar el fondo del ensayo.

30 Las muestras (30 µl) se incubaron en tiras de pocillos de microplacas (recubiertas previamente con anticuerpos de captura) con 50 µl de diluyente de ensayo durante 2 h a temperatura ambiente. Después, las tiras de pocillos de microplacas se lavaron cuatro veces con tampón de lavado y se añadieron 200 µl de conjugado de LDLR humano. Después de 2 horas adicionales

35 de incubación a temperatura ambiente, las placas se lavaron como anteriormente y se añadieron 200 µl de solución de sustrato. Después de 20 minutos se aplicaron 50 µl de solución de parada

y se midió la densidad óptica de cada pocillo a 450 nm y se aplicó una corrección de longitud de onda de 540 nm. El porcentaje de aumento se calculó usando la siguiente fórmula después de que se determinara la concentración del LDLR usando los valores de la curva patrón: (valor del pocillo de ensayo -valor medio del fondo)/(valor medio del vehículo - valor medio del fondo)*100

Como control positivo, se sintetizó un inhibidor de la traducción de la PCSK9, R-4-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)-*N*-(3-cloropiridin-2-il)-*N*-(piperidin-3-il)benzamida (**SI-1**), de acuerdo con el documento WO 2014170786.

Usando los ensayos anteriores, se estableció la capacidad de los compuestos de Fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para inhibir la función de la PCSK9 con los compuestos representativos de Fórmula (I) enumerados en la tabla a continuación:

Ejemplo N.º	Concentración de inhibidor (µM)	Inhibición de la secreción de la PCSK9 (%)	Aumento del LDLR (%)	Cambio en la viabilidad celular (%)
10	75	56	32	1
17	75	40	58	-6
88	75	61	90	-9
89	75	57	136	-14
91	75	52	76	-2
175	75	72	109	-8
SI-1	18.8	95	47	7

Incorporación como referencia

Todas las publicaciones y patentes mencionadas en el presente documento se incorporan por la presente como referencia en su totalidad como si se indicara específica e individualmente que se incorpora cada publicación o patente individual como referencia. En

caso de conflicto, prevalecerá la presente solicitud, incluyendo cualesquier definiciones de la misma.

Equivalentes

Aunque se han analizado realizaciones específicas de la invención en cuestión, la memoria descriptiva anterior es ilustrativa y no restrictiva. Muchas variaciones de la invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica tras la revisión de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones a continuación. El alcance completo de la invención debe determinarse por referencia a las reivindicaciones, junto con su alcance completo de equivalentes, y la memoria descriptiva, junto con dichas variaciones.

10

15

20

25

30

35