

DERIVADOS HETEROCÍCLICOS CONDENSADOS

CAMPO

- 5 La solicitud se refiere a compuestos derivados heterocíclicos condensados, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, procesos químicos para preparar estos compuestos y su uso en el tratamiento de enfermedades asociadas a la infección por VHB.

SOLICITUDES RELACIONADAS

- 10 La presente solicitud reivindica prioridad con respecto a la Solicitud Europea N.º 19176933.0 presentada el 28 de mayo de 2019, la patente PCT/CN2020/085720 presentada el 20 de abril de 2020 y la Solicitud Provisional de EE. UU. N.º 62/853,533 presentada el 28 de mayo de 2019, cuyo contenido se incorpora por la presente en su totalidad.

ANTECEDENTES

- 15 La infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) es un problema sanitario global significativo que afecta a más de un 5 % de la población mundial (más de 350 millones de personas en todo el mundo y 1.25 millones de individuos en EE. UU.).

- 20 A pesar de la disponibilidad de una vacuna profiláctica contra el VHB, la carga de la infección crónica por VHB continúa siendo un problema médico mundial no resuelto significativo debido a las opciones de tratamiento subóptimas y a las tasas sostenidas de nuevas infecciones en la mayoría de países en vías de desarrollo. Los tratamientos actuales no proporcionan una cura y se limitan únicamente a dos clases de agentes (interferón alfa y análogos de nucleósidos/inhibidores de la polimerasa vírica); la resistencia a fármacos, la baja eficacia y los problemas de tolerabilidad limitan su repercusión. Las bajas tasas de curación del VHB se atribuyen, al menos en parte, al hecho de que es difícil lograr la supresión completa de la producción del virus con un solo agente antivírico. Sin embargo, la supresión persistente del ADN de VHB frena el avance de la hepatopatía y ayuda a prevenir el carcinoma hepatocelular. Los objetivos de las terapias actuales para los pacientes infectados con VHB se centran en reducir el ADN de VHB en suero hasta niveles bajos o indetectables y, en última instancia, en reducir o prevenir el desarrollo de cirrosis y carcinoma hepatocelular.

- 30 La proteína de la cápside del VHB desempeña funciones esenciales durante el ciclo vital vírico. Las proteínas de la cápside/núcleo del VHB forman partículas víricas metaestables o envueltas proteicas que protegen al genoma vírico durante el pase intracelular y también desempeñan un papel crucial en los procesos de replicación vírica, incluidas la encapsidación del genoma, la replicación del genoma y la morfogénesis y salida del virión. Las estructuras de la cápside también responden a señales ambientales
- 35

para permitir el desenvolvimiento tras la entrada vírica. De manera consistente, se ha observado que la temporización adecuada del ensamblaje y desensamblaje de la cápside, la estabilidad adecuada de la cápside y la función de la proteína de núcleo son críticos para la infectividad vírica.

La función crucial de las proteínas de la cápside del VHB impone estrictas limitaciones evolutivas en la secuencia de la proteína de la cápside vírica, lo que conduce a la baja variabilidad de secuencia observada y a una alta conservación. De manera constante, las mutaciones en la cápside del VHB que interrumpen su ensamblaje son letales y las mutaciones que perturban la estabilidad de la cápside atenúan gravemente la replicación vírica. Las altas limitaciones funcionales de la proteína de la cápside/núcleo del VHB multifuncional son coherentes con una alta conservación de la secuencia, ya que muchas mutaciones son perjudiciales para su funcionamiento. De hecho, las secuencias de proteínas del núcleo/cápside son > 90 % idénticas en todos los genotipos del VHB y muestran solo un pequeño número de residuos polimórficos. Por lo tanto, la selección de resistencia a compuestos que se unen a la proteína del núcleo/cápside del VHB puede ser difícil de seleccionar sin que ello afecte en gran medida a la capacidad de replicación del virus.

Los informes que describen compuestos que se unen a las cápsides víricas e inhiben la replicación del VIH, el rinovirus y el VHB proporcionan una fuerte prueba farmacológica del concepto de las proteínas de la cápside vírica como dianas de fármacos antivíricos.

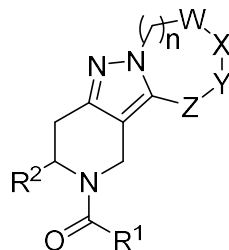
En la técnica se necesitan agentes terapéuticos que puedan aumentar la supresión de la producción del virus y que puedan tratar, mitigar y/o prevenir la infección por VHB. La administración de tales agentes terapéuticos a un paciente infectado por VHB, ya sea como monoterapia o en combinación con otros tratamientos contra el VHB o tratamientos auxiliares, dará lugar a una reducción significativa de la carga de virus, un mejor pronóstico, una disminución del avance de la enfermedad y mejores tasas de seroconversión.

En vista de la importancia clínica del VHB, la identificación de compuestos que pueden aumentar la supresión de la producción de virus y que pueden tratar, mejorar y/o prevenir la infección por VHB representa una vía atractiva en el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos. En el presente documento se proporcionan compuestos de este tipo.

SUMARIO

La presente divulgación se refiere a las realizaciones generales y preferidas definidas, respectivamente, por las reivindicaciones independientes y dependientes adjuntas aquí, que se incorporan como referencia en el presente documento. La presente invención se refiere a compuestos capaces de modular el ensamblaje de la cápside. Los compuestos de la presente invención pueden proporcionar un equilibrio

beneficioso de propiedades con respecto a compuestos de la técnica anterior, por ejemplo, pueden presentar un perfil diferente, pueden presentar una solubilidad mejorada, etc. Por lo tanto, en particular, la presente divulgación se refiere a un compuesto de Fórmula (I):



(I)

o un estereoisómero o tautómero del mismo,

en donde

R¹ es un anillo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, más particularmente un anillo monocíclico o bicíclico de 5 a 9 miembros, en donde el anillo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, más particularmente el anillo monocíclico o bicíclico de 5 a 9 miembros:

- contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos, seleccionándose los heteroátomos cada uno independientemente de N, O y S; y/o

- está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno, halógenos, CN, CF₃, CF₂H, CFH₂, CF₂CH₃, alquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, OCF₃, OCF₂H y cicloalquilo C₃₋₄;

más particularmente R¹ es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en Cl, F, CN, CH₃, CF₃ y CF₂H;

R² se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄sustituido con uno o más F;

n es un número entero de 0 o 1;

W es CHR³ o C=CH₂;

R³ se selecciona del grupo que consiste en H, F, OH, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con OH o F, CONH-alquilo C₁₋₄, CONH-cicloalquilo C₃₋₆, NHSO₂-alquilo C₁₋₄ y NHSO₂-cicloalquilo C₃₋₆;

X se selecciona del grupo que consiste en CH₂ y O;

Y es NR⁵;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en

H,

5 alquilo C₁₋₄,

alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más F,

10 alquilo C₁₋₄ sustituido con un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, en donde el anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros contiene opcionalmente uno, dos, tres o cuatro heteroátomos, seleccionándose los heteroátomos independientemente de N, O y S, y

15 en donde dicho anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógenos, CN, CF₃, CF₂H, CFH₂, CF₂CH₃, CH₂CF₃, alquilo C₁₋₄, OH, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, OCF₂H, SO₂N(CH₃)₂ y cicloalquilo C₃₋₄; y

Z se selecciona del grupo que consiste en C(=O) y C(=S),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Las realizaciones adicionales incluyen sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I), profármacos farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I), metabolitos farmacéuticamente activos de compuestos de Fórmula (I) y enantiómeros y diastereómeros de los compuestos de Fórmula (I), así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

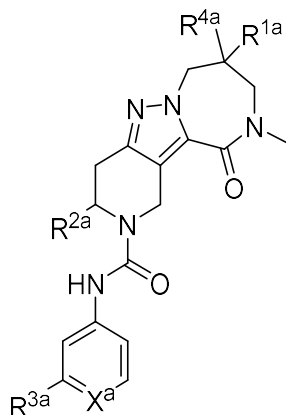
25 En las realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) son compuestos seleccionados de las especies descritas o ejemplificadas en la descripción que se detalla a continuación.

30 La presente divulgación también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de Fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I), profármacos farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I) y metabolitos farmacéuticamente activos de Fórmula (I). Las composiciones farmacéuticas pueden comprender además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables o uno o más de otros agentes o terapéuticos.

35 La presente divulgación también se refiere a métodos de uso o usos de compuestos de Fórmula (I). En las realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) se usan para tratar o mejorar la infección vírica por hepatitis B (VHB), aumentar la supresión de la producción de VHB, interferir con el ensamblaje de la cápside del VHB u otros pasos de la replicación vírica del VHB o productos del mismo. Los métodos comprenden administrar a un sujeto que necesita tal método una cantidad eficaz de al menos un

compuesto de Fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I),
 profármacos farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I) y metabolitos
 farmacéuticamente activos de compuestos de Fórmula (I). Las realizaciones adicionales de métodos de
 tratamiento se exponen en la descripción detallada.

La presente divulgación también se refiere a compuestos de Fórmula (Ia):



(Ia)

y sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, variantes isotópicas, N-óxidos o solvatos de
 compuestos de Fórmula (Ia);

en donde

R^{1a} es arilo C₆₋₁₀ o un heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde R^{1a} está opcionalmente sustituido con un
 sustituyente seleccionado de: metilo o flúor;

R^{2a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

R^{3a} se selecciona del grupo que consiste en: Cl, CN y haloalquilo C₁₋₄;

R^{4a} se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, hidroxilo, flúor y metilo; y

X^a es CF o N.

Las realizaciones adicionales incluyen sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula
 (Ia), profármacos farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (Ia), metabolitos
 farmacéuticamente activos de compuestos de Fórmula (Ia) y enantiómeros y diastereómeros de los
 compuestos de Fórmula (Ia), así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En las realizaciones, los compuestos de Fórmula (Ia) son compuestos seleccionados de las especies
 descritas o ejemplificadas en la descripción que se detalla a continuación.

La presente divulgación también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de Fórmula (Ia), sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (Ia), profármacos farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (Ia) y metabolitos farmacéuticamente activos de Fórmula (Ia). Las composiciones farmacéuticas pueden comprender además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables o uno o más de otros agentes o terapéuticos.

La presente divulgación también se refiere a métodos de uso o usos de compuestos de Fórmula (Ia). En las realizaciones, los compuestos de Fórmula (Ia) se usan para tratar o mejorar la infección vírica por la hepatitis B (VHB), aumentar la supresión de la producción de VHB, interferir con el ensamblaje de la cápside del VHB u otras etapas de replicación vírica del VHB o productos del mismo. Los métodos comprenden administrar a un sujeto que necesita tal método una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (Ia), sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (Ia), profármacos farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (Ia) y metabolitos farmacéuticamente activos de compuestos de Fórmula (Ia). Las realizaciones adicionales de métodos de tratamiento se exponen en la descripción detallada.

Un objeto de la presente divulgación es superar o mejorar al menos una de las desventajas de las metodologías convencionales y/o técnica anterior, o proporcionar una alternativa útil a las mismas. A partir de la siguiente descripción detallada y mediante la puesta en práctica de la materia objeto dada a conocer serán evidentes realizaciones, características y ventajas adicionales de la presente divulgación.

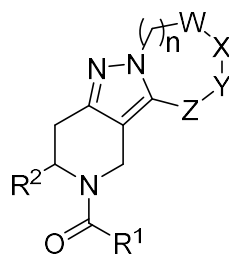
DESCRIPCIÓN DETALLADA

A partir de la siguiente descripción detallada de tal divulgación y a través de su puesta en práctica serán evidentes realizaciones, características y ventajas adicionales de la materia en cuestión de la presente divulgación. Por motivo de brevedad, las publicaciones, incluyendo patentes, citadas en esta memoria descriptiva se incorporan en el presente documento como referencia.

En el presente documento se proporcionan compuestos de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, profármacos farmacéuticamente aceptables y metabolitos farmacéuticamente activos de los compuestos dados a conocer.

En una realización, en el presente documento se proporcionan compuestos de Fórmula (I),

5



(I)

10 o un estereoisómero o tautómero de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,
en donde

R^1 es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes, en particular de uno a tres, seleccionados cada uno
independientemente del grupo que consiste en halógenos, CN, CF_3 , CF_2H , CFH_2 , CF_2CH_3 , alquilo C_{1-4} , O-
15 alquilo C_{1-6} , OCF_3 , OCF_2H y cicloalquilo C_{3-4} ; o un anillo bicíclico de 9 miembros que contienen 1 o 2
átomos de N y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, en particular de uno a tres
sustituyentes, seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógenos, CN,
 CF_3 , CF_2H , CFH_2 , CF_2CH_3 , alquilo C_{1-6} , O-alquilo C_{1-6} , OCF_3 , OCF_2H y cicloalquilo C_{3-4} ;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más F;

20 n es un número entero de 0 o 1;

W es CHR^3 o $C=CH_2$;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, F, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con OH o F, CONH-
25 alquilo C_{1-4} , CONH-cicloalquilo C_{3-6} , $NHSO_2$ -alquilo C_{1-4} y $NHSO_2$ -cicloalquilo C_{3-6} ;

X se selecciona del grupo que consiste en CH_2 y O;

Y es NR^5 ;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en

30 H,

alquilo C_{1-4} ,

alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más F,

35 alquilo C_{1-4} sustituido con un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, en donde el
anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros contiene opcionalmente uno, dos, tres o
cuatro heteroátomos, seleccionándose los heteroátomos independientemente de N, O y S, y

en donde dicho anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógenos, CN, CF₃, CF₂H, CFH₂, CF₂CH₃, CH₂CF₃, alquilo C₁₋₄, OH, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, OCF₂H, SO₂N(CH₃)₂ y cicloalquilo C₃₋₄; y

Z se selecciona del grupo que consiste en C(=O) y C(=S).

En una realización adicional, la invención proporciona compuestos de Fórmula (I) y los estereoisómeros o tautómeros de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, como se describe en el presente documento, en donde

R¹ es un anillo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, más particularmente un anillo monocíclico o bicíclico de 5 a 9 miembros, en donde el anillo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, más particularmente el anillo monocíclico o bicíclico de 5 a 9 miembros:

- contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos, seleccionándose los heteroátomos independientemente de N, O y S; y/o

- está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, halógenos, CN, CF₃, CF₂H, CFH₂, CF₂CH₃, alquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, OCF₃, OCF₂H y cicloalquilo C₃₋₄;

más particularmente R¹ es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en Cl, F, CN, CH₃, CF₃ y CF₂H;

R² se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄sustituido con uno o más F;

n es un número entero de 0 o 1;

W es CHR³ o C=CH₂;

R³ se selecciona del grupo que consiste en H, F, OH, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con OH o F, CONH-alquilo C₁₋₄, CONH-cicloalquilo C₃₋₆, NHSO₂-alquilo C₁₋₄ y NHSO₂-cicloalquilo C₃₋₆;

X se selecciona del grupo que consiste en CH₂ y O;

Y es NR⁵;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en

H,

alquilo C₁₋₄,

alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más F,

alquilo C₁₋₄ sustituido con un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, en donde el anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros contiene opcionalmente uno, dos o tres heteroátomos, seleccionándose los heteroátomos independientemente de N, O y S, y

en donde dicho anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógenos, CN, CF₃, CF₂H, CFH₂, CF₂CH₃, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, OCF₂H y cicloalquilo C₃₋₄; y

Z se selecciona del grupo que consiste en C(=O) y C(=S).

En una realización adicional, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde

R¹ es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en Cl, F, CN, CH₃, CF₃ y CF₂H;

R² se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄sustituido con uno o más F;

n es un número entero de 0 o 1;

W es CHR³ o C=CH₂;

R³ se selecciona del grupo que consiste en H, F, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con OH o F, CONH-alquilo C₁₋₄ y CONH-cicloalquilo C₃₋₆, NHSO₂-alquilo C₁₋₄; NHSO₂-cicloalquilo C₃₋₆

X se selecciona del grupo que consiste en CH₂ y O;

Y es NR⁵;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en

H,

alquilo C₁₋₄,

alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más F,

alquilo C₁₋₄ sustituido con un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, en donde el anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros contiene opcionalmente uno, dos o tres heteroátomos, seleccionándose los heteroátomos independientemente de N, O y S, y

en donde dicho anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógenos, CN, CF₃, CF₂H, CFH₂, CF₂CH₃, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, OCF₂H y cicloalquilo C₃₋₄; y

Z se selecciona del grupo que consiste en C(=O) y C(=S).

En una realización adicional, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde

R¹ es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes, en particular de uno a tres sustituyentes, seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, en particular Cl o F, CN, alquilo C₁₋₆, en particular CH₃, CH₂F, CHF₂ y CF₃H;

R² se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄sustituido con uno o más F;

n es 0;

W es CHR³;

R³ se selecciona del grupo que consiste en H, F, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con OH o F y NHSO₂-alquilo C₁₋₄;

X se selecciona del grupo que consiste en CH₂ y O;

Y es NR⁵;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en

alquilo C₁₋₄, en particular alquilo C₁₋₂, sustituido con un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, en donde el anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros contiene opcionalmente uno, dos o tres heteroátomos, seleccionándose los heteroátomos independientemente de N, O y S, y seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, indolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo y quinolinilo;

en donde dicho anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, en particular de uno a tres sustituyentes, seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógenos, CN, CF₃, CF₂H, CFH₂, CF₂CH₃, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, OCF₂H y cicloalquilo C₃₋₄; y

Z se selecciona del grupo que consiste en C(=O) y C(=S).

En una realización adicional, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5 en donde

R^1 es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes, en particular de uno a tres sustituyentes, seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, en particular Cl o F, CN, alquilo C_{1-6} , en particular CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 y CF_2CH_3 ;

10 R^2 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más F;
n es 0;

W es CHR^3 ;

15 R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, F, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con OH o F y $NHSO_2$ -alquilo C_{1-4} ;

X se selecciona del grupo que consiste en CH_2 y O;

Y es NR^5 ;

20 R^5 se selecciona del grupo que consiste en

alquilo C_{1-4} , en particular alquilo C_{1-2} , sustituido con un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, en donde el anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros contiene opcionalmente uno, dos o tres heteroátomos, seleccionándose los heteroátomos independientemente de N, O y S, y seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, 25 pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, indolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo y quinolinilo;

en donde dicho anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, en particular de uno a tres sustituyentes, seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógenos, CN, CF_3 , CF_2H , CFH_2 , CF_2CH_3 , alquilo C_{1-4} , O- 30 alquilo C_{1-4} , OCF_3 , OCF_2H y cicloalquilo C_{3-4} ; y

Z se selecciona del grupo que consiste en $C(=O)$ y $C(=S)$.

En una realización adicional más, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

35 en donde

R¹ es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes, en particular de uno a tres sustituyentes, seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, en particular Cl o F, CN, alquilo C₁₋₆, en particular CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃ y CF₂CH₃;

R² es H o metilo, en particular metilo;

n es 0;

W es CHR³;

R³ es H;

X es CH₂;

Y es NR⁵;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en

alquilo C₁₋₄, en particular alquilo C₁₋₂, sustituido con un anillo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros, que contiene opcionalmente uno, dos o tres heteroátomos, seleccionados cada uno independientemente de N, O y S, y seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo y oxadiazolilo;

en donde dicho anillo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, en particular de uno a tres sustituyentes, seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógenos, CN, CF₃, CF₂H, CFH₂, CF₂CH₃, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, OCF₂H y cicloalquilo C₃₋₄; y

Z es C(=O).

En las realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto en donde R¹ es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes, en particular de uno a tres sustituyentes, seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en sustituyentes fluoro, cloro y ciano, más particularmente en donde R¹ es diclorofenilo, 3-ciano-4-clorofenilo; o 3-ciano-4-fluorofenilo.

En las realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto en donde R¹ es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes cloro, más particularmente en donde R¹ es diclorofenilo.

En las realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto en donde R² es H o metilo.

En las realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto en donde Z es C=O.

En las realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto en donde X es CH₂.

En las realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto en donde W es CH₂ o CHF.

En las realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto en donde R⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ sustituido con un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, en donde el anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros contiene opcionalmente uno, dos o tres heteroátomos, seleccionándose los heteroátomos independientemente de N, O y S, y en donde dicho anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógenos, CN, CF₃, CF₂H, CFH₂, CF₂CH₃, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, OCF₂H y cicloalquilo C₃₋₄.

En las realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto en donde R⁵ es alquilo C₁₋₄ sustituido con un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, en donde el anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros contiene opcionalmente uno, dos o tres heteroátomos, siendo los heteroátomos N, y en donde dicho anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógenos, CN, CF₃, CF₂H, CFH₂, CF₂CH₃, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, OCF₂H y cicloalquilo C₃₋₄.

En las realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto en donde R⁵ es alquilo C₁₋₄ sustituido con un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, en donde el anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirazolilo o indolilo, y en donde el anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógenos, CN, CF₃, CF₂H, CFH₂, CF₂CH₃, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, OCF₂H y cicloalquilo C₃₋₄.

En las realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto en donde R⁵ es alquilo C₁₋₄ sustituido con un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, en donde el anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirazolilo o indolilo, y en donde el anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógenos, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃ y OCF₂H.

En las realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto como se describe en el presente documento en donde Y es NR⁵; en donde

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en

alquilo C₁₋₄, en particular alquilo C₁₋₂, sustituido con un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, en donde el anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros contiene opcionalmente uno, dos, tres o cuatro heteroátomos, seleccionándose los heteroátomos cada uno

independientemente de N, O y S, y seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, indolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, quinolinilo y [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidinilo;

5

en donde dicho anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, en particular de uno a tres sustituyentes, seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógenos, CN, CF₃, CF₂H, CFH₂, CF₂CH₃, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, OCF₂H y cicloalquilo C₃₋₄.

10

En las realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto como se describe en el presente documento en donde Y es NR⁵; en donde

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en

15

alquilo C₁₋₄, en particular alquilo C₁₋₂, sustituido con un anillo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros, que contiene opcionalmente uno, dos, tres o cuatro heteroátomos, seleccionados cada uno independientemente de N, O y S, y seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo y tetrazolilo;

20

en donde dicho anillo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, en particular de uno a tres sustituyentes, seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógenos, CN, CF₃, CF₂H, CFH₂, CF₂CH₃, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, OCF₂H y cicloalquilo C₃₋₄.

25

En las realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto como se describe en el presente documento en donde Y es NR⁵; en donde

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en

30

alquilo C₁₋₄, en particular alquilo C₁₋₂, sustituido con un anillo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros, que contiene opcionalmente uno, dos o tres heteroátomos, seleccionados cada uno independientemente de N, O y S, y seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo y oxadiazolilo;

35

en donde dicho anillo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, en particular de uno a tres sustituyentes, seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógenos, CN, CF₃, CF₂H, CFH₂, CF₂CH₃, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, OCF₂H y cicloalquilo C₃₋₄.

En las realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto como se describe en el presente documento en donde Y es NR⁵; en donde

5 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en

alquilo C₁₋₄, en particular alquilo C₁₋₂, sustituido con un anillo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros, que contiene opcionalmente uno, dos o tres átomos de N;

10 en donde dicho anillo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, en particular de uno a tres sustituyentes, seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógenos, CN, CF₃, CF₂H, CFH₂, CF₂CH₃, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, OCF₂H y cicloalquilo C₃₋₄.

En las realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto como se describe en el presente documento en donde Y es NR⁵; en donde

15 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en

alquilo C₁₋₄, en particular alquilo C₁₋₂, sustituido con un anillo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros, que contiene opcionalmente uno, dos o tres átomos de N, seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirazolilo, imidazolilo y triazolilo;

20 en donde dicho anillo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, en particular de uno a tres sustituyentes, seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógenos, CN, CF₃, CF₂H, CFH₂, CF₂CH₃, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, OCF₂H y cicloalquilo C₃₋₄.

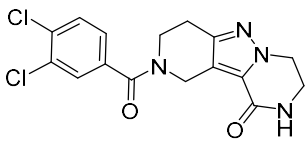
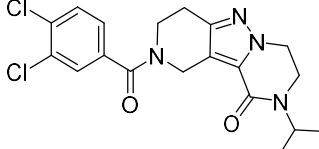
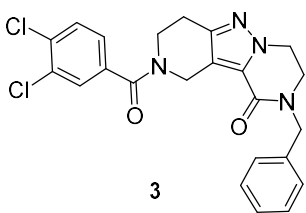
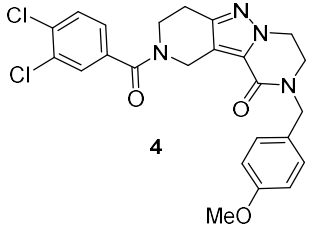
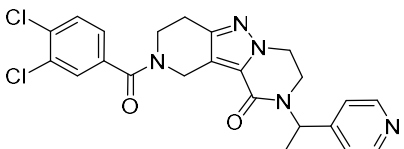
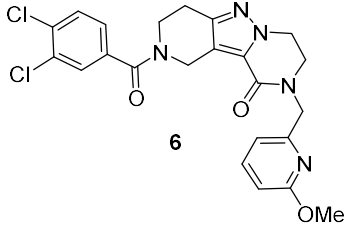
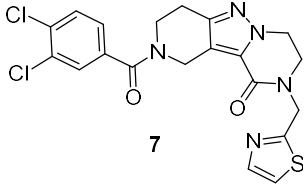
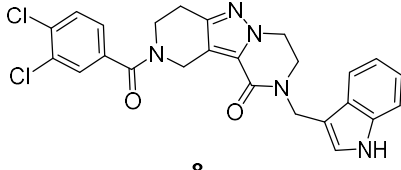
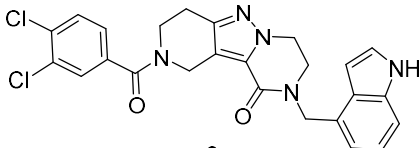
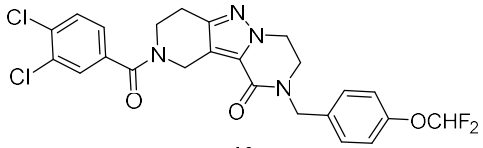
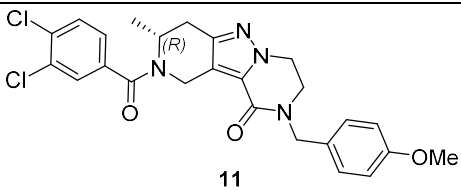
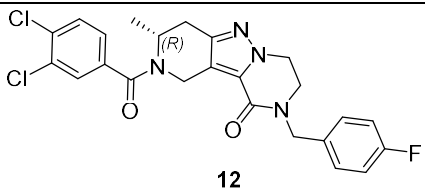
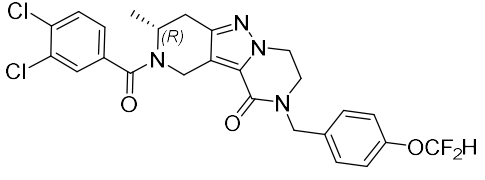
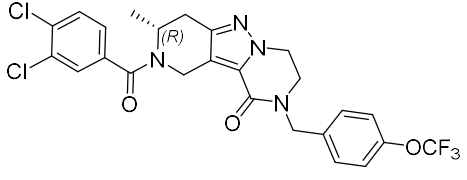
25 En las realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto que muestra una CE₅₀ de menos de 0.10 µM para la inhibición de ADN de VHB en la estirpe celular hepG2.117.

Una realización adicional de la presente divulgación es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos que se describen a continuación (véase la Tabla 1), un estereoisómero o tautómero de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

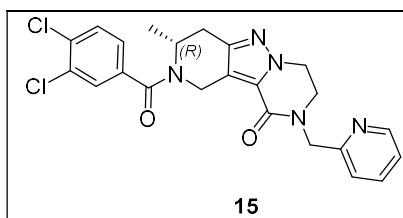
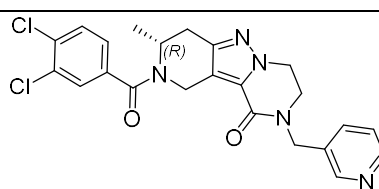
30

35

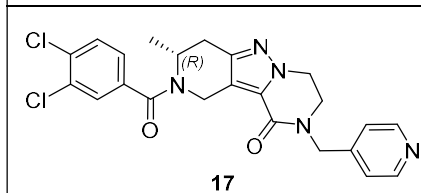
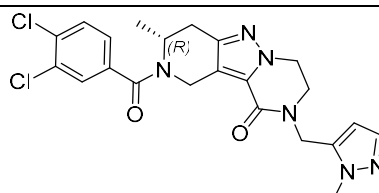
Tabla 1.

5	 1	 2
10	 3	 4
15	 5	 6
20	 7	 8
25	 9	 10
30	 11	 12
35	 13	 14

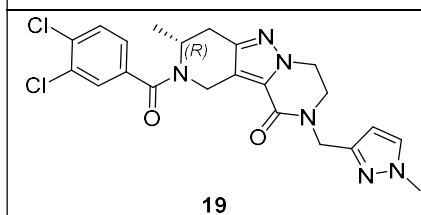
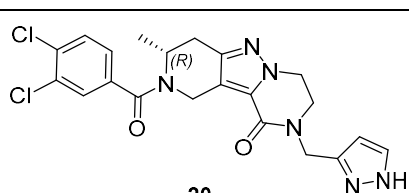
5

**16**

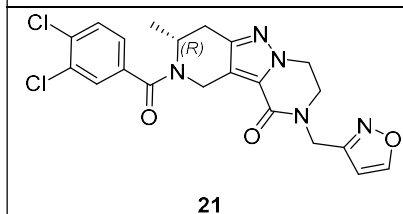
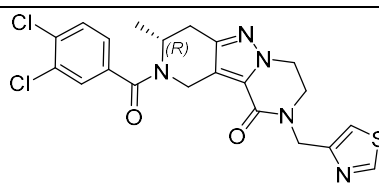
10

**18**

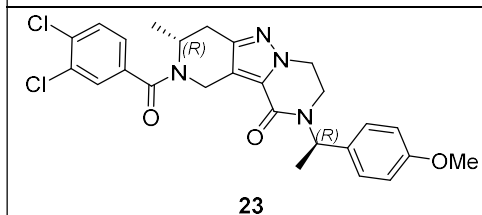
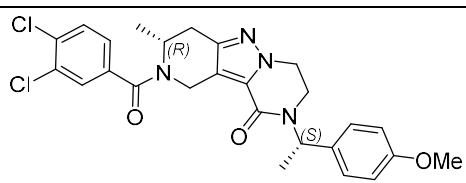
15

**20**

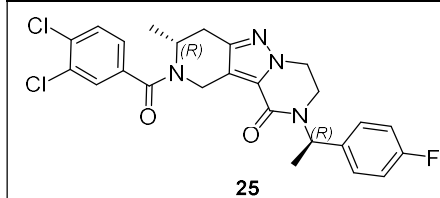
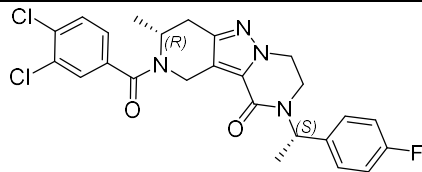
20

**22**

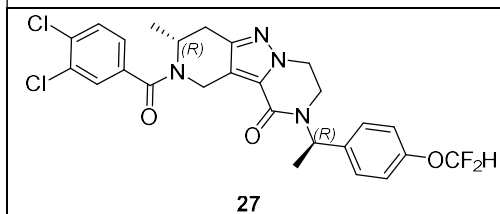
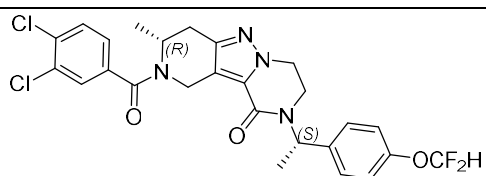
25

**24**

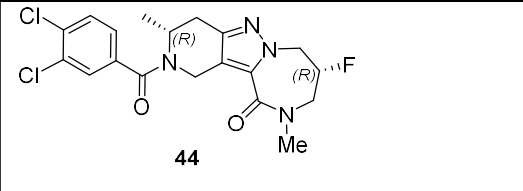
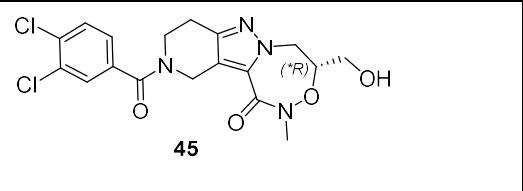
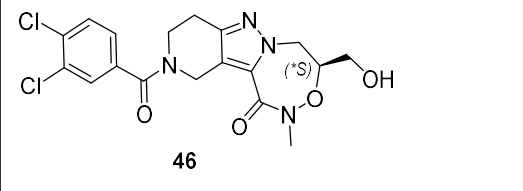
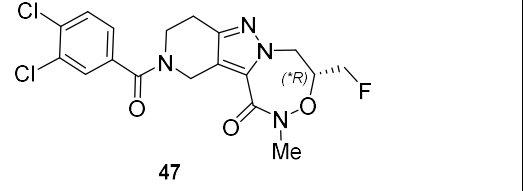
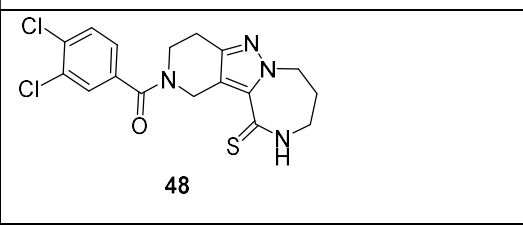
30

**26**

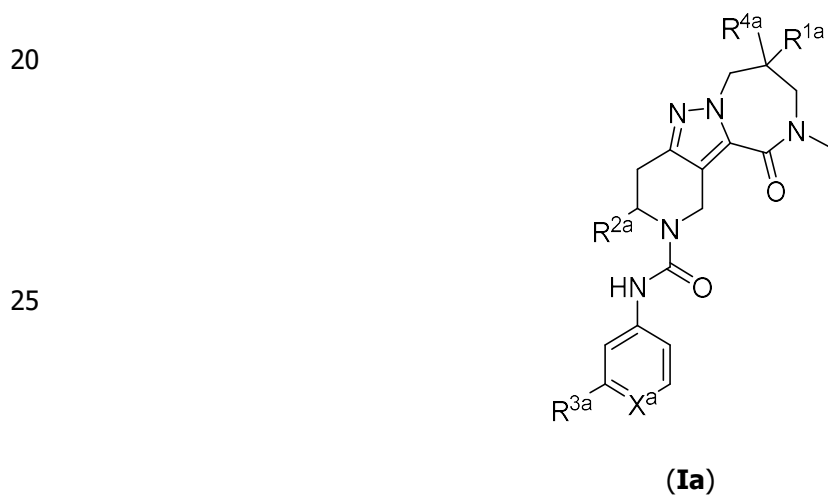
35

**28**

5	 29	 30
10	 31	 32
15	 33	 34
20	 36	 37
25	 38	 39
30	 40	 41
35	 42	 43

5	 44	 45
10	 46	 47
15	 48	

En un aspecto, en el presente documento se proporcionan compuestos de Fórmula (Ia) y sales, estereoisómeros, variantes isotópicas, N-óxidos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos,



30 en donde

R^{1a} es arilo C_{6-10} o un heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde R^{1a} está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de metilo o flúor;

R^{2a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

35

R^{3a} se selecciona del grupo que consiste en: Cl, CN y haloalquilo C_{1-4} ;

R^{4a} se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, hidroxilo, flúor y metilo; y

X^a es CF o N.

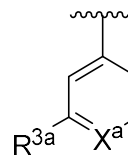
- 5 En las realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ia) es un compuesto en donde R^{1a} se selecciona independientemente de: 1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 1-metil-1H-pirazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-5-ilo o fenilo.

10 En las realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ia) es un compuesto en donde R^{2a} se selecciona de hidrógeno o metilo.

En las realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ia) es un compuesto en donde R^{3a} es Cl, CN o haloalquilo C_{1-4} .

En las realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ia) es un compuesto en donde X^a es CF.

- 15 En las realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ia) es un compuesto en donde X^a es N.



20 En las realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ia) es un compuesto en donde R^{3a} es 3-ciano-4-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo o 4-fluoro-3-trifluorometilfenilo.

En las realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ia) es un compuesto en donde R^{4a} es hidrógeno, hidroxilo o flúor.

En las realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ia) es un compuesto en donde R^{4a} es hidrógeno.

- 25 En las realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ia) es un compuesto en donde R^{4a} es hidroxilo.

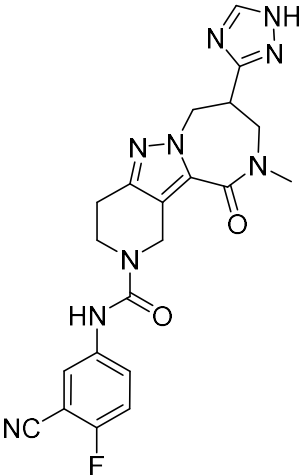
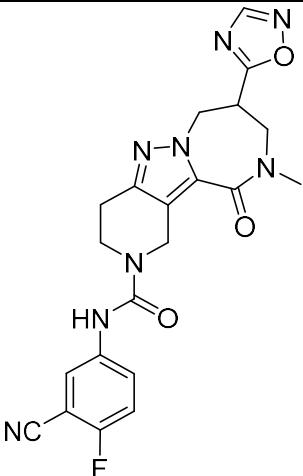
En las realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ia) es un compuesto en donde R^{4a} es fluoro.

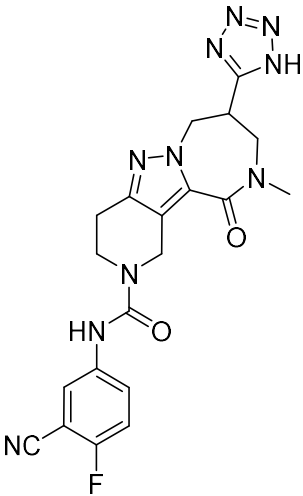
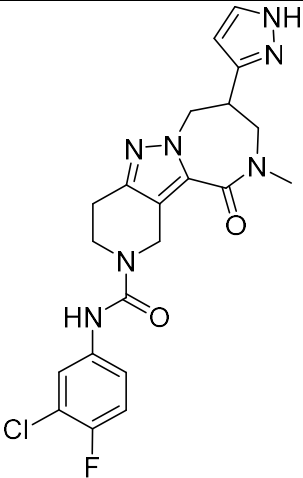
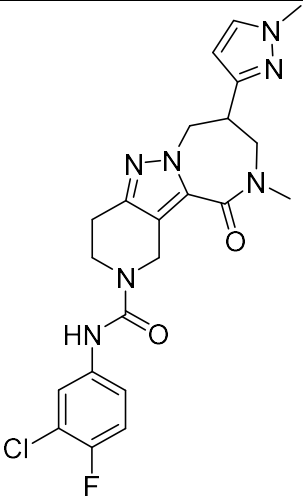
Una realización adicional del compuesto de Fórmula (Ia) es un compuesto como se muestra a continuación:

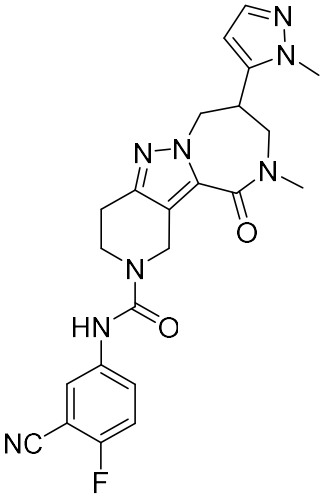
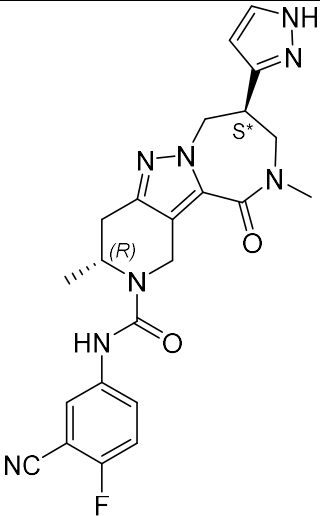
30

35

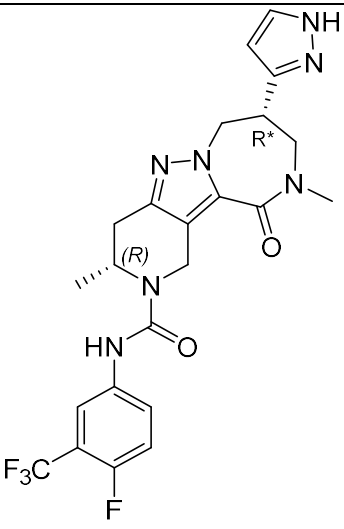
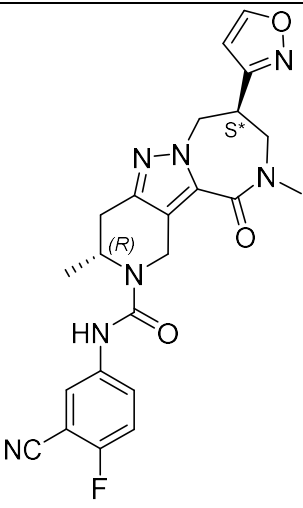
Tabla 2.

Ej n.º	Estructura	Nombre del compuesto
1a		N-(3-Ciano-4-fluorofenil)-10-metil-11-oxo-8-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxamida;
2a		N-(3-ciano-4-fluorofenil)-10-metil-8-(1,2,4-oxadiazol-5-il)-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxamida;

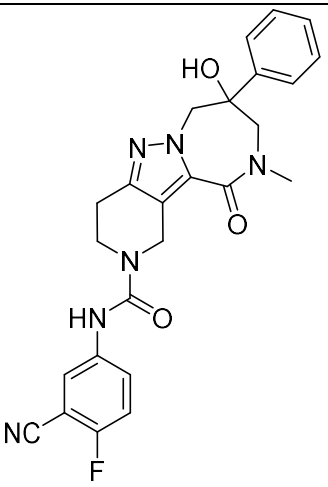
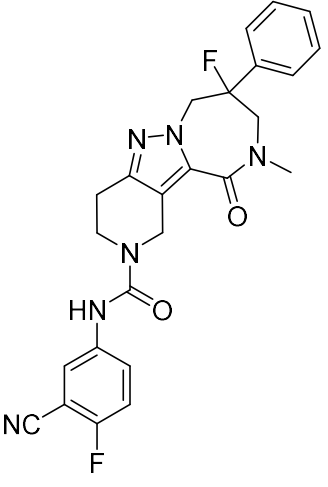
Ej n.º	Estructura	Nombre del compuesto
5		N-(3-ciano-4-fluorofenil)-10-metil-11-oxo-8-(1H-tetrazol-5-il)-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxamida;
10		
15		
20		N-(3-cloro-4-fluorofenil)-10-metil-11-oxo-8-(1H-pirazol-3-il)-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxamida;
25		
30		
35		N-(3-ciano-4-fluorofenil)-10-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxamida;

Ej n.º	Estructura	Nombre del compuesto
6a		N-(3-ciano-4-fluorofenil)-10-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxamida;
7a		(3R,8S*)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-3,10-dimetil-11-oxo-8-(1H-pirazol-3-il)-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxamida;

Ej n.º	Estructura	Nombre del compuesto
8a		(3R,8S*)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-3,10-dimetil-11-oxo-8-(1H-pirazol-3-il)-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxamida;
9a		(3R,8R*)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-3,10-dimetil-11-oxo-8-(1H-pirazol-3-il)-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxamida;

Ej n.º	Estructura	Nombre del compuesto
10a		(3R,8R*)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-3,10-dimetil-11-oxo-8-(1H-pirazol-3-il)-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxamida
11a		(3R,8S*)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-8-(isoxazol-3-il)-3,10-dimetil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxamida;

Ej n.º	Estructura	Nombre del compuesto
5 10		(3R,8R*)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-8-(isoxazol-3-il)-3,10-dimetil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxamida;
15 20 25		(3R,8S*)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-8-(isoxazol-5-il)-3,10-dimetil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxamida;
30 35		(3R,8R*)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-8-(isoxazol-5-il)-3,10-dimetil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxamida;

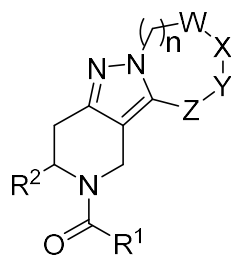
Ej n.º	Estructura	Nombre del compuesto
15a		N-(3-ciano-4-fluorofenil)-11-hidroxi-13-metil-14-oxo-11-fenil-4,8,9,13-tetraazatriciclo[7.5.0.0.2,7]tetradeca-1,7-dieno-4-carboxamida;
16a		N-(3-ciano-4-fluorofenil)-8-fluoro-10-metil-11-oxo-8-fenil-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxamida;

y sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos o solvatos de los mismos.

Composiciones farmacéuticas

También se dan a conocer en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden

(A) al menos un compuesto de Fórmula (I):



(I)

10 o un estereoisómero o tautómero del mismo,

en donde

R^1 es un anillo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, más particularmente un anillo monocíclico o bicíclico de 5 a 9 miembros, en donde el anillo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, más particularmente el anillo monocíclico o bicíclico de 5 a 9 miembros:

15 - contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos, seleccionándose los heteroátomos cada uno independientemente de N, O y S; y/o

20 - está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno, halógenos, CN, CF_3 , CF_2H , CFH_2 , CF_2CH_3 , alquilo C_{1-6} , O-alquilo C_{1-6} , OCF_3 , OCF_2H y cicloalquilo C_{3-4} ;

más particularmente R^1 es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en Cl, F, CN, CH_3 , CF_3 y CF_2H ;

25 R^2 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más F;

n es un número entero de 0 o 1;

W es CHR^3 o $C=CH_2$;

30 R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, F, OH, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con OH o F, CONH-alquilo C_{1-4} , CONH-cicloalquilo C_{3-6} , $NHSO_2$ -alquilo C_{1-4} y $NHSO_2$ -cicloalquilo C_{3-6} ;

X se selecciona del grupo que consiste en CH_2 y O;

Y es NR^5 ;

35 R^5 se selecciona del grupo que consiste en

H,

alquilo C₁₋₄,

alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más F,

- 5 alquilo C₁₋₄ sustituido con un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, en donde el anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros contiene opcionalmente uno, dos, tres o cuatro heteroátomos, seleccionándose los heteroátomos independientemente de N, O y S, y

10 en donde dicho anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógenos, CN, CF₃, CF₂H, CFH₂, CF₂CH₃, CH₂CF₃, alquilo C₁₋₄, OH, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, OCF₂H, SO₂N(CH₃)₂ y cicloalquilo C₃₋₄; y

Z se selecciona del grupo que consiste en C(=O) y C(=S),

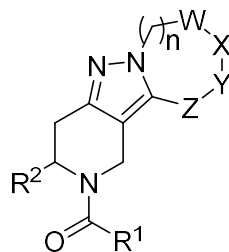
15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

(B) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

También se dan a conocer en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden

(A) al menos un compuesto de Fórmula (I):

20



25

(I)

en donde

30 R¹ es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en Cl, F, CN, CH₃, CF₃ y CF₂H;

R² se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄sustituido con uno o más F;

n es un número entero de 0 o 1;

35 W es CHR³ o C=CH₂;

R³ se selecciona del grupo que consiste en H, F, CONH-alquilo C₁₋₄ y CONH-cicloalquilo C₃₋₆;

X se selecciona del grupo que consiste en CH₂ y O;

Y es NR⁵;

5 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en

H,

alquilo C₁₋₄,

10 alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más F,

alquilo C₁₋₄ sustituido con un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, en donde el anillo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros contiene opcionalmente uno, dos o tres heteroátomos, seleccionándose los heteroátomos independientemente de N, O y S, y

15 en donde dicho anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógenos, CN, CF₃, CF₂H, CFH₂, CF₂CH₃, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, OCF₂H y cicloalquilo C₃₋₄; y

Z se selecciona del grupo que consiste en C(=O) y C(=S);

20 o un estereoisómero o tautómero de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y

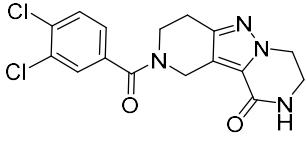
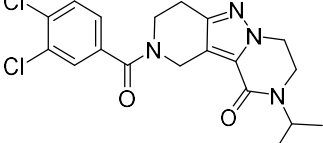
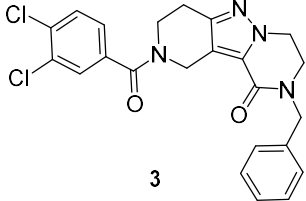
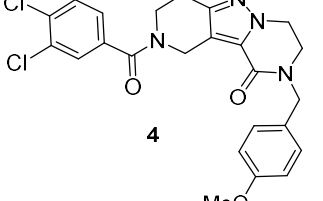
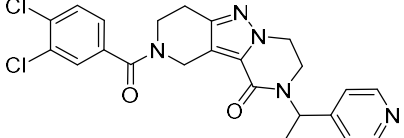
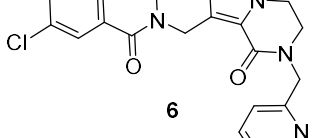
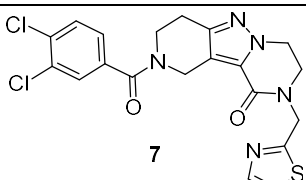
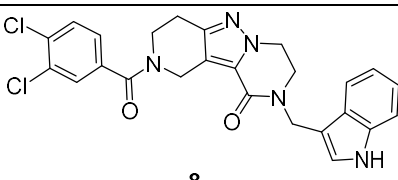
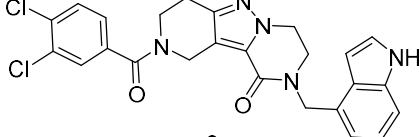
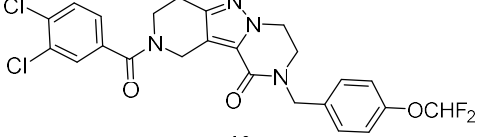
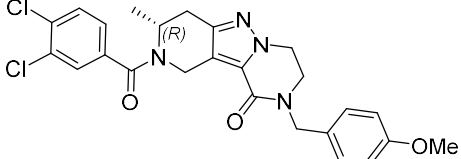
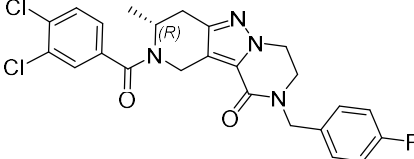
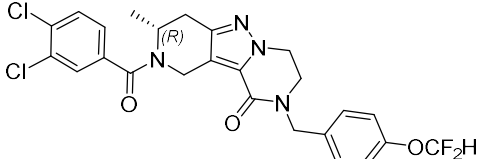
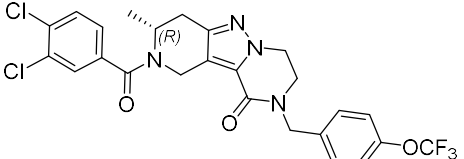
(B) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Una realización de la presente divulgación es una composición farmacéutica que comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto como se describe en el presente documento, por ejemplo, seleccionado del grupo que consiste en los compuestos descritos a continuación (véase la Tabla 3), o un estereoisómero o tautómero de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

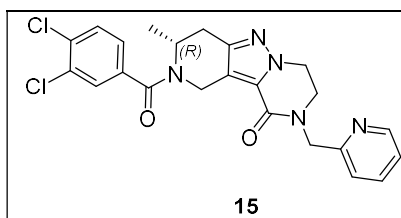
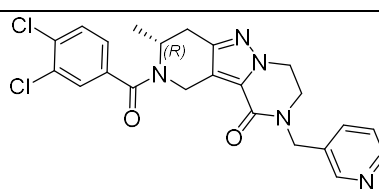
30

35

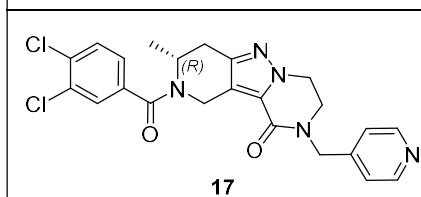
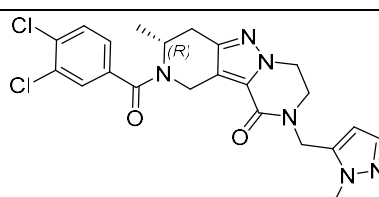
Tabla 3:

5	 1	 2
10	 3	 4
15	 5	 6
20	 7	 8
25	 9	 10
30	 11	 12
35	 13	 14

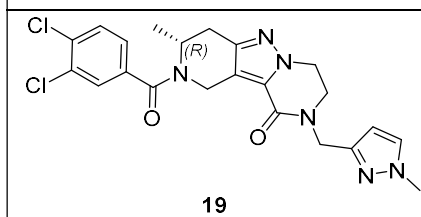
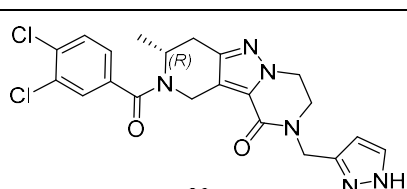
5

**16**

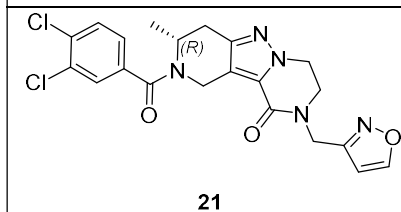
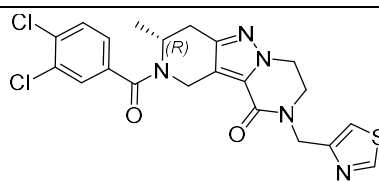
10

**18**

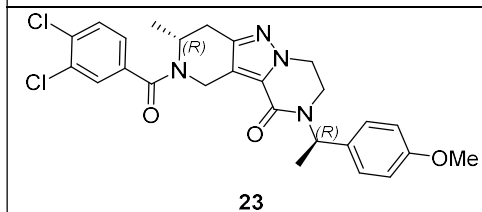
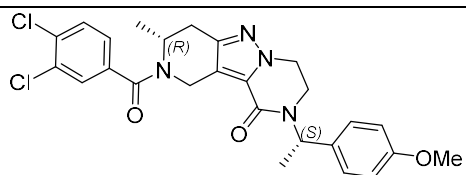
15

**20**

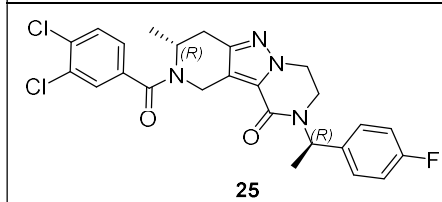
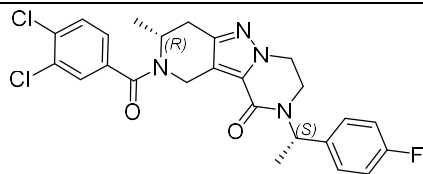
20

**22**

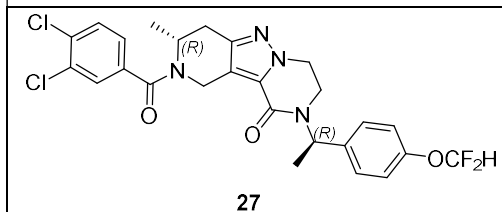
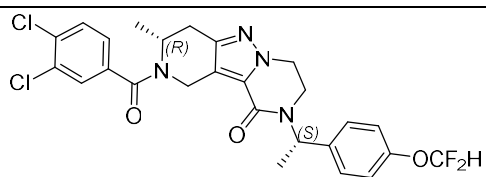
25

**24**

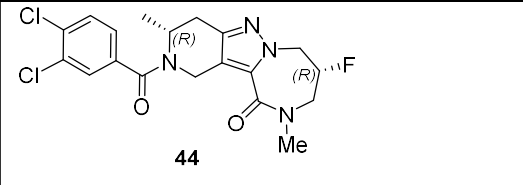
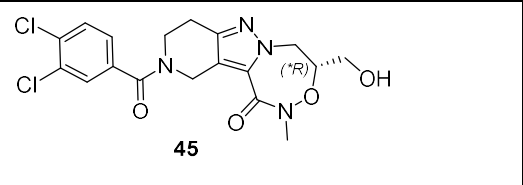
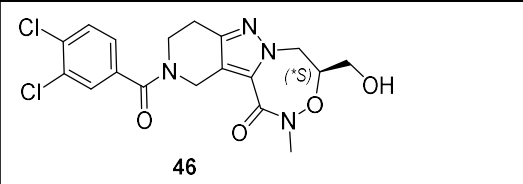
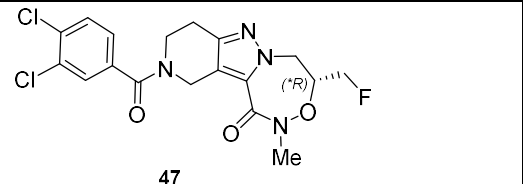
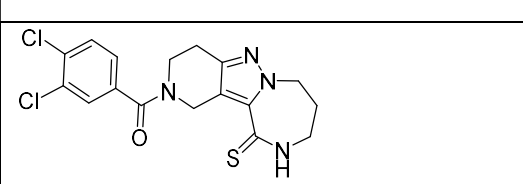
30

**26**

35

**28**

5	 29	 30
10	 31	 32
15	 33	 34
20	 36	 37
25	 38	 39
30	 40	 41
35	 42	 43

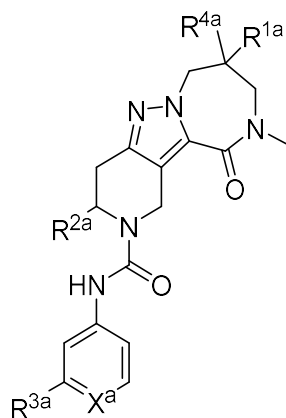
5	 44	 45
10	 46	 47
15	 48	

También se dan a conocer en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden

(A) al menos un compuesto de Fórmula (Ia):

20

25



(Ia)

30

en donde

R^{1a} es arilo C_{6-10} o un heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde R^{1a} está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de metilo o flúor;

35

R^{2a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

R^{3a} se selecciona del grupo que consiste en: Cl, CN y haloalquilo C_{1-4} ;

R^{4a} se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, hidroxilo, flúor y metilo; y

X^a es CF o N;

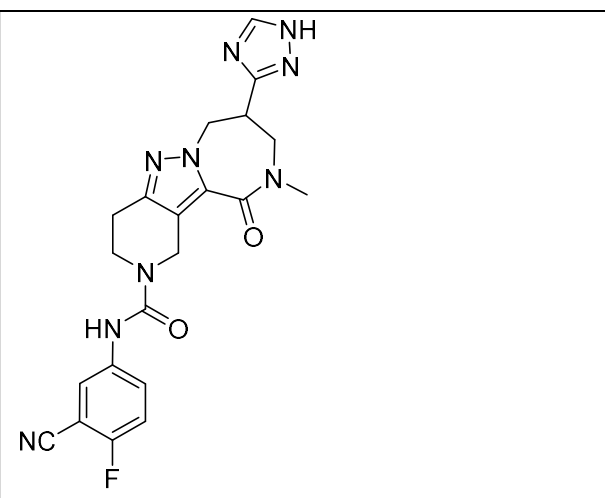
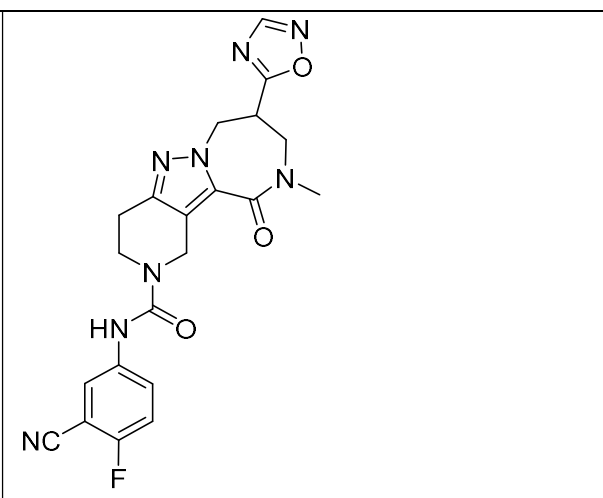
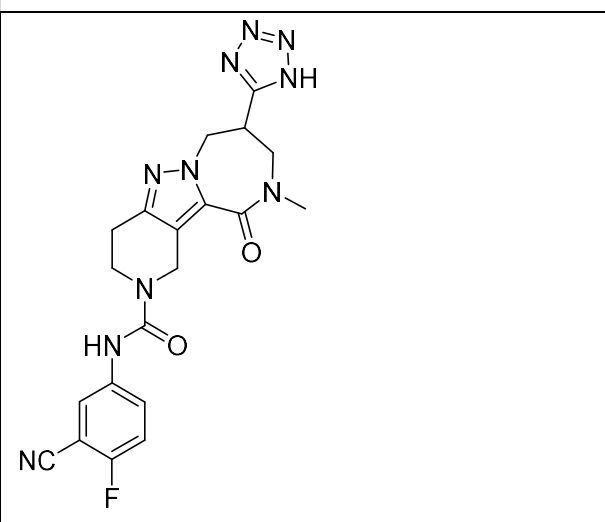
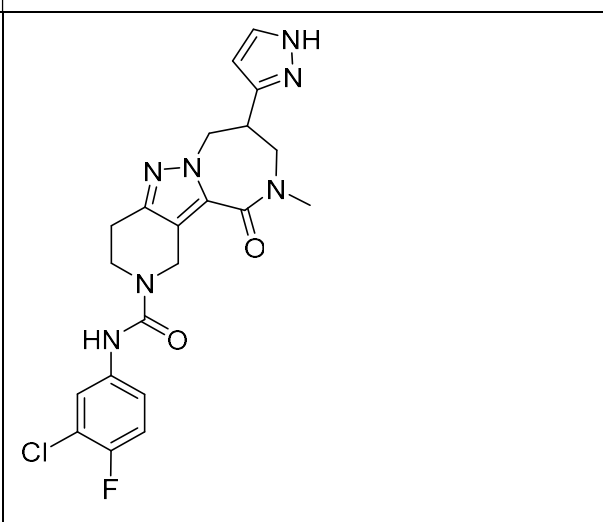
- 5 y sales, estereoisómeros, variantes isotópicas, N-óxidos o solvatos farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I); y

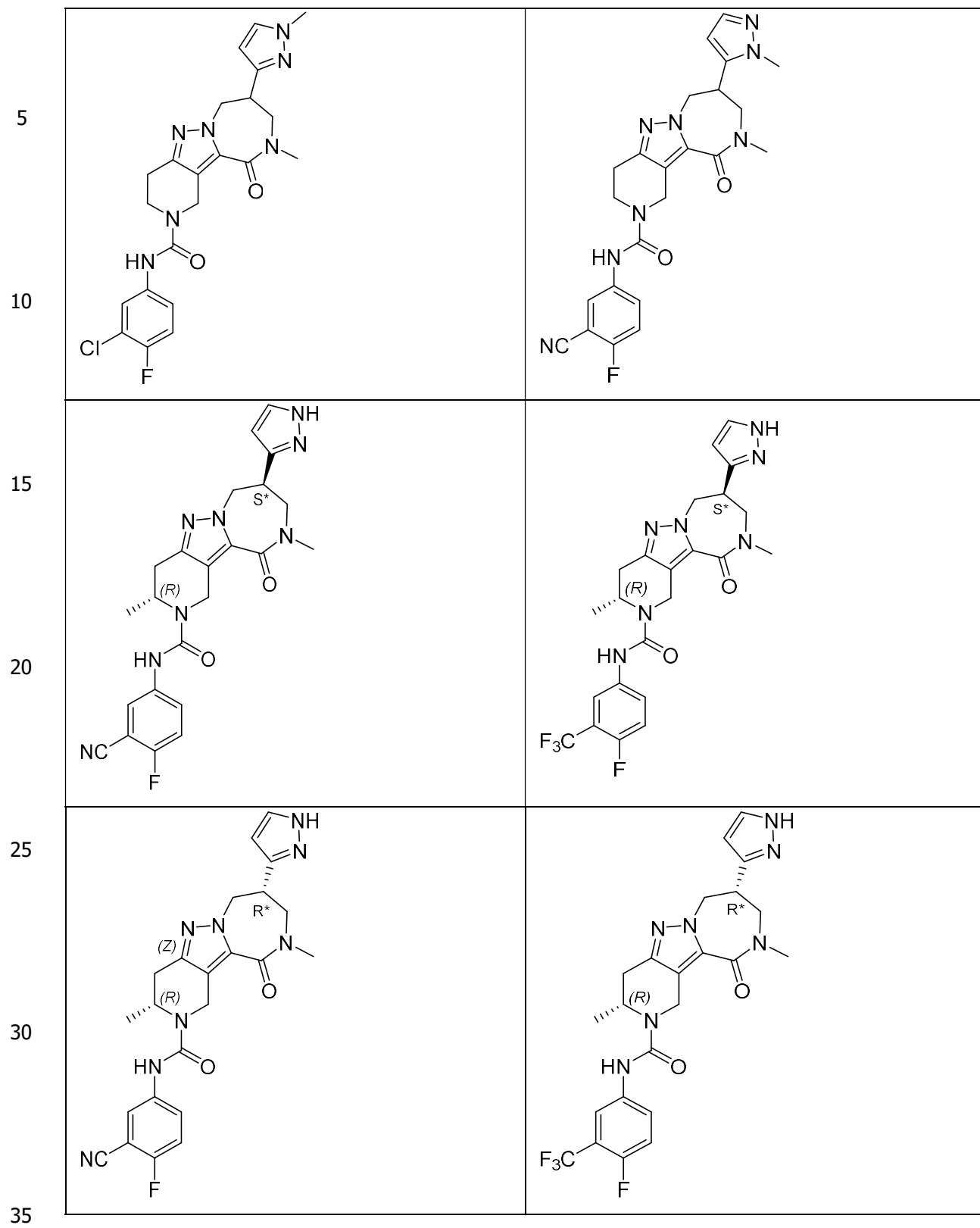
(B) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

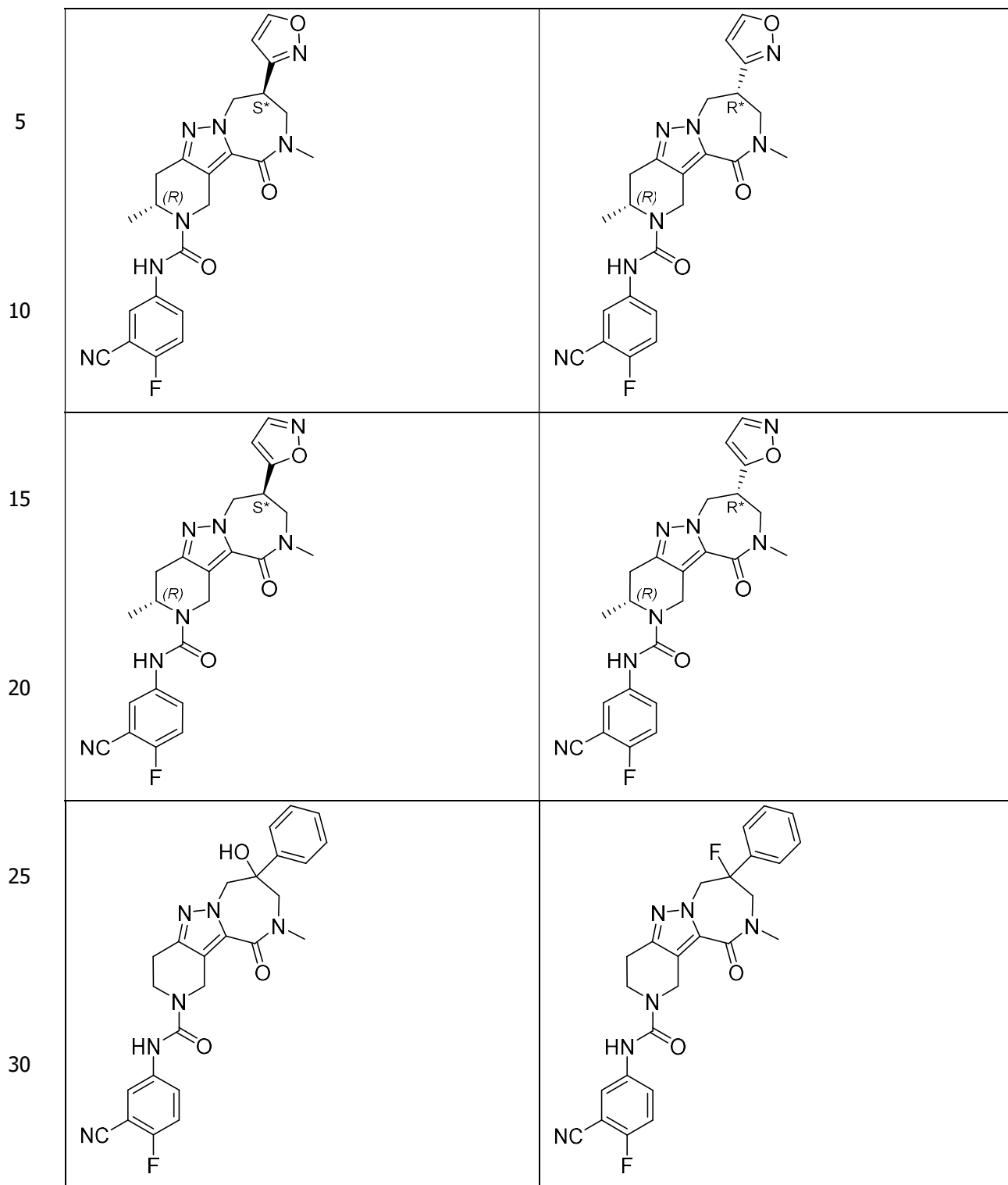
Una realización de la presente divulgación es una composición farmacéutica que comprende al menos
 10 un excipiente farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto enumerado en la Tabla 4, así como cualquier sal, N-óxido o solvato farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, o cualquier profármaco farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, o cualquier metabolito farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

Tabla 4.

15

20		
25		
30		
35		





35 En las realizaciones, la composición farmacéutica comprende al menos un agente terapéutico o activo adicional. Los agentes terapéuticos activos adicionales pueden incluir, por ejemplo, un agente anti-VHB

tal como un inhibidor de la polimerasa del VHB, interferón, inhibidor de entrada vírica, inhibidor de la maduración vírica, modulador del ensamblaje de la cápside, inhibidor de la transcriptasa inversa, agente inmunomodulador tal como un agonista de TLR o cualquier otro agente que afecte el ciclo de vida del VHB y/o las consecuencias de la infección por VHB. Los agentes activos de la presente divulgación se usan, solos o en combinación con uno o más agentes activos adicionales, para formular composiciones farmacéuticas de la presente divulgación.

Como se usa en el presente documento, el término "composición" o la expresión "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de al menos un compuesto útil de la presente divulgación con un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un paciente o sujeto. En la técnica existen múltiples técnicas de administración de un compuesto que incluyen, pero sin limitación, la administración intravenosa, oral, en aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar y tópica.

Como se usa en el presente documento, la expresión "portador farmacéuticamente aceptable" significa un material, composición o portador farmacéuticamente aceptable, tal como una carga, estabilizante, agente dispersante, agente de suspensión, diluyente, excipiente, agente espesante, disolvente o material encapsulante líquido o sólido, que participa en el porte o transporte de un compuesto útil dentro de la presente divulgación dentro o al paciente de modo que pueda llevar a cabo su función prevista. Normalmente, tales construcciones se portan o transportan de un órgano, o porción del cuerpo, a otro órgano, o porción del cuerpo. Cada portador ha de ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación, incluido el compuesto útil dentro de la presente divulgación, y no ser nocivo para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorio; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; agentes tensioactivos; ácido alginico; agua apirógena; suero salino isotónico; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones de tampón fosfato; y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

Como se usa en el presente documento, "portador farmacéuticamente aceptable" también incluye todos y cada uno de los recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, y agentes retardantes de la absorción y similares que son compatibles con la actividad del compuesto útil dentro de la presentes

divulgación y son fisiológicamente aceptables para el paciente. También pueden incorporarse en las composiciones compuestos activos suplementarios. El "portador farmacéuticamente aceptable" puede incluir además una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto útil dentro de la presente divulgación. En la técnica se conocen otros ingredientes adicionales que pueden incluirse en las composiciones farmacéuticas utilizadas en la práctica de la presente divulgación y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA), que se incorpora a la presente por referencia.

Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia que es atóxica, biológicamente tolerable y por lo demás biológicamente adecuada para la administración a un sujeto, tal como una sustancia inerte, añadida a una composición farmacológica o utilizada de otro modo como vehículo, portador o diluyente para facilitar la administración de un agente y que es compatible con este. Los ejemplos de excipientes incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles.

Se pueden preparar formas de suministro de las composiciones farmacéuticas que contienen una o más unidades de dosificación de los agentes activos usando excipientes farmacéuticos adecuados y técnicas de formulación magistral conocidas o a las que pueden acceder los expertos en la materia. Las composiciones pueden administrarse en métodos de la invención a través de una vía de suministro adecuada, por ejemplo, las vías oral, parenteral, rectal, tópica u ocular, o por inhalación.

El preparado puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, sobres, grageas, polvos, gránulos, pastillas para chupar, polvos para su reconstitución, preparados líquidos o supositorios. Preferentemente, las composiciones se formulan para la infusión intravenosa, administración tópica o administración oral.

Para la administración oral, los compuestos de la presente divulgación se pueden proporcionar en forma de comprimidos o cápsulas, o como una solución, emulsión o suspensión. Para preparar las composiciones orales, los compuestos se pueden formular para proporcionar una dosificación de, por ejemplo, de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 100 mg/kg al día, o de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 35 mg/kg al día, o de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10 mg/kg al día.

Por ejemplo, se puede conseguir una dosificación diaria total de aproximadamente 5 mg a 5 g al día mediante la dosificación una vez, dos veces, tres veces o cuatro veces al día.

Los comprimidos orales pueden incluir un compuesto de acuerdo con la presente divulgación mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como diluyentes inertes, agentes disgregantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes. Las cargas inertes adecuadas incluyen carbonato de sodio y calcio, fosfato de sodio y calcio, lactosa, almidón, azúcar, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio,

manitol, sorbitol y similares. Los excipientes orales líquidos a modo de ejemplo incluyen etanol, glicerol, agua y similares. El almidón, la polivinil-pirrolidona (PVP), el glicolato sódico de almidón, la celulosa microcristalina y el ácido algínico son agentes disgregantes adecuados. Los agentes aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina. El agente lubricante, si está presente, puede ser estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, los comprimidos se pueden recubrir con un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo para retardar la absorción en el tubo digestivo o se pueden recubrir con un recubrimiento entérico.

Las cápsulas para la administración oral incluyen cápsulas de gelatina dura y blanda. Para preparar cápsulas de gelatina dura, los compuestos de la presente divulgación se pueden mezclar con un diluyente sólido, semisólido o líquido. Las cápsulas de gelatina blanda se pueden preparar mezclando el compuesto de la presente divulgación con agua, un aceite tal como aceite de cacahuete o aceite de oliva, parafina líquida, una mezcla de mono- y diglicéridos de ácidos grasos de cadena corta, polietilenglicol 400 o propilenglicol.

Los líquidos para la administración oral pueden estar en forma de suspensiones, soluciones, emulsiones o jarabes, o se pueden liofilizar o presentar como un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales composiciones líquidas pueden contener opcionalmente: excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, sorbitol, metilcelulosa, alginato de sodio, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio y similares); vehículos no acuosos, por ejemplo, aceite (por ejemplo, aceite de almendras o aceite de coco fraccionado), propilenglicol, alcohol etílico o agua; conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo, o ácido sórbico); agentes humectantes tales como lecitina; y, si se desea, agentes saborizantes o colorantes.

Los agentes activos de la presente divulgación también se pueden administrar por vías distintas de la oral. Por ejemplo, las composiciones se pueden formular para la administración rectal como un supositorio. Para el uso parenteral, que incluye las vías intravenosa, intramuscular, intraperitoneal o subcutánea, los compuestos de la presente divulgación se pueden proporcionar en soluciones o suspensiones acuosas estériles, tamponadas hasta un pH apropiado e isotonicidad o en aceite parentalmente aceptable. Los vehículos acuosos adecuados incluyen solución de Ringer y cloruro de sodio isotónico. Tales formas se presentarán en forma de dosis unitaria tal como ampollas o dispositivos de inyección desechables, en formas de multidosis tales como viales a partir de los cuales se puede extraer la dosis apropiada, o en una forma sólida o preconcentrado que se puede usar para preparar una formulación inyectable. Las dosis de infusión ilustrativas pueden variar de aproximadamente 1 a 1000 µg/kg/minuto de compuesto, mezclado con un portador farmacéutico a lo largo de un periodo que varía de varios minutos a varios días.

Para la administración tópica, los compuestos se pueden mezclar con un portador farmacéutico en una concentración de aproximadamente el 0.1 % a aproximadamente el 10 % de fármaco respecto a portador. Otro modo de administración de los compuestos de la presente divulgación puede usar una formulación de parche para efectuar el suministro transdérmico.

Los compuestos de la presente divulgación se pueden administrar, como alternativa, en métodos de la presente divulgación por inhalación, a través de las vías nasal u oral, por ejemplo, en una formulación de pulverización que contiene también un portador adecuado.

Métodos de uso

Los compuestos dados a conocer son útiles en la prevención o tratamiento de una infección por VHB o de una enfermedad inducida por VHB en mamífero que lo necesita, más particularmente en un ser humano que lo necesita.

En un aspecto no limitante, estos compuestos pueden (i) modular o alterar el ensamblaje del VHB y otras funciones de la proteína del núcleo del VHB necesarias para la replicación del VHB o la generación de partículas infecciosas, (ii) inhibir la producción de partículas de virus infecciosos o infección, o (iii) interactuar con la cápside del VHB para producir partículas víricas defectuosas con capacidad de replicación o infectividad reducida que actúan como moduladores del ensamblaje de la cápside. En particular, y sin limitarse a ningún mecanismo de acción particular, se cree que los compuestos dados a conocer son útiles en el tratamiento del VHB al alterar, acelerar, reducir, retrasar y/o inhibir el ensamblaje y/o desensamblaje normal de la cápside vírica de partículas inmaduras o maduras, induciendo así una morfología aberrante de la cápside que conduce a efectos antivíricos tales como la interrupción del ensamblaje y/o desensamblaje del virión, la maduración del virión, la salida del virus y/o la infección de las células diana. Los compuestos dados a conocer pueden actuar como un alterador del ensamblaje de la cápside interactuando con la cápside vírica madura o inmadura para perturbar la estabilidad de la cápside, afectando así su ensamblaje y/o desensamblaje. Los compuestos dados a conocer pueden perturbar el plegamiento de proteínas y/o los puentes salinos necesarios para la estabilidad, función y/o morfología normal de la cápside vírica, alterando y/o acelerando así el ensamblaje y/o desensamblaje de la cápside. Los compuestos dados a conocer pueden unirse a la cápside y alterar el metabolismo de poliproteínas y precursores celulares, lo que conduce a una acumulación anormal de monómeros y/u oligómeros de proteína y/o partículas anormales, lo que causa toxicidad celular y muerte de las células infectadas. Los compuestos dados a conocer pueden provocar fallos en la formación de cápsides de estabilidad óptima, lo que afecta al desprendimiento y/o desensamblaje eficaz de los virus (por ejemplo, durante la infectividad). Los compuestos dados a conocer pueden alterar y/o acelerar el ensamblaje y/o desensamblaje de la cápside cuando la proteína de la cápside es inmadura. Los compuestos dados a

conocer pueden alterar y/o acelerar el ensamblaje y/o desensamblaje de la cápside cuando la proteína de la cápside está madura. Los compuestos dados a conocer pueden alterar y/o acelerar el ensamblaje y/o desensamblaje de la cápside durante la infectividad vírica, lo que puede atenuar adicionalmente la infectividad vírica del VHB y/o reducir la carga vírica. La alteración, aceleración, inhibición, retraso y/o reducción del ensamblaje y/o desensamblaje de la cápside por los compuestos dados a conocer puede erradicar el virus del organismo hospedador. La erradicación del VHB de un sujeto mediante los compuestos dados a conocer obvia ventajosamente la necesidad de una terapia crónica a largo plazo y/o reduce la duración de la terapia a largo plazo.

Una realización adicional de la presente divulgación es un método para tratar a un sujeto que padece una infección por VHB, que comprende administrar a un sujeto que necesite tal tratamiento una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I).

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método para reducir la carga vírica asociada a una infección por VHB en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método para reducir la recurrencia de una infección por VHB en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una realización adicional de la presente divulgación es un método para tratar a un sujeto que padece una infección por VHB, que comprende administrar a un sujeto que necesite tal tratamiento una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (Ia).

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método para reducir la carga vírica asociada a una infección por VHB en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método para reducir la recurrencia de una infección por VHB en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además, el VHB actúa como un virus auxiliar del virus de la hepatitis delta (VHD) y se estima que más de 15 millones de personas podrán estar infectadas conjuntamente con el VHB/VHD en todo el mundo,

con un riesgo mayor de evolucionar rápidamente a una cirrosis y una mayor descompensación hepática que los pacientes afectados únicamente por el VHB (Hughes, S.A. *et al. Lancet* 2011, 378, 73-85). Por lo tanto, el VHD infecta a sujetos que padecen infección por VHB. En una realización particular, los compuestos de la invención pueden usarse en el tratamiento y/o la profilaxis de una infección conjunta por VHB/VHD o de enfermedades asociadas con una infección conjunta por VHB/VHD. Por lo tanto, en una realización particular, la infección por VHB es en particular una infección conjunta por VHB/VHD y el mamífero, en particular el ser humano, puede estar infectado conjuntamente por VHB/VHD o correr el riesgo de padecer una infección conjunta por VHB/VHD.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método para inhibir o reducir la formación o presencia de partículas que contienen ADN de VHB o partículas que contienen ARN de VHB en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método para reducir una repercusión fisiológica adversa de una infección por VHB en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método para inducir la remisión de la lesión hepática de una infección por VHB en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método para reducir la repercusión fisiológica de la terapia antivírica a largo plazo para la infección por VHB en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método para tratar profilácticamente una infección por VHB en un individuo que lo necesita, en el que el individuo padece una infección latente por VHB, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método para inhibir o reducir la formación o presencia de partículas que contienen ADN de VHB o partículas que contienen ARN de VHB en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método para reducir una repercusión fisiológica adversa de una infección por VHB en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método para inducir la remisión de la lesión hepática de una infección por VHB en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método para reducir la repercusión fisiológica de la terapia antivírica a largo plazo para la infección por VHB en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método para tratar de manera profiláctica una infección por VHB en un individuo que lo necesita, donde el individuo está afligido con una infección por VHB latente, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En las realizaciones, los compuestos dados a conocer son adecuados para la monoterapia. En las realizaciones, los compuestos dados a conocer son eficaces frente a cepas de VHB naturales o nativas. En las realizaciones, los compuestos dados a conocer son eficaces frente a cepas de VHB resistentes a fármacos actualmente conocidos.

En otra realización, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden usarse en métodos para modular (por ejemplo, inhibir o alterar) la actividad, estabilidad, función y propiedades de replicación vírica del ADNccc del VHB.

En otra realización más, los compuestos de la presente divulgación pueden usarse en métodos para disminuir o prevenir la formación de ADNccc del VHB.

En otra realización, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden usarse en métodos para modular (por ejemplo, inhibir o alterar) la actividad del ADNccc del VHB.

En otra realización más, los compuestos de la presente divulgación pueden usarse en métodos para disminuir la formación de ADNccc del VHB.

En otra realización, los compuestos dados a conocer pueden usarse en métodos para modular, inhibir o alterar la generación o liberación de partículas de ARN de VHB desde el interior de la célula infectada.

En una realización adicional, se modula la carga total (o concentración) de partículas de ARN de VHB.
En una realización preferida, se disminuye la carga total de ARN de VHB.

5 En otra realización, los métodos proporcionados en el presente documento reducen la carga vírica en el individuo en un mayor grado o a una velocidad más rápida en comparación con la administración de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de la polimerasa de VHB, interferón, inhibidor de la entrada vírica, inhibidor de la maduración vírica, modulador distinto del ensamblaje de la cápside, compuestos antivíricos de mecanismo distinto o no conocido y cualquier combinación de los
10 mismos.

En otra realización, los métodos proporcionados en el presente documento provocan una menor incidencia de mutación vírica o resistencia vírica que la administración de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de la polimerasa de VHB, interferón, inhibidor de la entrada vírica, inhibidor de la maduración vírica, modulador distinto del ensamblaje de la cápside, compuestos
15 antivíricos de mecanismo distinto o desconocido y una combinación de estos.

En otra realización, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden además administrar al individuo al menos una vacuna contra el VHB, un inhibidor del VHB nucleosídico, un interferón o cualquier combinación de los mismos.

20 En un aspecto, en el presente documento se proporciona un método para tratar una infección por VHB en un individuo que lo necesita, que comprende reducir la carga vírica de VHB administrando al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o en combinación con un inhibidor de la transcriptasa inversa; y administrar además al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de una vacuna contra el VHB.

25 Una realización adicional de la presente divulgación es un método para tratar a un sujeto que padece una infección por VHB, que comprende administrar a un sujeto que necesite tal tratamiento una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I).

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método para reducir la carga vírica asociada a una infección por VHB en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo
30 una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método para reducir la recurrencia de una infección por VHB en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad
35 terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método para inhibir o reducir la formación o presencia de partículas que contienen ADN de VHB o partículas que contienen ARN de VHB en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método para reducir una repercusión fisiológica adversa de una infección por VHB en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método para inducir la remisión de la lesión hepática de una infección por VHB en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método para reducir la repercusión fisiológica de la terapia antivírica a largo plazo para la infección por VHB en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método para tratar profilácticamente una infección por VHB en un individuo que lo necesita, en el que el individuo padece una infección latente por VHB, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, en el presente documento se proporciona un método para tratar una infección por VHB en un individuo que lo necesita, que comprende reducir la carga vírica de VHB administrando al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o en combinación con un inhibidor de la transcriptasa inversa; y administrar además al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de una vacuna contra el VHB.

Una realización adicional de la presente divulgación es un método para tratar a un sujeto que padece una infección por VHB, que comprende administrar a un sujeto que necesite tal tratamiento una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (Ia).

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método para reducir la carga vírica asociada a una infección por VHB en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método para reducir la recurrencia de una infección por VHB en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método para inhibir o reducir la formación o presencia de partículas que contienen ADN de VHB o partículas que contienen ARN de VHB en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método para reducir una repercusión fisiológica adversa de una infección por VHB en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método para inducir la remisión de la lesión hepática de una infección por VHB en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método para reducir la repercusión fisiológica de la terapia antivírica a largo plazo para la infección por VHB en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método para tratar de manera profiláctica una infección por VHB en un individuo que lo necesita, donde el individuo está afligido con una infección por VHB latente, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden además monitorizar la carga vírica de VHB del sujeto, en donde el método se lleva a cabo durante un periodo de tiempo de modo que el virus VHB sea indetectable.

Combinaciones

En el presente documento se proporcionan combinaciones de uno o más de los compuestos dados a conocer con al menos un agente terapéutico adicional. En las realizaciones, los métodos proporcionados en el presente documento pueden comprender además administrar al individuo al menos un agente

terapéutico adicional. En las realizaciones, los compuestos dados a conocer son adecuados para su uso en la terapia de combinación. Los compuestos de la presente divulgación pueden ser útiles en combinación con uno o más compuestos adicionales útiles para tratar infección por VHB. Estos compuestos adicionales pueden comprender compuestos de la presente divulgación o compuestos que se sabe que tratan, previenen o reducen los síntomas o efectos de la infección por VHB.

En una realización a modo de ejemplo, los principios activos adicionales son aquellos que se conocen o se descubre que son efectivos en el tratamiento de afecciones o trastornos implicados en la infección por VHB, tales como otro modulador del ensamblaje de la cápside del VHB o un compuesto activo contra otra diana asociada con la afección particular o trastorno implicado en la infección por VHB, o la propia infección por VHB. La combinación puede servir para aumentar la eficacia (por ejemplo, incluyendo en la combinación un compuesto que potencia la potencia o eficacia de un agente activo de acuerdo la presente divulgación), disminuir uno o más efectos secundarios o disminuir la dosis requerida del agente activo de acuerdo a la presente divulgación. En una realización adicional, los métodos proporcionados en el presente documento permiten administrar el al menos un agente terapéutico adicional con una dosis o frecuencia inferior en comparación con la administración del al menos un agente terapéutico adicional solo que se requiere para lograr resultados similares en el tratamiento profiláctico de una infección por VHB en un individuo que lo necesita.

Tales compuestos incluyen, pero sin limitación, fármacos combinados del VHB, vacunas del VHB, inhibidores de la ADN polimerasa del VHB, agentes inmunomoduladores, moduladores de receptores de tipo toll (TLR), ligandos del receptor de interferón alfa, inhibidores de hialuronidasa, inhibidores del antígeno de superficie de la hepatitis b (HBsAg), inhibidores de la proteína 4 asociada con linfocitos T citotóxicos (ipi4), inhibidores de ciclofilina, inhibidores de la entrada vírica del VHB, oligonucleótidos no codificantes que se dirigen al ARNm vírico, ARN pequeño de interferencia (ARNpi) y moduladores de la endonucleasa de iARNdd, inhibidores de ribonucleótido reductasa, inhibidores del antígeno E del VHB, inhibidores de ADN circular cerrado covalentemente (ADNccc), agonistas del receptor X farnesoide, anticuerpos contra el VHB, antagonistas de la quimiocina CCR2, agonistas de timosina, citocinas, moduladores de nucleoproteínas, estimuladores del gen 1 inducible por ácido retinoico, estimuladores de NOD2, inhibidores de fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K), inhibidores de la vía de indol amina-2, 3-dioxigenasa (IDO), inhibidores de PD-1, inhibidores de PD-L1, timosina alfa-1 recombinante, inhibidores de tirosina cinasa de Bruton (BTK), inhibidores de KDM, inhibidores de la replicación del VHB, inhibidores de arginasa y cualquier otro agente que afecte el ciclo de vida del VHB y/o afecte las consecuencias de la infección por VHB o combinaciones de los mismos.

En las realizaciones, los compuestos de la presente divulgación pueden usarse en combinación con un inhibidor de la polimerasa del VHB, agentes inmunomoduladores, interferón tal como interferón pegilado,

inhibidor de entrada vírica, inhibidor de maduración vírica, modulador del ensamblaje de la cápside, inhibidor de la transcriptasa inversa, un inhibidor de ciclofilina/TNF, agente inmunomodulador tal como un agonista de TLR, una vacuna contra el VHB y cualquier otro agente que afecte al ciclo de vida del VHB y/o afecte las consecuencias de la infección por VHB o combinaciones de los mismos. En particular, los compuestos de la presente divulgación pueden usarse en combinación con uno o más agentes (o una sal de los mismos) seleccionados del grupo que consiste en

Inhibidores de la transcriptasa inversa del VHB e inhibidores de la polimerasa de ADN y ARN, incluyendo, pero sin limitación: lamivudina (3TC, Zeffix, Heptovir, Epivir y Epivir-HBV), entecavir (Baraclude, Entavir), adefovir dipivoxil (Hepsara, Preveon, bis-POM PMEA), tenofovir disoproxil fumarato (Viread, TDF o PMPA);

interferones, incluyendo pero sin limitación interferón alfa (IFN- α), interferón beta (IFN- β), interferón lambda (IFN- λ) e interferón gamma (IFN- γ);

inhibidores de la entrada vírica;

inhibidores de la maduración vírica;

moduladores de ensamblaje de cápside descritos en la bibliografía, tales como, pero sin limitación, BAY 41-4109;

inhibidor de la transcriptasa inversa;

un agente inmunomodulador tal como un agonista de TLR; y

agentes de mecanismo distinto o desconocido, tales como, pero sin limitación, AT-61 ((E)-N-(1-cloro-3-oxo-1-fenil-3-(piperidin-1-il)prop-1-en-2-il)benzamida), AT-130 ((E)-N-(1-bromo-1-(2-metoxifenil)-3-oxo-3-(piperidin-1-il)prop-1-en-2-il)-4-nitrobenzamida) y análogos similares.

En las realizaciones, el agente terapéutico adicional es un interferón. El término "interferón" o "IFN" se refiere a cualquier miembro de la familia de proteínas específicas de especie altamente homólogas que inhiben la replicación vírica y proliferación celular y modulan la respuesta inmunitaria. Se agrupan los interferones humanos en tres clases; Tipo I, que incluye interferón-alfa (IFN- α), interferón-beta (IFN- β) e interferón-omega (IFN- ω), Tipo II, que incluye interferón-gamma (IFN- γ) y Tipo III, que incluye interferón-lambda (IFN- λ). Se abarcan formas recombinantes de interferones que se han desarrollado y están disponibles comercialmente por el término "interferón" como se usa en el presente documento. Los subtipos de interferones, tales como interferones químicamente modificados o mutados, también se abarcan mediante el término "interferón" como se usa en el presente documento. Los interferones químicamente modificados incluyen interferones pegilados e interferones glicosilados. Los ejemplos de

interferones también incluyen, pero sin limitación, interferón-alfa-2a, interferón-alfa-2b, interferón-alfa-n1, interferón-beta-1a, interferón-beta-1b, interferón-lambda-1, interferón-lambda-2 e interferón-lambda-3. Los ejemplos de interferones pegilados incluyen interferón-alfa-2a pegilado e interferón alfa-2b pegilado.

Por consiguiente, en una realización, los compuestos de Fórmula I pueden administrarse en combinación con un interferón seleccionado del grupo que consiste en interferón alfa (IFN- α), interferón beta (IFN- β), interferón lambda (IFN- λ) e interferón gamma (IFN- γ). En una realización específica, el interferón es interferón-alfa-2a, interferón-alfa-2b o interferón-alfa-n1. En otra realización específica, el interferón-alfa-2a o el interferón-alfa-2b está pegilado. En una realización preferida, el interferón-alfa-2a es interferón-alfa-2a pegilado (PEGASYS).

En otra realización, el agente terapéutico adicional se selecciona de terapias inmunomoduladoras o inmunoestimuladoras, lo que incluye agentes biológicos que pertenecen a la clase de interferón.

Además, el agente terapéutico adicional puede ser un agente que altera la función de otra(s) proteína(s) vírica(s) esencial(es) o proteínas del hospedador requeridas para la replicación o persistencia del VHB.

En otra realización, el agente terapéutico adicional es un agente antivírico que bloquea la estrada o maduración vírica o selecciona como diana la polimerasa de VHB tales como inhibidores de la polimerasa nucleosídicos o nucleotídicos o no nucleosídicos/nucleotídicos. En una realización adicional de la terapia de combinación, el inhibidor de la transcriptasa inversa y/o inhibidor de la polimerasa de ADN y/o ARN es Zidovudina, Didanosina, Zalcitabina, ddA, Estavudivina, Lamivudina, Abacavir, Emtricitabina, Entecavir, Apricitabina, Atevirapina, ribavirina, aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, valganciclovir, Tenofovir, Adefovir, PMPA, cidofovir, Efavirenz, Nevirapina, Delavirdina o Etravirina.

En una realización, el agente terapéutico adicional es un agente inmunomodulador que induce una respuesta inmunitaria natural, limitada que conduce a inducción de respuestas inmunitarias contra virus no relacionados. En otras palabras, el agente inmunomodulador puede afectar la maduración de células presentadoras de antígenos, proliferación de células de T y liberación de citocinas (por ejemplo, IL-12, IL-18, IFN-alfa, -beta y -gamma y TNF-alfa entre otros).

En una realización adicional, el agente terapéutico adicional es un modulador de TLR o un agonista de TLR, tal como un agonista de TLR-7 o agonista de TLR-9. En la realización adicional de la terapia de combinación, el agonista de TLR-7 se selecciona del grupo que consiste en SM360320 (9-bencil-8-hidroxi-2-(2-metoxi-etoxi)adenina) y AZD 8848 ([3-({[3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil][3-(4-morfolinil)propil]amino}metil)fenil]acetato de metilo).

En cualquiera de los métodos proporcionados en el presente documento, el método puede comprender además administrar al individuo al menos una vacuna contra el VHB, un inhibidor del VHB nucleosídico, un interferón o cualquier combinación de los mismos. En una realización, la vacuna contra el VHB es al menos una de RECOMBIVAX HB, ENGERIX-B, ELOVAC B, GENEVAC-B o SHANVAC B.

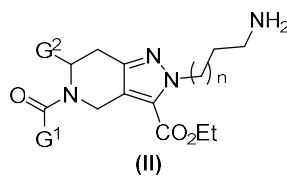
En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método para tratar una infección por VHB en un individuo que lo necesita, que comprende reducir la carga vírica de VHB administrando al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente divulgación solo o en combinación con un inhibidor de la transcriptasa inversa; y administrar además al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de una vacuna contra el VHB. El inhibidor de la transcriptasa inversa puede ser uno de Zidovudina, Didanosina, Zalcitabina, ddA, Estavudivina, Lamivudina, Abacavir, Emtricitabina, Entecavir, Apricitabina, Atevirapina, ribavirina, aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, valganciclovir, Tenofovir, Adefovir, PMPA, cidofovir, Efavirenz, Nevirapina, Delavirdina o Etravirina.

Para cualquier terapia combinada descrita en el presente documento, se puede calcular un efecto sinérgico, por ejemplo, usando métodos adecuados tales como la ecuación sigmoide- $E_{\text{máx}}$ (Holford y Scheiner, 19981, *Clin. Pharmacokinet.* 6: 429-453), la ecuación de aditividad de Loewe (Loewe y Muischnek, 1926, *Arch. Exp. Pathol Pharmacol.* 114: 313-326) y la ecuación de la mediana del efecto (Chou y Talalay, 1984, *Adv. Enzyme Regul.* 22: 27-55). Cada ecuación a la que se hizo referencia anteriormente puede aplicarse a datos experimentales para generar un gráfico correspondiente para ayudar en la evaluación de los efectos de la combinación de fármacos. Los gráficos correspondientes asociados a las ecuaciones a las que se hizo referencia anteriormente son la curva de concentración-efecto, curva de isoblograma y curva del índice de combinación, respectivamente.

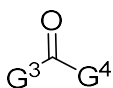
Métodos

La solicitud se refiere a un método para la preparación de un compuesto de Fórmula (I) como se describe en el presente documento.

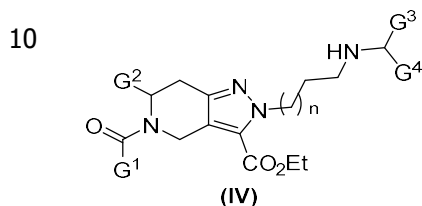
El método comprende al menos una etapa entre las etapas a), b), c), d), e) y f):



5 a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (II), , con un compuesto de



Fórmula (III), , en presencia de NaBH_3CN , para formar un compuesto de Fórmula (IV),



10 en donde n es un número entero de 0 o 1;

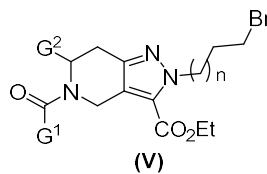
G^1 es diclorofenilo;

G^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

G^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-4}

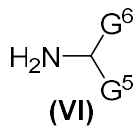
20 G^4 es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene opcionalmente uno, dos o tres heteroátomos, seleccionándose los heteroátomos independientemente de N, O y S, y en donde el anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógenos, CN, CF_3 , CF_2H , CFH_2 , CF_2CH_3 , alquilo C_{1-4} , O-alquilo C_{1-4} , OCF_3 , OCF_2H y cicloalquilo C_{3-4} ;

25



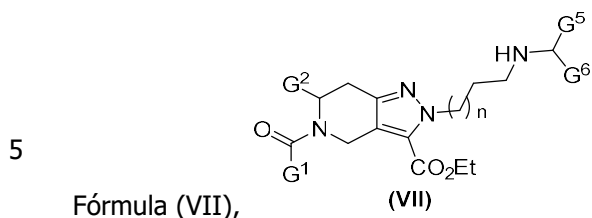
b) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (V), , con un compuesto de

30



Fórmula (VI), , en presencia de yoduro de potasio (KI), para formar un compuesto de

35



en donde n es 0,

G^1 es diclorofenilo;

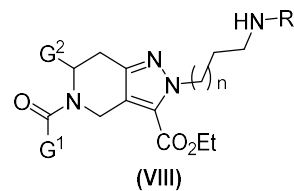
10 G^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

G^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

G^6 es alquilo C_{2-5} ,

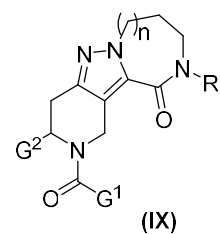
15 un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene opcionalmente uno, dos o tres heteroátomos, seleccionándose los heteroátomos independientemente de N, O y S, y en donde el anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógenos, CN, CF_3 , CF_2H , CFH_2 , CF_2CH_3 , alquilo C_{1-4} , O-alquilo C_{1-4} , OCF_3 , OCF_2H , cicloalquilo C_{3-4} y $SO_2N(CH_3)_2$;

20



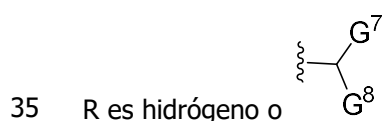
c) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (VIII), con 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno (TBD) o trimetilaluminio ($Al(CH_3)_3$), opcionalmente en presencia de 1,8-

25



30 diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), para formar un compuesto de Fórmula (IX),

en donde



n es un número entero de 0 o 1;

G^1 es diclorofenilo o *tert*-butóxido;

G^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

5 G^7 es alquilo C_{1-4} ,

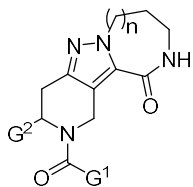
alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más F,

un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene opcionalmente uno, dos o tres heteroátomos, seleccionándose los heteroátomos independientemente de N, O y S, y en donde el

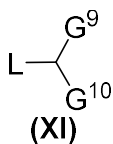
10 anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógenos, CN, CF_3 , CF_2H , CFH_2 , CF_2CH_3 , alquilo C_{1-4} , O-alquilo C_{1-4} , OCF_3 , OCF_2H , cicloalquilo C_{3-4} y $SO_2N(CH_3)_2$,

alquinilo C_{2-5} ;

15 G^8 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

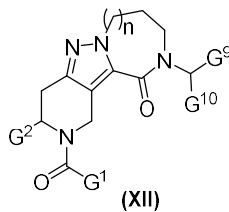


20 d) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (X), (X) con un compuesto de Fórmula (XI),



(XI) en presencia de una base no nucleófila, más particularmente carbonato de cesio (Cs_2CO_3) o

25



hidruro de sodio (NaH) para formar un compuesto de Fórmula (XII),

30 en donde n es un número entero de 0 o 1;

G^1 es diclorofenilo;

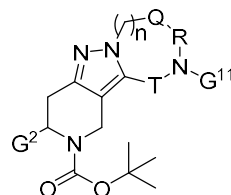
G^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

G^9 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ,

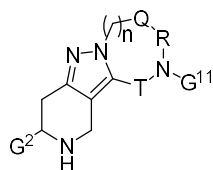
35

G^{10} es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene opcionalmente uno, dos o tres heteroátomos, seleccionándose los heteroátomos independientemente de N, O y S, y en donde el anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógenos, CN, CF_3 , CF_2H , CFH_2 , CF_2CH_3 , alquilo C_{1-4} , O-alquilo C_{1-4} , OCF_3 , OCF_2H , cicloalquilo C_{3-4} , $C(=O)Ot-Bu$ y $SO_2N(CH_3)_2$;

L es bromuro, cloruro o yoduro;



e) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XIII), (XIII), con un ácido fuerte, más particularmente ácido clorhídrico (HCl) o ácido trifluoroacético (TFA), para formar un compuesto de



Fórmula (XIV), (XIV),

en donde

n es un número entero de 0 o 1;

G^2 es hidrógeno o metilo;

G^{11} es H,

alquilo C_{1-4} ,

alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más F,

alquilo C_{1-4} sustituido con un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, en donde el anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros contiene opcionalmente uno, dos o tres heteroátomos, seleccionándose los heteroátomos independientemente de N, O y S, y

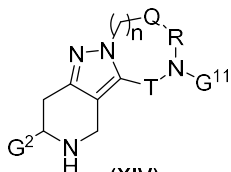
en donde dicho anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógenos, CN, CF_3 , CF_2H , CFH_2 , CF_2CH_3 , alquilo C_{1-4} , O-alquilo C_{1-4} , OCF_3 , OCF_2H y cicloalquilo C_{3-4} ;

Q es CH_2 , CHF, $CH(CH_2OH)$, $CH(CH_2F)$, $C=CH_2$ o $CHNHSO_2CH_3$;

R es CH₂ u O;

T es C=O o C=S;

5



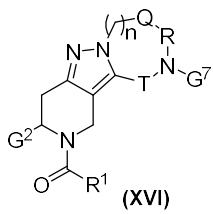
f) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XIV), (XIV), con un compuesto de Fórmula

10



(XV), (XV), en presencia de una base no nucleófila, más particularmente carbonato de sodio (Na₂CO₃), trietilamina (Et₃N) o diisopropiletilamina (DIPEA), para formar un compuesto de Fórmula (XVI),

15



en donde R₁ es diclorofenilo y en donde G², n, Q, R, T y G¹¹ se han definido en la etapa e),

20

a condición de que

cuando el proceso comprende la etapa a, el proceso comprende además la etapa c,

cuando el proceso comprende la etapa b, el proceso comprende además la etapa c y

25

cuando el proceso comprende la etapa e, el proceso comprende además la etapa f.

Definiciones

30

A continuación se enumeran definiciones de diversos términos utilizados para describir la presente divulgación. Estas definiciones se aplican a los términos como se usan a lo largo de esta memoria descriptiva y reivindicaciones, a menos que se limiten de otro modo en casos específicos ya sea de manera individual o como parte de un grupo mayor.

35

A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen generalmente el mismo significado entendido comúnmente por un experto en la materia aplicable. En general, la nomenclatura utilizada en el presente documento y los procedimientos de laboratorio de cultivo celular, genética molecular, química orgánica y química de péptidos son aquellos muy conocidos y empleados habitualmente en la técnica.

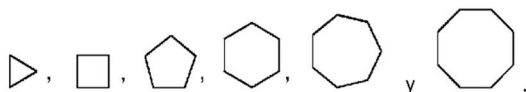
Como se usan en el presente documento, los artículos "un" y "una" se refieren a uno o más de uno (es decir, al menos uno) de los objetos gramaticales del artículo. A modo de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento. Además, el uso del término "que incluye(n)", así como otras formas, tales como "incluyen", "incluye" e "incluido(s)", no es limitante.

Como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, el término "que comprende(n)" puede incluir las realizaciones "que consiste(n) en" y "que consiste(n) esencialmente en". Se pretende que los términos "comprende(n)", "incluye(n)", "que tiene(n)", "tiene", "puede(n)", "contiene(n)" y sus variantes, como se usan en el presente documento, sean expresiones transicionales, términos o palabras abiertos que requieren la presencia de los ingredientes/pasos nombrados y permiten la presencia de otros ingredientes/pasos. Sin embargo, se debe considerar que tal descripción también describe composiciones o procesos "que consisten en" y "que consisten esencialmente en" los compuestos enumerados, lo que permite la presencia de solamente los compuestos nombrados, junto con cualesquiera portadores farmacéuticamente aceptables y excluye otros compuestos. Todos los intervalos dados a conocer en el presente documento incluyen el punto final mencionado y pueden combinarse independientemente (por ejemplo, el intervalo de "de 50 mg a 300 mg" incluye los puntos finales, 50 mg y 300 mg, y todos los valores intermedios). Los puntos finales de los intervalos y cualesquiera valores dados a conocer en el presente documento no se limitan al intervalo o valor preciso; son lo suficientemente imprecisos como para incluir valores que se aproximen a estos intervalos y/o valores.

Como se usa en el presente documento, se puede aplicar un lenguaje aproximativo para modificar cualquier representación cuantitativa que pueda variar sin que se produzca un cambio en la función básica con la que está relacionada. Por consiguiente, un valor modificado por un término o términos, tales como "sustancialmente", no se puede limitar al valor preciso especificado, en algunos casos. En al menos algunos casos, el lenguaje aproximativo puede corresponder a la precisión de un instrumento para medir el valor.

La expresión "alquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me, que también se puede representar estructuralmente mediante el símbolo, "/"), etilo (Et), n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo (tBu), pentilo, isopentilo, terc-pentilo, hexilo, isohexilo y grupos que, disponiendo de la experiencia ordinaria en la técnica y las enseñanzas proporcionadas en el presente documento, se considerarían equivalentes a uno cualquiera de los ejemplos anteriores. La expresión alquilo C₁₋₄ como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en la cadena. La expresión alquilo C₁₋₆ como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en la cadena.

El término "cicloalquilo" se refiere a un carbociclo monocíclico, policíclico condensado o espirocarbociclo policíclico, saturado o parcialmente saturado que tiene de 3 a 12 átomos anulares por carbociclo. Los ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen las siguientes entidades, en forma de restos



10 Un carbociclo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico representa un sistema anular aromático que consiste en 1, 2 o 3 anillos, estando dicho sistema anular compuesto por solamente átomos de carbono; el término aromático es muy conocido por experto en la materia y designa sistemas conjugados cíclicamente de $4n + 2$ electrones, es decir, con 6, 10, 14 etc. electrones n (regla de Hückel).

15 Son ejemplos particulares de carbociclos aromáticos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos el fenilo, naftalenilo, antracenilo.

El término "fenilo" representa el siguiente resto:



25 El término "heteroarilo" se refiere a un sistema anular aromático monocíclico o bicíclico aromático que tiene de 5 a 10 miembros anulares y que contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S. Dentro del término heteroarilo se incluyen anillos aromáticos de 5 o 6 miembros en donde el anillo consiste en átomos de carbono y tiene al menos un miembro que es un heteroátomo. Los heteroátomos adecuados incluyen nitrógeno, oxígeno y azufre. En el caso de anillos de 5 miembros, el anillo de heteroarilo contiene preferentemente un miembro de nitrógeno, oxígeno o azufre y, además, hasta 3 nitrógenos adicionales. En el caso de anillos de 6 miembros, el anillo de heteroarilo contiene preferentemente de 1 a 4, por ejemplo, tetrazolilo



(por ejemplo,) más en particular de 1 a 3 átomos de nitrógeno. Para el caso en donde el anillo de 6 miembros tiene 3 nitrógenos, como máximo 2 átomos de nitrógeno son adyacentes. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, benzofurilo, benzotienilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo y quinazolinilo. A menos que se indique de otro modo, el heteroarilo está unido a su grupo lateral en cualquier heteroátomo o átomo

35

de carbono que dé como resultado una estructura estable.

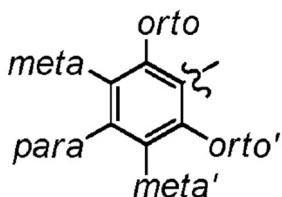
Los expertos en la materia reconocerán que las especies de grupos heteroarilo enumeradas o ilustradas anteriormente no son exhaustivas, y que también se pueden seleccionar especies adicionales dentro del alcance de estos términos definidos.

El término "ciano" se refiere al grupo -CN.

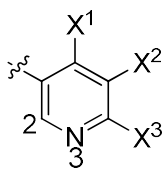
Los términos "halo" o "halógeno" representan cloro, flúor, bromo o yodo.

El término "sustituido" significa que el grupo o resto especificado porta uno o más sustituyentes. El término "no sustituido" significa que el grupo especificado no porta ningún sustituyente. La expresión "opcionalmente sustituido" significa que el grupo especificado no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes. Cuando se usa el término "sustituido" para describir un sistema estructural, se pretende que la sustitución ocurra en cualquier posición permitida por la valencia en el sistema. En casos donde un grupo o resto especificado no se indique expresamente como sustituido opcionalmente o sustituido con cualquier sustituyente especificado, se entiende que se pretende que un resto o grupo de este tipo no esté sustituido.

Los términos "para", "meta" y "orto" tienen los significados como se entiende en la técnica. Por lo tanto, por ejemplo, un grupo fenilo completamente sustituido tiene sustituyentes en ambas posiciones "orto" (*o*) adyacentes al punto de unión del anillo de fenilo, ambas posiciones "meta" (*m*) y una posición "para" (*p*) frente al punto de unión. Para aclarar aún más la posición de los sustituyentes en el anillo de fenilo, se designarán las 2 posiciones orto diferentes como orto y orto' y las 2 posiciones meta diferentes como meta y meta' como se ilustra a continuación.



Cuando se hace referencia a sustituyentes en un grupo piridilo, los términos "para", "meta" y "orto" se refieren a la ubicación de un sustituyente con respecto al punto de unión del anillo piridilo. Por ejemplo, la estructura a continuación se describe como 3-piridilo con el sustituyente X¹ en la posición orto, el sustituyente X² en la posición meta y el sustituyente X³ en la posición para:



Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas proporcionadas en el presente documento no están calificadas con el término "aproximadamente". Se entiende que, tanto si el término "aproximadamente" se usa explícitamente como si no, se pretende que cada cantidad proporcionada en el presente documento se refiera al valor proporcionado concreto y también se pretende que se refiera a la aproximación a tal valor proporcionado que se inferiría razonablemente según la experiencia ordinaria en la técnica, con inclusión de los equivalentes y las aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o de medición para tal valor proporcionado. Cuando se proporcione un rendimiento como un porcentaje, tal rendimiento se refiere a una masa de la entidad para la cual se proporciona el rendimiento con respecto a la cantidad máxima de la misma entidad que se podría obtener en las condiciones estequiométricas particulares. Las concentraciones que se proporcionan como porcentajes se refieren a relaciones en masa, a menos que se indique algo diferente.

Los términos solución "tamponada" o solución "tampón" se usan en el presente documento de forma indistinta de acuerdo con su significado convencional. Las soluciones tamponadas se usan para controlar el pH de un medio, y los expertos en la materia conocen su elección, uso y función. Véase, por ejemplo, G.D. Considine, ed., Van Nostrand's Encyclopedia of Chemistry, p. 261, 5.^a ed. (2005), que describe, entre otras cosas, soluciones tampón y cómo las concentraciones de los constituyentes del tampón se relacionan con el pH del tampón. Por ejemplo, se obtiene una solución tamponada añadiendo MgSO₄ y NaHCO₃ a una solución en una relación en p/p de 10:1 para mantener el pH de la solución a aproximadamente 7.5.

Se pretende que cualquier fórmula proporcionada en el presente documento represente compuestos que tienen estructuras representadas por la fórmula estructural así como ciertas variaciones o formas. En particular, los compuestos de cualquier fórmula proporcionada en el presente documento tienen centros asimétricos y, por lo tanto, existen en formas enantioméricas diferentes. Todos los isómeros ópticos de los compuestos de la fórmula general, y mezclas de estos, se consideran dentro del alcance de la fórmula. Por lo tanto, se pretende que cualquier fórmula proporcionada en el presente documento represente un racemato, una o más formas enantioméricas, una o más formas diastereoméricas, una o más formas atropoisoméricas y mezclas de estas. Además, ciertas estructuras pueden existir como isómeros geométricos (es decir, isómeros *cis* y *trans*), como tautómeros o como atropoisómeros.

También se ha de entender que los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la naturaleza o secuencia de enlace de sus átomos o la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "isómeros".

5

Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan "diastereómeros" y aquellos que son imágenes especulares no superponibles entre sí se denominan "enantiómeros". Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, está enlazado a cuatro grupos diferentes y es posible un par de enantiómeros. Un enantiómero se puede caracterizar por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe mediante las reglas de secuenciación R y S de Cahn y Prelog, o según el modo en que la molécula haga rotar el plano de luz polarizada y se designa como dextrógiro o levógiro (es decir, como isómeros (+) o (-) respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como ya sea un enantiómero individual o como una mezcla de los mismos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se denomina "mezcla racémica".

10

15

Los "tautómeros" se refieren a compuestos que son formas intercambiables de una estructura de compuesto particular, y que varían en el desplazamiento de átomos de hidrógeno y electrones. Por lo tanto, dos estructuras pueden estar en equilibrio a través del movimiento de electrones n y un átomo (habitualmente H). Por ejemplo, los enoles y las cetonas son tautómeros porque se interconvierten rápidamente por tratamiento con ya sea ácido o base. Otro ejemplo de tautomería es las formas aci y nitro del fenilnitrometano, que se forman de igual forma por tratamiento con ácido o base.

20

Las formas tautoméricas pueden ser relevantes para conseguir la reactividad química y actividad biológica óptimas de un compuesto de interés.

25

Los compuestos de la presente divulgación pueden poseer uno o más centros asimétricos; tales compuestos se pueden producir, por lo tanto, como estereoisómeros (*R*) o (*S*) individuales o como mezclas de estos.

30

A menos que se indique de otro modo, se pretende que la descripción o la mención de un compuesto particular en la memoria descriptiva y las reivindicaciones incluya tanto enantiómeros individuales como mezclas, racémicas o de otro tipo, de este. Los métodos para determinar la estereoquímica y la separación de estereoisómeros son muy conocidos en la técnica.

35

Ciertos ejemplos contienen estructuras químicas que se representan como un enantiómero absoluto pero se pretende que indiquen material enantiopuro que es de configuración desconocida. En estos casos, se usa (*R**) o (*S**) o (**R*) o (**S*) en el nombre para indicar que se desconoce la estereoquímica absoluta del estereocentro correspondiente. Por lo tanto, un compuesto designado como (*R**) o (**R*) se refiere a

un compuesto enantiopuro con una configuración absoluta de ya sea (R) o (S). En casos donde se ha confirmado la estereoquímica absoluta, las estructuras se nombran usando (R) y (S).

5 Los símbolos  y  se usan para hacer referencia a la misma disposición espacial en estructuras químicas mostradas en el presente documento. Los símbolos  y  se usan para hacer referencia a la misma disposición espacial en estructuras químicas mostradas en el presente documento.

10 Adicionalmente, se pretende que cualquier fórmula proporcionada en el presente documento se refiera también a hidratos, solvatos y polimorfos de tales compuestos, y mezclas de estos, incluso si tales formas no se enumeran de forma explícita. Ciertos compuestos de Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I) se pueden obtener como solvatos. Los solvatos incluyen aquellos formados por la interacción o complejación de compuestos de la presente divulgación con uno
15 o más disolventes, ya sea en solución o como una forma sólida o cristalina. En algunas realizaciones, el disolvente es agua y los solvatos son hidratos. Además, ciertas formas cristalinas de compuestos de Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I) se pueden obtener como cocristales. En ciertas realizaciones de la presente divulgación, se obtuvieron compuestos de Fórmula (I) en una forma cristalina. En otras realizaciones, las formas cristalinas de compuestos de
20 Fórmula (I) eran de naturaleza cúbica. En otras realizaciones, se obtuvieron sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I) en una forma cristalina. En otras realizaciones más, se obtuvieron compuestos de fórmula (I) en una de diversas formas polimórficas, como una mezcla de formas cristalinas, como una forma polimórfica o como una forma amorfa. En otras realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) se convierten en solución entre una o más formas cristalinas y/o formas
25 polimórficas.

Adicionalmente, se pretende que cualquier fórmula proporcionada en el presente documento se refiera también a hidratos, solvatos y polimorfos de tales compuestos, y mezclas de estos, incluso si tales formas no se enumeran de forma explícita. Ciertos compuestos de Fórmula (Ia), o sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (Ia), se pueden obtener como solvatos. Los solvatos incluyen
30 aquellos formados por la interacción o complejación de compuestos de la presente divulgación con uno o más disolventes, ya sea en solución o como una forma sólida o cristalina. En algunas realizaciones, el disolvente es agua y los solvatos son hidratos. Además, ciertas formas cristalinas de compuestos de Fórmula (Ia), o sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (Ia) se pueden obtener como cocristales. En ciertas realizaciones de la presente divulgación, se obtuvieron compuestos de
35 Fórmula (Ia) en una forma cristalina. En otras realizaciones, las formas cristalinas de compuestos de Fórmula (Ia) eran de naturaleza cúbica. En otras realizaciones, se obtuvieron sales farmacéuticamente

aceptables de compuestos de Fórmula (Ia) en una forma cristalina. En otras realizaciones más, se obtuvieron compuestos de Fórmula (Ia) en una de diversas formas polimórficas, como una mezcla de formas cristalinas, como una forma polimórfica o como una forma amorfa. En otras realizaciones, los compuestos de Fórmula (Ia) se convierten en solución entre una o más formas cristalinas y/o formas polimórficas.

La referencia a un compuesto en el presente documento significa una referencia a una cualquiera de: (a) la forma indicada concretamente de tal compuesto, y (b) cualquiera de las formas de tal compuesto en el medio en el que el compuesto se esté considerando cuando se nombre. Por ejemplo, la referencia en el presente documento a un compuesto tal como R-COOH, abarca la referencia a uno cualquiera de, por ejemplo, R-COOH_(s), R-COOH_(sol) y R-COO⁻_(sol). En este ejemplo, R-COOH_(s) se refiere al compuesto sólido, como podría ser, por ejemplo, en un comprimido o alguna otra composición o preparado farmacéutico sólido; R-COOH_(sol) se refiere a la forma no disociada del compuesto en un disolvente; y R-COO⁻_(sol) se refiere a la forma disociada del compuesto en un disolvente, tal como la forma disociada del compuesto en un entorno acuoso, tanto si tal forma disociada se deriva de R-COOH, de una sal de este o de cualquier otra entidad que produzca R-COO⁻ al disociarse en el medio que se esté considerando. En otro ejemplo, una expresión tal como "exponer una entidad a un compuesto de fórmula R-COOH" se refiere a la exposición de tal entidad a la forma o formas del compuesto R-COOH que existe o existen en el medio en el que tiene lugar tal exposición. En otro ejemplo más, una expresión tal como "hacer reaccionar una entidad con un compuesto de fórmula R-COOH" se refiere a la reacción de (a) tal entidad en la forma o formas químicamente relevantes de tal entidad que existe o existen en el medio en el que tal reacción tiene lugar, con (b) la forma o formas químicamente relevantes del compuesto R-COOH que existe o existen en el medio en que tal reacción tiene lugar. A este respecto, si tal entidad está, por ejemplo, en un entorno acuoso, se entiende que el compuesto R-COOH está en ese mismo medio y, por lo tanto, la entidad está expuesta a especies tales como R-COOH_(ac) y/o R-COO⁻_(ac), donde el subíndice "(ac)" significa "acuoso" de acuerdo con su significado convencional en química y bioquímica. En estos ejemplos de nomenclatura se ha elegido un grupo funcional de ácido carboxílico; sin embargo, no se pretende que esta elección sea una limitación sino simplemente una ilustración. Se entiende que se pueden proporcionar ejemplos análogos en términos de otros grupos funcionales, que incluyen, pero sin limitación, hidroxilo, miembros de nitrógeno básico, tales como los de las aminas, y cualquier otro grupo que interactúe o se transforme de acuerdo con modos conocidos en el medio que contiene el compuesto. Tales interacciones y transformaciones incluyen, pero sin limitación, disociación, asociación, tautomería, solvólisis, que incluye hidrólisis, solvatación, que incluye hidratación, protonación y desprotonación. En la presente no se proporcionan ejemplos adicionales a este respecto porque estas interacciones y transformaciones en un medio dado son conocidas por cualquier experto en la materia.

En otro ejemplo, un compuesto zwitteriónico está abarcado en el presente documento al referirse a un compuesto que se sabe que forma un zwitterión, incluso si no se nombra explícitamente en su forma zwitteriónica. Términos tales como zwitterión, zwitteriones y sus sinónimos compuesto(s) zwitteriónico(s) son nombres convencionales aprobados por la IUPAC que son muy conocidos y forman parte de conjuntos convencionales de nombres científicos definidos. A este respecto, el diccionario de entidades moleculares Chemical Entities of Biological Interest (ChEBI) asigna al nombre zwitterión la identificación de nombre CHEBI:27369. Como se sabe generalmente, un zwitterión o compuesto zwitteriónico es un compuesto neutro que tiene cargas unitarias formales de signo opuesto. A veces se ha referencia a estos compuestos mediante la expresión "sales internas". Otras fuentes se refieren a estos compuestos como "iones dipolares", aunque esta última expresión se considera según algunas otras fuentes como una denominación errónea. Como ejemplo específico, el ácido aminoetanoico (el aminoácido glicina) tiene la fórmula $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{COOH}$, y existe en algunos medios (en este caso en medios neutros) en forma del zwitterión $^+\text{H}_3\text{NCH}_2\text{COO}^-$. Los zwitteriones, compuestos zwitteriónicos, sales internas e iones dipolares en los significados conocidos y muy arraigados de estos términos entran dentro del alcance de la presente divulgación, como sería apreciado en cualquier caso por los expertos en la materia. Dado que no es necesario nombrar todas y cada una de las realizaciones que reconocerían los expertos en la materia, no se proporciona explícitamente en el presente documento ninguna estructura de los compuestos zwitteriónicos que están asociados con los compuestos de la presente divulgación. Sin embargo, forman parte de las realizaciones de la presente divulgación. En la presente no se proporcionan ejemplos adicionales a este respecto porque las interacciones y transformaciones en un medio dado que conducen a las diferentes formas de un compuesto dado son conocidas por cualquier experto en la materia.

También se pretende que cualquier fórmula proporcionada en el presente documento represente formas sin marcar así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas proporcionadas en el presente documento salvo que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico seleccionado. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en compuestos de la presente divulgación incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{125}I , respectivamente. Tales compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (preferentemente con ^{14}C), estudios de la cinética de reacción (con, por ejemplo, deuterio (es decir, D o ^2H); o tritio (es decir, T o ^3H)), técnicas de detección u obtención de imágenes tales como tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) o tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT, por sus siglas en inglés) que incluyen ensayos de distribución tisular de fármacos o sustratos, o en el tratamiento radioactivo de pacientes. En particular, se puede preferir particularmente

un compuesto marcado con ^{18}F o ^{11}C para estudios mediante PET o SPECT. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o requisitos reducidos de dosificación. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente divulgación y profármacos de estos pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos dados a conocer en los esquemas o en los ejemplos y las preparaciones que se describen a continuación mediante la sustitución de un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible.

Cuando se hace referencia a cualquier fórmula dada en el presente documento, no se pretende que la selección de un resto particular a partir de una lista de especies posibles para una variable especificada defina la misma elección de la especie para la variable que aparezca en otro lugar. Dicho de otro modo, cuando una variable aparece más de una vez, la elección de la especie a partir de una lista especificada es independiente de la elección de las especies para la misma variable en otro lugar en la fórmula, a menos que se indique de otro modo.

De acuerdo con las consideraciones interpretativas anteriores sobre asignaciones y nomenclatura, se entiende que la referencia explícita en el presente documento a un conjunto implica, cuando sea químicamente significativo y a menos que se indique de otro modo, la referencia independiente a realizaciones de tal conjunto, y la referencia a todas y cada una de las posibles realizaciones de subconjuntos del conjunto al que se hace referencia de forma explícita.

A modo de un primer ejemplo sobre la terminología de sustituyentes, si el sustituyente S^1_{ejemplo} es uno de S_1 y S_2 , y el sustituyente S^2_{ejemplo} es uno de S_3 y S_4 , entonces estas asignaciones se refieren a realizaciones de la presente divulgación proporcionadas de acuerdo con las elecciones S^1_{ejemplo} es S_1 y S^2_{ejemplo} es S_3 ; S^1_{ejemplo} es S_1 y S^2_{ejemplo} es S_4 ; S^1_{ejemplo} es S_2 y S^2_{ejemplo} es S_3 ; S^1_{ejemplo} es S_2 y S^2_{ejemplo} es S_4 ; y equivalentes de cada una de tales elecciones. La terminología abreviada " S^1_{ejemplo} es uno de S_1 y S_2 , y S^2_{ejemplo} es uno de S_3 y S_4 " se usa en consonancia en el presente documento a efectos de brevedad, pero no a modo de limitación. El primer ejemplo anterior sobre la terminología de sustituyentes, que se indica en términos genéricos, se pretende que ilustre las diferentes asignaciones de sustituyentes descritas en el presente documento. La convención anterior proporcionada en el presente documento para los sustituyentes se extiende, cuando sea aplicable, a miembros tales como R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , G^1 , G^2 , G^3 , G^4 , G^5 , G^6 , G^7 , G^8 , G^9 , G^{10} , G^{11} , n , L , R , T , Q , W , X , Y y Z , y cualquier otro símbolo de sustituyente genérico utilizado en el presente documento.

Además, cuando se proporciona más de una asignación para cualquier miembro o sustituyente, las realizaciones de la presente divulgación comprenden las diferentes agrupaciones que se pueden realizar

a partir de las asignaciones enumeradas, tomadas independientemente, y equivalentes de estas. A modo de un segundo ejemplo sobre la terminología de sustituyentes, si se describe en el presente documento que el sustituyente $Se_{ejemplo}$ es uno de S_1 , S_2 y S_3 , este listado se refiere a realizaciones de la presente divulgación para las cuales $Se_{ejemplo}$ es S_1 ; $Se_{ejemplo}$ es S_2 ; $Se_{ejemplo}$ es S_3 ; $Se_{ejemplo}$ es uno de S_1 y S_2 ; $Se_{ejemplo}$ es uno de S_1 y S_3 ; $Se_{ejemplo}$ es uno de S_2 y S_3 ; $Se_{ejemplo}$ es uno de S_1 , S_2 y S_3 ; y $Se_{ejemplo}$ es cualquier equivalente de cada una de estas elecciones. La terminología abreviada " $Se_{ejemplo}$ es uno de S_1 , S_2 y S_3 " se usa en consonancia en el presente documento a efectos de brevedad, pero no a modo de limitación. El segundo ejemplo anterior sobre la terminología de sustituyentes, que se indica en términos genéricos, se pretende que ilustre las diferentes asignaciones de sustituyentes descritas en el presente documento. La convención anterior proporcionada en el presente documento para los sustituyentes se extiende, cuando sea aplicable, a miembros tales como R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , G^1 , G^2 , G^3 , G^4 , G^5 , G^6 , G^7 , G^8 , G^9 , G^{10} , G^{11} , n , L , R , T , Q , W , X , Y y Z , y cualquier otro símbolo de sustituyente genérico utilizado en el presente documento.

La nomenclatura " C_{i-j} " con $j > i$, cuando se aplica en el presente documento a una clase de sustituyentes, se pretende que se refiera a realizaciones de la presente divulgación para las cuales todos y cada uno del número de miembros de carbono, desde i hasta j incluyendo i y j , se materializa independientemente. A modo de ejemplo, el término C_{1-4} se refiere independientemente a realizaciones que tienen un miembro de carbono (C_1), realizaciones que tienen dos miembros de carbono (C_2), realizaciones que tienen tres miembros de carbono (C_3) y realizaciones que tienen cuatro miembros de carbono (C_4).

La expresión alquilo C_{n-m} se refiere a una cadena alifática, ya sea lineal o ramificada, con un número total N de miembros de carbono en la cadena que cumple $n \leq N \leq m$, para todo $m > n$. Cualquier disustituyente al que se haga referencia en el presente documento se pretende que abarque las diferentes posibilidades de unión cuando son posibles más de una de tales posibilidades. Por ejemplo, la referencia al disustituyente $-A-B-$, donde $A \neq B$, se refiere en el presente documento a tal disustituyente con A unida a un primer miembro sustituido y B unido a un segundo miembro sustituido, y también se refiere a tal disustituyente con A unida al segundo miembro sustituido y B unido al primer miembro sustituido.

La presente divulgación incluye también sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I), preferentemente de aquellos descritos anteriormente y de los compuestos específicos ejemplificados en el presente documento, y métodos de tratamiento que usan tales sales.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" significa que ha sido aprobada o puede ser aprobada por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o la agencia correspondiente en países que no

sean los Estados Unidos, o que está listada en la Farmacopea de los EE. UU. u otra farmacopea considerada generalmente para el uso en animales y, más particularmente, en seres humanos.

- 5 Una "sal farmacéuticamente aceptable" se pretende que signifique una sal de un ácido o base libre de compuestos representados por la Fórmula (I) que son atóxicos, biológicamente tolerables o biológicamente adecuados de otro modo para su administración al sujeto. Debe poseer la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Véase, en general, G.S. Paulekuhn, *et al.*, "Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database", J. Med. Chem., **2007**, 50:6665–72, S.M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Salts", *J Pharm Sci.*, **1977**, 66:1-19, y Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl y Wermuth, Eds., Wiley-VCH y VHCA, Zúrich, **2002**. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son aquellas que son farmacológicamente eficaces y adecuadas para el contacto con los tejidos de pacientes sin excesiva toxicidad, irritación o respuesta alérgica. Un compuesto de Fórmula (I) puede poseer un grupo
- 10 suficientemente ácido, un grupo suficientemente básico o ambos tipos de grupos funcionales y, por consiguiente, reaccionar con diversas bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos u orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable.

La presente divulgación también se refiere a profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I) y los compuestos de Fórmula (Ia), y a métodos de tratamiento que emplean

20 tales profármacos farmacéuticamente aceptables. El término "profármaco" significa un precursor de un compuesto designado que, después de su administración a un sujeto, proporciona el compuesto *in vivo* a través de un proceso químico o fisiológico, tal como solvólisis o escisión enzimática, o en condiciones fisiológicas (por ejemplo, un profármaco al someterse a pH fisiológico se convierte en el compuesto de Fórmula (I) o el compuesto de Fórmula (Ia)). Un "profármaco farmacéuticamente aceptable" es un

25 profármaco que es atóxico, biológicamente tolerable y biológicamente adecuado de otro modo para su administración al sujeto. Los procedimientos ilustrativos para la selección y la preparación de derivados que sean profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en "*Design of Prodrugs*", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

30 La presente divulgación también se refiere a metabolitos farmacéuticamente activos de los compuestos de Fórmula (I) y los compuestos de Fórmula (Ia), que también pueden usarse en los métodos de la presente divulgación. Un "metabolito farmacéuticamente activo" significa un producto farmacológicamente activo del metabolismo en el organismo de un compuesto de Fórmula (I) o sal del mismo o un compuesto de Fórmula (Ia) o sal del mismo. Los profármacos y los metabolitos activos de

35 un compuesto pueden determinarse usando técnicas rutinarias conocidas o disponibles en la técnica. Véanse, por ejemplo, Bertolini, *et al.*, *J Med Chem.* 1997, 40, 2011-2016; Shan, *et al.*, *J Pharm Sci.* 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, *Drug Dev Res.* 1995, 34, 220-230; Bodor, *Adv Drug Res.* 1984, 13, 224-

331; Bundgaard, "Design of Prodrugs" (Elsevier Press, 1985); y Larsen, "Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen", *et al.*, eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

5

Como se usa en el presente documento, el término "composición" o la expresión "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de al menos un compuesto proporcionado en el presente documento con un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un paciente o sujeto. En la técnica existen múltiples técnicas de administración de un compuesto que incluyen, pero sin limitación, la administración intravenosa, oral, en aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar y tópica.

10

15

Como se usa en el presente documento, la expresión "portador farmacéuticamente aceptable" significa un material, composición o portador farmacéuticamente aceptable, tal como una carga, estabilizante, agente dispersante, agente de suspensión, diluyente, excipiente, agente espesante, disolvente o material encapsulante líquido o sólido, que participa en el porte o transporte de un compuesto proporcionado en el presente documento dentro o al paciente de modo que pueda llevar a cabo su función prevista. Normalmente, tales construcciones se portan o transportan de un órgano, o porción del cuerpo, a otro órgano, o porción del cuerpo. Cada portador debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación, incluyendo el compuesto proporcionado en el presente documento, y no perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden actuar como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de papa; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semillas de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; agentes tensioactivos; ácido algínico; agua sin pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones de tampón fosfato; y otras sustancias compatibles atóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

20

25

30

35

Como se usa en el presente documento, "portador farmacéuticamente aceptable" también incluye todos y cada uno de los recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, y agentes retardantes de la absorción y similares que son compatibles con la actividad del compuesto proporcionado en el presente documento, y son fisiológicamente aceptables para el paciente. También pueden incorporarse en las composiciones compuestos activos complementarios. El "portador farmacéuticamente aceptable" puede incluir además una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto proporcionado en el presente

documento. En la técnica se conocen otros ingredientes adicionales que pueden incluirse en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA), que se
5 incorpora al presente documento por referencia.

El término "estabilizante", como se usa en el presente documento, se refiere a polímeros capaces de inhibir o evitar químicamente la degradación de un compuesto dado a conocer en el presente documento. Se añaden estabilizantes a las formulaciones de compuestos para mejorar la estabilidad química y física
10 del compuesto.

El término "comprimido", como se utiliza en el presente documento, indica una forma farmacéutica sólida, de dosis única, administrable por vía oral que se puede producir comprimiendo una sustancia farmacéutica o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, con excipientes adecuados (por ejemplo, cargas, disgregantes, lubricantes, deslizantes y/o tensioactivos) mediante procesos de
15 formación de comprimidos convencionales. El comprimido se puede producir usando métodos de granulación convencionales, por ejemplo, granulación seca o húmeda, con trituración opcional de los gránulos con posterior compresión y recubrimiento opcional. El comprimido también se puede producir mediante secado por atomización.

Como se usa en el presente documento, el término "cápsula" se refiere a una forma farmacéutica sólida en la que el fármaco se encierra dentro de ya sea un recipiente soluble duro o blando o "cubierta". El recipiente o cubierta puede estar formado por gelatina, almidón y/u otras sustancias adecuadas.
20

Como se usan en el presente documento, las expresiones "cantidad eficaz", "cantidad farmacéuticamente eficaz" y "cantidad terapéuticamente eficaz" se refieren a una cantidad no tóxica pero suficiente de un agente para proporcionar el resultado biológico deseado. Dicho resultado puede ser la reducción o el alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Puede determinarse una cantidad terapéutica adecuada en cualquier caso individual por un experto habitual en la materia usando experimentación rutinaria.
25

La expresión "combinación", "combinación terapéutica", "combinación farmacéutica" o "producto combinado", como se usa en el presente documento, se refiere a una combinación que no es fija o un kit de partes para la administración combinada donde dos o más agentes terapéuticos se pueden administrar independientemente, al mismo tiempo o por separado dentro de intervalos de tiempo, especialmente donde estos intervalos de tiempo permiten que los otros componentes de la combinación
30 muestren un efecto cooperativo, por ejemplo, sinérgico.

El término "moduladores" incluyen tanto inhibidores como activadores, donde "inhibidores" se refieren a compuestos que disminuyen, previenen, inactivan, desensibilizan o regulan por disminución el ensamblaje del VHB y otras funciones de las proteínas del núcleo del VHB necesarias para la replicación del VHB o la generación de partículas infecciosas.

Como se usa en el presente documento, la expresión "modulador del ensamblaje de la cápside" se refiere a un compuesto que altera o acelera o inhibe o impide o retrasa o reduce o modifica el ensamblaje normal de la cápside (por ejemplo, durante la maduración) o el desensamblaje normal de la cápside (por ejemplo, durante la infectividad) o altera la estabilidad de la cápside, induciendo de este modo una morfología y función aberrante de la cápside. En una realización, un modulador del ensamblaje de la cápside acelera el ensamblaje o desensamblaje de la cápside, con lo que induce de este modo una morfología anómala de la cápside. En otra realización, un modulador del ensamblaje de la cápside interactúa (por ejemplo, se une en un sitio activo, se une en un sitio alostérico, modifica y/o impide el plegamiento y similares) con la proteína principal del ensamblaje de la cápside (EC), con lo que altera de este modo el ensamblaje o desensamblaje de la cápside. En otra realización más, un modulador del ensamblaje de la cápside provoca una alteración en la estructura o función de CA (por ejemplo, la capacidad de CA para ensamblarse, desensamblarse, unirse a un sustrato, plegarse en una conformación adecuada o similares), que atenúa la infectividad vírica y/o es letal para el virus.

Como se usa en el presente documento, el término "tratamiento" o "tratar" se define como la aplicación o administración de un agente terapéutico, es decir, un compuesto de la presente divulgación (solo o en combinación con otro agente farmacéutico), a un paciente, o la aplicación o administración de un agente terapéutico a un tejido aislado o estirpe celular de un paciente (por ejemplo, para aplicaciones de diagnóstico o ex vivo), que tiene una infección por VHB, un síntoma de infección por VHB o el potencial de desarrollar una infección por VHB, con el fin de curar, sanar, aliviar, mitigar, alterar, remediar, paliar, mejorar o influir en la infección por VHB, los síntomas de infección por VHB o el potencial de desarrollar una infección por VHB. Tales tratamientos pueden ajustarse o modificarse específicamente, basándose en el conocimiento obtenido del campo de la farmacogenómica.

Como se usa en el presente documento, el término "prevenir" o "prevención" significa ausencia de desarrollo del trastorno o la enfermedad en caso de que no se haya producido ninguno o ausencia del desarrollo adicional de la enfermedad o trastorno en caso de que ya se haya producido desarrollo del trastorno o la enfermedad. También se toma en consideración la capacidad para prevenir algunos o todos los síntomas asociados con el trastorno o la enfermedad.

Como se usa en el presente documento, el término "paciente", "individuo" o "sujeto" se refiere a un mamífero humano o no humano. Los mamíferos no humanos incluyen, por ejemplo, ganado y animales

de compañía, tales como mamíferos ovinos, bovinos, porcinos, caninos, felinos y murinos. Preferentemente, el paciente, sujeto o individuo es un ser humano.

5 En los métodos de tratamiento de acuerdo con la presente divulgación, se administra una cantidad eficaz de un agente farmacéutico de acuerdo con la presente divulgación a un sujeto que padece o al que se le ha diagnosticado que padece tal enfermedad, trastorno o afección. Una "cantidad eficaz" significa una cantidad o dosis suficiente para provocar generalmente el beneficio terapéutico o profiláctico deseado en pacientes que necesitan tal tratamiento para la enfermedad, trastorno o afección designada. Las
10 cantidades o dosis eficaces de los compuestos de la presente divulgación se pueden determinar mediante métodos rutinarios tales como modelización, estudios del aumento gradual de la dosis o ensayos clínicos, y teniendo en cuenta factores rutinarios, por ejemplo, el modo o la vía de administración o suministro del fármaco, la farmacocinética del compuesto, la gravedad y la evolución de la enfermedad, trastorno o afección, la terapia previa o que esté tomando el sujeto, el estado de salud del sujeto y la respuesta
15 a los fármacos, y el criterio del médico responsable. Un ejemplo de una dosis es en el intervalo de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 200 mg del compuesto por kg de peso corporal del sujeto al día, preferentemente de aproximadamente 0.05 a 100 mg/kg/día, o de aproximadamente 1 a 35 mg/kg/día, en unidades de dosificación individuales o divididas (por ejemplo, BID (dos veces al día), TID (tres veces al día), QID (cuatro veces al día)). Para un ser humano de 70-kg, un intervalo ilustrativo para una cantidad de dosificación adecuada es de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 7 g/día o
20 de aproximadamente 0.2 a aproximadamente 2.5 g/día.

Un ejemplo de una dosis de un compuesto es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2500 mg. En algunas realizaciones, una dosis de un compuesto de la presente divulgación utilizada en composiciones descritas en el presente documento es menor de aproximadamente 10,000 mg, o menor
25 de aproximadamente 8000 mg, o menor de aproximadamente 6000 mg, o menor de aproximadamente 5000 mg, o menor de aproximadamente 3000 mg, o menor de aproximadamente 2000 mg, o menor de aproximadamente 1000 mg, o menor de aproximadamente 500 mg, o menor de aproximadamente 200 mg, o menor de aproximadamente 50 mg. De forma similar, en algunas realizaciones, una dosis de un segundo compuesto (es decir, otro fármaco para el tratamiento del VHB) como se describe en el
30 presente documento es menor de aproximadamente 1000 mg, o menor de aproximadamente 800 mg, o menor de aproximadamente 600 mg, o menor de aproximadamente 500 mg, o menor de aproximadamente 400 mg, o menor de aproximadamente 300 mg, o menor de aproximadamente 200 mg, o menor de aproximadamente 100 mg, o menor de aproximadamente 50 mg, o menor de aproximadamente 40 mg, o menor de aproximadamente 30 mg, o menor de aproximadamente 25 mg,
35 o menor de aproximadamente 20 mg, o menor de aproximadamente 15 mg, o menor de aproximadamente 10 mg, o menor de aproximadamente 5 mg, o menor de aproximadamente 2 mg, o

menor de aproximadamente 1 mg, o menor de aproximadamente 0.5 mg, y todos y cada uno de sus incrementos enteros o parciales.

- 5 Una vez que se ha producido la mejora de la enfermedad, trastorno o afección del paciente, la dosis se puede ajustar para el tratamiento preventivo o de mantenimiento. Por ejemplo, se puede reducir la dosificación o la frecuencia de administración, o ambas, en función de los síntomas, hasta un nivel en el cual se mantiene el efecto terapéutico o profiláctico deseado. Por supuesto, si los síntomas se han aliviado hasta un nivel apropiado, se puede cesar el tratamiento. Sin embargo, los pacientes pueden
10 necesitar un tratamiento intermitente a largo plazo al producirse cualquier recurrencia de los síntomas.

Las infecciones por VHB que se pueden tratar de acuerdo con los métodos dados a conocer incluyen infecciones por VHB de genotipo A, B, C y/o D. Sin embargo, en una realización, los métodos dados a conocer pueden tratar cualquier genotipo de VHB ("tratamiento pangenotípico"). El genotipado del VHB se puede llevar a cabo usando métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, INNO-LIPA® HBV
15 Genotyping, Innogenetics NV, Gante, Bélgica).

Con el fin de ayudar al lector de la presente solicitud, la descripción se ha separado en diversos párrafos o secciones. No se debe considerar que estas separaciones desconecten la materia de un párrafo o sección de la materia de otro párrafo o sección. Por el contrario, la presente descripción engloba todas
20 las combinaciones de las diversas secciones, párrafos y oraciones que se puedan contemplar.

Cada una de las divulgaciones relevantes de todas las referencias citadas en el presente documento se incorpora específicamente por referencia. Los siguientes ejemplos se ofrecen a modo ilustrativo y no con fines limitantes.

EJEMPLOS

25

A continuación se describirán compuestos a modo de ejemplo útiles en los métodos de la presente divulgación por referencia a los esquemas de síntesis ilustrativos para su preparación general a continuación y los ejemplos específicos que les siguen. Los expertos reconocerán que, para obtener los diversos compuestos de la presente, se pueden seleccionar adecuadamente los materiales de partida,
30 de tal forma que se mantendrán los sustituyentes deseados en última instancia a lo largo del esquema de reacción con o sin protección, según sea adecuado, para generar el producto deseado. Como alternativa, puede ser necesario o deseable emplear, en lugar del sustituyente deseado en última instancia, un grupo adecuado que se pueda mantener a lo largo del esquema de reacción y reemplazarse según sea adecuado por el sustituyente deseado. A menos que se especifique de otro modo, las variables
35 son como se han definido anteriormente en referencia a la Fórmula (I) y la Fórmula (Ia). Las reacciones se pueden llevar a cabo entre el punto de fusión y la temperatura de reflujo del disolvente y,

preferentemente, entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente. Las reacciones se pueden calentar empleando calentamiento convencional o calentamiento por microondas. Las reacciones también se pueden llevar a cabo en recipientes sellados a presión por encima de la temperatura normal de reflujo del disolvente.

Los compuestos de Fórmula (I) y Fórmula (Ia) pueden convertirse en sus correspondientes sales usando métodos conocidos para un experto habitual en la técnica. Por ejemplo, se trata una amina de Fórmula (I) con ácido trifluoroacético, HCl, o ácido cítrico en un disolvente tal como Et₂O, CH₂Cl₂, THF, MeOH o isopropanol de cloroformo para proporcionar la forma de sal correspondiente. Como alternativa, se obtienen sales de ácido trifluoroacético o ácido fórmico como resultado de las condiciones de purificación por HPLC de fase inversa. Las formas cristalinas de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I) y Fórmula (Ia) pueden obtenerse en forma cristalina mediante recristalización en disolventes polares (incluidas mezclas de disolventes polares y mezclas acuosas de disolventes polares) o de disolventes no polares (incluyendo mezclas de disolventes no polares).

Cuando los compuestos de acuerdo con la presente divulgación tienen al menos un centro quiral, pueden existir por consiguiente como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Se debe sobreentender que todos estos isómeros y mezclas de estos están incluidos dentro del alcance de la presente divulgación.

Los compuestos representados como "mezcla estereomérica" (significa una mezcla de dos o más estereoisómeros e incluye enantiómeros, diastereómeros y combinaciones de los mismos) se separan mediante resolución SFC.

Los compuestos pueden obtenerse como formas únicas, tales como enantiómeros únicos, mediante síntesis de forma específica o mediante resolución. Los compuestos pueden obtenerse como alternativa como mezclas de diversas formas, tales como mezclas racémicas (1:1) o no racémicas (no 1:1). Cuando se obtienen mezclas racémicas y no racémicas de enantiómeros, se pueden aislar enantiómeros individuales usando métodos de separación convencionales conocidos por un experto en la materia, tales como cromatografía quiral, recristalización, formación de sales diastereoméricas, derivatización en aductos diastereoméricos, biotransformación o transformación enzimática. Cuando se obtienen mezclas regioisoméricas o diastereoméricas, según sea aplicable, los isómeros individuales pueden separarse usando métodos convencionales tales como cromatografía o cristalización.

1. INFORMACIÓN GENERAL

NOMBRES QUÍMICOS

- 5 Se generaron nombres químicos usando el software químico: ACD/ChemSketch y pueden seguir preferentemente las normas de la IUPAC.

PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LOS MÉTODOS DE LCMS

- 10 La medición por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) se llevó a cabo usando una bomba de LC, un haz de diodos (DAD) o un detector de UV y una columna, según se especifica en los métodos respectivos. Cuando fue necesario, se incluyeron detectores adicionales (remítase a la tabla de los métodos a continuación).

- 15 El flujo procedente de la columna se introdujo en un espectrómetro de masas (MS), el cual se configuró con una fuente de iones a presión atmosférica. Un experto en la materia será capaz de fijar los parámetros ajustables (por ejemplo, el intervalo de barrido, el tiempo de permanencia, etc.) para obtener iones que permitan identificar el peso molecular (PM) monoisotópico nominal del compuesto. La adquisición de datos se llevó a cabo con el software adecuado.

- 20 Los compuestos se describen según sus tiempos de retención (t_R) e iones experimentales. Si no se especifica de otro modo en la tabla de datos, el ion molecular indicado corresponde a $[M+H]^+$ (molécula protonada) y/o $[M-H]^-$ (molécula desprotonada). En el caso de que el compuesto no se pueda ionizar directamente, se especifica el tipo de aducto (es decir, $[M+NH_4]^+$, $[M+HCOO]^-$, etc.). Todos los resultados se obtuvieron con incertidumbres experimentales que habitualmente se asocian al método utilizado.

- 25 En lo sucesivo en el presente documento, "SQD" significa detector de cuadrupolo único, "MSD" detector selectivo de masas, "TA" temperatura ambiente, "BEH" híbrido con puente de etilsiloxano/sílice, "DAD" detector de haz de diodos, "HSS" sílice de alta resistencia, "Q-Tof" espectrómetros de masas con cuadrupolo de tiempo de vuelo, "CLND", detector de nitrógeno quimioluminiscente, "ELSD" detector de barrido de luz evaporativo.

30

35

Métodos de LCMS

Tabla 5

- 5 (El flujo se expresa en ml/min, la temperatura de la columna (T) en °C y el tiempo de ejecución en minutos).

Código del método	Instrumento	Columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo ----- T col	Tiempo de ejecución
A	Thermoscientific Ultimate 3000 DAD y Brucker HCT ultra	Agilent: Poroshell EC-C18 (4 µm, 4.6x100 mm)	A: HCO ₂ H al 0.1 % en agua/ B: HCOOH al 0.05 % en CH ₃ CN	el 98 % de A durante 2 min, se pasa al 0 % de A en 10 min, se mantiene durante 3.4 min, se vuelve al 98 % de A en 1.3 min, se mantiene durante 1.7 min	1 ----- 30	18.4
B	Waters: Acquity® UPLC® -DAD, SQD y ELSD	Waters: HSS T3 (1.8 µm, 2.1*100 mm)	A: CH ₃ COONH ₄ 10 mM en H ₂ O al 95 % + CH ₃ CN al 5 % B: CH ₃ CN	Del 100 % de A al 5 % de A en 2.10 min, al 0 % de A en 0.90 min, al 5 % de A en 0.5 min.	0.6 ----- 55	3.5
C	Waters: Acquity® UPLC® -DAD y SQD	Waters: BEH C18 (1.7 µm, 2.1*50 mm)	A: CH ₃ COONH ₄ 10 mM en H ₂ O al 95 % + CH ₃ CN al 5 % B: CH ₃ CN	Del 95 % de A al 5 % de A en 1.3 min, se mantiene durante 0.7 min.	0.8 ----- 55	2

5	Código del método	Instrumento	Columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo ----- T col	Tiempo de ejecución
10	D	Waters: Acquity® UPLC® -DAD y SQD	Waters: BEH (1.8µm, 2.1*100mm)	A: CH ₃ COONH ₄ 10 mM en H ₂ O al 95 % + CH ₃ CN al 5 % B: CH ₃ CN	Del 100 % de A al 5 % de A en 2.10 min, al 0 % de A en 0.90 min, al 5 % de A en 0.5 min.	0.6 ----- 55	3.5
15	E	Waters: Acquity® UPLC® -DAD y SQD	Waters: BEH (1.8µm, 2.1*100mm)	A: CH ₃ COONH ₄ 10 mM en H ₂ O al 95 % + CH ₃ CN al 5 %, B: CH ₃ CN	Del 100 % de A al 5 % de A en 2.10 min, al 0 % de A en 0.90 min, al 5 % de A en 0.5 min	0.6 -----55	3.5
20	F	Agilent Poroshell 120	SB-C18 4.6x30 mm 2.7 µm con UHPLC Guard Infinity Lab Poroshell 120 SB-C18 4.6x 5 mm 2.7 µm	A – acetonitrilo : agua (99:1 %), ácido fórmico al 0.1 %	0.01 min –99 % de B	3 ----- 60	5,92
25				B – agua (ácido fórmico al 0.1 %)	1.5 min – 0 % de B		
30	G	Agilent 1200 con DAD	Columna Sunfire C18 (5 µm, 4.6 x 50 mm)	A1: acetato de amonio al 0.02 %; A2: TFA al 0.1 %; fase móvil B1: acetonitrilo	Del 95 % de A1 o A2 y el 5 % de B al 5 % de A1 o A2 y el 95 % de B	1.5 -----	6.5
35							

	Código del método	Instrumento	Columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo ----- T col	Tiempo de ejecución
5							
10	H	Agilent 1260 con VWD	Columna Dikma plus C18 (5 µm, 4.6 x 30 mm)	A1: acetato de amonio al 0.02 %; A2: TFA al 0.1 %; B: acetonitrilo	95 % de A1 o A2 y 5 % de B al 5 % de A1 o A2 y 95 % de B	1.5	4
15	I	Waters: Acquity® UPLC® - DAD y SQD	Waters: BEH (1.8 µm, 2.1*100 mm)	A: NH ₄ HCO ₃ al 0.1 % en H ₂ O al 95 % + CH ₃ CN al 5 % B: CH ₃ CN	Del 100 % de A al 5 % de A en 2.10 min, al 0 % de A en 0.9 min, al 5 % de A en 0.5 min	0.6 ----- 55	3.5
20	J	Waters: Acquity® UPLC® - DAD y SQD	Waters: BEH (1.8 µm, 2.1*100 mm)	A: CH ₃ COONH ₄ 10 mM en H ₂ O al 95 % + CH ₃ CN al 5 % B: CH ₃ CN	Del 100 % de A al 5 % de A en 2.10 min, al 0 % de A en 0.9 min, al 5 % de A en 0.4 min	0.6 ----- 55	3.5
25							

PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LOS MÉTODOS SFCMS

30

La medición de SFC se llevó a cabo usando un sistema de cromatografía analítica de fluidos supercríticos (SFC) compuesto de una bomba binaria para suministrar dióxido de carbono (CO₂) y un modificador, un automuestreador, un horno de columna, un detector de haz de diodos equipado con una celda de flujo de alta presión que resiste una presión de hasta 40 MPa (400 bar). Si se configura con un espectrómetro de masas (MS) el flujo desde la columna se lleva al (MS). Un experto en la materia será capaz de fijar los parámetros ajustables (por ejemplo, el intervalo de barrido, el tiempo de permanencia, etc.) para

35

obtener iones que permitan identificar el peso molecular (PM) monoisotópico nominal del compuesto. La adquisición de datos se llevó a cabo con el software adecuado.

- 5 Métodos de SFC-EM analíticos (Flujo expresado en ml/min; temperatura de la columna (T) en °C; tiempo de ejecución en minutos, contrapresión (BPR) en bares.

Métodos de SFC

10 **Tabla 6**

(El flujo se expresa en ml/min, la temperatura de la columna (T) en °C y el tiempo de ejecución en minutos).

15	Código del método	Columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo ----- ----- T col	Tiempo de ejecución ----- BPR
20	SFC_A	Columna Daicel Chiralpak® IC3 (3.0 µm, 150 x 4.6 mm)	A: CO ₂ B: EtOH + iPrNH ₂ al 0.2 %	10 %-50 % de B en 6 min, mantenimiento 3.5 min	2.5 ----- - 40	9.5 ----- 130
25	SFC_B	Columna Daicel Chiralpak® AD3 (3.0 µm, 150 x 4.6 mm)	A: CO ₂ B: EtOH-iPrOH (50-50) + iPrNH ₂ al 0.2 %	10 %-50 % de B en 6 min, mantenimiento 3.5 min	2.5 ----- - 40	9.5 ----- 130
30	SFC_C	Columna Daicel Chiralpak® OJ3 (3.0 µm, 150 x 4.6 mm)	A: CO ₂ B: EtOH + iPrNH ₂ al 0.2 %	10 %-50 % de B en 6 min, mantenimiento 3.5 min	2.5 ----- - 40	9.5 ----- 130
35	SFC_D	Columna Daicel Chiralpak® AD-H (3.0 µm, 150 x 4.6 mm)	A: CO ₂ B: iPrOH + iPrNH ₂ al 0.2 %	10 %-50 % de B en 6 min, mantenimiento 3.5 min	2.5 ----- - 40	9.5 ----- 110

5	Código del método	Columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo ----- ----- T col	Tiempo de ejecución ----- BPR
	SFC_E	Columna Daicel Chiralpak® AD-H (3.0 µm, 150 x 4.6 mm)	A: CO ₂ B: EtOH + iPrNH ₂ al 0.2 %	10 %-50 % de B en 6 min, mantenimiento 3.5 min	2.5 ----- - 40	9.5 ----- 110

10

ANÁLISIS POR RMN

15 Los espectros de ¹H RMN se registraron en 1) un espectrómetro Bruker DPX 400 MHz o 2) un espectrómetro Bruker Avance 400 MHz o c) un espectrómetro Bruker Avance III 400 MHz o d) un espectrómetro Bruker Avance 600 MHz o e) un espectrómetro Bruker Avance NEO 400 MHz o f) un espectrómetro Bruker modelo AVIII 400 g) ZKNJ BIXI-1 300 MHz, Bruker Avance III 400 MHz o h) Bruker AVANCE Neo 400 MHz.

20 Los espectros de RMN se registraron a temperatura ambiente a menos que se indique de otro modo. Los datos se presentan de la siguiente manera: desplazamiento químico en partes por millón (ppm) respecto a TMS (δ = 0 ppm) en la escala, integración, multiplicidad (s = singulete, d = doblete, t = triplete, c = cuadruplete, quint. = quintuplete, sext. = sextuplete, sept. = septuplete, m = multiplete, a = ancho o una combinación de los mismos), constante(s) de acoplamiento *J* en Hercios (Hz).

25

ANÁLISIS POR MS

Los espectros de masas se obtuvieron en un Shimadzu LCMS-2020 MSD o Agilent 1200/G6110A MSD usando ionización por electropulverización (ESI) en modo positivo, a menos que se indique de otro modo.

30

35

2. ABREVIATURASTabla 7

5	μw	Microondas
	ADDP	1,1'-(Azodicarbonil)dipiperidina
	AlMe_3	Trimetilaluminio
10	ac.	Acuoso
	atm	Atmósfera
	Boc_2O	Dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo
	BOC	<i>tert</i> -Butiloxycarbonilo
15	BODIPY	Boro-dipirrometeno
	a	ancho
	CA	Ensamblaje de la cápside
20	DAST	Trifluoruro de (dietilamino)azufre
	DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	DCE	1,2-Dicloroetano
25	DCM	Diclorometano
	dd	Doblete de dobletes
	DEA	Dietilamina
	DIPE	Diisopropil éter
30	DIPEA/DIEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
	DMF	Dimetilformamida
	DMF-DMA	Dimetilformamida-dimetilacetal
35	DMSO	Sulfóxido de dimetilo

5	ADN	Ácido desoxirribonucleico
	EDCI	Clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N</i> -etilcarbodiimida
	ESI	Ionización por electropulverización
	Et ₃ N	Trietilamina
	Et ₂ O	Éter, dietil éter
10	EtOAc/EA	Acetato de etilo
	EtOH	Etanol
	CCF	Cromatografía sobre gel de sílice en fase normal
15	g	gramos
	h/hr	hora
	VHB	Virus de la hepatitis B
20	HOAc	Ácido acético
	HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
	Hz	Hercio
	<i>i</i> -PrNH ₂	Isopropilamina
	<i>i</i> -PrOH/IPA	Alcohol isopropílico
25	KO ^t Bu	terc-Butóxido de potasio
	LAH	Hidruro de aluminio y litio
	LCMS	Cromatografía Líquida-Espectrometría de Masas
30	LHMDS, LiHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de litio
	M	molar
	m	multiplete
35	MeCN/ACN	Acetonitrilo

5	MeOH	Metanol
	mg	miligramos
	MHz	megahercios
	min	Minutos
	ml	Mililitros
10	μl	microlitros
	mmol	Milimol
	μmol	micromol
15	MS	Espectros de masa
	MsCl	Cloruro de mesitilo
	m/z	Relación masa-carga
20	N	normal
	NaOAc/AcONa	Acetato de sodio
	RMN	Resonancia magnética nuclear
	u/n	durante una noche
	PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
25	PE	Éter de petróleo
	PMPA	9-(2-Fosfonil-metoxipropil)adenina
	ppm	Partes por millón
30	ppt	precipitado
	Py	piridina
	ARN	Ácido ribonucleico
35	T _r	Tiempo de retención

5	ta	Temperatura ambiente
	s	singulete
	sat.	Saturado
	SFC	Cromatografía de fluidos supercríticos
10	t	tripleto
	T ₃ P	Anhídrido del ácido propanofosfónico
	TBAI	Yoduro de tetrabutylamonio
	TBD	1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno
15	TEA	triethylamina
	TFA	Ácido trifluoroacético
	THF	Tetrahidrofurano
	TLC	Cromatografía en capa fina
20	TLR	Receptor de tipo Toll
	TNF	Factor de necrosis tumoral
	V o volúmenes	Volumen en mililitros de disolvente por gramo de sustrato
25	Δ	Calentamiento a reflujo

30

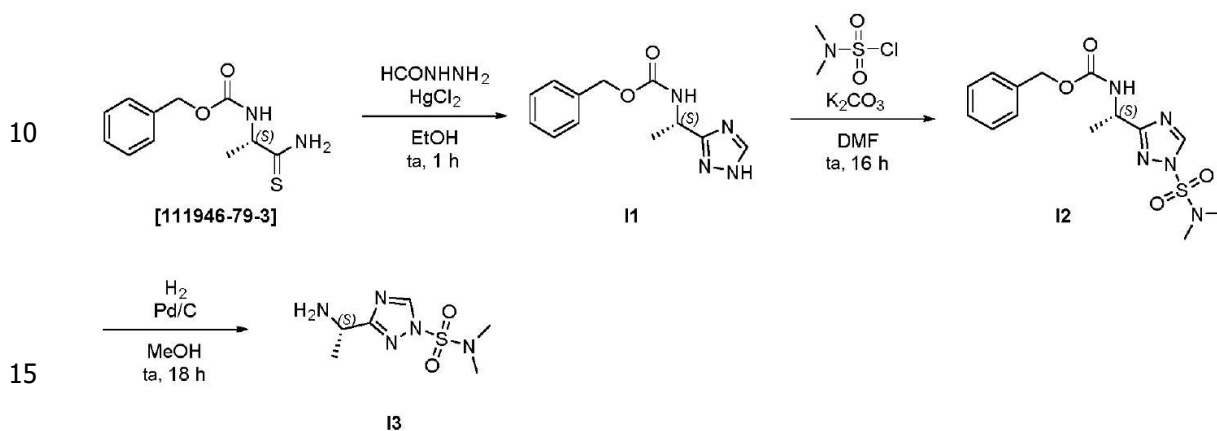
35

3. PROCEDIMIENTOS Y ANÁLISIS DE COMPUESTOS

3.1. SÍNTESIS DE LOS ANILLOS DE 6 MIEMBROS

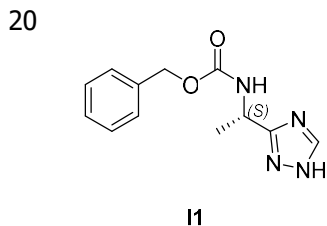
5 3.1.1. Síntesis de Intermedios

3.1.1.1. Síntesis del Intermedio **I3**



Intermedio **I1**

[(1*S*)-1-(1*H*-1,2,4-Triazol-3-yl)etil]carbamato de bencilo



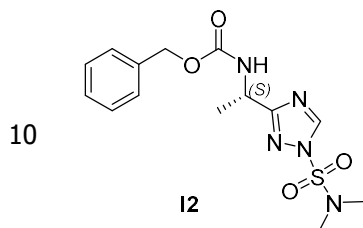
25 La reacción se llevó a cabo en condiciones anhidras y en atmósfera de argón.

Se disolvió [(2*S*)-1-amino-1-sulfanilidenpropan-2-yl]carbamato de bencilo (3.36 g, 12.1 mmol, pureza del 86 %) en EtOH (135 ml). Se añadieron hidrazina del ácido acético (4.36 g, 72.7 mmol) y HgCl₂ (4.28 g, 15.7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó en EtOAc (200 ml), se lavó con NaHCO₃ (sat., ac.), salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (5 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La fracción se combinó con el residuo obtenido anteriormente. El residuo se solubilizó en EtOH (135 ml) y se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía

en columna ultrarrápida (sílice, DCM/MeOH, gradiente de 100:0 a 90:10) para producir el intermedio **I1** (1.82 g, 58 %) en forma de un sólido de color blanco.

5 Intermedio I2

{{(1*S*)-1-[1-(Dimetilsulfamoil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]etil}carbamato de bencilo



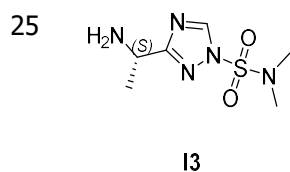
La reacción se llevó a cabo en condiciones anhidras y en atmósfera de argón.

15 Se disolvió el intermedio **I1** (2.10 mg, 8.08 mmol, pureza del 95 %) en DCM (53 ml). Se añadieron K₂CO₃ (3.35 g, 24.3 mmol) y cloruro de dimetilsulfamoilo (1.04 ml, 9.70 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se diluyó con H₂O (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por

20 cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, DCM/MeOH, gradiente de 100:0 a 90:10) para proporcionar el intermedio **I2** (1.42 g, 47 %, pureza del 94 %).

Intermedio I3

3-[(1*S*)-1-Aminoetil]-*N,N*-dimetil-1*H*-1,2,4-triazol-1-sulfonamida

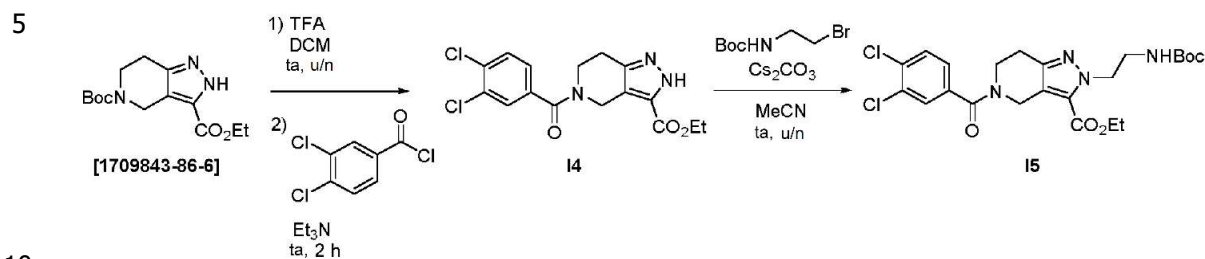


La reacción se llevó a cabo en condiciones anhidras y en atmósfera de argón.

30 Se disolvió el intermedio **I2** (1.42 g, 3.76 mmol, pureza del 94 %) en MeOH (40 ml). La mezcla se purgó en argón y se añadió Pd/C (pureza del 10 %, 142 mg, 0.13 mmol). La mezcla de reacción se purgó con H₂ (3 veces) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite® y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio **I3** (830 mg) que

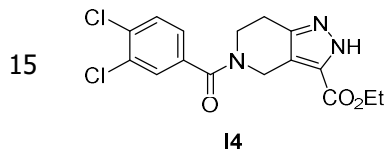
35 se usó tal cual en la siguiente etapa.

3.1.1.2. Síntesis del Intermedio **15**



Intermedio **14**

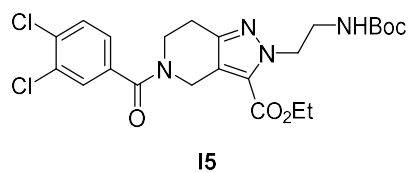
5-(3,4-Diclorobenzoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 6,7-dihidro-2H-pirazolo[3,4-*c*]piridin-3,5(4H) dicarboxilato de 5-*tert*-butil-3-etilo (17.8 g, 60.4 mmol) y TFA (46.2 ml, 604 mmol) en DCM (500 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en DCM. La solución se enfrió a 0 °C. Se añadió Et₃N (33.6 ml, 242 mmol) seguido de cloruro de 3,4-diclorobenzoylo (13.3 g, 63.4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se interrumpió con agua (300 ml). Las capas se separaron y la fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, heptano/(EtOAc/EtOH, 3:1), gradiente de 90:10 a 0:100) para producir el intermedio **14** (16.2 g, 73 %) en forma de un sólido de color blanco.

Intermedio **15**

2-{2-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]etil}-5-(3,4-diclorobenzoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-carboxilato de etilo

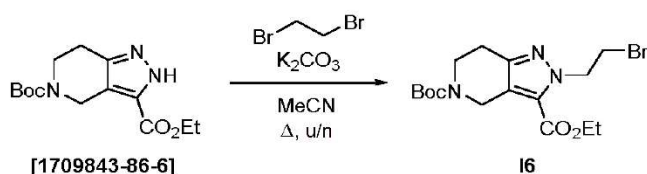


Una mezcla de intermedio **14** (4.00 g, 10.9 mmol), Cs₂CO₃ (5.31 g, 16.3 mmol) y bromuro de 3-(*boc*-amino)propilo (2.56 g, 11.4 mmol) en MeCN (150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una

noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, heptano/(EtOAc/EtOH, 3:1), gradiente de 90:10 a 0:100) para producir el intermedio **15** (3.0 g, 54 %) en forma de un aceite transparente.

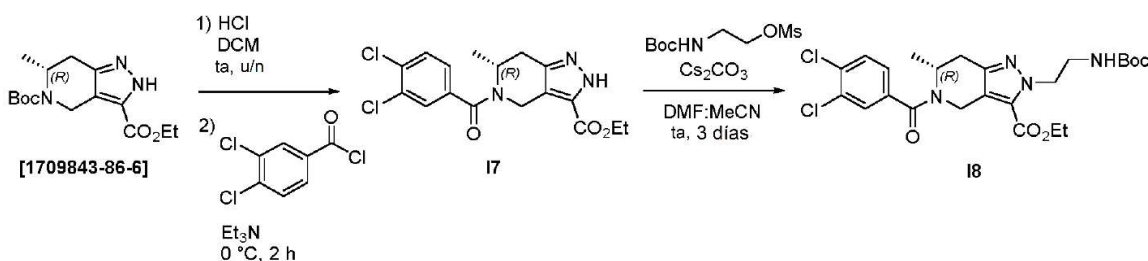
3.1.1.3. Síntesis del Intermedio **16**

2-(2-Bromoetil)-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5-dicarboxilato de 5-*terc*-butil-3-etilo



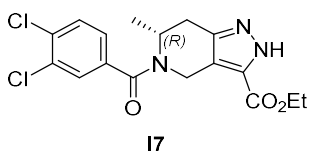
Una mezcla de 6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3]piridin-3,5(4H)-dicarboxilato de 5-*terc*-butil 3-etilo (1.25 g, 4.23 mmol), 1,2-dibromoetano (4.02 g, 21.2 mmol) y K₂CO₃ (1.76 g, 12.7 mmol) en MeCN (125 ml) se agitó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se filtró sobre decalite cuando estaba aún caliente y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, heptano/EtOAc, gradiente de 95:5 a 0:100) para producir el intermedio **16** (1.7 g, 60 %) en forma de un aceite transparente.

3.1.1.4. Síntesis del Intermedio **18**



Intermedio **17**

(6*R*)-5-(3,4-Diclorobenzoyl)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-carboxilato de etilo

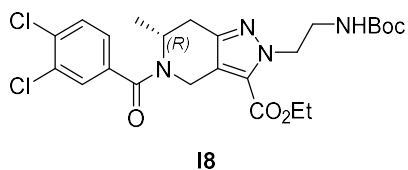


La reacción se llevó a cabo en condiciones anhidras y en atmósfera de argón.

A una solución de (6*R*)-6-metil-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]piridin-3,5-dicarboxilato de 5-*tert*-butil
 3-etilo (4.52 g, 14.6 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió HCl (4 N en 1,4-dioxano, 36.5 ml, 146 mmol).
 La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se concentró a sequedad. El
 residuo se diluyó en DCM (150 ml) y se añadió Et₃N (9.16 ml, 65.7 mmol). La solución se enfrió a 0 °C
 y se añadió una solución de cloruro de 3,4-diclorobenzoilo (3.21 g, 15.3 mmol) en DCM (30 ml) gota a
 gota. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 2 h y se diluyó con DCM (750 ml). La
 fase orgánica se lavó con agua (2 x 500 ml), NaHCO₃ (sat., ac., 500 ml) y salmuera, se secó (Na₂SO₄),
 se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna
 ultrarrápida (sílice, DCM/MeOH, gradiente de 100:0 a 95:5) para producir el intermedio **17** (4.63 g,
 83 %).

Intermedio **18**

(6*R*)-2-{2-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]etil}-5-(3,4-diclorobenzoil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-
 pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-carboxilato de etilo

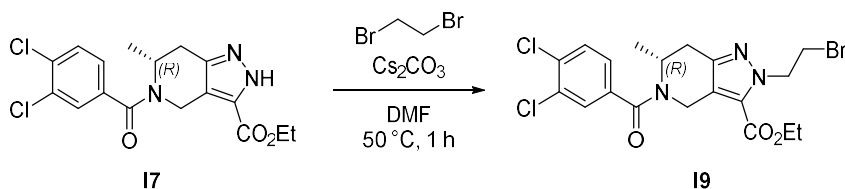


La reacción se llevó a cabo en condiciones anhidras y en atmósfera de argón.

A una solución de intermedio **17** (4.85 g, 12.1 mmol) en MeCN (180 ml) y DMF (5 ml) se le añadieron
 Cs₂CO₃ (5.92 g, 18.2 mmol) y una solución de metanosulfonato de 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etilo
 (3.48 g, 14.5 mmol) en MeCN (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante
 3 días y se diluyó con EtOAc (100 ml) y H₂O (100 ml). Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo
 con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron
 (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a sequedad. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía
 en columna ultrarrápida (sílice, ciclohexano/(EtOAc/EtOH, 3:1), gradiente de 95:5 a 50:50) para producir
 el intermedio **18** (3.30 g, 52 %).

3.1.1.5. Síntesis del Intermedio **I9**

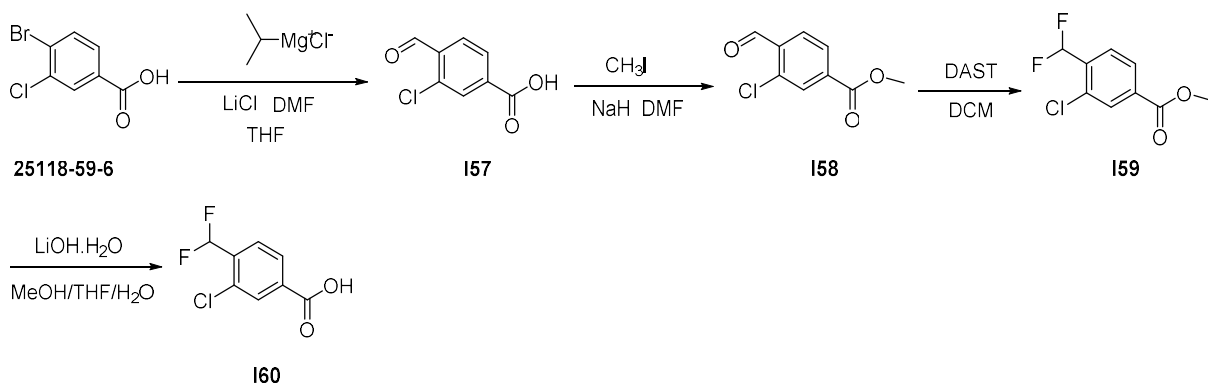
(6*R*)-2-(2-Bromoetil)-5-(3,4-diclorobenzoil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-carboxilato de etilo



La reacción se llevó a cabo en condiciones anhidras y en atmósfera de argón.

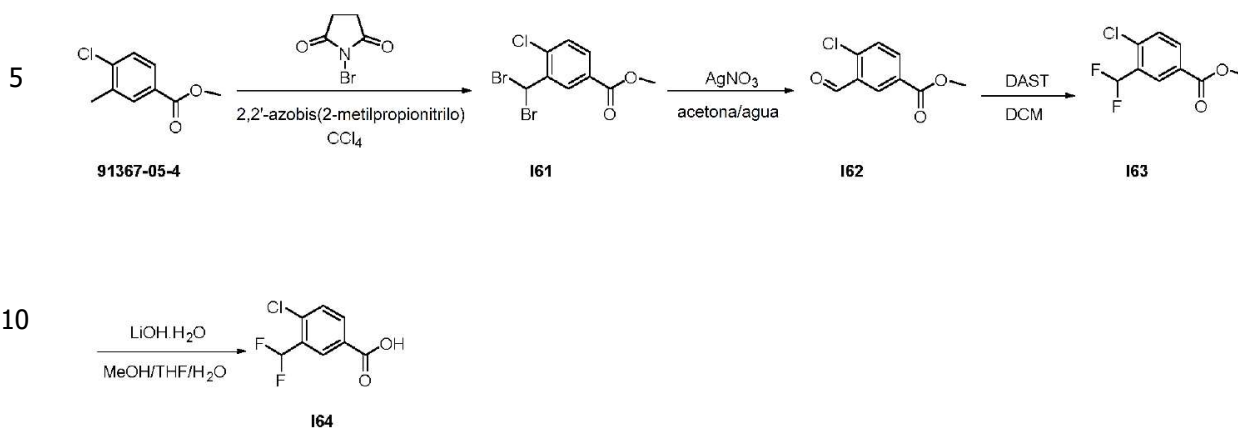
A una solución de intermedio **I7** (4.00 g, 10.5 mmol) en DMF (60 ml) se le añadieron Cs_2CO_3 (6.82 g, 20.9 mmol) y 1,2-dibromoetano (4.51 ml, 52.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1 h y se diluyó con H_2O (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 70 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 60 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a sequedad. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, ciclohexano/EtOAc, gradiente de 9:1 a 1:1) para producir el intermedio **I9** (2.90 g, 55 %) en forma de una espuma de color blanco.

3.1.1.6. Síntesis del Intermedio **I60**



A una solución de ácido 4-bromo-3-clorobenzoico (3.00 g, 12.7 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se le añadieron cloruro de litio (1.62 g, 38.2 mmol) y cloruro de isopropilmagnesio 2 M en tetrahidrofurano (20 ml, 40 mmol) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a -78 °C durante 10 minutos, la mezcla se calentó a 0 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Después se añadió *N,N*-dimetilformamida (4.69 g, 64.2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl ac. saturado (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml) tres veces. La capa acuosa se acidificó con una solución acuosa de

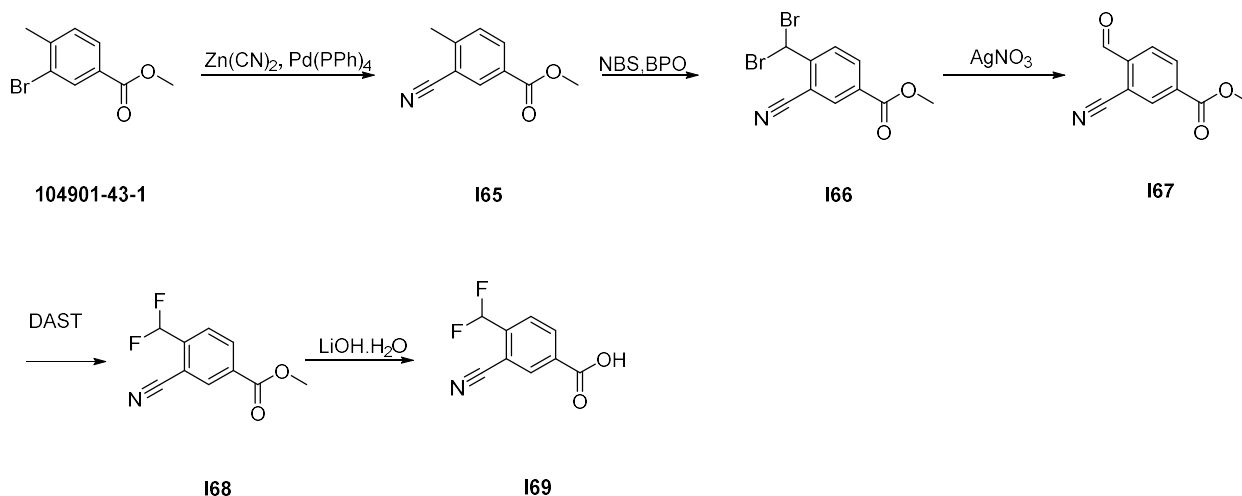
clorhidrato 1 N a pH = 3. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 ml) tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el intermedio **I57** (1.9 g, rendimiento del 73 %, pureza del 90 %) en forma de un aceite de color amarillo. A una solución de intermedio **I57** (1.00 g, 4.88 mmol, pureza del 90 %) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añadió hidruro de sodio al 60 % en peso en aceite mineral (215 mg, 5.38 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se añadió yodometano (760 mg, 5.35 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se vertió en solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml) tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio ac. (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el intermedio **I58** (880 mg, rendimiento del 82 %, pureza del 90 %) en forma de un aceite de color amarillo. A una solución de intermedio **I58** (250 mg, 1.13 mmol, pureza del 90 %) en diclorometano (10 ml) se le añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (920 mg, 5.71 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con diclorometano (10 ml) dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró para proporcionar el intermedio **I59** (170 mg, rendimiento del 61 %, pureza del 90 %) en forma de un aceite de color amarillo. A una solución de intermedio **I59** (170 mg, 0.694 mmol, pureza del 90 %) en metanol (3 ml) y tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió hidrato de hidróxido de litio (45 mg, 1.1 mmol) en agua (1.5 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y la mezcla resultante se acidificó con una solución acuosa de clorhidrato 1 N a pH = 3. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml) tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró para proporcionar el intermedio **I60** (150 mg, rendimiento del 94 %, pureza del 90 %) en forma de un sólido de color blanco.

3.1.1.7. Síntesis del intermedio **I64**

A una solución de 4-cloro-3-metilbenzoato de metilo (2.00 g, 10.8 mmol) y N-bromosuccinimida (5.78 g, 32.5 mmol) en tetracloruro de carbono (90 ml) se le añadió 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (450 mg, 2.74 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. Después, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se lavó con agua (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar un residuo, que se trituró con n-hexano (10 ml) para proporcionar el intermedio **I61** (3.12 g, rendimiento del 80 %, pureza del 95 %) en forma de un sólido de color blanco. A una solución de intermedio **I61** (3.12 g, 8.66 mmol, pureza del 95 %) en acetona (100 ml) y agua (20 ml) se le añadió nitrato de plata (I) (2.94 g, 17.3 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 1.5 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró para retirar el disolvente orgánico. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (10 ml) tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el intermedio **I62** (1.7 g, rendimiento del 94 %, pureza del 95 % a partir de ¹HRMN) en forma de un aceite de color amarillo. A una solución de intermedio **I62** (300 mg, 1.44 mmol, pureza del 95 %) en diclorometano (5 ml) se le añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (1.157 g, 7.175 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con diclorometano (10 ml) dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró para proporcionar el intermedio **I63** (270 mg, rendimiento del 81 %, pureza del 95 %) en forma de un aceite de color amarillo. A una solución de intermedio **I63** (270 mg, 1.16 mmol, pureza del 95 %) en metanol (3 ml) y tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió hidrato de hidróxido de litio (75 mg, 1.8 mmol) en agua (1.5 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y la mezcla resultante se acidificó con una solución acuosa de clorhidrato 1 N a pH = 3. La mezcla se extrajo con

acetato de etilo (10 ml) tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró para proporcionar el intermedio **I64** (220 mg, rendimiento del 87 %, pureza del 95 %) en forma de un sólido de color blanco.

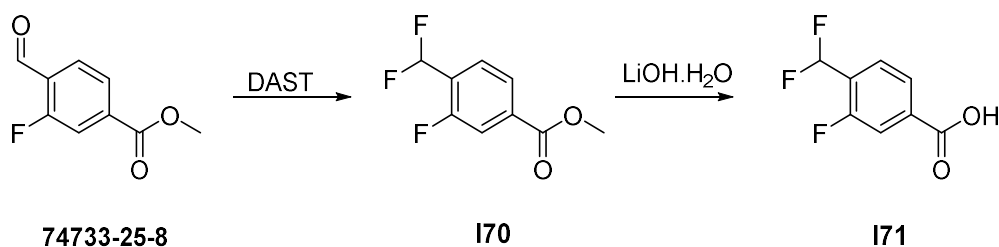
3.1.1.8. Síntesis del intermedio **I69**



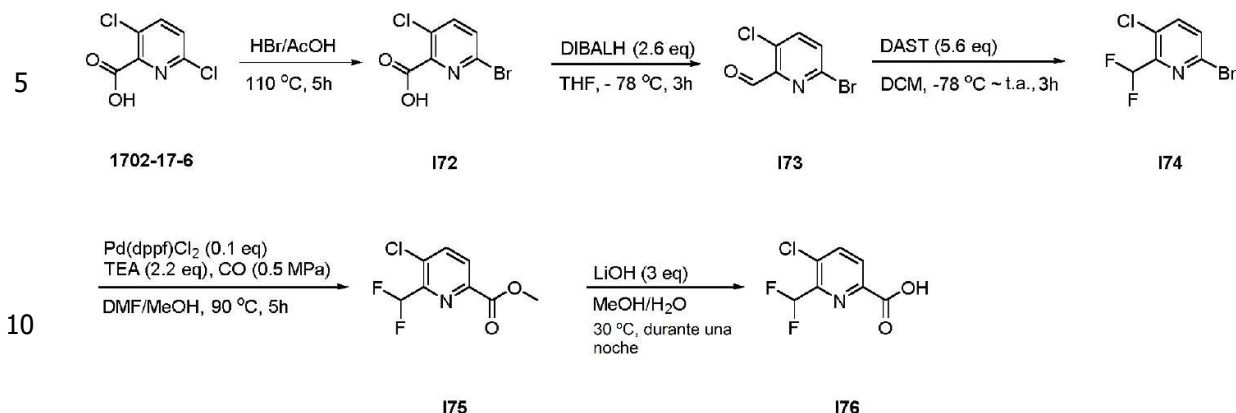
Una mezcla de 3-bromo-4-metilbenzoato de metilo (2.00 g, 8.70 mmol), cianuro de cinc (1.64 g, 14.0 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (1.0 g, 0.87 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se agitó a 100 °C en nitrógeno durante 16 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. Después, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 5: 1) para proporcionar el intermedio **I65** (1.4 g, rendimiento del 92 %, pureza del 90 %) en forma de un sólido de color blanco. A una solución de intermedio **I65** (500 mg, 2.86 mmol) en perclorometano (8 ml) se le añadieron N-bromosuccinimida (1.27 g, 7.14 mmol) y peróxido de benzoílo (75 %, 28 mg, 0.086 mmol). Después, la mezcla se agitó a 85 °C durante una noche. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (20 ml). La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró para proporcionar el intermedio **I66** en bruto (900 mg, rendimiento del 95 %, pureza del 80 %) en forma de un sólido de color amarillo. A una solución de intermedio **I66** (500 mg, 1.50 mmol) en acetonitrilo (6 ml) se le añadió una solución de nitrato de plata (765 mg, 4.50 mmol) en agua (3 ml). Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 6 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se diluyó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 100: 1 a 5:1) para proporcionar el intermedio **I67** (130 mg, rendimiento del 46 %, pureza del 90 %) en forma de un sólido de color blanco. A una solución de intermedio **I67** (130 mg, 0.69 mmol) en diclorometano (4 ml) se le añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (222 mg, 1.38 mmol)

a 0 °C. Después, la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con diclorometano (10 ml). La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso sat. (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el intermedio **I68** (140 mg, rendimiento del 97 %, pureza del 90 % a partir de ¹HRMN) en forma de un aceite de color amarillo. A una solución de intermedio **I68** (140 mg, 0.66 mmol) en tetrahidrofurano/agua (2 : 1, 3 ml) se le añadió hidrato de hidróxido de litio (34 mg, 0.80 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla se diluyó con agua (5 ml) y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N a pH = 2. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar el intermedio **I69** (100 mg, rendimiento del 76.6 %, pureza del 95 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

3.1.1.9. Síntesis del intermedio **I71**



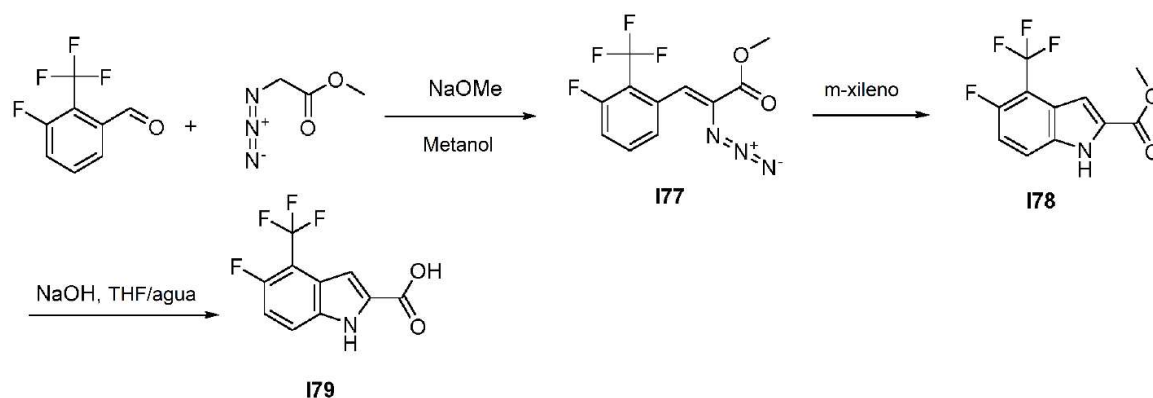
Se añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (532 mg, 3.30 mmol) a una solución enfriada en hielo de 3-fluoro-4-formilbenzoato de metilo (300 mg, 1.65 mmol) en diclorometano (7 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso sat. (7 ml) y se extrajo con diclorometano (10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar el intermedio **I70** (300 mg, rendimiento del 89 %, pureza del 90 %) en forma de un aceite de color amarillo. A una solución de intermedio **I70** (100 mg, 0.49 mmol) en tetrahidrofurano/agua (2 : 1, 3 ml) se le añadió hidrato de hidróxido de litio (23 mg, 0.54 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la mezcla se diluyó con agua (5 ml) y se acidificó con ácido clorhídrico 0.5 N a pH = 4. Luego, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar el intermedio **I71** (84 mg, rendimiento del 90 %, pureza del 95 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

3.1.1.10. Síntesis del Intermedio **I76**

A una solución de ácido 3,6-dicloropicolínico (9.5 g, 49.5 mmol) en ácido acético (19 ml) se le añadió bromuro de hidrógeno al 33 % en ácido acético (19 ml). La mezcla se calentó a 110 °C y se agitó a 110 °C durante 1 hora. Después de que se añadiera más bromuro de hidrógeno al 33 % en ácido acético (10 ml), la mezcla se agitó a 110 °C durante otras 2 horas. Se añadió bromuro de hidrógeno al 33 % adicional en ácido acético (10 ml) y después la mezcla se agitó a 110 °C durante 2 horas adicionales. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua helada (100 ml). El sólido de color blanco se recogió por filtración, se lavó con agua (10 ml) dos veces y se secó a presión reducida para proporcionar el intermedio **I72** (6.46 g, pureza del 90 %). A una solución de intermedio **I72** (2 g, pureza del 90 %, 7.61 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se le añadió lentamente hidruro de diisobutilaluminio 1.5 M en tolueno (13 ml, 19.5 mmol) a - 60 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a - 60 °C durante 3 horas, la reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml), se diluyó con agua (40 ml) y acetato de etilo (40 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (40 ml) dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron con Na₂SO_{4(s)} y se filtraron. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo = 20 : 1) para proporcionar el intermedio **I73** (1.52 g, pureza del 90 %) en forma de un sólido de color amarillo. A una solución de intermedio **I73** (1.52 g, pureza del 90 %, 6.21 mmol) en diclorometano (40 ml) se le añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (5.6 g, 34.7 mmol) a - 78 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla se vertió en solución acuosa saturada fría de bicarbonato de sodio (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml) dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron con Na₂SO_{4(s)} y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo = 20 : 1) para proporcionar el intermedio **I74** (1.45 g, pureza del 90 %) en forma de un sólido de color amarillo. Una solución de intermedio **I74** (1.5 g, pureza del 90 %, 5.57 mmol), [1,1'-

Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (546 mg, 0.746 mmol) y trietilamina (1.26 g, 12.5 mmol) en metanol (6 ml) y N,N-dimetilformamida (6 ml) se agitó a 90 °C en atmósfera de monóxido de carbono (0.5 Mpa) durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo = 10 : 1) para proporcionar el intermedio **175** (1.1 g, pureza del 90 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. A una solución de intermedio **175** (200 mg, 0.85 mmol) en metanol (2 ml) se le añadió solución acuosa de hidróxido de litio 5 M (0.5 ml, 2.5 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a 30 °C durante una noche, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml), se acidificó con una solución acuosa de clorhidrato 1 M a pH ~ 3 y después se extrajo con acetato de etilo (5 ml) tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron con Na₂SO_{4(s)} y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el intermedio **176** (180 mg, pureza del 95 %) en forma de un sólido de color blanco.

3.1.1.11. Síntesis del intermedio **179**



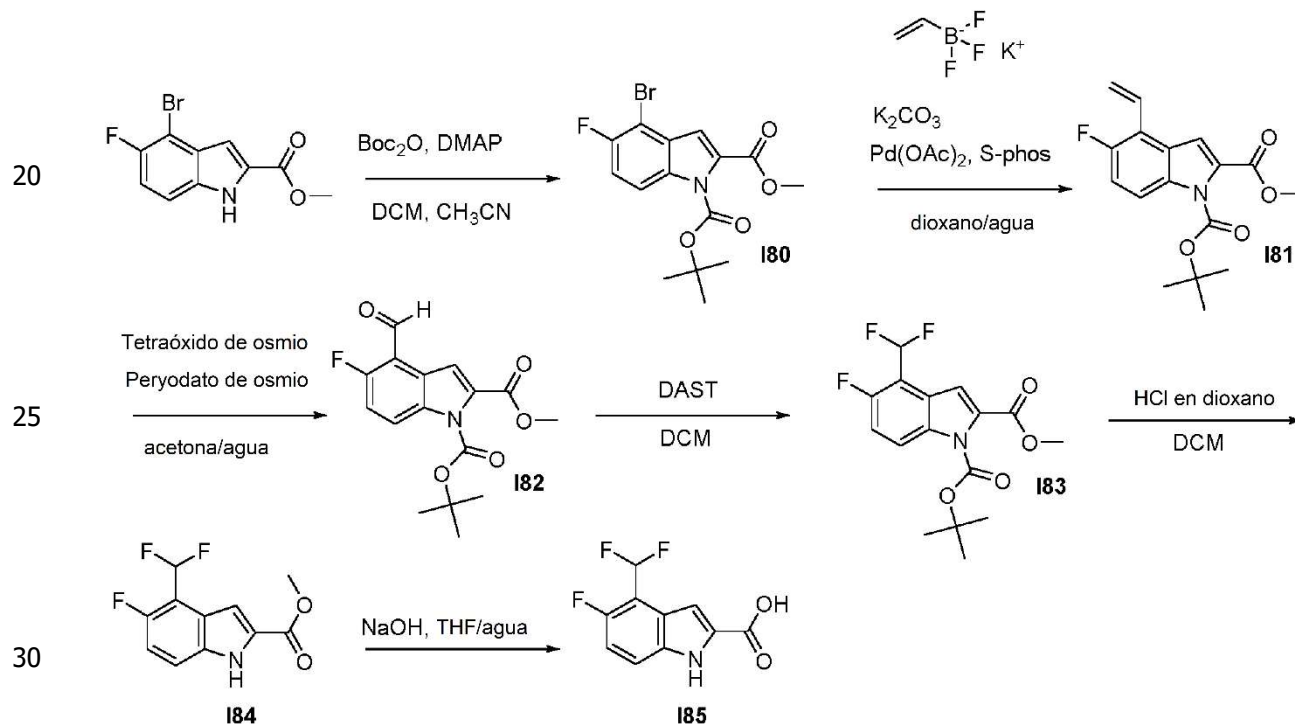
A una solución de metóxido de sodio (25 % en metanol) (20 ml, 87.5 mmol) en metanol (17 ml) a -10 °C se le añadió una solución de 3-fluoro-2-(trifluorometil)benzaldehído (4.20 g, 21.9 mmol) y 2-azidoacetato de metilo (8.5 ml, 87.5 mmol) en metanol (4.2 ml) durante 1 hora (0.3 ml/min) con impulsor de jeringa. La mezcla de reacción se agitó 5 horas manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. Se añadió agua helada a la mezcla de reacción y se agitó durante 10 minutos permitiendo que la reacción llegara a temperatura ambiente. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener (Z)-2-azido-3-(3-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)acrilato de metilo **177** (1.90 g, rendimiento del 30 %) en forma de un sólido de color blanco.

La reacción se llevó a cabo en 9 lotes, siguiendo para cada uno el siguiente procedimiento: La solución de (Z)-2-azido-3-(3-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)acrilato de metilo **177** (210 mg, 0.726 mmol) en m-xileno (6 ml) se agitó a 160 °C precalentando la placa caliente durante 1 hora. Las 9 mezclas de reacción

se combinaron y coevaporaron con agua (3x300 ml). El residuo se purificó por columna (Ciclohexano/EtOAc de 90/10 a 50/50). El obtenido se trituró en una mezcla de EtOAc y ciclohexano. El precipitado se filtró para producir 5-fluoro-4-(trifluorometil)-1H-indol-2-carboxilato de metilo **178** (1.20 g, rendimiento del 70 %) en forma de un sólido de color blanco.

A una solución de 5-fluoro-4-(trifluorometil)-1H-indol-2-carboxilato de metilo **178** (1.20 g, 4.60 mmol) en THF (10 ml) se le añadió una solución de NaOH (551 mg, 13.8 mmol) en agua (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 46 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml) y agua (50 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se acidificó con una solución acuosa de HCl (1 N), después se extrajo con DCM (3x100 ml) y MeOH (algunas gotas). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad para obtener ácido 5-fluoro-4-(trifluorometil)-1H-indol-2-carboxílico **179** (1.05 g, rendimiento del 92 %) en forma de un polvo de color blanco.

3.1.1.12. Síntesis del intermedio **185**



A una solución de 4-bromo-5-fluoro-1H-indol-2-carboxilato de metilo (2.27 g, 8.34 mmol) en DCM (32 ml) y acetonitrilo (18 ml) se le añadieron DMAP (1.33 g, 10.9 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (2.58 g, 11.8 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con DCM (120 ml) y H_2O (50 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con H_2O (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó

por cromatografía ultrarrápida (ciclohexano/EtOAc, de 100/0 a 90/10) para producir 4-bromo-5-fluoro-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo **180** (2.66 g, rendimiento del 86 %) en forma de un aceite incoloro.

5

Se disolvió **180** (2.66 g, 7.15 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (53 ml) y agua (10 ml). La mezcla se desgasificó con argón durante 20 minutos con agitación vigorosa después se añadieron ligando S-Phos (293 mg, 0.715 mmol), carbonato de potasio (2.96 g, 21.4 mmol) y viniltrifluoroborato de potasio (1.92 g, 14.3 mmol). El matraz se purgó con vacío/argón 3 veces, después se añadió acetato de paladio (0.080 g, 0.357 mmol). El matraz se purgó de nuevo con vacío/argón 3 veces, después se dejó agitar a 75 °C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con EtOAc (350 ml), después se lavó con H₂O (2 x 70 ml), salmuera (2 x 70 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, después se concentró al vacío para producir 5-fluoro-4-vinil-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo **181** (2.55 g en bruto que se usó tal cual en la siguiente etapa).

10

15

A una solución **181** (1.00 g, 3.13 mmol) en acetona (50 ml) y agua (10 ml) se le añadieron tetraóxido de osmio (0.313 g, 0.094 mmol) y peryodato de sodio (3.35 g, 15.7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y acetona, la suspensión se filtró sobre un filtro de vidrio sinterizado y el residuo se lavó con acetona. El filtrado se concentró al vacío para retirar la mayor parte de la acetona. La solución resultante se diluyó con EtOAc (200 ml), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (Ciclohexano/EtOAc de 100/0 a 95/5) para producir 5-fluoro-4-formil-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo **182** (623 mg, rendimiento del 62 %) en forma de un polvo de color blanco.

20

25

En un vial de reacción de microondas, se disolvió **182** (0.414 g, 1.29 mmol) en DCM (5.8 ml). La solución se enfrió a 0 °C después se añadió DAST (0.51 ml, 3.87 mmol) gota a gota. Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente durante 15 minutos, el vial se selló y después se agitó a 50 °C durante 2.5 horas y 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, después se inactivó mediante una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 ml) añadida lentamente, apareció un burbujeo vigoroso. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 15 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (ciclohexano/EtOAc de 100/0 a 95/5) para producir 4-(difluorometil)-5-fluoro-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo **183** (394 mg, 84 %) en forma de un aceite de color amarillo.

30

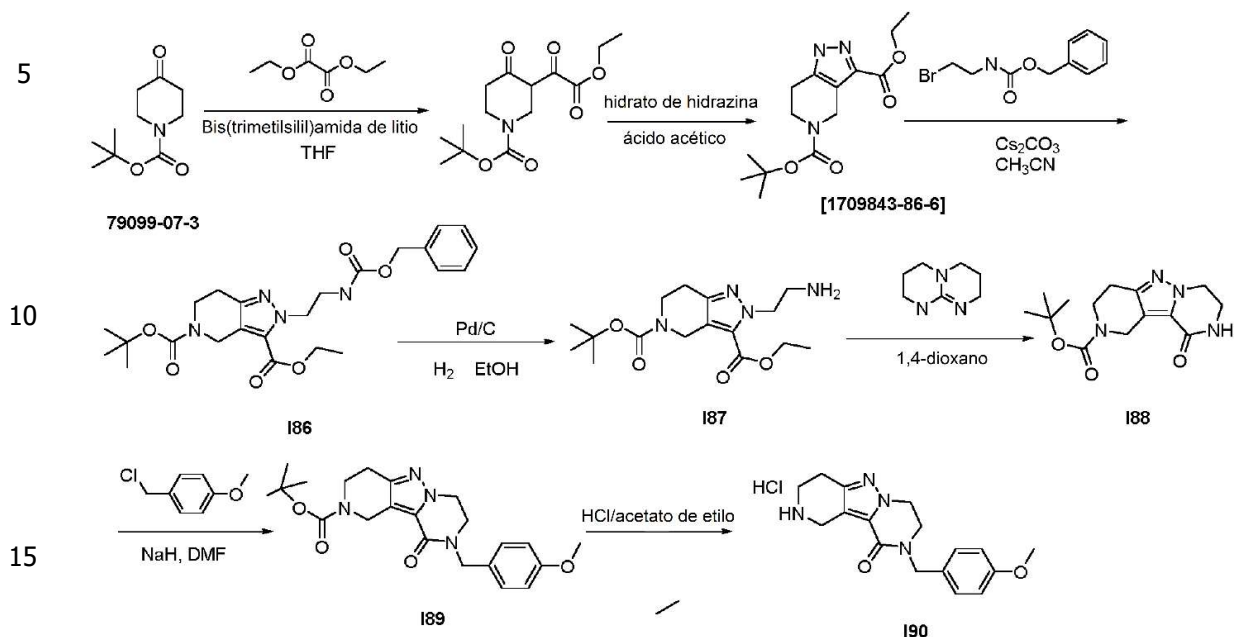
35

A una solución de **183** (597 mg, 1.74 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió HCl (6.52 ml, 1 M en dioxano, 26.1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Conversión incompleta por

LCMS. La solución se calentó a 40 °C durante 6 h. El análisis por LCMS aún indicó la conversión incompleta. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después se diluyó en DCM (7 ml) y se añadió B (3.00 ml, 12 mmol) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después el residuo se coevaporó con DCM (2 x 20 ml) para producir 4-(difluorometil)-5-fluoro-1H-indol-2-carboxilato de metilo **184** (425 mg, rendimiento del 99 %) en forma de un polvo de color beige.

A una solución de **184** (425 mg, 1.75 mmol) en THF (4 ml) se le añadió una solución de NaOH (210 mg, 5.24 mmol) en agua (2 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluyó con H₂O (60 ml), después se lavó con DCM (2 x 30 ml) y EtOAc (30 ml). La capa acuosa se acidificó hasta pH ~ 1 con una solución acuosa de HCl 1 M y después se extrajo con DCM (2 x 100 ml), DCM con unas pocas gotas de MeOH (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en DCM:MeOH y agua ácida; la capa acuosa se volvió de color rosa después de la agitación. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (3 x 20 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para producir una primera fracción.

La capa acuosa se extrajo con DCM/MeOH 9:1 (3 x 100 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para producir una segunda fracción. Ambas fracciones se combinaron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida en fase inversa (C18_IR_50_F0025, agua/ACN de 98/2 a 0/100, 50 min) para producir ácido 4-(difluorometil)-5-fluoro-1H-indol-2-carboxílico **185** (239 mg, rendimiento del 58 %) en forma de un polvo de color beige.

3.1.1.12. Síntesis del Intermedio **I90**

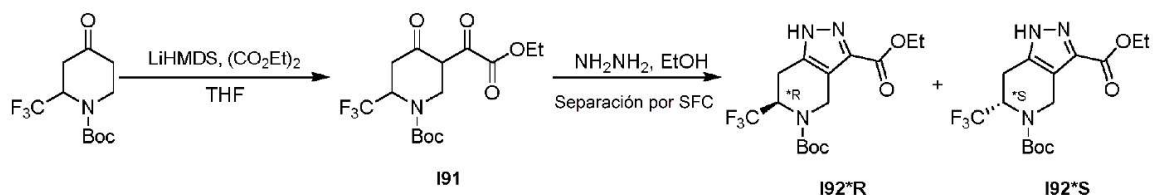
A una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (50 g, pureza del 98 %, 246 mmol) en tetrahydrofurano (500 ml) se le añadió una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio 1.0 M en tetrahydrofurano (250 ml, 250 mmol) gota a gota a -78 °C. Después de agitar a -78 °C durante 30 min, se añadió oxalato de dietilo (39.5 g, 270 mmol) en tetrahydrofurano (200 ml) gota a gota a -78 °C. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. Después, la mezcla se inactivó con agua (200 ml) y se neutralizó con una solución acuosa de clorhidrato 1 M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (300 ml) dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre Na₂SO₄(s) y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 3-(2-etoxi-2-oxoacetil)-4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (78.4 g, pureza del 90 %) en forma de un aceite de color amarillo.

A una solución de 3-(2-etoxi-2-oxoacetil)-4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (78.4 g, pureza del 90 %, 236 mmol) en ácido acético (100 ml) se le añadió hidrato de hidrazina al 85 % en agua (34 g, 577 mmol) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla se vertió en solución acuosa saturada enfriada en hielo de bicarbonato de sodio (500 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (500 ml) dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1500 ml), se secaron sobre Na₂SO₄(s) y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5-dicarboxilato de 5-(terc-butil) 3-etilo (74.9 g, pureza del 90 % a partir de ¹HRMN, rendimiento del 97 %) en forma de un sólido de color amarillo.

A una solución de intermedio 1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5-dicarboxilato de 5-(terc-butil) 3-etilo (500 mg, 1.524 mmol, pureza del 90 %) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió (2-bromoetil)carbamato de bencilo (415 mg, 1.61 mmol) y carbonato de cesio (745 mg, 2.29 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante una noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo = 3 : 1) para proporcionar el intermedio **I86** (320 mg, rendimiento del 42 %, pureza del 95 %) en forma de un aceite de color amarillo.

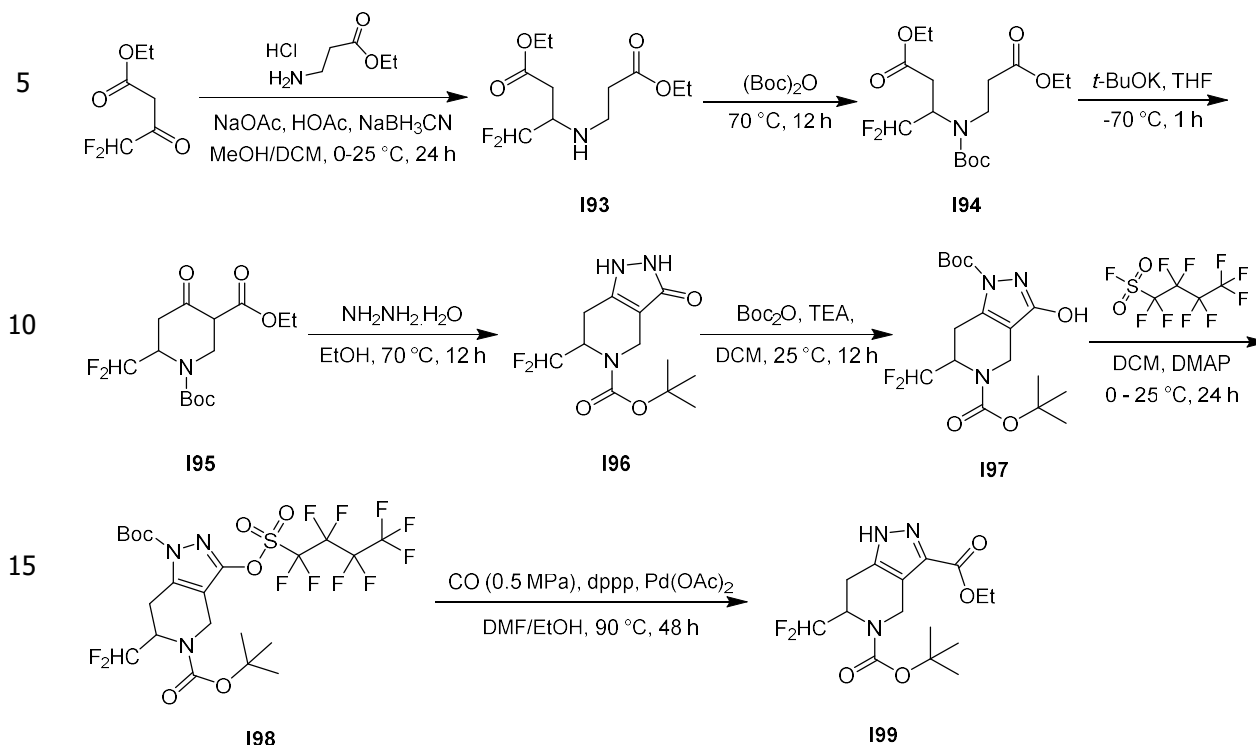
A una solución de intermedio **I86** (320 mg, pureza del 95 %, 0.643 mmol) en etanol (5 ml) se le añadió paladio al 10 % en peso sobre carbono (40 mg). La mezcla se calentó a 50 °C y se agitó durante una noche en globo de hidrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el intermedio **I87** (200 mg, rendimiento del 83 %, pureza del 90 % a partir de LCMS) en forma de un aceite de color amarillo. A una solución de intermedio **I87** (150 mg, 0.399 mmol, pureza del 90 %) en 1,4-dioxano (3 ml) se le añadió 2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-pirimido[1,2-a]pirimidina (20 mg, 0.144 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró para proporcionar un residuo, que se purificó por TLC-prep (diclorometano: metanol = 10: 1) para proporcionar el intermedio **I88** (100 mg, rendimiento del 81 %, pureza del 95 % a partir de LCMS) en forma de un aceite de color amarillo. A una solución de intermedio **I88** (100 mg, 0.325 mmol, pureza del 95 %) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añadió hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 20 mg, 0.50 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después, se añadió cloruro de 4-metoxibencilo (55 mg, 0.35 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml) tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el intermedio **I89** (145 mg, rendimiento del 97 %, pureza del 90 % a partir de LCMS) en forma de un aceite de color amarillo. A una solución de intermedio **I89** (145 mg, 0.316 mmol, pureza del 90 %) en acetato de etilo (2 ml) se le añadió HCl 4 M/EtOAc (3 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar la sal de clorhidrato del intermedio **I90** (100 mg, rendimiento del 86 %, pureza del 95 % a partir de LCMS) en forma de un sólido de color blanco.

3.1.1.13. Síntesis de los intermedios **I92*R** y **I92*S**



A una solución de 4-oxo-2-(trifluorometil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4.50 g, 16.84 mmol) en THF (50 ml) se le añadió LiHMDS (1 M, 20 ml) gota a gota a -70 °C. La mezcla se agitó a -70 °C durante 0.5 h. Después, se añadió oxalato de dietilo (3.20 g, 21.89 mmol) gota a gota a -70 °C. La mezcla se agitó a 10 °C durante 1 h. El análisis por LCMS mostró que se había formado principalmente el producto deseado. La mezcla se inactivó por HCl 1 N (500 ml) y se extrajo con EtOAc (5x300 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título **I91** (5.50 g, en bruto) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa directamente.

A una solución de 5-(2-etoxi-2-oxoacetil)-4-oxo-2-(trifluorometil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo **I91** (5.50 g, 14.97 mmol) en EtOH (30 ml) se le añadió NH₂NH₂•H₂O (882 mg, 14.97 mmol, pureza del 85 %). La mezcla se agitó a 10 °C durante 1 h. El análisis por LCMS mostró que el material de partida se había consumido y se detectó principalmente el producto deseado. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (éter de petróleo/EtOAc de 80/20 a 60/40) para proporcionar el racemato del título (4.05 g, 11.15 mmol) en forma de un sólido de color amarillo, que se resolvió por SFC para producir dos enantiómeros individuales: 6-(trifluorometil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5(4H)-dicarboxilato de (R*)-5-terc-butil 3-etilo **I92*R** (1.40 g, Pico 1 en SFC (OD-3S_5_5_40_3ML_T35.M; Columna: Chiralcel OD-3, 100×4.6 mm de D.I., tamaño de partícula 3 µm; Fase móvil: EtOH al 40 % (DEA al 0.05 %) en CO₂; Caudal: 3 ml/min; Longitud de onda: 220 nm), tiempo de retención = 1.002 min) y 6-(trifluorometil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5(4H)-dicarboxilato de (S*)-5-terc-butil 3-etilo (1.80 g, Pico 2 en SFC (OD-3S_5_5_40_3ML_T35.M; Columna: Chiralcel OD-3, 100×4.6 mm de D.I., tamaño de partícula 3 µm; Fase móvil: EtOH al 40 % (DEA al 0.05 %) en CO₂; Caudal: 3 ml/min; Longitud de onda: 220 nm), tiempo de retención = 1.163 min) en forma de un sólido de color amarillo.

3.1.1.14. Síntesis del intermedio **I99**

Se realizaron dos lotes en paralelo. A la solución de compuesto hidrógeno cloruro de 3-aminopropanoato de etilo (332 g, 2.17 mol, 2.00 eq, HCl) en MeOH (1.50 l) se le añadió NaOAc (177 g, 2.17 mol, 2.00 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. Después, se añadió 4,4-difluoro-3-oxobutanoato de etilo (180 g, 1.08 mol, 1.00 eq) en DCM (2.00 l), seguido de HOAc (130 g, 2.17 mol, 123 ml, 2.00 eq). Después, la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. El análisis por TLC (Éter de petróleo/Acetato de etilo = 5/1) mostró que el reactivo ($R_f = 0.30$) se había consumido y se formaron nuevas manchas ($R_f = 0.50, 0.60$). Después, se añadió una solución de NaBH_3CN (102 g, 1.63 mol, 1.50 eq) en MeOH (1.00 l) en porciones a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. El análisis por TLC (Éter de petróleo/Acetato de etilo = 5/1) mostró que el material de partida ($R_f = 0.50, 0.60$) se había consumido y se formaron nuevas manchas ($R_f = 0.40, 0.10$). Se combinaron dos lotes para el tratamiento adicional. La mezcla se inactivó por solución de NaHCO_3 saturado (2.00 l). Los compuestos orgánicos se separaron y se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de SiO_2 (Éter de petróleo/Acetato de etilo = 0/1 – 10/1). Se obtuvo **I93** (420 g, rendimiento del 72.5 %) en forma de un aceite de color amarillo claro.

La solución de compuesto **I93** (420 g, 1.57 mol, 1.00 eq) y Boc_2O (342 g, 1.57 mol, 1.00 eq) se agitó a 70 °C durante 12 h. El análisis por TLC (Éter de petróleo/Acetato de etilo = 5/1) mostró que el **I93** ($R_f = 0.50$) se había consumido y se formaron nuevas manchas ($R_f = 0.70, 0.90$). La mezcla se purificó por

cromatografía en columna SiO₂ (Éter de petróleo/Acetato de etilo = 1/0 – 20/1). Se obtuvo **194** (450 g, rendimiento del 77.9 %) en forma de un aceite de color amarillo claro.

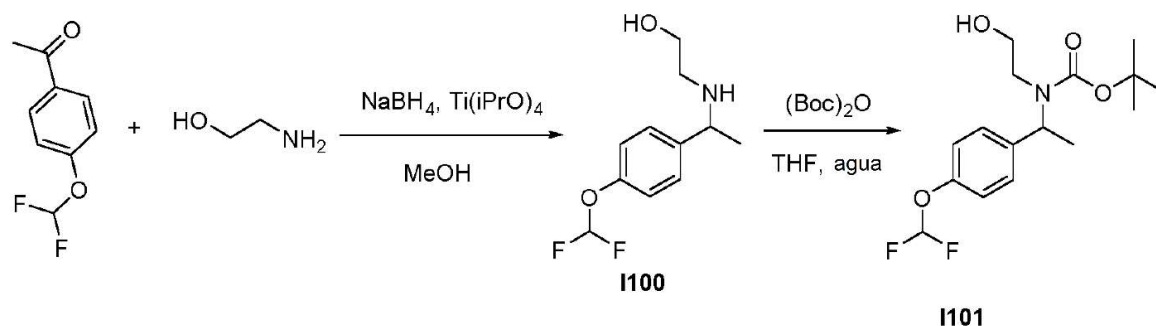
5 Se realizaron nueve lotes en paralelo. A la solución de compuesto **194** (50.0 g, 126 mmol, 1.00 eq) en THF (1.50 l) se le añadió *t*-BuOK (1 M, 177 ml, 1.40 eq) a -70 °C en una porción. La mezcla se agitó a -70 °C durante 1 h. El análisis por TLC (Éter de petróleo/Acetato de etilo = 5/1) mostró que el compuesto **3** (*R_f* = 0.50) se había consumido y se formó una nueva mancha (*R_f* = 0.60). Se trataron nueve lotes en paralelo. La mezcla se vertió en el HCl 1 N (500 ml) a 0 °C. La mezcla se extrajo con MBTE (800 ml
10 x 2). Los compuestos orgánicos se lavaron con salmuera (500 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El compuesto **195** combinado (400 g, 100 % en bruto) se combinó para la siguiente etapa sin purificación adicional en forma de un aceite de color amarillo claro.

Se realizaron dos lotes en paralelo. La mezcla de compuesto **195** (200 g, 572 mmol, 1.00 eq), TEA (86.9 g, 858 mmol, 119 ml, 1.50 eq) y NH₂NH₂·H₂O (241 g, 4.10 mol, 234 ml, pureza del 85.0 %, 1.50
15 eq) en EtOH (2.00 l) se agitó a 70 °C durante 12 h. El análisis por TLC (Éter de petróleo/Acetato de etilo = 3/1) mostró que el **195** (*R_f* = 0.80) se había consumido y se formó una mancha nueva (*R_f* = 0.01). Se combinaron dos lotes para el tratamiento. La reacción se concentró para producir **196** (330 g, 100 % en bruto) en forma de un sólido de color blanco que se usó para la siguiente etapa directamente.

Se agitaron **196** (144 g, 497 mmol, 1.00 eq), TEA (75.6 g, 746 mmol, 103 ml, 1.50 eq) y Boc₂O (130 g, 597 mmol, 137 ml, 1.20 eq) en DCM (2.00 l) a 25 °C durante 12 h. El análisis por TLC (Éter de petróleo/Acetato de etilo = 1/1) mostró que el compuesto **196** (*R_f* = 0.01) se había consumido y se formó una mancha nueva (*R_f* = 0.40). El análisis por HPLC (EW15208-75-P1A) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró a aproximadamente 150 ml y precipitó el sólido de color
20 blanco. Se añadió MBTE (150 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. El sólido de color blanco se filtró para proporcionar el compuesto **197** (120 g, rendimiento del 60.6 %) en forma de un sólido de color blanco. Se demostró que el regioisómero se había separado completamente.

A la mezcla de compuesto fluoruro de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonilo (139 g, 462 mmol, 81.9 ml, 1.50 eq) y compuesto **197** (120 g, 308 mmol, 1.00 eq) y DMAP (1.88 g, 15.41 mmol, 0.05 eq)
30 en DCM (1.00 l) se le añadió DIPEA (119 g, 924 mmol, 161 ml, 3.00 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 24 h. El análisis por TLC (Éter de petróleo/Acetato de etilo = 3/1) mostró que el compuesto **197** (*R_f* = 0.20) casi se había consumido y se formaron nuevas manchas (*R_f* = 0.60, 0.10). La mezcla se lavó con agua (500 ml) y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna de SiO₂ (Éter de petróleo/Acetato de etilo = 50/1 – 10/1). Se obtuvo el compuesto **198** (105 g,
35 rendimiento del 50.2 %) en forma de un aceite incoloro.

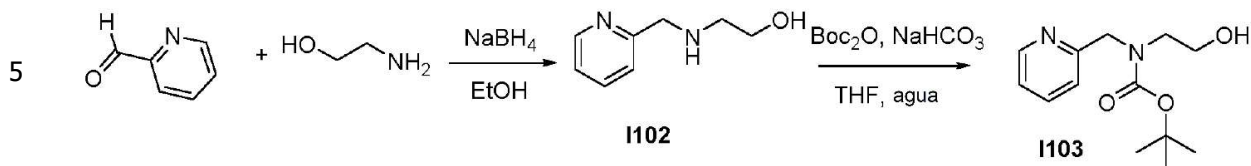
Se cargó un recipiente de autoclave con compuesto **I98** (105 g, 156 mmol, 1.00 eq), DPPP (6.45 g, 15.6 mmol, 0.10 eq), Pd(OAc)₂ (3.51 g, 15.64 mmol, 0.10 eq) y TEA (31.6 g, 312 mmol, 43.5 ml, 2.00 eq) en EtOH (1.20 l) y DMF (1.20 l). La mezcla después se purgó con nitrógeno tres veces y monóxido de carbono tres veces. La mezcla se agitó a 90 °C en CO (0.5 MPa) durante 48 h. El análisis por TLC (Éter de petróleo/Acetato de etilo = 1/1) **I98** (R_f = 0.80) se había consumido y se formaron nuevas manchas (R_f = 0.30, 0.0). El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de SiO₂ (Éter de petróleo/Acetato de etilo = 5/1 – 1/1) para proporcionar **I99** (26.0 g, rendimiento del 34.5 %) en forma de un sólido de color amarillo. 3.1.1.15. Síntesis del intermedio **I101**



Se disolvieron 4-(difluorometoxi)acetofenona (5 g, 26.86 mmol) y 3-5] y 2-aminoetan-1-ol (4.8 ml, 80.58 mmol) en MeOH seco (62.5 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añadió Ti(iPrO)₄ (10.2 ml, 34.92 mmol) y la mezcla se agitó a 65 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a TA y se enfrió adicionalmente con un baño de hielo. Se añadió borohidruro de sodio (1.02 g, 26.86 mmol) en porciones y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. La reacción se interrumpió añadiendo agua y se continuó agitando a ta durante 20 min. La mezcla se acidificó con HCl 1 N. La mezcla se filtró sobre un lecho de celite y se lavó con agua y EtOAc. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua y se neutralizó con NaHCO₃. La mezcla se extrajo con Me-THF, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para producir 2-((1-(4-(difluorometoxi)fenil)etil)amino)etan-1-ol **I100** (6.1 g, rendimiento del 98.214 %) en forma de un aceite.

A una solución de 2-((1-(4-(difluorometoxi)fenil)etil)amino)etan-1-ol (6.1 g, 26.38 mmol) y NaHCO₃ (8.8 g, 105.52 mmol) en THF (60 ml) y agua (75 ml) se le añadió BOC-anhídrido (15.8 ml, 1 M en THF, 31.65 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 16 horas. Se retiró el THF. La mezcla se extrajo con Me-THF dos veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (heptano/EtOAc de 100/5 a 40/60) para producir **I101** (6 g, rendimiento del 68 %).

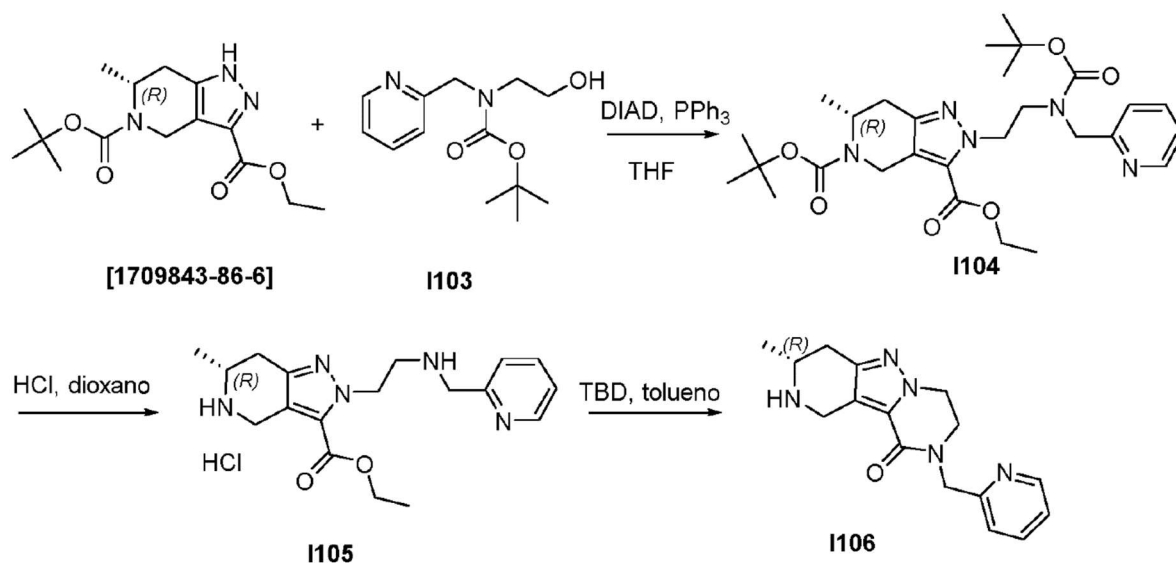
3.1.1.16. Síntesis del intermedio **I103**



A una solución de 2-piridincarboxaldehído (9 ml, 94.611 mmol) en EtOH (150 ml) se le añadió etanolamina (5.7 ml, 94.61 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. Después se añadió borohidruro de sodio (3.6 g, 96.50 mmol) en porciones a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1.5 h. La reacción se interrumpió mediante una solución saturada de NaHCO₃ (100 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 30 min. El sólido de color blanco formado se separó por filtración y el filtrado se evaporó para proporcionar 2-((piridin-2-ilmetil)amino)etan-1-ol **I102** en bruto (18.31 g) en forma de un aceite de color naranja, que se usó tal cual en la siguiente etapa.

Se disolvió 2-((piridin-2-ilmetil)amino)etan-1-ol **I102** en bruto (1.44 g, 9.46 mmol) en THF (20 ml) y agua (26 ml). Después, se añadió NaHCO₃ (3.18 g, 37.84 mmol) seguido de dicarbonato de di-terc-butilo (5.7 ml, 2 M, 11.35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. Los sólidos/sales formados se separaron por filtración y se separó el THF. La capa acuosa se extrajo una vez más con EtOAc y las capas orgánicas se combinaron y evaporaron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (heptano/EtOAc de 100/0 a 0/100) para producir intermedio **I103** (21.7 g, rendimiento del 85 %) en forma de un aceite de color amarillo.

3.1.1.17. Síntesis del intermedio **I106**

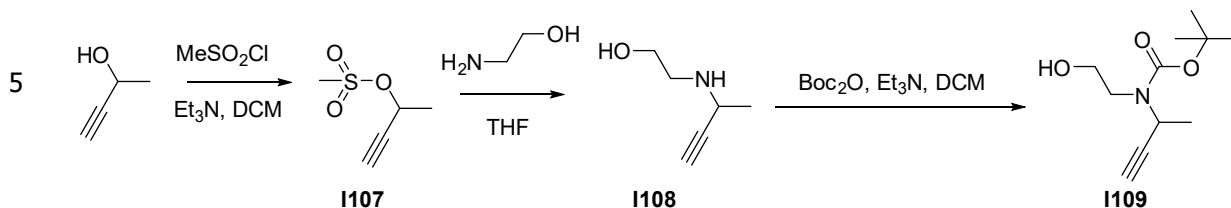


A una solución de **I103** (21.2 g, 28 mmol) en THF seco (510 ml) se le añadió (1-(4-(difluorometoxi)fenil)etil)(2-hidroxietil)carbamato de terc-butilo (26 g, 28 mmol) y trifenilfosfina (46.4 g, 168 mmol). La mezcla de reacción se selló en una atmósfera de N₂. Después, se añadió DIAD (32.7 ml, 168 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. Los disolventes se evaporaron y el producto en bruto se redisolvió en DIPE y se añadió NaHCO₃ sat. La mezcla se agitó durante 15 min. El sólido formado se separó por filtración. La capa orgánica se separó y evaporó a presión reducida. El aceite de color pardo se purificó a través de cromatografía en columna (heptano/ (EtOH:EtOAc 10/30) de 100/0 a 0/100). El residuo se purificó en DIPE. La suspensión se agitó a ta durante una noche. El sólido se separó por filtración y el filtrado se evaporó para proporcionar un aceite de color naranja, (R)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)(piridin-2-ilmetil)amino)etil)-6-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5-dicarboxilato de 5-(terc-butil) 3-etilo **I104** (75 g, rendimiento del 71 %) que se usó tal cual en la siguiente etapa.

Un matraz se cargó con (R)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)(piridin-2-ilmetil)amino)etil)-6-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5-dicarboxilato de 5-(terc-butil) 3-etilo **I104** (20 g, 15.2 mmol) en 1,4-dioxano seco (94 ml). Se añadió HCl (40 ml, 4 M en dioxano, 158 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 3 días. La mezcla se concentró al vacío. El producto se coevaporó con dietil éter y la espuma de color amarillento obtenida se trituró in dietil éter. El sólido de color amarillento formado se separó por filtración y se secó al vacío a 45 °C durante una noche para producir HCl de (R)-6-metil-2-(2-((piridin-2-ilmetil)amino)etil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxilato de etilo **I105** (10.4 g, puro al 52 %, rendimiento del 82 %). El filtrado se evaporó y el residuo se trituró de nuevo en éter. El precipitado se separó por filtración para proporcionar una segunda fracción de **I105** (sólido de color beige), (1.5 g, puro al 52 %, rendimiento del 11 %), que se secó al vacío durante una noche a 45 °C. Las fracciones en bruto se usaron tal cual en la siguiente etapa.

Un tubo a presión se cargó con **I105** (10.4 g, 13 mmol) en tolueno (24 ml). Se añadió 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]ec-5-eno (TBD) (7.22 g, 51.8 mmol) y el vial se cerró en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió y se concentró al vacío. El producto se purificó en cromatografía en columna (DCM/[MeOH/NH₃ 7M] de 100/0 a 90/10) para producir (R)-3-metil-9-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4,8,9-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirazin-10(7H)-ona **I106** (5 g, rendimiento cuantitativo) en forma de un aceite de color amarillo, que solidifica después de reposar a TA.

3.1.1.18. Síntesis del intermedio **I109**

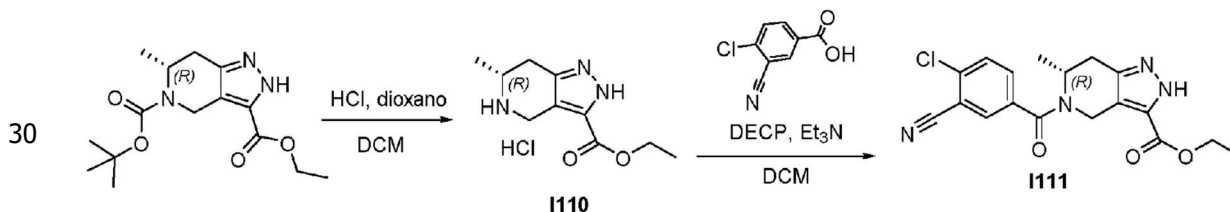


Se añadió MsCl (99.8 g, 871 mmol) gota a gota a una solución de 3-butin-2-ol (50.4 g, 719 mmol),
 10 trietilamina (108 g, 1075 mmol), DCM (504 ml) durante 30 min. en un baño de hielo. La mezcla de
 reacción se agitó 2 horas a temperatura ambiente antes de lavarla con agua (500 ml). La capa orgánica
 se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró produciendo 2-(but-3-in-2-ilamino)etan-1-ol **I107**
 en forma de un aceite pálido utilizado tal cual en la siguiente etapa.

15 El **I107** (112 g, 753 mmol), 2-aminoetan-1-ol (115 g, 1882 mmol) en THF (750 ml) se sometió a reflujo
 durante el fin de semana. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se añadió NaHCO₃ sat. ac.
 (300 ml) y la mezcla se extrajo con Et₂O (3 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre
 Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna (heptano/
 EtOAc de 90/10 a 0/100) para producir 2-(but-3-in-2-ilamino)etan-1-ol **I108** (37 g, rendimiento del
 43 %) en forma de un aceite transparente.

20 Se añadió Et₃N (59 ml, 426 mmol) a una solución de 2-(but-3-in-2-ilamino)etan-1-ol **I108** (37 g,
 328 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (86 g, 393 mmol) en DCM (500 ml) y la mezcla se agitó
 durante una noche. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en
 columna (DCM/MeOH de 100/0 a 80/20) para producir but-3-in-2-il(2-hidroxietil)carbamato de terc-
 25 butilo **I109** (53 g, 75 %).

3.1.1.18. Síntesis del Intermedio **I111**



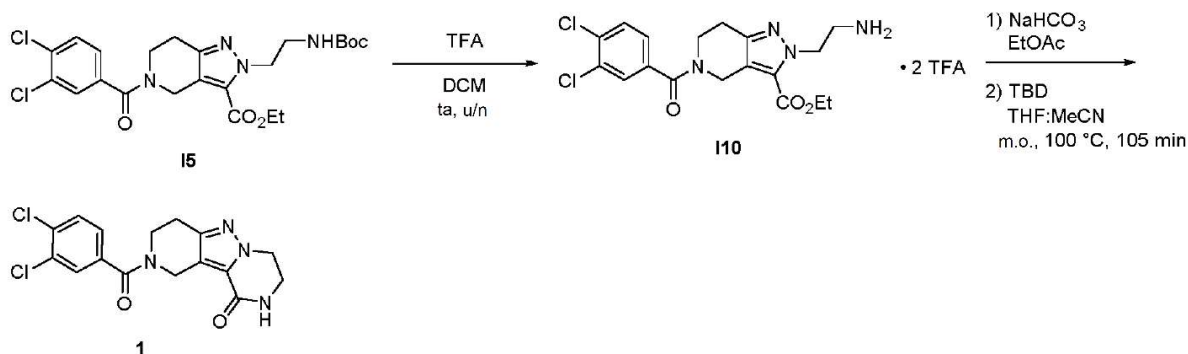
A una solución agitada de (R)-6-metil-2,4,6,7-tetrahydro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5-dicarboxilato de 5-
 (terc-butil) 3-etilo (20 g, 64.7 mmol) en DCM (200 ml) se le añadió HCl (81 ml, 4 M en dioxano,
 35 323 mmol). La mezcla de reacción después se agitó a ta durante una noche. Después de una noche, la
 mezcla de reacción se evaporó en el residuo y se coevaporó dos veces con dietil éter. El residuo se

trituró en dietil éter (200 ml) y el precipitado se filtró y se lavó con dietil éter (2 X 50 ml) y se secó en un horno de vacío durante 3 h para producir (R)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxilato de etilo **I110** (18 g, rendimiento cuantitativo) en forma de un polvo de color amarillo que se usó tal cual en la siguiente etapa.

Un tubo se cargó con (R)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxilato **I110** (1 g, 3.95 mmol) y Et₃N (1.6 ml, 11.8 mmol) en DCM (20 ml). Se añadió ácido 4-cloro-3-cianobenzoico (788 mg, 4.34 mmol) y el vial se tapó. Se añadió cianofosfonato de dietilo (0.85 ml, 5.13 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. Se añadieron 10 ml de sol. ac. semisat. de NaHCO₃. Después de agitar vigorosamente durante 5 minutos, las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (heptano/EtOAc de 100/0 a 0/100) para producir (R)-5-(4-cloro-3-cianobenzoil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxilato de etilo **I111** (836 mg, rendimiento del 57 %) en forma de una espuma.

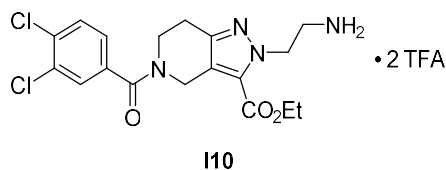
3.1.2. Síntesis de Compuestos

3.1.2.1. Síntesis del Compuesto **1**



Intermedio **I10**

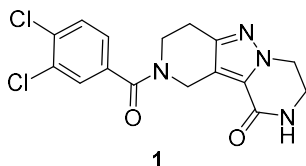
2-(2-Aminoetil)-5-(3,4-diclorobenzoil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxilato de etilo • 2TFA



Se añadió TFA (4.49 ml, 58.7 mmol) a una solución de intermedio **15** (3.00 g, 5.87 mmol) en DCM (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se concentró a presión reducida para producir el intermedio **110** que se usó tal cual en la siguiente etapa.

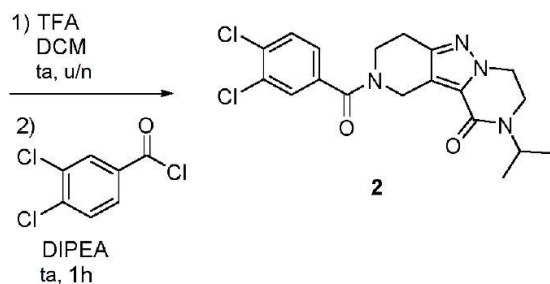
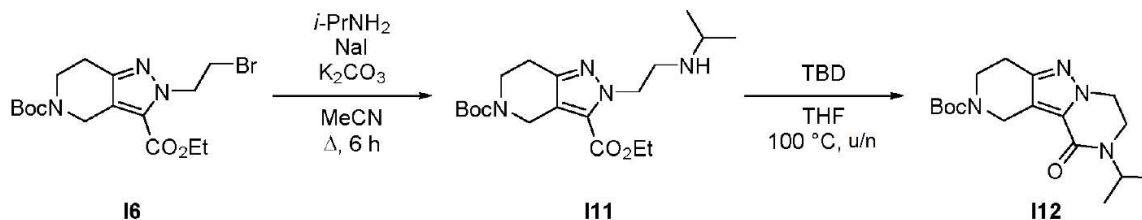
Compuesto **1**

2-(3,4-Diclorobenzoyl)-1,2,3,4,8,9-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*]pirazin-10(7*H*)-ona



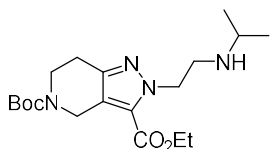
Se disolvió el intermedio **110** en EtOAc (150 ml). La solución se lavó NaHCO₃ (sat., ac., 150 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó en THF (5 ml) y MeCN (1 ml) y se añadió TBD (245 mg, 1.76 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 105 min en un microondas Biotage. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se formó un precipitado durante una noche. Los cristales de color blanco se separaron por filtración, se lavaron con MeCN y se secaron a 50 °C al vacío para producir el compuesto **1** (872 mg, 41 % en 2 etapas).

3.1.2.2. Síntesis del Compuesto **2**



Intermedio I11

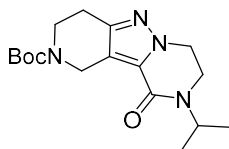
- 5 2-{2-[(Propan-2-il)amino]etil}-2,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3,5-dicarboxilato de 5-*terc*-butil 3-etilo

**I11**

- Una mezcla de intermedio **I6** (0.70 g, 1.74 mmol), isopropilamina (1.03 g, 17.4 mmol), K₂CO₃ (481 mg, 3.48 mmol) y NaI (26.1 mg, 0.17 mmol) en MeCN (115 ml) se agitó a reflujo durante 6 h. La mezcla de
 15 reacción se filtró sobre decalite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, heptano/(EtOAc/(EtOH/NH₃ ac. 7 M en MeOH), 75/25/2), gradiente de 30:70 a 0:100) para producir el intermedio **I11** (105 mg, 16 %) en forma de un aceite de color pardo.

Intermedio I12

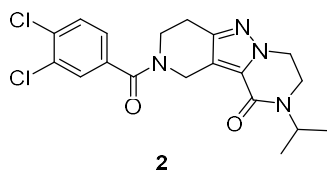
- 20 10-Oxo-9-(propan-2-il)-3,4,7,8,9,10-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*]pirazin-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo

**I12**

- Una mezcla de intermedio **I11** (105 mg, 0.276 mmol) y TBD (11.5 mg, 82.8 μmol) en THF (2 ml) se agitó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, heptano/EtOAc, gradiente de 80:20 a
 30 0:100) para producir el intermedio **I12** (82 mg, 89 %).

Compuesto 2

- 2-(3,4-Diclorobenzoyl)-9-(propan-2-il)-1,2,3,4,8,9-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*]pirazin-10(7*H*)-ona



5

2

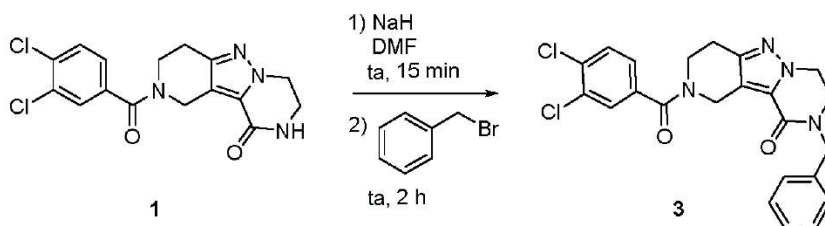
Se añadió TFA (0.19 ml, 2.45 mmol) a una solución de intermedio **112** (82 mg, 0.24 mmol) en DCM (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (30 ml). Se añadió DIPEA (0.169 ml, 0.98 mmol) seguido de cloruro de 3,4-diclorobenzoilo (51.4 mg, 0.245 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y la mezcla se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, heptano/(EtOAc/EtOH, 3:1), gradiente de 70:30 a 0:100) para producir el compuesto **2** (82 mg, 82 %).

10

3.1.2.3. Síntesis del Compuesto **3**

9-Bencil-2-(3,4-diclorobenzoil)-1,2,3,4,8,9-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*]pirazin-10(7*H*)-ona

15



20

1

3

A una solución de compuesto **1** (125 mg, 0.34 mmol) en DMF anhidra (4.1 ml) se le añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 20.5 mg, 0.51 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min y se añadió bromuro de bencilo (44.8 µl, 0.38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 2 h. La reacción se inactivó con agua y se diluyó con MeOH. Los disolventes se evaporaron a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, DCM/MeOH, gradiente de 100:0 a 90:10) para producir el compuesto **3** (145 mg, 93 %) en forma de un sólido de color blanco vidrioso.

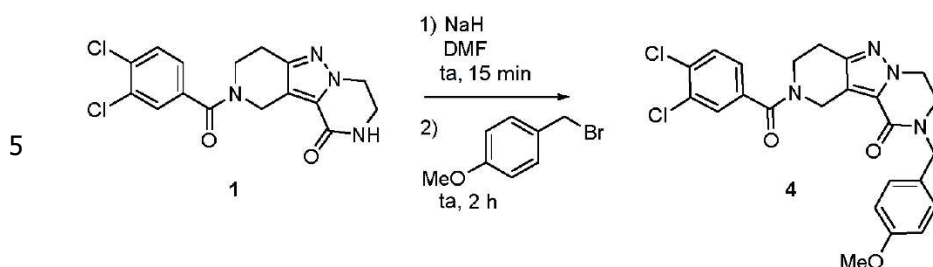
25

3.1.2.4. Síntesis del Compuesto **4**

2-(3,4-Diclorobenzoil)-9-[(4-metoxifenil)metil]-1,2,3,4,8,9-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*]pirazin-10(7*H*)-ona

30

35

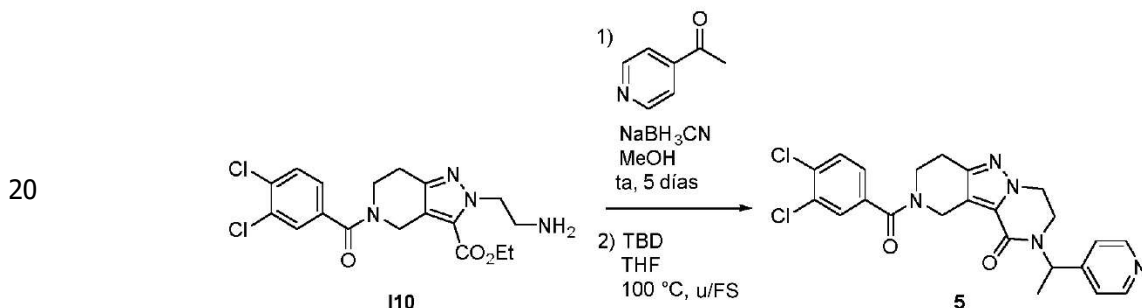


El compuesto **4** se obtuvo de acuerdo con el procedimiento indicado para la síntesis del compuesto **3**.

10 La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, heptano/(EtOAc/EtOH, 3:1), gradiente de 80:20 a 0:100) para producir el compuesto **4** (153 mg, 95 %).

3.1.2.5. Síntesis del Compuesto **5**

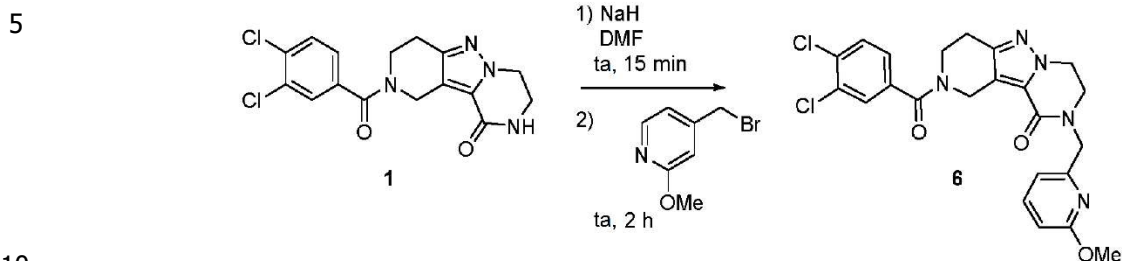
2-(3,4-Diclorobenzoyl)-9-[1-(piridin-4-il)etil]-1,2,3,4,8,9-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*]pirazin-
15 10(7*H*)-ona



Se disolvieron el intermedio **110** (1.06 g, 1.66 mmol) y 4-acetilpiridina (605 mg, 4.99 mmol) en MeOH
25 (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se añadió cianoborohidruro de sodio (1.10 g, 16.6 mmol) en porciones durante 5 días dos veces al día. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con Na₂CO₃ (ac.). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, heptano/(EtOAc/EtOH, 3:1), gradiente de 80:20 a 0:100). El residuo se disolvió en
30 THF (2 ml) en un tubo de microondas. Se añadió TBD (69.5 mg, 0.50 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante el fin de semana. La mezcla se concentró a presión reducida y la mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, heptano/(EtOAc/EtOH, 3:1), gradiente de 80:20 a 0:100). El residuo se secó durante una noche al vacío a 50 °C para producir el compuesto **5** (18.2 mg, 2.3 %) en forma de un sólido de color blanco.

3.1.2.6. Síntesis del Compuesto **6**

2-(3,4-Diclorobenzoil)-9-[(2-metoxipiridin-4-il)metil]-1,2,3,4,8,9-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirazin-10(7*H*)-ona

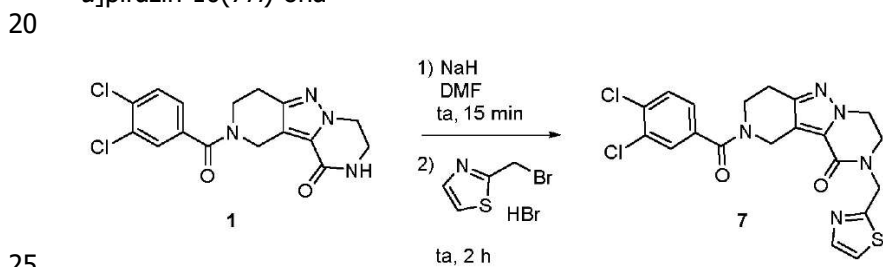


El compuesto **6** se obtuvo de acuerdo con el procedimiento indicado para la síntesis del compuesto **3**.

La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, heptano/EtOAc, gradiente de 100:0 a 0:100). Se llevó a cabo una segunda purificación a través de HPLC Prep (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μ m, 30x150 mm, fase móvil: NH_4HCO_3 (0.25 % en agua)/MeCN) para producir el compuesto **6** (59 mg, 37 %) en forma de un sólido de color blanco.

3.1.2.7. Síntesis del Compuesto **7**

2-(3,4-Diclorobenzoil)-9-[(1,3-tiazol-2-il)metil]-1,2,3,4,8,9-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirazin-10(7*H*)-ona



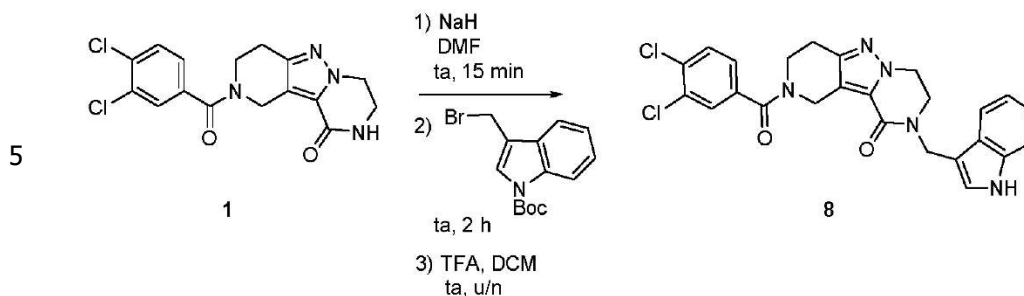
El compuesto **7** se obtuvo de acuerdo con el procedimiento indicado para la síntesis del compuesto **3**.

La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, heptano/EtOAc, gradiente de 100:0 a 0:100). Se llevó a cabo una segunda purificación a través de HPLC Prep (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μ m, 30x150 mm, fase móvil: NH_4HCO_3 (0.25 % en agua)/MeCN) para producir el compuesto **7** (99 mg, rendimiento del 65 %) en forma de un sólido de color blanco.

3.1.2.8. Síntesis del Compuesto **8**

2-(3,4-Diclorobenzoil)-9-[(1*H*-indol-3-il)metil]-1,2,3,4,8,9-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirazin-10(7*H*)-ona

35

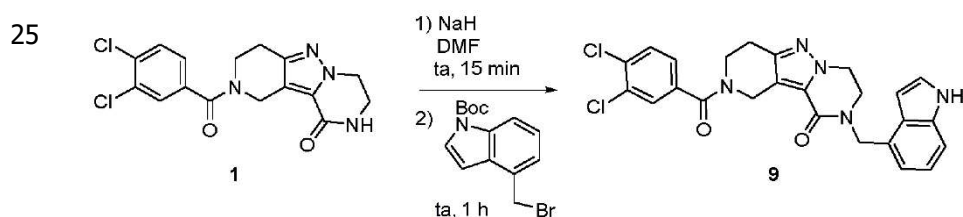


10 A una mezcla de compuesto **1** (208 mg, 0.57 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 34.2 mg, 0.85 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Se añadió 3-(bromometil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (194 mg, 0.63 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante otras 2 h. La reacción se interrumpió con MeOH (1ml) y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, heptano/(EtOAc/EtOH, 3:1), gradiente de 80:20 a 0:100). El producto se disolvió en DCM (10 ml) y se

15 añadió TFA (0.44 ml, 5.70 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se lavó con NaHCO₃ (sat., ac., 250 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, heptano/(EtOAc/EtOH, 3:1), gradiente de 80:20 a 0:100) para producir el compuesto **8** (41 mg, 15 %) en forma de una resina de color amarillo claro.

20 3.1.2.9. Síntesis del Compuesto **9**

2-(3,4-Diclorobenzoyl)-9-[(1*H*-indol-4-yl)metil]-1,2,3,4,8,9-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*]pirazin-10(7*H*)-ona



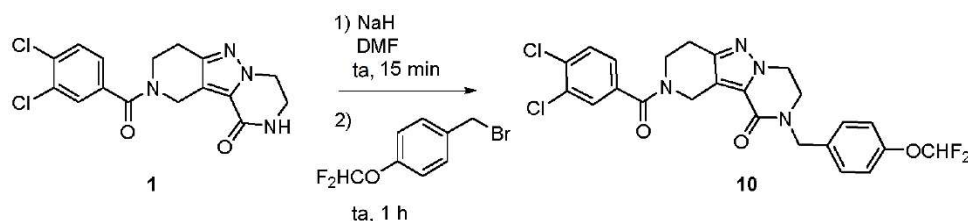
30 El compuesto **9** se obtuvo de acuerdo con el procedimiento indicado para la síntesis del compuesto **3**.

La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, DMC/MeOH, gradiente de 100:0 a 90:10). Se llevó a cabo una segunda purificación a través de HPLC Prep (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 µm, 30x150 mm, fase móvil: NH₄HCO₃ (0.25 % en agua)/MeCN). El residuo se purificó en DIPE. Los sólidos se recogieron por filtración para producir el compuesto **9**

35 (109 mg, 64 %) en forma de un sólido de color grisáceo.

3.1.2.10. Síntesis del Compuesto **10**

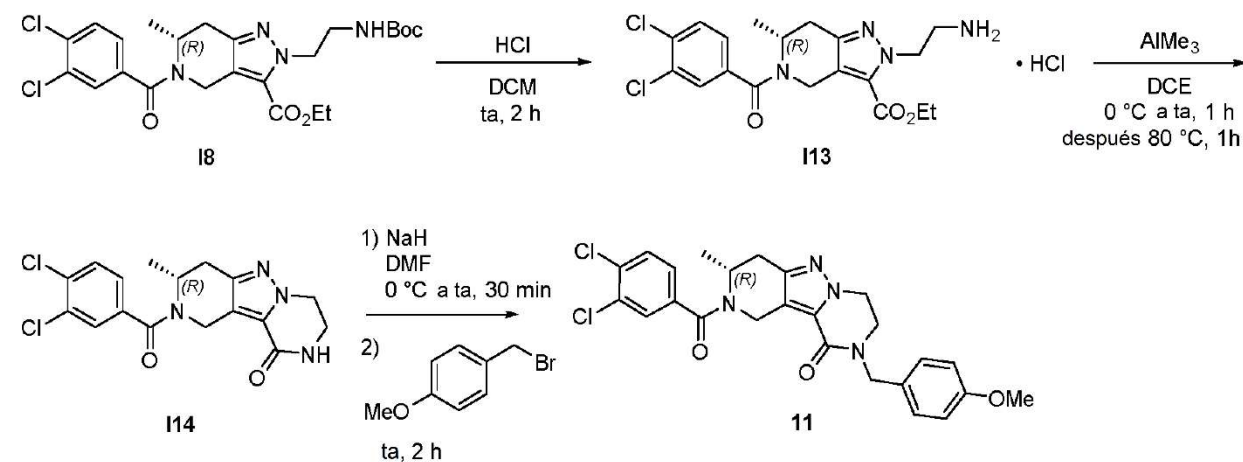
2-(3,4-Diclorobenzoyl)-9-[[4-(difluorometoxi)fenil]metil]-1,2,3,4,8,9-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*]pirazin-10(7*H*)-ona



El compuesto **10** se obtuvo de acuerdo con el procedimiento indicado para la síntesis del compuesto **3**.

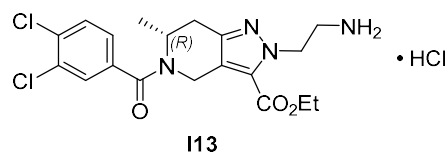
La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, heptano/EtOAc, gradiente de 100:0 a 0:100) para producir el compuesto **10** (147 mg, 85 %) en forma de una espuma de color blanco.

3.1.2.11. Síntesis del Compuesto **11**



Intermedio **113**

Clorhidrato de (6*R*)-2-(2-aminoetil)-5-(3,4-diclorobenzoyl)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-carboxilato de etilo

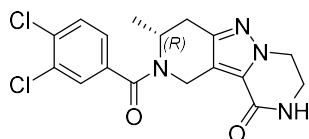


La reacción se llevó a cabo en condiciones anhidras y en atmósfera de argón.

Se añadió HCl (4 N en 1,4-dioxano, 24.8 ml, 99.0 mmol) gota a gota a una solución de intermedio **18** (3.47 g, 6.60 mmol) en DCM (60 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla se concentró a sequedad y se coevaporó con DCM (2 x 40 ml) para producir el intermedio **113** en forma de un sólido de color blanco que se usó tal cual en la siguiente etapa.

Intermedio **114** (**C251**)

(3*R*)-2-(3,4-Diclorobenzoyl)-3-metil-1,2,3,4,8,9-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*]pirazin-10(7*H*)-ona



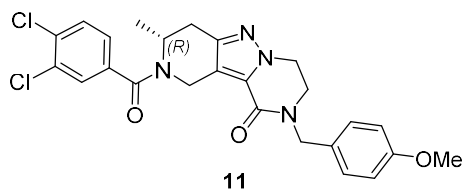
114

La reacción se llevó a cabo en condiciones anhidras y en atmósfera de argón.

A una solución de intermedio **113** en DCE (110 ml) se le añadió AlMe₃ (2 M en tolueno, 9.91 ml, 19.8 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y a 80 °C durante otra hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM (50 ml). Se añadió Na₂SO₄•10H₂O (~10 g) en porciones. La mezcla se agitó durante 5 minutos y se añadió Na₂SO₄ anhidro. La suspensión se filtró y se lavó con DCM (50 ml). El filtrado se lavó con NaHCO₃ (sat., ac., 150 ml), HCl (1 M, ac., 150 ml) y salmuera (150 ml). La fase orgánica (Na₂SO₄) se secó, se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, DCM/MeOH, gradiente de 100:0 a 95:5) para producir el intermedio **114** (2.20 g, 85 % en 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco.

Compuesto **11**

(3*R*)-2-(3,4-Diclorobenzoyl)-9-[(4-metoxifenil)metil]-3-metil-1,2,3,4,8,9-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*]pirazin-10(7*H*)-ona



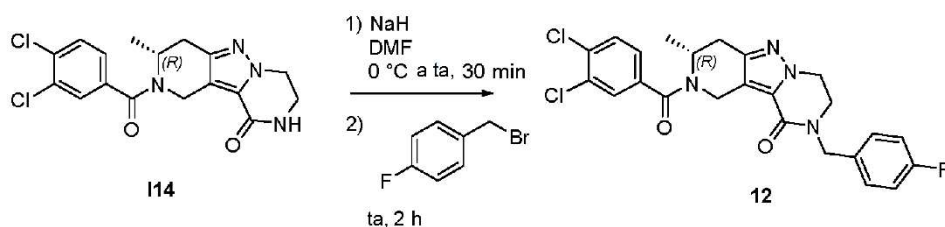
11

La reacción se llevó a cabo en condiciones anhidras y en atmósfera de argón.

A una solución de intermedio **114** (350 mg, 0.92 mmol) en DMF (15 ml) a 0 °C se le añadió NaH (60 % en aceite mineral, 55.4 mg, 1.38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se añadió bromuro de p-metoxibencilo (204 mg, 1.02 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con H₂O (3 x 100 ml), salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, DCM/MeOH, gradiente de: 100:0 a 97:3). El residuo se solubilizó en EtOAc (100 ml) y la solución se lavó sucesivamente con H₂O (3 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para producir el compuesto **11** (391 mg, 84 %).

3.1.2.12. Síntesis del Compuesto **12**

(3*R*)-2-(3,4-Diclorobenzoyl)-9-[(4-fluorofenil)metil]-3-metil-1,2,3,4,8,9-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*]pirazin-10(7*H*)-ona

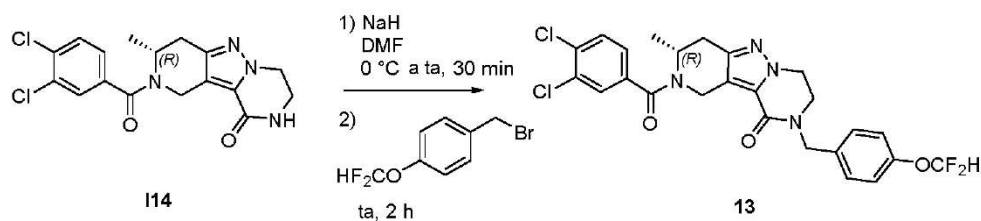


El compuesto **12** se obtuvo de acuerdo con el procedimiento indicado para la síntesis del compuesto **11**.

La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, DCM/MeOH, gradiente de: 100: 0 a 97:3). El residuo se solubilizó en EtOAc (100 ml) y se lavó sucesivamente con H₂O (3 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para producir el compuesto **12** (360 mg, 86 %).

3.1.2.13. Síntesis del Compuesto **13**

(3*R*)-2-(3,4-Diclorobenzoyl)-9-[[4-(difluorometoxi)fenil]metil]-3-metil-1,2,3,4,8,9-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*]pirazin-10(7*H*)-ona



El compuesto **13** se obtuvo de acuerdo con el procedimiento indicado para la síntesis del compuesto **11**.

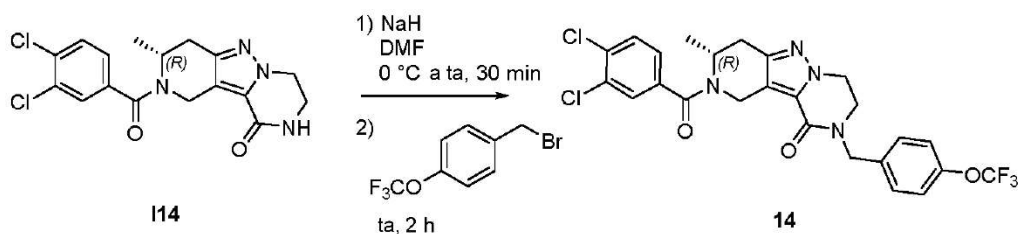
- 5 La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, DCM/MeOH, gradiente de 100:0 a 97:3). El residuo se solubilizó en EtOAc (100 ml) y sucesivamente se lavó con H₂O (3 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para producir el compuesto **13** (375 mg, 80 %).

10

3.1.2.14. Síntesis del Compuesto **14**

(3*R*)-2-(3,4-Diclorobenzoyl)-3-metil-9-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1,2,3,4,8,9-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*]pirazin-10(7*H*)-ona

15



El compuesto **14** se obtuvo de acuerdo con el procedimiento indicado para la síntesis del compuesto **11**.

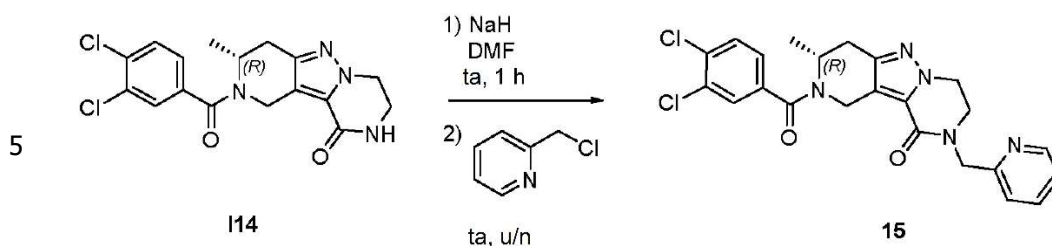
- 25 La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, DCM/MeOH, gradiente de 100:0 a 97:3). El residuo se solubilizó en EtOAc (100 ml) y la mezcla se lavó sucesivamente con H₂O (3 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para producir el compuesto **14** (385 mg, 80 %).

3.1.2.15. Síntesis del Compuesto **15**

(3*R*)-2-(3,4-Diclorobenzoyl)-3-metil-9-[(piridin-2-il)metil]-1,2,3,4,8,9-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*]pirazin-10(7*H*)-ona

30

35

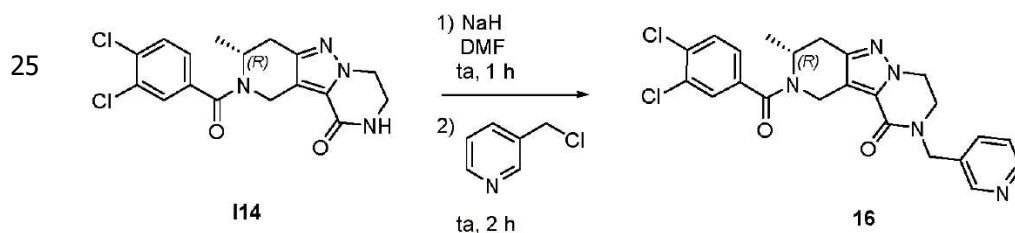


La reacción se llevó a cabo en condiciones anhidras y en atmósfera de argón.

- 10 Se añadió NaH (60 % en aceite mineral, 66.4 mg, 1.66 mmol) a una solución de intermedio **114** (130 mg, 0.33 mmol) en DMF (4 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió cloruro de 2-picolilo (109 mg, 0.66 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se combinó con otra fracción (0.05 mmol) y se diluyó con H₂O (40 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con
- 15 NaHCO₃ (sat., ac., 50 ml) y salmuera (3 x 50 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, DCM/MeOH, gradiente de 100:0 a 90:10). Se llevó a cabo una segunda purificación por cromatografía en fase inversa en columna ultrarrápida (C-18, agua/MeCN, gradiente de 75:25 a 25:75) para producir el compuesto **15** (90 mg, 50 %) en forma de un sólido de color blanco.

20 3.1.2.16. Síntesis del Compuesto **16**

(3*R*)-2-(3,4-Diclorobenzoyl)-3-metil-9-[(piridin-3-il)metil]-1,2,3,4,8,9-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*]pirazin-10(7*H*)-ona

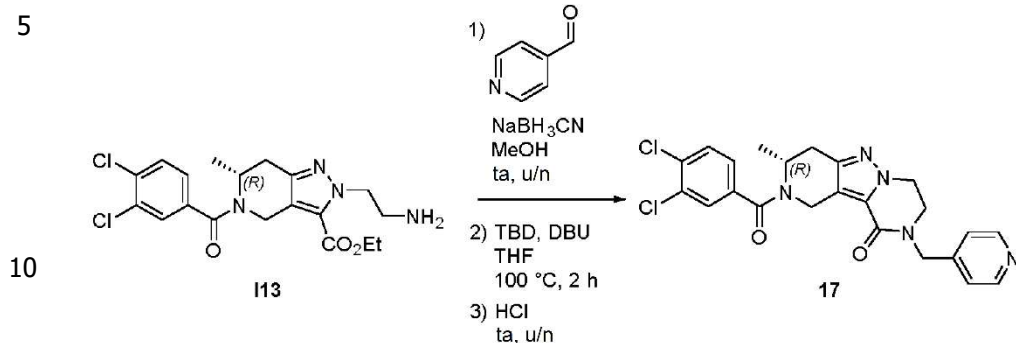


- 30 El compuesto **16** se obtuvo de acuerdo con el procedimiento indicado para la síntesis del compuesto **15**.

La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, DCM/MeOH, gradiente de 100:0 a 90:10). El residuo se coevaporó con EtOAc (2 x 5 ml) para producir el compuesto **16** (163 mg, 85 %) en forma de un sólido de color blanco.

35 3.2.1.17. Síntesis del Compuesto **17**

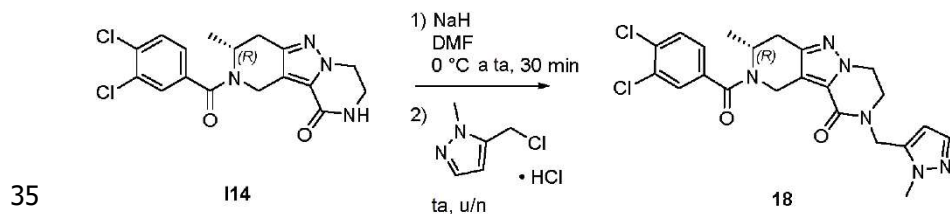
(3*R*)-2-(3,4-Diclorobenzoyl)-3-metil-9-[(piridin-4-il)metil]-1,2,3,4,8,9-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*]pirazin-10(7*H*)-ona



Se añadió cianoborohidruro de sodio (134 mg, 2.02 mmol) a una mezcla de intermedio **113** (440 mg, 0.67 mmol) y 4-piridinacarboxaldehído (108 mg, 1.01 mmol) en MeOH (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió una cantidad adicional de 4-piridinacarboxaldehído (108 mg, 1.01 mmol) y cianoborohidruro de sodio (134 mg, 2.02 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (3 ml). Se añadieron DBU (0.50 ml, 3.37 mmol) y TBD (28.1 mg, 0.20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h en un tubo de presión sellado y la mezcla se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, heptano/(EtOAc/EtOH, 3:1), gradiente de 80:20 a 0:100). El residuo se disolvió en MeOH (3 ml). Se añadió HCl (1 M ac., 1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró en un concentrador de muestras. El residuo se disolvió en DCM (2 ml) y la solución se lavó con Na₂CO₃ (ac.) y se secó sobre un cartucho isoluto de HM-N. El filtrado se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, heptano/(EtOAc/EtOH, 3:1), gradiente de 80:20 a 0:100) para producir el compuesto **17** (48 mg, 15 %).

3.2.1.18. Síntesis del Compuesto **18**

(3*R*)-2-(3,4-Diclorobenzoyl)-3-metil-9-[(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metil]-1,2,3,4,8,9-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*]pirazin-10(7*H*)-ona

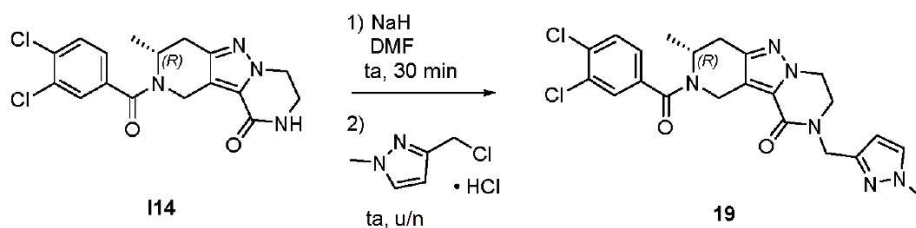


La reacción se llevó a cabo en condiciones anhidras y en atmósfera de argón.

A una solución de intermedio **114** (130 mg, 285 μ mol, pureza del 83 %) en DMF (5 ml) se le añadió NaH (60 % en aceite mineral, 12.5 mg, 0.31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A una solución de clorhidrato de 5-(clorometil)-1-metil-1*H*-pirazol (52.3 mg, 0.31 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió NaH (60 % en aceite mineral, 12.5 mg, 0.31 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y se añadió a la mezcla de intermedio **114** y NaH en DMF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se diluyó con H₂O (150 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ (sat., ac., 3 x 150 ml), salmuera (150 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a sequedad. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, ciclohexano/EtOAc, gradiente de 80:20 a 50:50). Se llevó a cabo una segunda purificación por cromatografía en fase inversa en columna ultrarrápida (C-18, MeCN/H₂O, gradiente de 1:9 a 1:1). El residuo se purificó además por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, DCM/MeOH, gradiente de 100:0 a 95:5). El producto se coevaporó con EtOH y se secó a 50 °C al vacío durante una noche para obtener el compuesto **18** (83.2 mg, 62 %).

3.2.1.19. Síntesis del Compuesto **19**

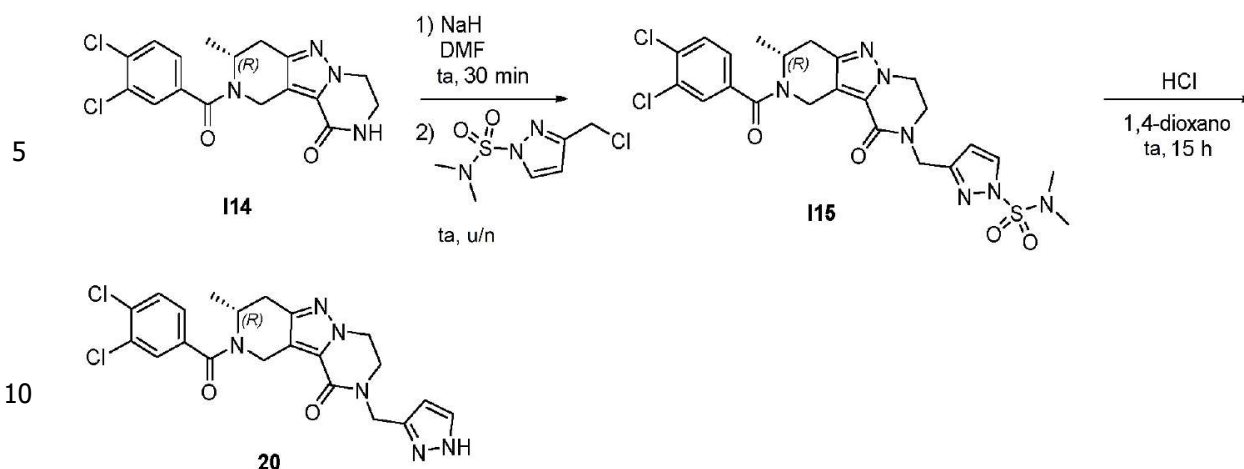
(3*R*)-2-(3,4-Diclorobenzoyl)-3-metil-9-[(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil]-1,2,3,4,8,9-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*]pirazin-10(7*H*)-ona



El compuesto **19** se obtuvo de acuerdo con el procedimiento indicado para la síntesis del compuesto **18**.

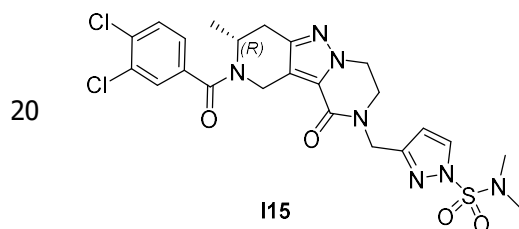
La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, EtOAc/MeOH, gradiente de 99:1 a 92:8). El residuo se trituró en Et₂O (3 ml) y se coevaporó sucesivamente con EtOAc y una mezcla de EtOAc y EtOH (1:1, 4 x 5 ml) para producir el compuesto **19** (92 mg, 43 %).

3.2.1.20. Síntesis del Compuesto **20**



Intermedio **I15**

3-{[(3*R*)-2-(3,4-Diclorobenzoil)-3-metil-10-oxo-1,3,4,7,8,10-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*]pirazin-9(2*H*)-il]metil}-*N,N*-dimetil-1*H*-pirazol-1-sulfonamida



La reacción se llevó a cabo en condiciones anhidras y en atmósfera de argón.

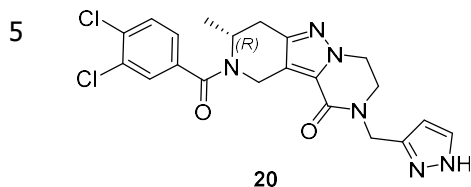
25 A una solución de intermedio **I14** (185 mg, 0.49 mmol) en DMF (9 ml) se le añadió NaH (60 % en aceite mineral, 21.4 mg, 0.54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió una solución de 3-(clorometil)-*N,N*-dimetil-1*H*-pirazol-1-sulfonamida (120 mg, 0.54 mmol) en DMF (9 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió una cantidad adicional de 3-(clorometil)-*N,N*-dimetil-1*H*-pirazol-1-sulfonamida (21.4 mg, 0.54 mmol) y la

30 mezcla de reacción se agitó durante otras 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (45 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 45 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ (sat., ac., 3 x 45 ml) y salmuera (45 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a sequedad. La mezcla en bruto se combinó con otra fracción (0.11 mmol) y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, EtOAc/MeOH, gradiente de 99:1 a 92:8) para producir el intermedio **I15** (208 mg,

35 70 %).

Compuesto **20**

(3*R*)-2-(3,4-Diclorobenzoyl)-3-metil-9-[(1*H*-pirazol-3-il)metil]-1,2,3,4,8,9-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*]pirazin-10(7*H*)-ona

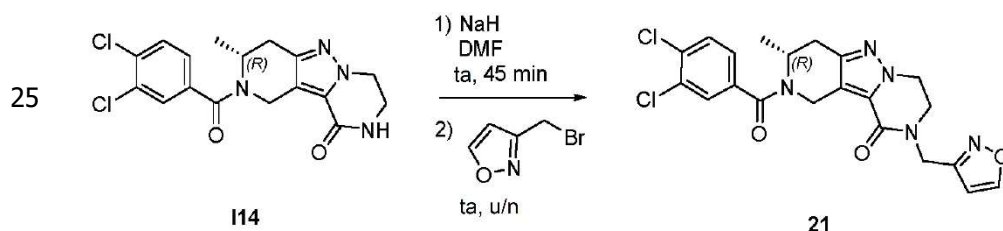


La reacción se llevó a cabo en condiciones anhidras y en atmósfera de argón.

Se solubilizó el intermedio **115** (188 mg, 0.33 mmol) en HCl (4 N en 1,4-dioxano, 9.13 ml, 36.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h y se inactivó con NaHCO₃ (sat., ac., 9 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (25 ml) y salmuera (25 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, DCM/MeOH, 96:4). El residuo se trituró en Et₂O (3 ml), se coevaporó con EtOAc (2 x 5 ml) y EtOH (2 x 5 ml) y se secó al vacío durante una noche a 55 °C para producir el compuesto **20** (60 mg, 39 %) en forma de un sólido de color blanco.

3.2.1.21. Síntesis del Compuesto **21**

(3*R*)-2-(3,4-Diclorobenzoyl)-3-metil-9-[(1,2-oxazol-3-il)metil]-1,2,3,4,8,9-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*]pirazin-10(7*H*)-ona



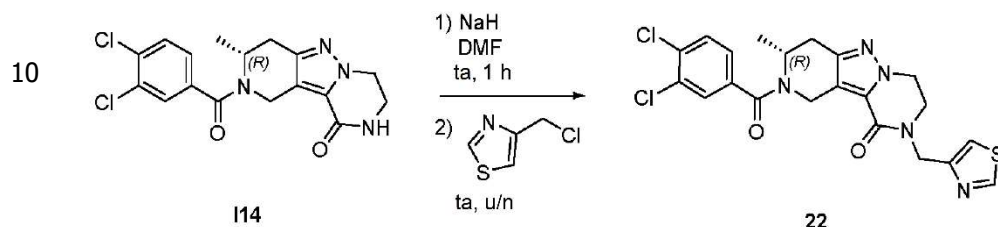
El compuesto **21** se obtuvo de acuerdo con el procedimiento indicado para la síntesis del compuesto **15**.

La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, DCM/MeOH, gradiente de 100:0 a 95:5). Se llevó a cabo una segunda purificación por HPLC preparativa (columna XBridge 5 μm OBD, 30x150 mm, 40 ml/min, H₂O + HCOOH al 0.1 %/MeOH: 54/46). El residuo se recogió en una mezcla de EtOAc (30 ml) y NaHCO₃ (sat., ac., 30 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se

concentraron a presión reducida para producir el compuesto **21** (52 mg, 28 %) en forma de un sólido de color blanco.

5 3.2.1.22. Síntesis del Compuesto **22**

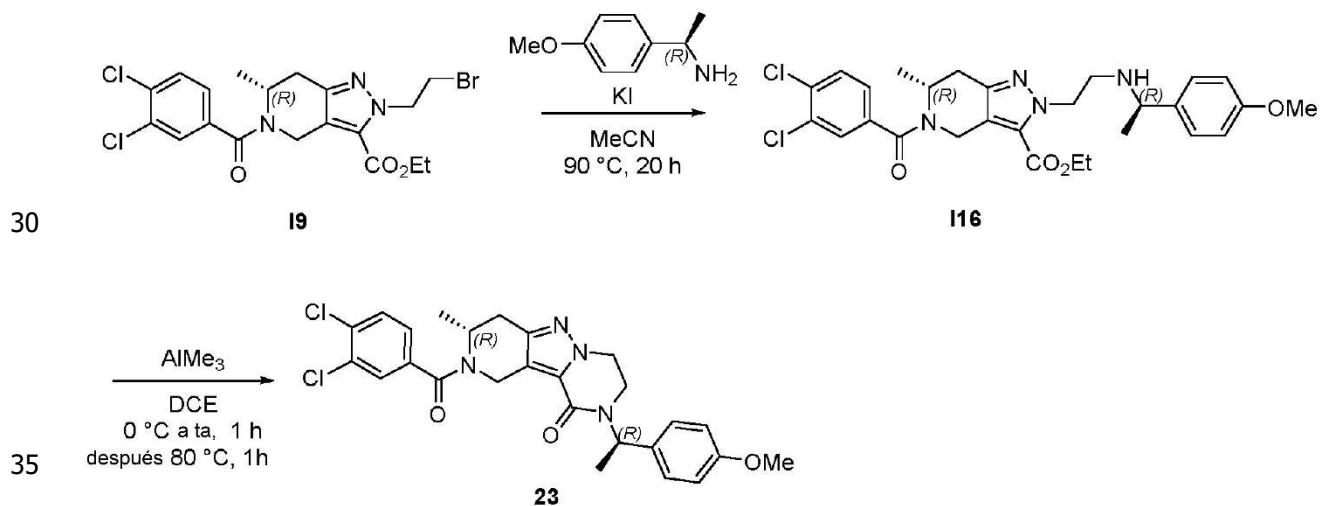
(3*R*)-2-(3,4-Diclorobenzoyl)-3-metil-9-[(1,3-tiazol-4-il)metil]-1,2,3,4,8,9-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*]pirazin-10(7*H*)-ona



15 El compuesto **22** se obtuvo de acuerdo con el procedimiento indicado para la síntesis del compuesto **15**.

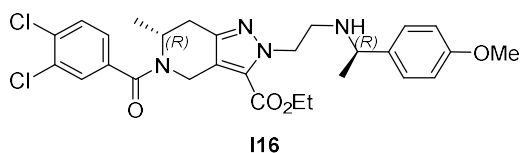
La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, DCM/MeOH, gradiente de 100:0 a 95:5) para producir 120 mg de compuesto **22** que contiene impurezas. La fracción se combinó con otro lote (0.38 mmol) y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, DCM/MeOH, gradiente de 100:0 a 90:10). Se llevó a cabo una segunda purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (C-18, H₂O/MeCN, gradiente de 60:40 a 0:100). El residuo se purificó de nuevo por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, EtOAc) para producir el compuesto **22** (50 mg, 15 %) en forma de un sólido de color blanco.

25 3.2.1.23. Síntesis del Compuesto **23**



Intermedio I16

(6*R*)-5-(3,4-Diclorobenzoil)-2-(2-{{[(1*R*)-1-(4-metoxifenil)etil]amino}etil}-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-carboxilato de etilo

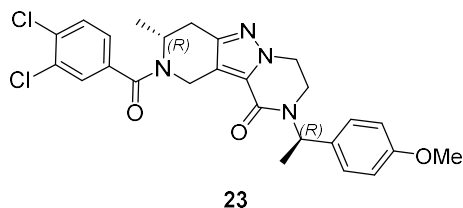


La reacción se llevó a cabo en condiciones anhidras y en atmósfera de argón.

A una solución de intermedio **I9** (700 mg, 1.39 mmol) en MeCN (25 ml) se le añadieron KI (92.2 mg, 0.56 mmol) y (*R*)-(-)-1-(4-metoxi-fenil)-etilamina (1.0 ml, 6.95 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 20 h y se diluyó con H₂O (150 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a sequedad. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, DCM/MeOH, gradiente de 100:0 a 95:5) para producir el intermedio **I16** (523 mg, 67 %).

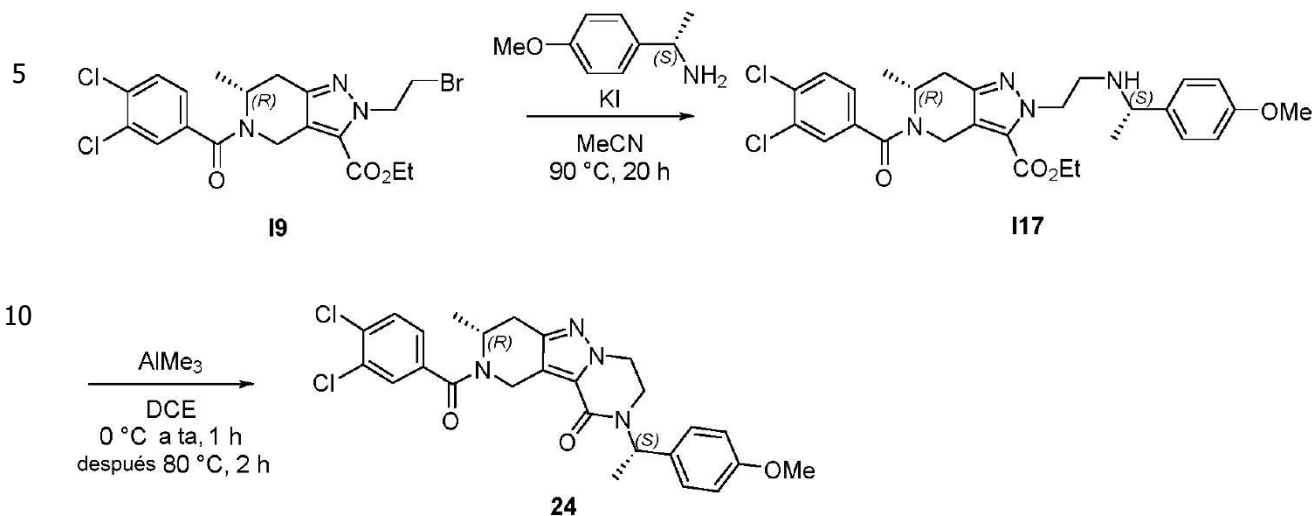
Compuesto 23

(3*R*)-2-(3,4-Diclorobenzoil)-9-[(1*R*)-1-(4-metoxifenil)etil]-3-metil-1,2,3,4,8,9-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*]pirazin-10(7*H*)-ona

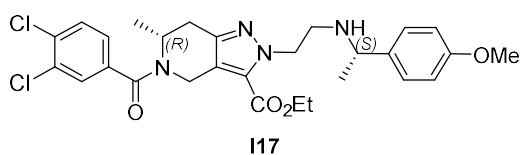


La reacción se llevó a cabo en condiciones anhidras y en atmósfera de argón.

A una solución de intermedio **I16** (524 mg, 0.94 mmol) en DCE (6 ml) a 0 °C se le añadió AlMe₃ (2 M en tolueno, 1.40 ml, 2.80 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y a 80 °C durante 1 h. Se añadió una cantidad adicional de AlMe₃ (2 M en tolueno, 1.40 ml, 2.80 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante otra hora. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (150 ml) y se añadió Na₂SO₄•10H₂O (1.5 g). La mezcla se agitó durante 30 min, se secó (Na₂SO₄) y se filtró. La capa orgánica se lavó con HCl (1 N, ac., 3 x 150 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, DCM/MeOH, gradiente de 100:0 a 95:5) para producir el compuesto **23** (340 mg, 71 %).

3.2.1.24. Síntesis del Compuesto **24**Intermedio **117**

- 20 (6*R*)-5-(3,4-Diclorobenzoil)-2-(2-{[(1*S*)-1-(4-metoxifenil)etil]amino}etil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-carboxilato de etilo

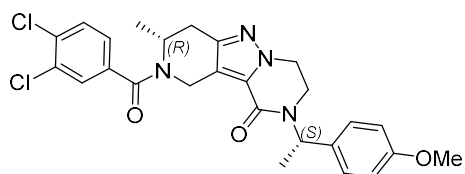


Se obtuvo el intermedio **117** de acuerdo con el procedimiento indicado para la síntesis del intermedio **116**.

- 30 La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, ciclohexano/EtOAc, gradiente de 90:10 a 0:100). Se llevó a cabo una segunda purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, DCM/MeOH, gradiente de 100:0 a 95:5) para producir el intermedio **117** (631 mg, 81 %).

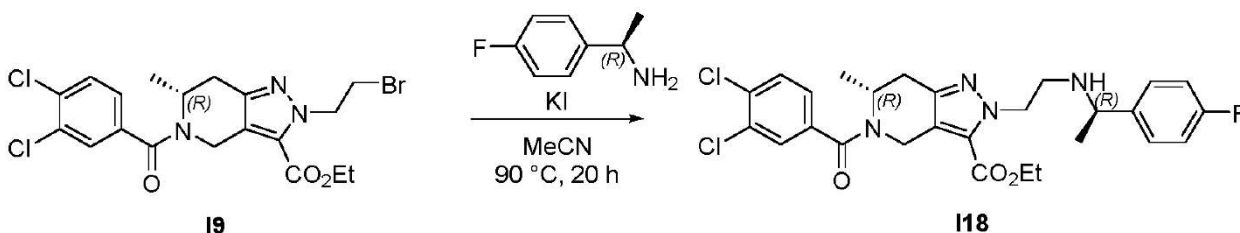
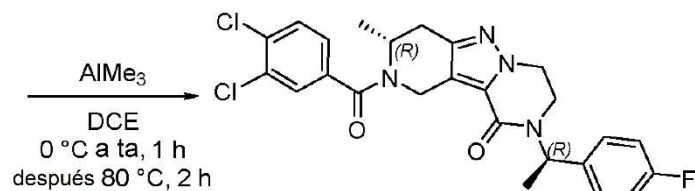
Compuesto 24

(3*R*)-2-(3,4-diclorobenzoil)-9-[(1*S*)-1-(4-metoxifenil)etil]-3-metil-1,2,3,4,8,9-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*]pirazin-10(7*H*)-ona

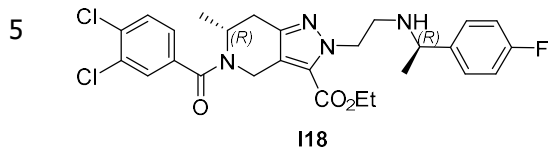
**24**

El compuesto **24** se obtuvo de acuerdo con el procedimiento indicado para la síntesis del compuesto **23**.

La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, DCM/MeOH, gradiente de 100;0 a 95:5) para producir el compuesto **24** (447 mg, 77 %, pureza del 95 %).

3.2.1.25. Síntesis del Compuesto 25**19****I18****25****Intermedio I18**

(6*R*)-5-(3,4-Diclorobenzoil)-2-(2-[(1*R*)-1-(4-fluorofenil)etil]amino)etil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-carboxilato de etilo

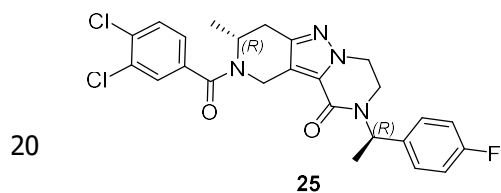


Se obtuvo el intermedio **118** de acuerdo con el procedimiento indicado para la síntesis del intermedio **116**.

La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, ciclohexano/EtOAc, gradiente de 90:10 a 0:100) para producir el intermedio **118** (397 mg, 79 %).

Compuesto 25

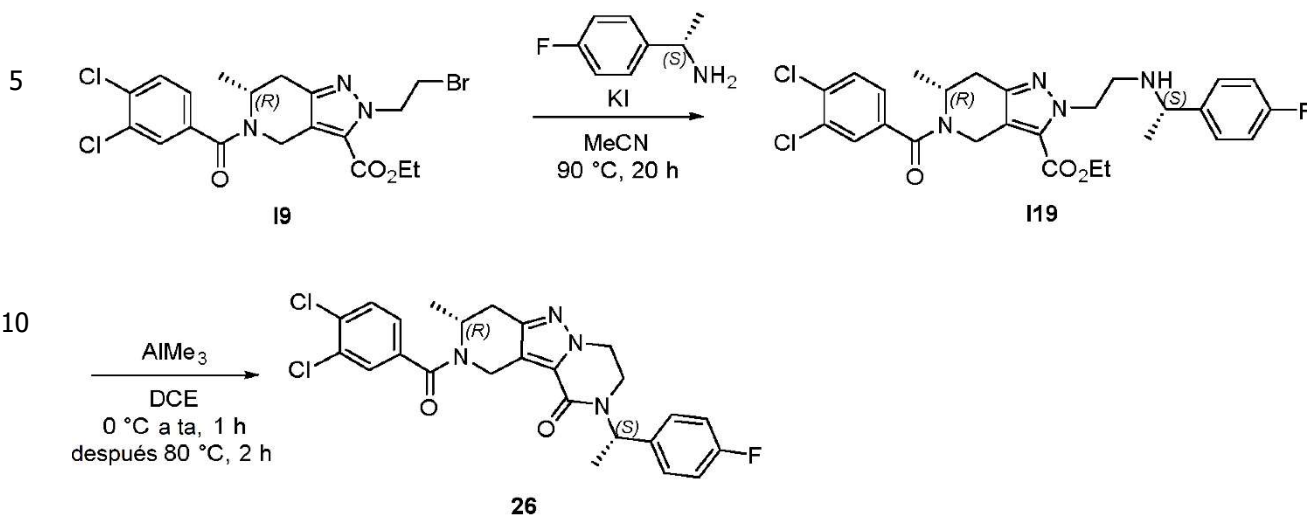
(3*R*)-2-(3,4-Diclorobenzoil)-9-[(1*R*)-1-(4-fluorofenil)etil]-3-metil-1,2,3,4,8,9-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*]pirazin-10(7*H*)-ona



El compuesto **25** se obtuvo de acuerdo con el procedimiento indicado para la síntesis del compuesto **23**.

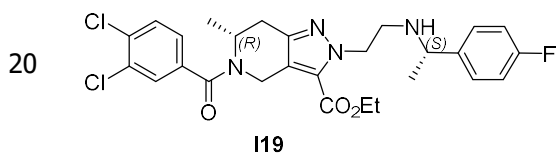
La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, DCM/MeOH, gradiente de 100:0 a 95:5). Se llevó a cabo una purificación a través de SFC Prep (fase estacionaria: Chiralpak Daicel ID 20 x 250 mm, fase móvil: CO₂, *i*-PrOH + *i*-PrNH₂ al 0.4 %) para producir el compuesto **25** (195 mg, 56 %).

3.2.1.26. Síntesis del Compuesto **26**



15 Intermedio **I19**

(6*R*)-5-(3,4-Diclorobenzoil)-2-(2-[(1*S*)-1-(4-fluorofenil)etil]amino)etil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-carboxilato de etilo

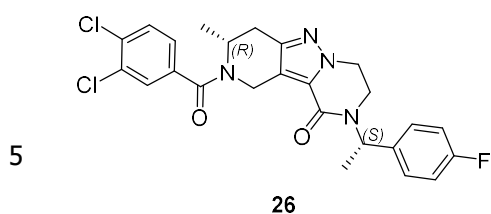


Se obtuvo el intermedio **I19** de acuerdo con el procedimiento indicado para la síntesis del intermedio **I16**.

La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, ciclohexano/EtOAc, gradiente de 90:10 a 0:100) para producir el intermedio **I19** (709 mg, 72 %).

30 Compuesto **26**

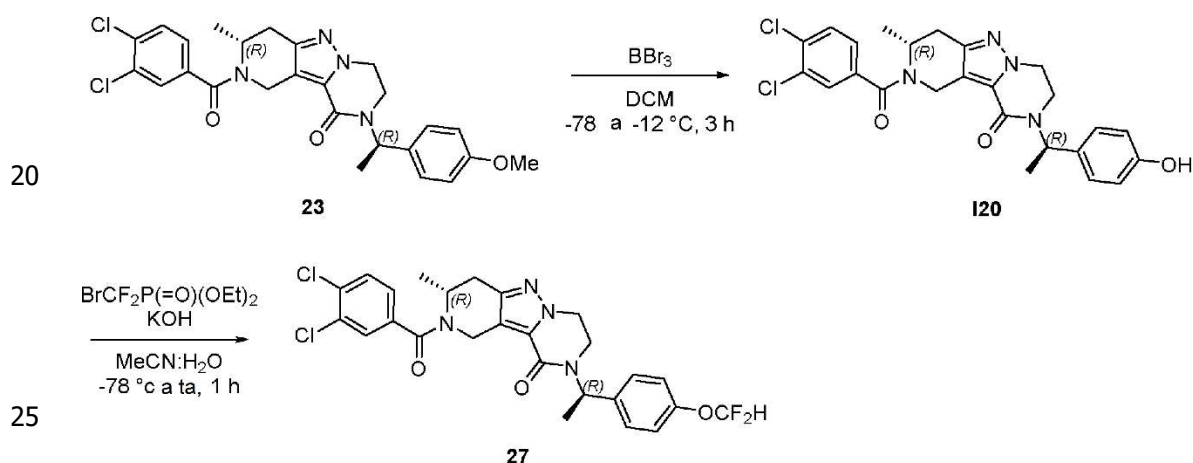
(3*R*)-2-(3,4-Diclorobenzoil)-9-[(1*S*)-1-(4-fluorofenil)etil]-3-metil-1,2,3,4,8,9-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*]pirazin-10(7*H*)-ona



El compuesto **26** se obtuvo de acuerdo con el procedimiento indicado para la síntesis del compuesto **23**.

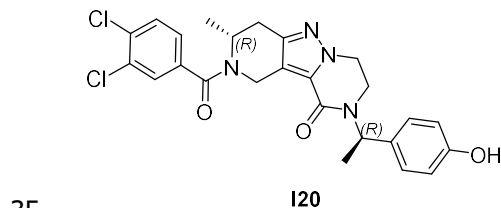
10 La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, DCM/EtOAc, gradiente de 50:50 a 20:80, después DCM/MeOH, gradiente de 100:0 a 95: 5). Se llevó a cabo una segunda purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, DCM/THF, gradiente de 100:0 a 70:30). El residuo se purificó por último a través de SFC Prep (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, fase móvil: CO₂, EtOH + *i*-PrNH₂ al 0.4 %) para producir el compuesto **26** (80 mg, 26 %).

15 3.2.1.27. Síntesis del Compuesto **27**



Intermedio **I20**

30 (3*R*)-2-(3,4-Diclorobenzoil)-9-[(1*R*)-1-(4-hidroxifenil)etil]-3-metil-1,2,3,4,8,9-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*]pirazin-10(7*H*)-ona

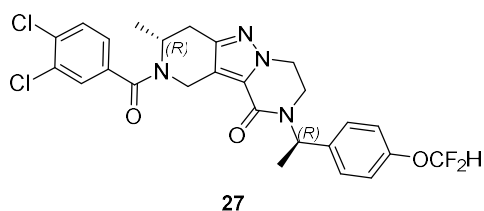


La reacción se llevó a cabo en condiciones anhidras y en atmósfera de argón.

A una solución de compuesto **23** (200 mg, 0.39 mmol) en DCM (4 ml) a -78 °C se le añadió BBr₃ (1 M en DCM, 2.34 ml, 2.34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h, se calentó a -35 °C y se agitó durante 1 h, se calentó a -12 °C y se agitó durante otra hora. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ (sat., ac., 15 ml) y la mezcla se agitó durante 15 min y se concentró a presión reducida. Se añadió MeOH (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a sequedad. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, DCM/EtOAc, gradiente de 60:40 a 0:10) para producir el intermedio **120** (135 mg, 65 %, pureza del 93 %).

Compuesto **27**

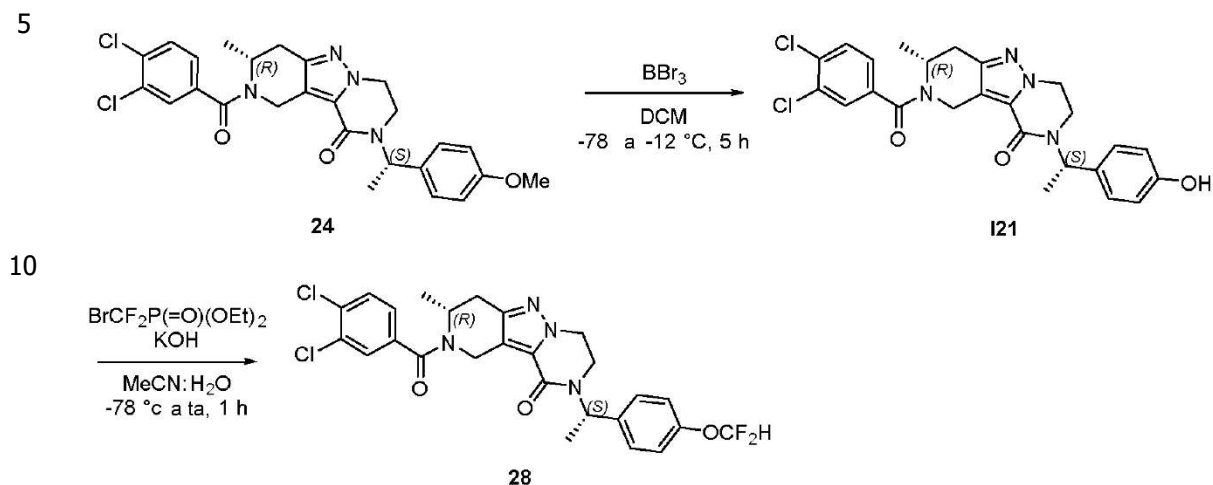
(3*R*)-2-(3,4-Diclorobenzoyl)-9-{{(1*R*)-1-[4-(difluorometoxi)fenil]etil}-3-metil-1,2,3,4,8,9-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*]pirazin-10(7*H*)-ona



La reacción se llevó a cabo en atmósfera de argón.

A una suspensión de intermedio **120** (100 mg, 0.20 mmol) y KOH (225 mg, 4.00 mmol) en H₂O (350 µl) y MeCN (350 µl) a -78 °C se le añadió dietil[(bromodifluoro)metil]fosfonato (71 µl, 0.40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se diluyó con EtOAc (50 ml). La mezcla se lavó con NaHCO₃ (sat., ac.), salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, DCM/MeOH, gradiente de 100:0 a 97:3) para producir el compuesto **27** (48 mg, 43 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

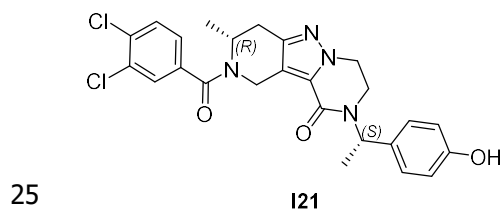
3.2.1.28. Síntesis del Compuesto **28**



Intermedio **I21**

(3*R*)-2-(3,4-Diclorobenzoil)-9-[(*S**R*)-1-(4-hidroxifenil)etil]-3-metil-1,2,3,4,8,9-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*]pirazin-10(7*H*)-ona

20



Se obtuvo el intermedio **I21** de acuerdo con el procedimiento indicado para la síntesis del intermedio **I20**.

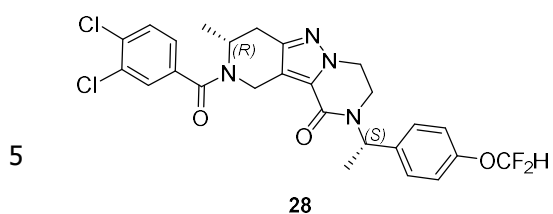
La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, DCM/EtOAc, gradiente de 60:40 a 0:100) para producir el intermedio **I21** (173 mg, 65 %, pureza del 91 %).

30

Compuesto **28**

(3*R*)-2-(3,4-Diclorobenzoil)-9-[(1*S*)-1-[4-(difluorometoxi)fenil]etil]-3-metil-1,2,3,4,8,9-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*]pirazin-10(7*H*)-ona

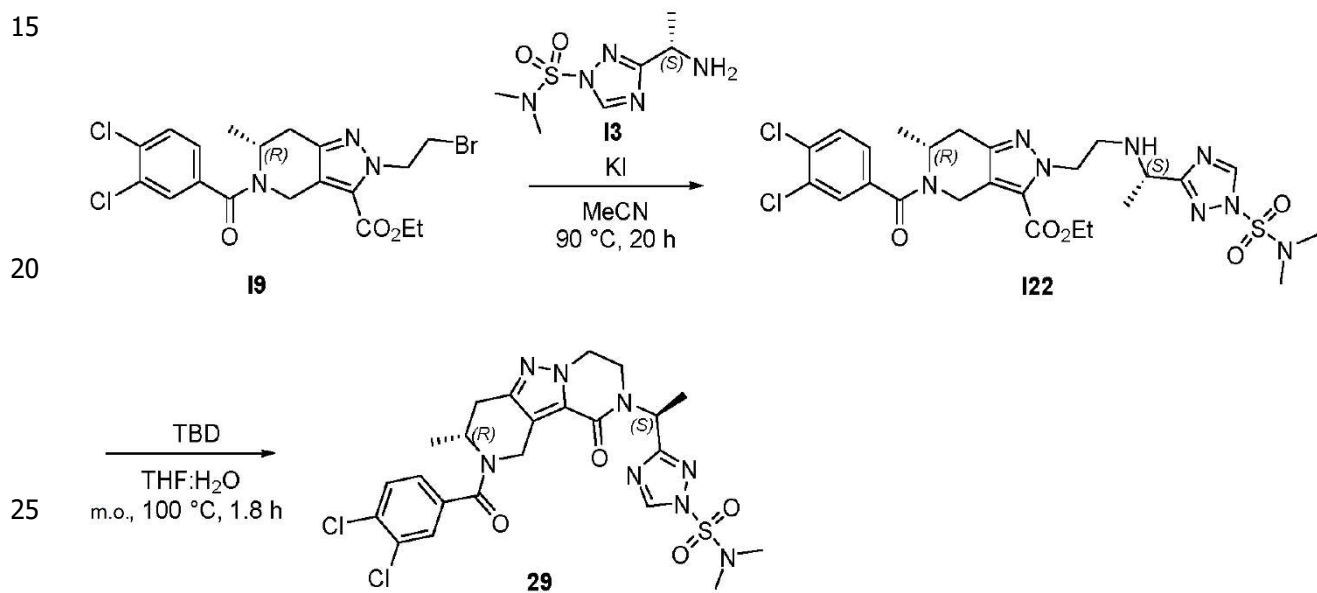
35



El compuesto **28** se obtuvo de acuerdo con el procedimiento indicado para la síntesis del compuesto **27**.

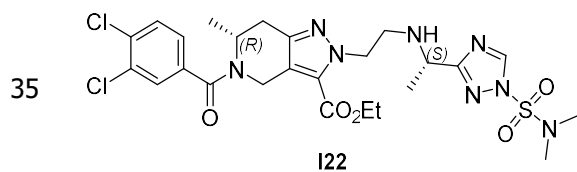
- 10 La mezcla en bruto se purificó varias veces (3 veces) por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, DCM/MeOH, gradiente de 100:0 a 97:3) para producir el compuesto **28** (67 mg, 47 %) en forma de un sólido de color blanco.

3.2.1.29. Síntesis del Compuesto **29**



30 Intermedio **122**

(6*R*)-5-(3,4-Diclorobenzoil)-2-[2-({(1*S*)-1-[1-(dimetilsulfamoil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]etil}amino)etil]-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-carboxilato de etilo

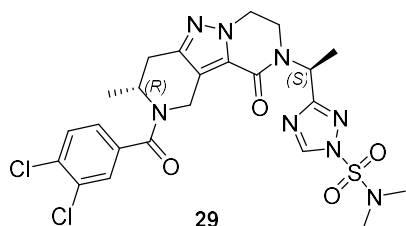


La reacción se llevó a cabo en condiciones anhidras y en atmósfera de argón.

Se disolvió el intermedio **19** (362 mg, 0.74 mmol) en MeCN (12 ml). Se añadieron KI (49.2 mg, 0.30 mmol) y el intermedio **13** (820 mg, 3.70 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 20 h. Se añadió una cantidad adicional de KI (49.2 mg, 0.30 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante otras 1.5 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, DCM/MeOH, gradiente de 100:0 a 95:5). Se llevó a cabo una segunda purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, DCM/MeOH, 95:5) para proporcionar una fracción pura del intermedio **122** (292 mg, 61 %) y otra fracción que contenía impurezas (49 mg, 9 %, pureza del 84 %).

Compuesto **29**

3-[(1*S*)-1-[(3*R*)-2-(3,4-Diclorobenzoyl)-3-metil-10-oxo-1,3,4,7,8,10-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*]pirazin-9(2*H*)-il]etil]-*N,N*-dimetil-1*H*-1,2,4-triazol-1-sulfonamida



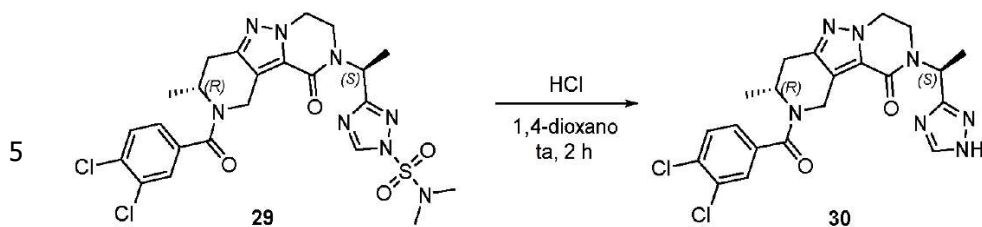
La reacción se llevó a cabo en atmósfera de argón.

Se disolvió el intermedio **122** (292 mg, 0.45 mmol) en MeCN (1.1 ml) y H₂O (5.9 ml). Se añadió TBD (37.9 mg, 0.27 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C con irradiación de microondas durante 1.8 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, DCM/MeOH, gradiente de 98:2 a 95:5) para proporcionar el compuesto **29** (215 mg, 71 %, pureza del 87 %).

Se coevaporaron 28 mg de compuesto **29** con EtOAc (3 x 2 ml) y se secaron al vacío a 50 °C durante 20 h para proporcionar el compuesto **29** puro (24 mg) en forma de un sólido de color blanco.

3.2.1.30. Síntesis del Compuesto **30**

(3*R*)-2-(3,4-Diclorobenzoyl)-3-metil-9-[(1*S*)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)etil]-1,2,3,4,8,9-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*]pirazin-10(7*H*)-ona

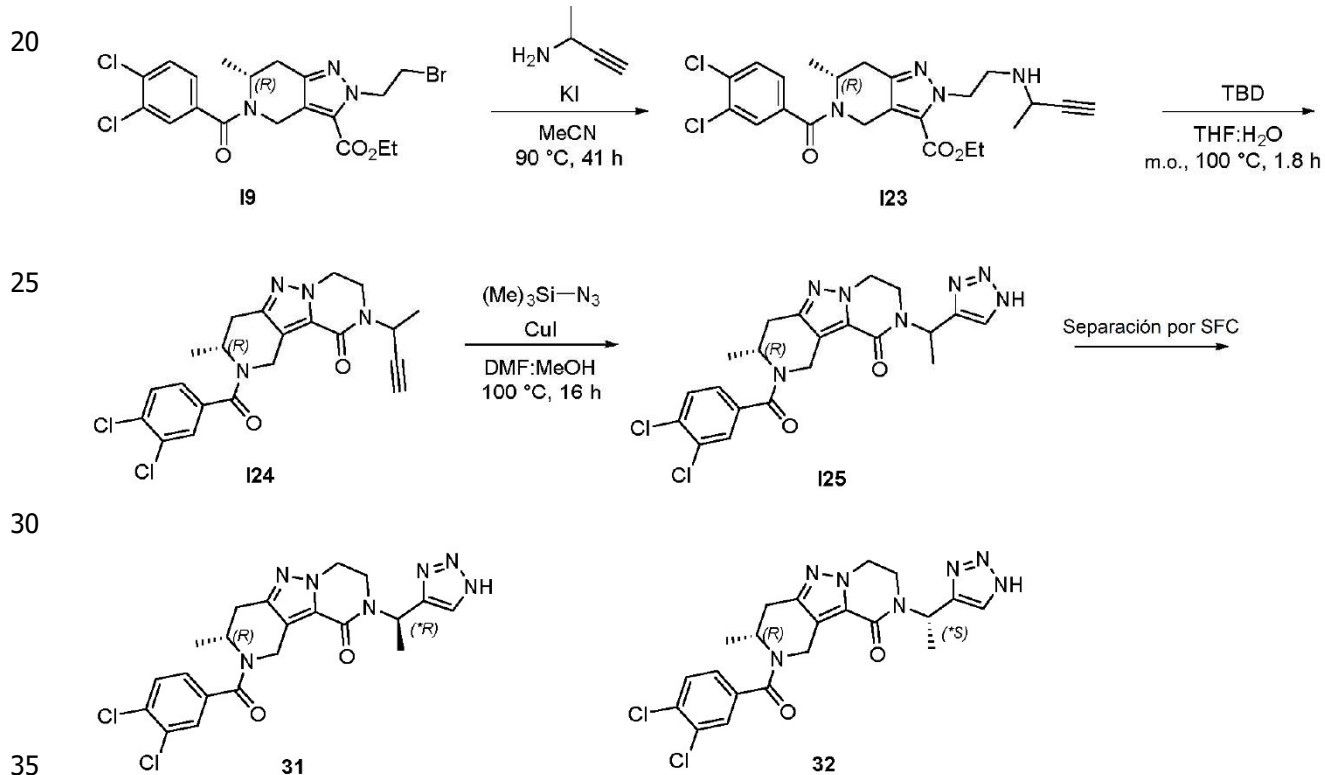


La reacción se llevó a cabo en condiciones anhidras y en atmósfera de argón.

10 Se solubilizó el compuesto **29** (178 mg, 0.27 mmol, pureza del 87 %) en 1,4-dioxano (1 ml) y se añadió HCl (4 N en 1,4-dioxano, 5 ml, 20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró a sequedad. El residuo se diluyó en DCM (5 ml) y se lavó con NaHCO₃ (sat., ac., 3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, DCM/MeOH, gradiente de 100:0 a 95:5). El residuo se coevaporó con EtOH (3 x 3 ml) y se secó al vacío a 50 °C durante 48 h para proporcionar el compuesto **30** (102 mg, 80 %) en forma de un sólido de color blanco.

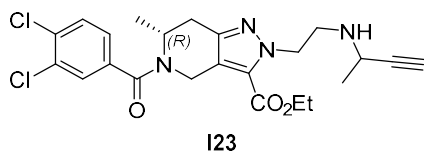
15

3.2.1.31. Síntesis de los Compuestos **31** y **32**



Intermedio I23

(6*R*)-2-{2-[(But-3-in-2-il)amino]etil}-5-(3,4-diclorobenzoyl)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-
 5 *c*]piridin-3-carboxilato de etilo

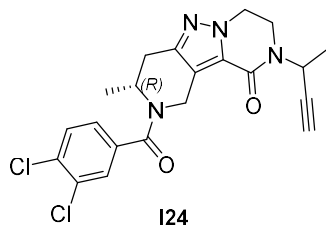


La reacción se llevó a cabo en condiciones anhidras y en atmósfera de argón.

Se disolvió el intermedio **I9** (214 mg, 0.42 mmol) en MeCN (7.60 ml). Se añadieron KI (28.2 mg, 0.17 mmol) y 1-metil-prop-2-inilamina (179 µl, 2.12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 24 h. Se añadió una cantidad adicional de KI (28.2 mg, 0.17 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 17 h. Se añadió 1-metil-prop-2-inilamina (71.5 µl, 0.85 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante otras 2 h. La mezcla de reacción se transfirió a un tubo sellado, se añadió 1-metil-prop-2-inilamina (179 µl, 2.12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, DCM/MeOH, gradiente de 100:0 a 95:5) para producir el intermedio **I23** (177 mg, 78 %, pureza del 89 %) en forma de una goma de color amarillento.

Intermedio I24

(3*R*)-9-(But-3-in-2-il)-2-(3,4-diclorobenzoyl)-3-metil-1,2,3,4,8,9-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-
 25 *a*]pirazin-10(7*H*)-ona



La reacción se llevó a cabo en condiciones anhidras y en atmósfera de argón.

Se disolvió el intermedio **I23** (177 mg, 0.33 mmol, pureza del 89 %) en MeCN (0.6 ml) y THF (2.92 ml).

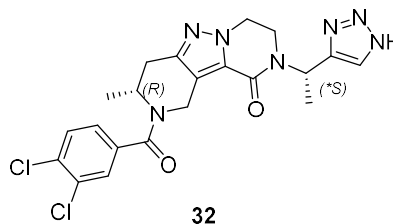
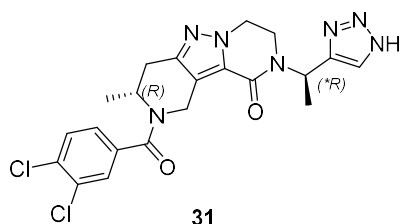
Se añadió TBD (13.8 mg, 0.10 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C con irradiación de microondas durante 1.8 h. Se añadió una cantidad adicional de TBD (13.8 mg, 0.10 mmol) y la mezcla

de reacción se agitó a 100 °C con irradiación de microondas durante otras 1.8 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, DCM/MeOH, gradiente de 100:0 a 95:5) para producir el intermedio **124** (156 mg, 84 %, pureza del 77 %).

Compuestos **31** y **32**

(3*R*)-2-(3,4-Diclorobenzoil)-3-metil-9-[(1**R*)-1-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etil]-1,2,3,4,8,9-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*]pirazin-10(7*H*)-ona

(3*R*)-2-(3,4-Diclorobenzoil)-3-metil-9-[(1**S*)-1-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etil]-1,2,3,4,8,9-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*]pirazin-10(7*H*)-ona



La reacción se llevó a cabo en condiciones anhidras y en atmósfera de argón.

Se disolvió el intermedio **124** (126 mg, 0.22 mmol, pureza del 77 %) en DMF (1.35 ml) y MeOH (150 µl). Se añadieron CuI (2.14 mg, 0.01 mmol) y trimetilsililazida (44.3 µl, 0.34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se combinó con otra fracción (0.05 mmol) y se concentró a sequedad. El residuo se diluyó con EtOAc (5 ml) y se lavó con agua (3 x 5 ml). La fase orgánica (Na₂SO₄) se secó, se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, DCM/MeOH, gradiente de 100:0 a 95:5). El residuo se coevaporó con EtOAc (3 x 2 ml) y se secó al vacío a 50 °C para producir el compuesto **125** (77 mg, 72 %) en forma de un sólido de color blanco.

Los diastereoisómeros se separaron a través de SFC Prep (fase estacionaria: Chiralpak Daicel ID 20 x 250 mm, fase móvil: CO₂, EtOH + *i*-PrNH₂ al 0.4 %) para producir los compuestos **31** y **32**.

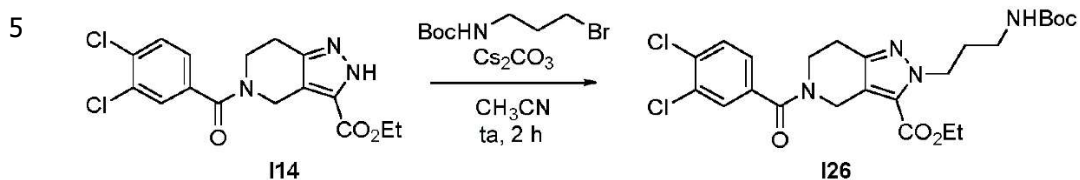
Compuesto **31**

Compuesto **32**

3.2. SÍNTESIS DE LOS ANILLOS DE 7 MIEMBROS

3.2.1. Síntesis del Intermedio **126**

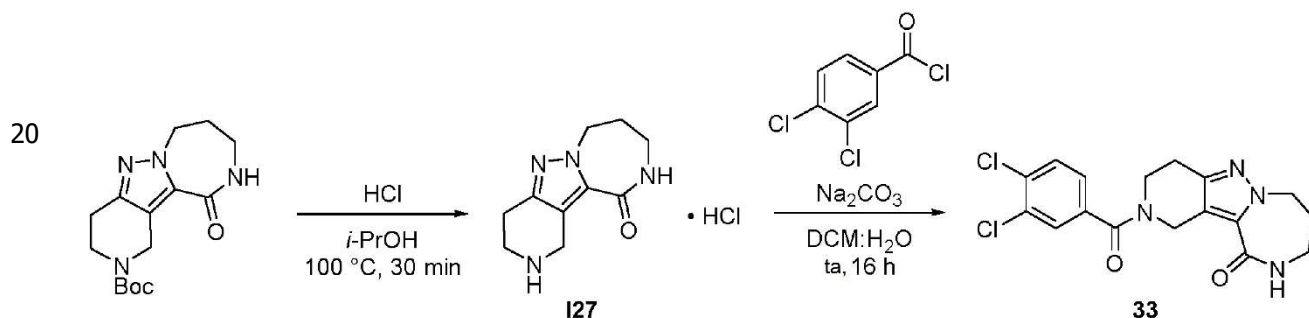
2-{3-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]propil}-5-(3,4-diclorobenzoil)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-carboxilato de etilo



10 Una mezcla de intermedio **I14** (1.00 g, 2.70 mmol), Cs₂CO₃ (1.32 g, 4.05 mmol) y bromuro de 3-(*boc*-amino)propilo (676 mg, 2.84 mmol) en MeCN (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, heptano/(EtOAc/EtOH,3:1), gradiente de 90:10 a 0:100) para producir el intermedio **I26** (850 mg, 60 %).

15 **3.2.2. Síntesis de Compuestos**

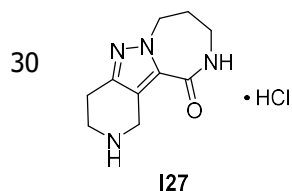
3.2.2.1. Síntesis del Compuesto **33**



25

Intermedio **I27**

Clorhidrato de 1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-11*H*-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-11-ona

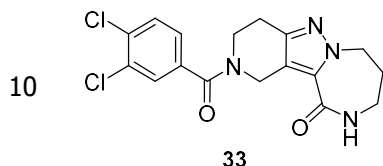


35 Un tubo a presión se cargó con 11-oxo-3,4,7,8,9,10-hexahidro-1*H*-pirido[2,3]pirazolo[2,4-*b*][1,4]diazepin-2-carboxilato de *tert*-butilo (250 mg, 0.78 mmol) en *i*-PrOH (5 ml). Se añadió HCl (6 M en *i*-PrOH, 1.3 ml, 7.80 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 30 min. La mezcla se

concentró a presión reducida. El residuo se purificó en DIPE. Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron para producir el intermedio **127** (200 mg, cuant.) en forma de un sólido de color blanco.

5 Compuesto 33

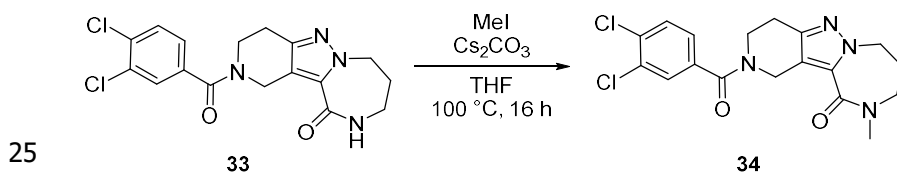
2-(3,4-Diclorobenzoil)-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-11H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-11-ona



Un tubo a presión se cargó con intermedio **127** (198 mg, 0.82 mmol), cloruro de 3,4-diclorobenzoílo (185 mg, 0.86 mmol), DCM (2.6 ml), agua (2.61 ml) y Na₂CO₃ (432 mg, 4.08 mmol). La mezcla de
15 reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua y DIPE. El producto se secó al vacío para producir el compuesto **33** (220 mg, 71 %) en forma de un sólido de color blanco.

3.2.2.2. Síntesis del Compuesto 34

20 2-(3,4-Diclorobenzoil)-10-metil-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-11H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-11-ona

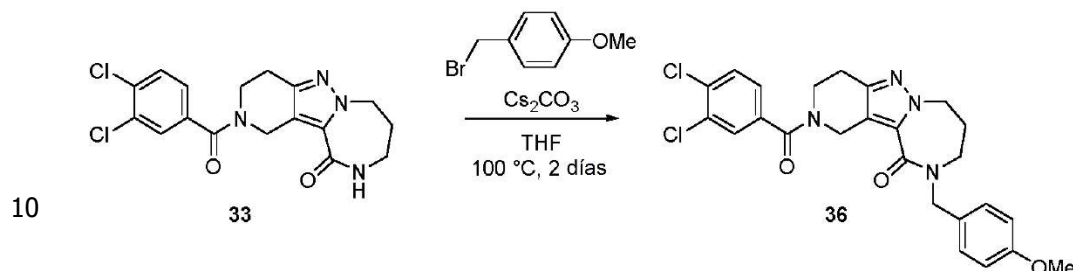


Se dispensaron el compuesto **33** (60.0 mg, 158 μmol), MeI (19.7 μl, 0.32 mmol) y Cs₂CO₃ (103 mg, 0.32 mmol) en un vial de microondas. Se añadió THF (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre agua y 2-MeTHF.
30 Las capas se separaron y la fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, heptano/(EtOAc/EtOH, 3:1), gradiente de 100:0 a 0:100). El producto se trituró in DIPE y MeCN. Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron al vacío para producir el compuesto **34** (29 mg, 47 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

35

3.2.2.4. Síntesis del Compuesto **36**

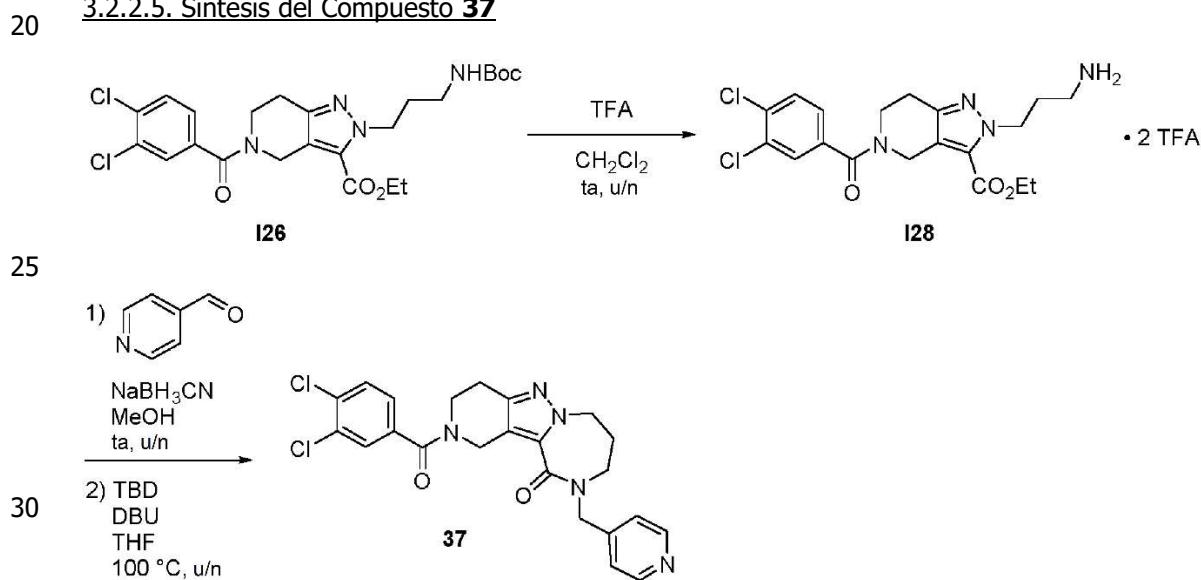
2-(3,4-Diclorobenzoyl)-10-[(4-metoxifenil)metil]-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-11*H*-
 5 pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-11-ona



El compuesto **36** se obtuvo de acuerdo con el procedimiento indicado para la síntesis del compuesto **34**.

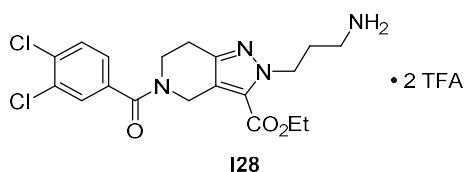
15 La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, heptano/(EtOAc/EtOH, 3:1), gradiente de 100:0 a 0:100). El producto se trituyó in DIPE. Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron al vacío para producir el compuesto **36** (31 mg, 39 %) en forma de un sólido de color blanco.

3.2.2.5. Síntesis del Compuesto **37**



Intermedio **128**

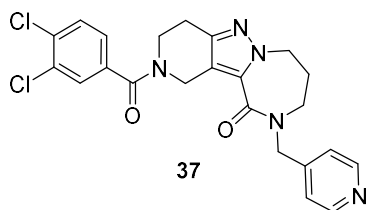
35 2-(3-Aminopropil)-5-(3,4-diclorobenzoyl)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-carboxilato de etilo • 2TFA



Se añadió FA (1.24 ml, 16.2 mmol) a una solución de intermedio **126** (850 mg, 1.62 mmol) en DCM (100 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para producir el intermedio **128** que se usó tal cual en la siguiente etapa.

Compuesto **37**

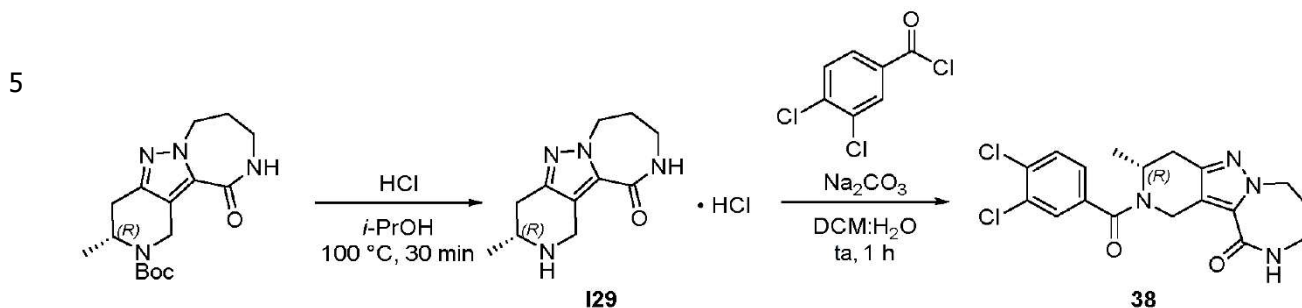
2-(3,4-Diclorobenzoyl)-10-[(piridin-4-il)metil]-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-11H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-11-ona



Se añadió cianoborohidruro de sodio (56.6 mg, 0.86 mmol) a una mezcla de intermedio **128** (373 mg, 0.57 mmol) y 4-piridinacarboxaldehído (61.2 mg, 0.57 mmol) en MeOH (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadieron cantidades adicionales de 4-piridinacarboxaldehído (61.2 mg, 0.57 mmol) y cianoborohidruro de sodio (56.6 mg, 0.86 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche y se concentró a presión reducida.

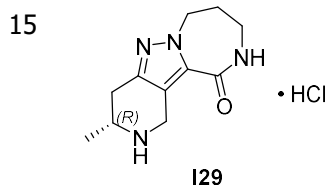
El residuo se disolvió en THF (3 ml). Se añadieron TBD (23.8 mg, 0.17 mmol) y DBU (0.43 ml, 2.85 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante una noche en un tubo a presión. La mezcla se concentró a presión reducida y la mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, heptano/(EtOAc/EtOH, 3:1), gradiente de 80:20 a 0:100) para producir el compuesto **37** (99 mg, 37 %).

3.2.2.6. Síntesis del Compuesto **38**



Intermedio **129**

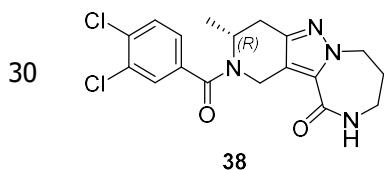
Clorhidrato de (3*R*)-3-metil-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-11*H*-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-11-ona



20 Un tubo a presión se cargó con (3*R*)-3-metil-11-oxo-3,4,7,8,9,10-hexahidro-1*H*-pirido[2,3]pirazolo[2,4-*b*][1,4]diazepin-2-carboxilato de *tert*-butilo (250 mg, 0.78 mmol) en *i*-PrOH (5 ml). Se añadió HCl (6 M en *i*-PrOH, 1.3 ml, 7.80 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 30 min. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en DIPE. Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron para producir el intermedio **129** (200 mg, cuant.) en forma de un sólido de color blanco.

25 Compuesto **38**

(3*R*)-2-(3,4-Diclorobenzoyl)-3-metil-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-11*H*-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-11-ona

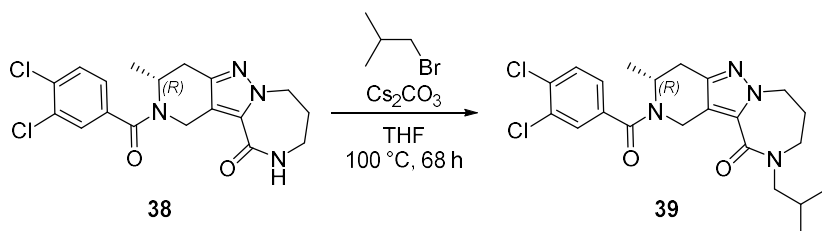


35 Un tubo a presión se cargó con intermedio **129** (200 mg, 0.78 mmol), cloruro de 3,4-diclorobenzoylo (177 mg, 0.82 mmol), DCM (2.5 ml, 39 mmol) y agua (2.5 ml). Se añadió Na₂CO₃ (413 mg, 3.90 mmol) en porciones y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Las capas se separaron y la fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla en

bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, heptano/(EtOAc/EtOH, 3:1), gradiente de 100:0 a 0:100). El producto se trituró en DIPE, se recogió por filtración y se secó al vacío para producir el compuesto **38** (172 mg, 56 %) en forma de un sólido esponjoso de color blanco.

3.2.2.7. Síntesis del Compuesto **39**

(3*R*)-2-(3,4-Diclorobenzoyl)-3-metil-10-(2-metilpropil)-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-11*H*-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-11-ona

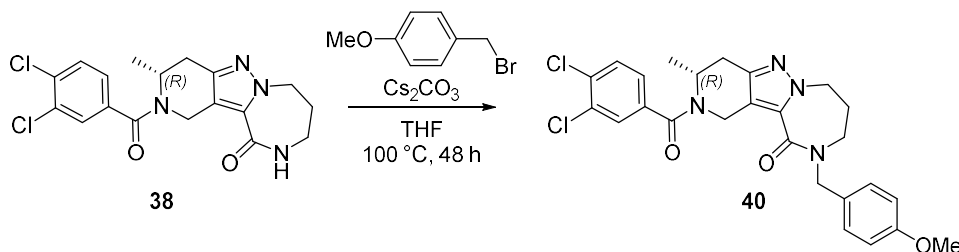


El compuesto **39** se obtuvo de acuerdo con el procedimiento indicado para la síntesis del compuesto **34**.

La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, heptano/EtOAc, gradiente de 100:0 a 0:100) para producir el compuesto **39** (45 mg, 66 %).

3.2.2.8. Síntesis del Compuesto **40**

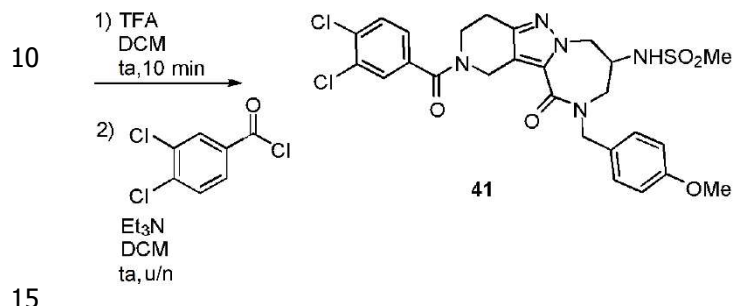
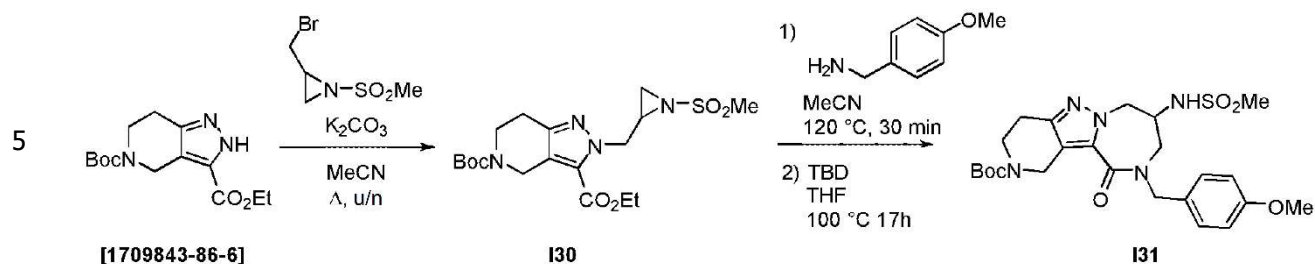
(3*R*)-2-(3,4-Diclorobenzoyl)-10-[(4-metoxifenil)metil]-3-metil-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-11*H*-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-11-ona



El compuesto **40** se obtuvo de acuerdo con el procedimiento indicado para la síntesis del compuesto **34**.

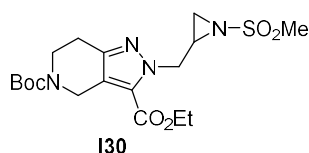
La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, heptano/(EtOAc/EtOH, 3:1), gradiente de 100:0 a 0:100). Se llevó a cabo otra purificación a través de SFC Prep (fase estacionaria: Chiralcel Diacel OJ 20 x 250 mm, fase móvil: CO_2 , EtOH + *i*-PrNH₂ al 0.4 %) para producir el compuesto **40** (38 mg, 29 %).

3.2.2.9. Síntesis del Compuesto **41**



Intermedio **130**

20 2-{-[1-(Metanosulfonyl)aziridin-2-il]metil}-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5-dicarboxilato de 5-*terc*-butil 3-etilo

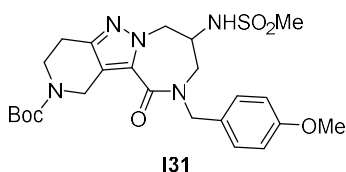


25 Una mezcla de 3-etil-3,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5(4H)-dicarboxilato de 5-*terc* butilo (2.55 g, 8.63 mmol), epibromohidrina (5.00 g, 23.4 mmol) y K_2CO_3 (3.58 g, 25.9 mmol) en MeCN (75 ml) se agitó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se filtró sobre decalite mientras todavía estaba caliente. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, heptano/EtOAc, gradiente de 80:20 a 0:100) para producir el intermedio **130**

30 (850 mg, 23 %).

Intermedio **31**

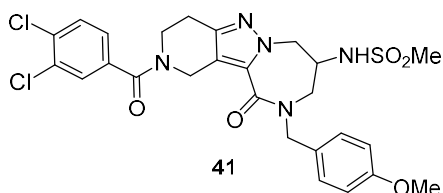
35 8-[(Metanosulfonyl)amino]-10-[(4-metoxifenil)metil]-11-oxo-1,3,4,7,8,9,10,11-octahidro-2H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2-carboxilato de *terc*-butilo



Una mezcla de intermedio **130** (600 mg, 1.40 mmol), bromuro de 4-metoxibencilo (192 mg, 1.40 mmol) en MeCN (5 ml) se agitó a 120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y la mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, heptano/(EtOAc/EtOH, 3:1), gradiente de 80:20 a 0:100). El residuo (275 mg) se disolvió en THF (2 ml) y se añadió TBD (58.5 mg, 0.42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C en un tubo sellado durante 17 h. La mezcla se concentró a presión reducida y la mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, heptano/(EtOAc/EtOH, 3:1), gradiente de 80:20 a 0:100) para producir el intermedio **131** (86 mg, 12 %) en forma de un aceite transparente.

Compuesto **41**

N-{2-(3,4-Diclorobenzoyl)-10-[(4-metoxifenil)metil]-11-oxo-1,3,4,7,8,9,10,11-octahidro-2H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-8-il}metanosulfonamida

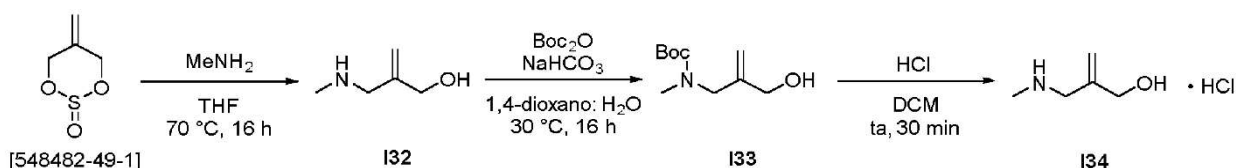


Se añadió TFA (0.13 ml, 1.66 mmol) a una solución de intermedio **131** (86.0 mg, 0.17 mmol) en DCM (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (20 ml). Se añadió Et₃N (92 µl, 0.66 mmol) seguido de cloruro de 3,4-diclorobenzoylo (36.4 mg, 0.17 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, heptano/(EtOAc/EtOH, 3:1), gradiente de 80:20 a 0:100). El residuo se disolvió en MeOH (5 ml) y se añadió agua gota a gota hasta que la solución se mantuvo turbia. La mezcla se agitó durante 2 h. El precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío a 50 °C para producir el compuesto **41** (61 mg, 62 %).

3.2.2.10. Síntesis del Compuesto **42**

a) Síntesis del Intermedio **I34**

5

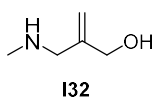


10

Intermedio **I32**

2-((Metilamino)metil)prop-2-en-1-ol

15



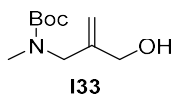
Una mezcla de 2-óxido de 5-metilen-1,3,2-dioxatiano (20.0 g, 149 mmol) en metanamina (2 M en THF, 223 ml) en un tubo sellado se agitó a 70°C durante 16 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio **I32** en forma de un líquido de color amarillo que se usó tal cual en la siguiente etapa.

20

Intermedio **I33**

25

(2-(Hidroximetil)alil)(metil)carbamato de *terc*-butilo



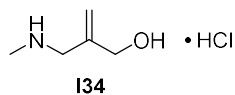
A una solución de intermedio **I32** en 1,4-dioxano (60 ml) y H_2O (60 ml) se le añadieron Boc_2O (22.7 g, 104 mmol) y NaHCO_3 (12.5 g, 148 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 30°C durante 16 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (400 ml) y se lavó con salmuera (3 x 80 ml). La fase orgánica (Na_2SO_4) se secó, se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, éter de petróleo/EtOAc, gradiente de 20:1 a 1:1) para proporcionar el intermedio **I33** (12.5 g, 42 % en 2 etapas) en forma de un líquido de color amarillo claro.

30

35

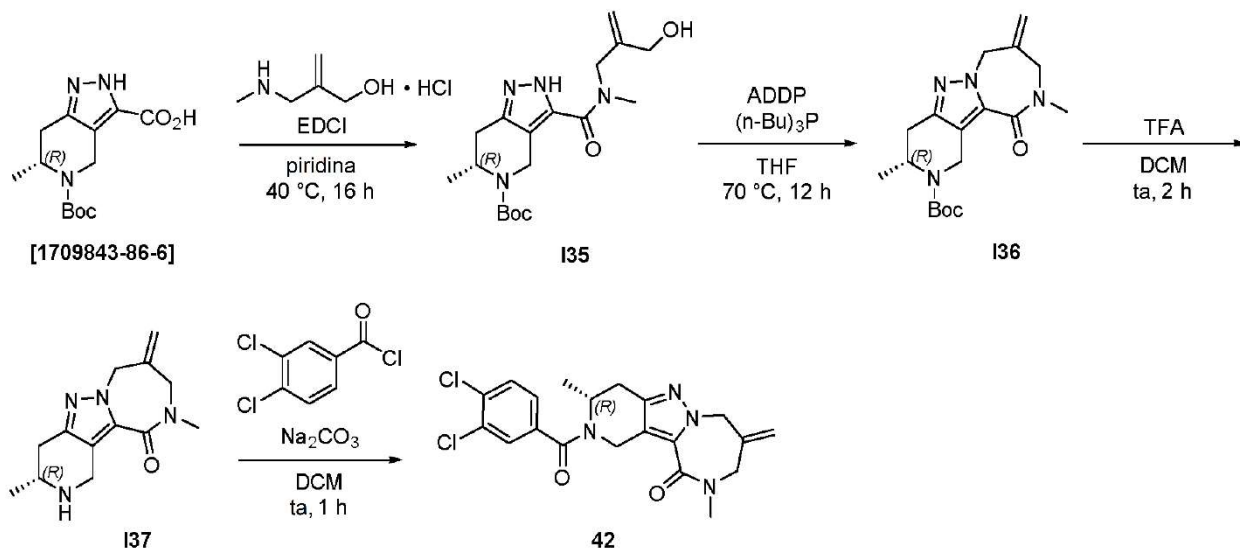
Intermedio **I34**

Clorhidrato de 2-((metilamino)metil)prop-2-en-1-ol



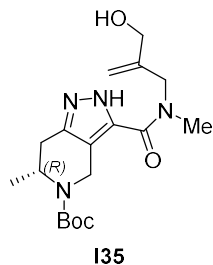
A una solución de intermedio **I33** (9.50 g, 47.2 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano, 30 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 30 min y se concentró a presión reducida para producir el intermedio **I34** en forma de un aceite de color amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

b) Síntesis del compuesto **42**



Intermedio I35

3-((2-(Hidroximetil)alil)(metil)carbamoil)-6-metil-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5(4H)-carboxilato de (R)-terc-butilo

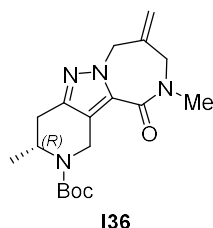


A una mezcla de ácido (R)-5-(terc-butoxicarbonil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-3-carboxílico (4.09 g, 14.5 mmol) e intermedio **I34** (2.0 g) en piridina (15 ml) se le añadió EDCI (4.18 g,

21.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 16 h y se diluyó con EtOAc (400 ml). La solución resultante se lavó con HCl (1 N, ac.) (4 x 30 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, éter de petróleo/EtOAc, gradiente de 1:1 a 0:1). El residuo se trituró con EtOAc y éter de petróleo (1:1, 10 ml) para proporcionar el intermedio **I35** (2.2 g, 35 %, pureza del 85 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

Intermedio **I36**

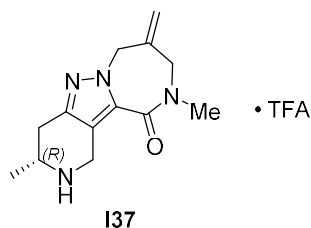
3,10-Dimetil-8-metilen-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1*H*-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-2(7*H*)-carboxilato de (*R*)-terc-butilo



A una mezcla de intermedio **I35** (1.60 g, 3.73 mmol) en THF (2 ml) se le añadieron ADDP (1.88 g, 7.46 mmol) y tributilfosfina (1.51 g, 7.46 mmol) en N₂. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 12 h y se diluyó con agua (100 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, éter de petróleo/EtOAc, gradiente de 5:1 a 0:1) para proporcionar el intermedio **I36** (1.7 g, 61 %, pureza del 94 %) en forma de un sólido de color blanco.

Intermedio **I37**

(3*R*)-3,10-Dimetil-8-metiliden-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-11*H*-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-11-ona • TFA

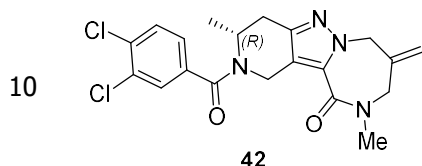


Un tubo sellado se cargó con intermedio **I36** (108 mg, 0.31 mmol) y DCM (1 ml). Se añadió TFA (0.24 ml, 3.13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla

se concentró a presión reducida para producir el intermedio **137** que se usó tal cual en la siguiente etapa.

5 Compuesto 42

(3*R*)-2-(3,4-Diclorobenzoyl)-3,10-dimetil-8-metiliden-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-11*H*-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-11-ona

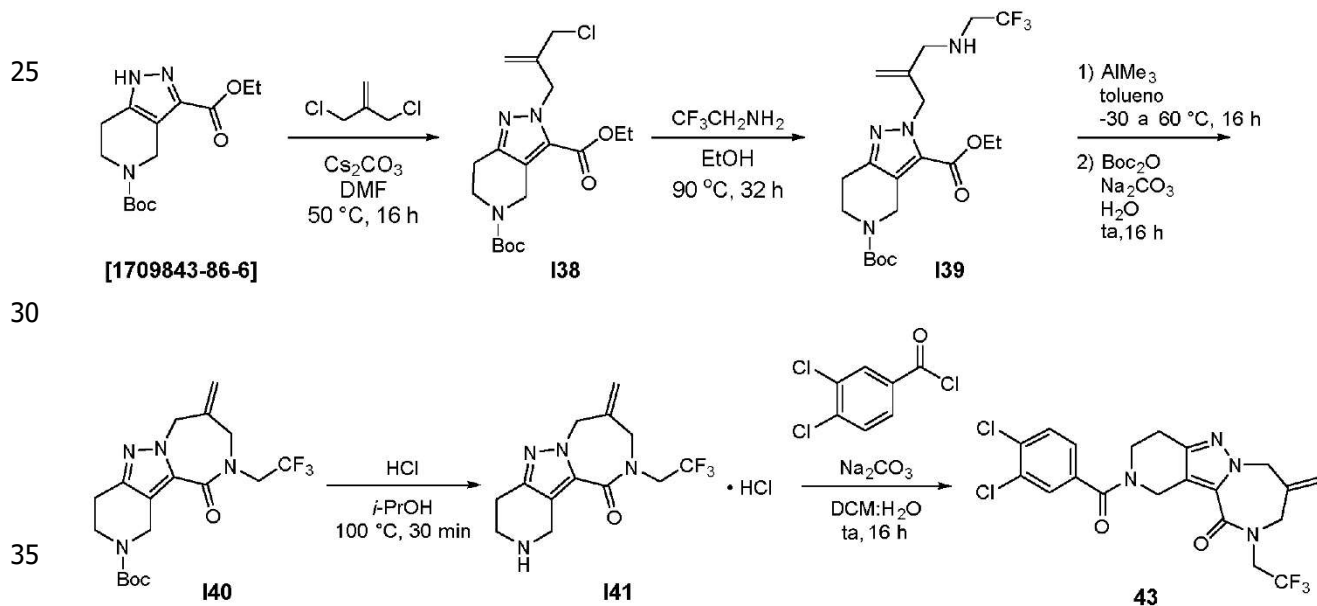


Se disolvió el intermedio **137** en DCM (1 ml) y agua (1 ml). Se añadió cloruro de 3,4-diclorobenzoílo (70.9 mg, 0.33 mmol) seguido de Na₂CO₃ (166 mg, 1.56 mmol) en porciones durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Las capas se separaron y la fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, heptano/EtOAc). Se llevó a cabo una segunda purificación a través de HPLC Prep (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm, 50 x 150 mm, fase móvil: NH₄HCO₃ (0.25 % en H₂O)/MeOH). El residuo se coevaporó con MeOH y se secó al vacío para proporcionar el compuesto **42** (72 mg, 53 % en 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco esponjoso.

15

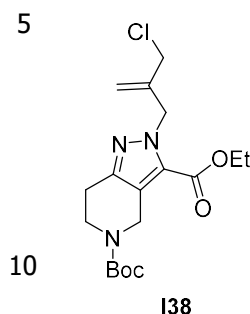
20

3.2.2.11. Síntesis del Compuesto 43



Intermedio I38

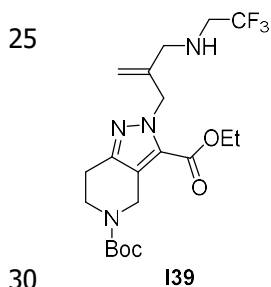
2-(2-(Clorometil)alil)-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5(4H)-dicarboxilato de 5-*terc*-butil 3-etilo



Una mezcla de 6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5(4H)-dicarboxilato de 5-*terc*-butil 3-etilo (60.0 g, 203 mmol), 3-cloro-2-(clorometil)prop-1-eno (50.8 g, 406 mmol) y Cs₂CO₃ (99.3 g, 305 mmol) en DMF (600 ml) se desgasificó y se purgó con N₂ (3 veces). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 h en atmósfera de N₂. La mezcla se vertió en agua (3 l) y se agitó durante 5 min. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 1 l). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 l), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, éter de petróleo/EtOAc, gradiente de 100:1 a 10:1) para proporcionar el intermedio **I38** (30.00 g, 38 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Intermedio I39

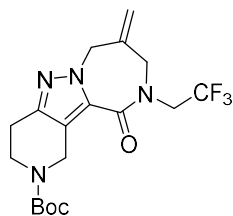
2-(2-(((2,2,2-Trifluoroetil)amino)metil)alil)-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,5(4H)-dicarboxilato de 5-*terc*-butil 3-etilo



Una solución de intermedio **I38** (500 mg, 1.30 mmol) y 2,2,2-trifluoroetanamina (3.86 g, 39.0 mmol) en EtOH (50.00 ml) se agitó a 90 °C durante 32 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (120 ml) y se lavó con NaHCO₃ (sat., ac., 120 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice) para producir el intermedio **I39** (460 mg, 79 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Intermedio I40

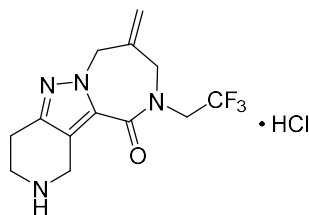
8-Metilen-11-oxo-10-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de *tert*-butilo

**I40**

A una solución de intermedio **I39** (460.0 mg, 1.03 mmol) en tolueno (10.00 ml) se le añadió $\text{Al}(\text{Me})_3$ (2 M en tolueno, 2.06 ml) a $-30\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción se agitó a $60\text{ }^\circ\text{C}$ durante 16 h. La reacción se inactivó con H_2O (10.00 ml). Se añadieron Na_2CO_3 (109.2 mg, 1.03 mmol) y Boc_2O (270 mg, 1.24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a $20\text{ }^\circ\text{C}$ durante 16 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con HCl (1 M, ac., 50 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice) para producir el intermedio **I40** (390 mg, 95 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Intermedio I41

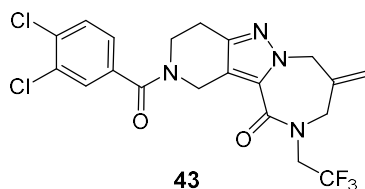
Clorhidrato de 8-metiliden-10-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-11H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-11-ona

**I41**

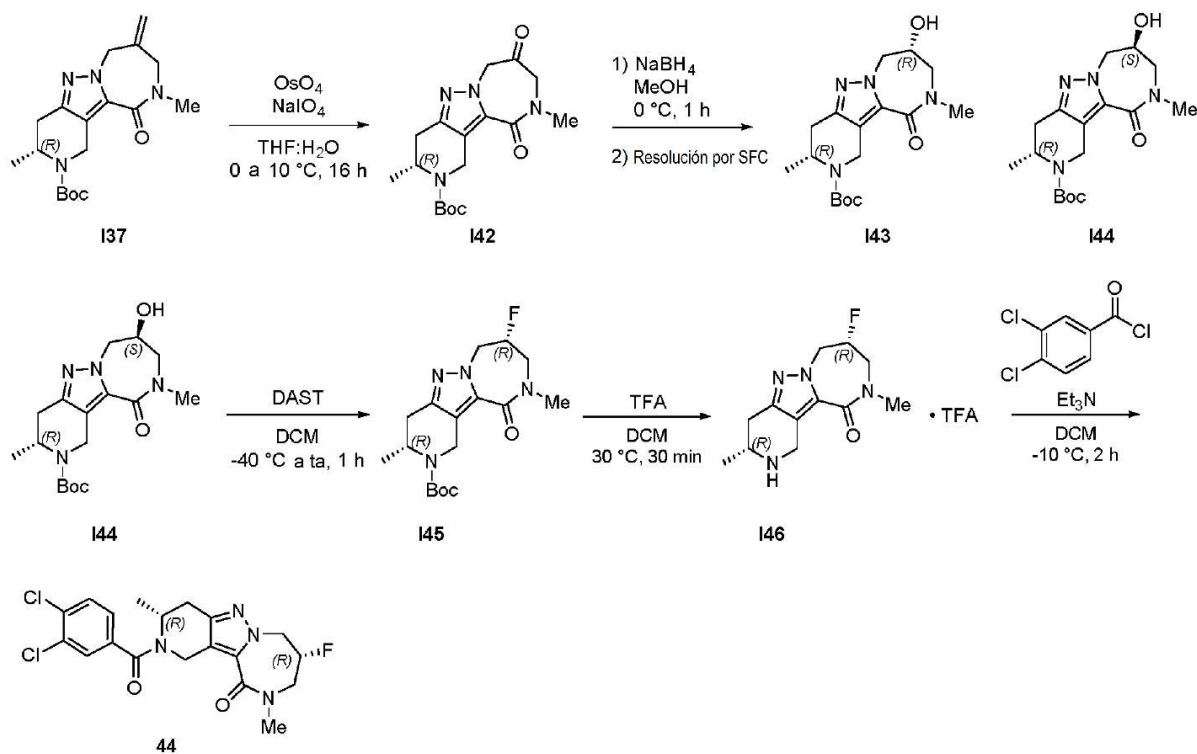
Un tubo sellado se cargó con intermedio **I40** (214 mg, 0.51 mmol) y *i*-PrOH (3.26 ml). Se añadió HCl (6 M en *i*-PrOH, 0.85 ml, 5.10 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a $100\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 min. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se trituroó en DIPE, se filtró y se secó para producir el intermedio **I41** (169 mg, 95 %) en forma de un sólido de color blanco.

Compuesto 43

2-(3,4-Diclorobenzoyl)-8-metiliden-10-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-11H-
 5 pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-11-ona

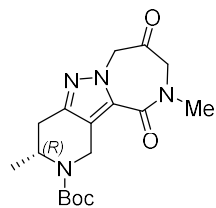


Un tubo sellado se cargó con intermedio **I41** (169 mg, 0.48 mmol), cloruro de 3,4-diclorobenzoylo (109 mg, 0.51 mmol), DCM (1.5 ml) y agua (1.5 ml). Se añadió Na₂CO₃ (255 mg, 2.41 mmol) en porciones y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Las capas se separaron y la fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se
 15 purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, heptano/EtOAc, gradiente de 100:0 a 0:100) para producir el compuesto **43** (183 mg, 78 %).

3.2.2.12. Síntesis del Compuesto 44

Intermedio I42

(3*R*)-3,10-Dimetil-8,11-dioxo-1,3,4,7,8,9,10,11-octahidro-2*H*-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-
a][1,4]diazepin-2-carboxilato de *tert*-butilo

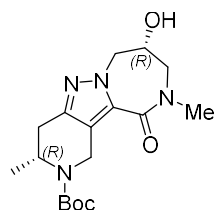
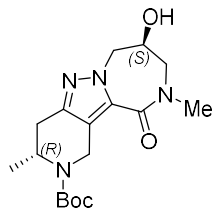
**I42**

A una mezcla de intermedio **I37** (1.30 g, 3.49 mmol) en THF (60 ml) y H₂O (20 ml) se le añadieron OsO₄ (177 mg, 698 μmol) y NaIO₄ (2.24 g, 10.5 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 16 h. La mezcla se combinó con otra fracción (escala de 2 g) y se diluyó con EtOAc (100 ml) y Na₂SO₃ (sat., ac., 100 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, éter de petróleo/EtOAc, gradiente de 1:1 a 0:1) para producir el intermedio **I42** (2.9 g, pureza del 70 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Intermedios I43 e I44

(3*R*,8*R*)-8-Hidroxi-3,10-dimetil-11-oxo-1,3,4,7,8,9,10,11-octahidro-2*H*-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-
a][1,4]diazepin-2-carboxilato de *tert*-butilo

(3*R*,8*S*)-8-Hidroxi-3,10-dimetil-11-oxo-1,3,4,7,8,9,10,11-octahidro-2*H*-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-
a][1,4]diazepin-2-carboxilato de *tert*-butilo

**I43****I44**

A una mezcla de intermedio **I42** (2.9 g, pureza del 70 %) en MeOH (30 ml) se le añadió NaBH₄ (551 mg, 14.6 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y la reacción se interrumpió con H₂O (80 ml) a 0 °C. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El

residuo se combinó con otro lote (escala de 200 mg) y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, éter de petróleo/EtOAc, gradiente de 1:1 a 0:1) para proporcionar una mezcla de los intermedios **I43** e **I44** (1.95 g, pureza del 89 %) en forma de un aceite de color amarillo.

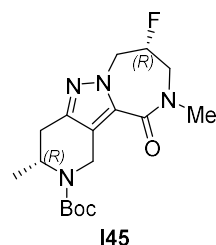
Los diastereoisómeros se separaron por SFC (columna: AD (250 mm x 30mm, 5 µm); fase móvil: CO₂/i-PrOH (con NH₃ al 1 % en H₂O), elución isocrática: 80:20) para producir el intermedio **I43** y el intermedio **I44**.

Análisis por SFC: Columna: Chiralpak AD-3 100×4.6 mm de D.I., 3 µm; fase móvil: i-PrOH (DEA al 0.05 %) en CO₂ del 5 % al 40 %; caudal: 3 ml/min; longitud de onda: 254nm

I44: Tr = 1.918 min

Intermedio I45

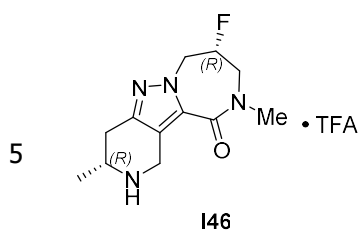
(3*R*,8*R*)-8-Fluoro-3,10-dimetil-11-oxo-1,3,4,7,8,9,10,11-octahidro-2*H*-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-2-carboxilato de *tert*-butilo



A una mezcla de intermedio **I44** (700 mg, 1.70 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió DAST (1.09 g, 6.79 mmol) a -40 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se interrumpió con H₂O (20 ml) y NaHCO₃ (sat., ac., 20 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla en bruto se combinó con otro lote (escala de 700 mg) y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, éter de petróleo/EtOAc, gradiente de 3:1 a 0:1) para producir el intermedio **I45** (470 mg, pureza del 93 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

Intermedio I46

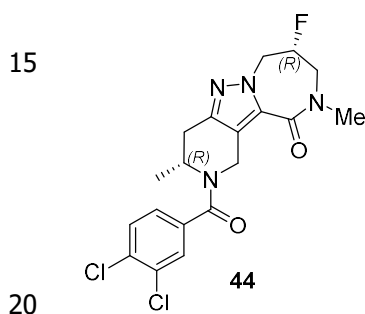
(3*R*,8*R*)-8-Fluoro-3,10-dimetil-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-11*H*-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-11-ona • TFA



Se obtuvo el intermedio **I46** de acuerdo con el procedimiento indicado para la síntesis del intermedio **I49**.

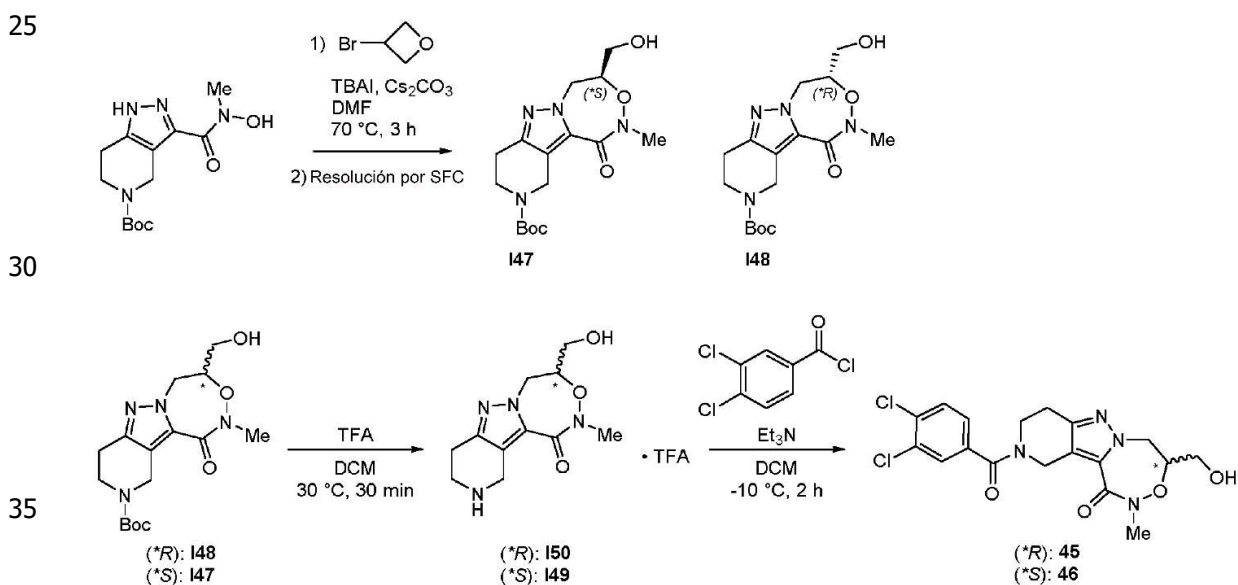
10 Compuesto **44**

(3*R*,8*R*)-8-fluoro-3,10-dimetil-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-11*H*-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-11-ona



El compuesto **44** se obtuvo de acuerdo con el procedimiento indicado para la síntesis del compuesto **46**.

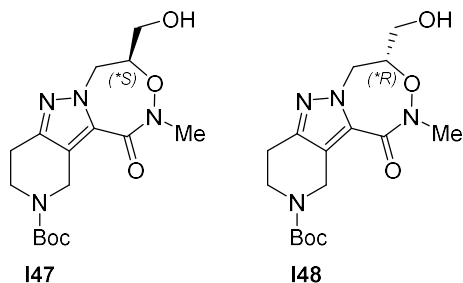
3.2.2.13. Síntesis de los Compuestos **45** y **46**



Intermedios I47 e I48

(4**S*)-4-(Hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-*d*][1,2,5]oxadiazepin-10(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo

(4**R*)-4-(Hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-*d*][1,2,5]oxadiazepin-10(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



Una mezcla de 3-(hidroxí(metil)carbamoil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (8.00 g, 27.0 mmol), 3-bromooxetano (4.07 g, 29.7 mmol), TBAI (997 mg, 2.70 mmol) y Cs₂CO₃ (13.2 g, 40.5 mmol) en DMF (80 ml) se desgasificó y se purgó con N₂ (3 veces). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 3 h en atmósfera de N₂ y la mezcla se vertió en agua (200 ml). La mezcla se agitó durante 5 min y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 300 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, éter de petróleo/EtOAc, gradiente de 100:1 a 1:2) para producir una mezcla de diastereoisómeros (4.50 g, 46 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Los diastereoisómeros se purificaron por SFC (columna: AD (250 mm x 30 mm, 10 μm); fase móvil: CO₂/MeOH (con NH₃ al 0.1 % en H₂O), elución isocrática: 75:25) para producir el intermedio **I47** y el intermedio **I48**.

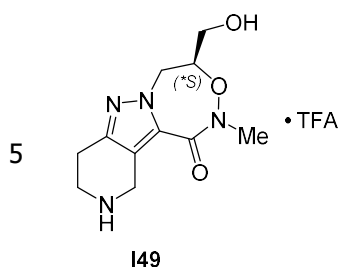
Análisis por SFC: Columna: Chiralpak AD-3 100×4.6 mm de D.I., 3 μm; fase móvil: MeOH (DEA al 0.05 %) en CO₂ del 5 % al 40 %; caudal: 3 ml/min; longitud de onda: 220 nm.

I47: Tr = 1.77 min

I48: Tr = 2.03 min

Intermedio I49

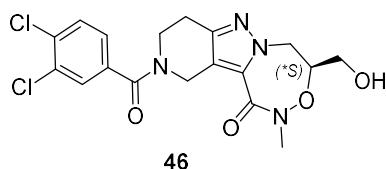
(4**S*)-4-(Hidroximetil)-2-metil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-*d*][1,2,5]oxadiazepin-1(2*H*)-ona • TFA



A una solución de intermedio **147** (100 mg, 284 μ mol) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (1.07 g, 9.36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 30 min y se concentró a presión reducida para producir el intermedio **149** que se usó tal cual en la siguiente etapa.

Compuesto **46**

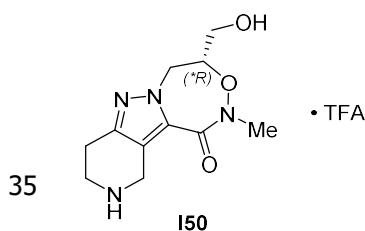
(4*S)-10-(3,4-Diclorobenzoyl)-4-(hidroximetil)-2-metil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-*d*][1,2,5]oxadiazepin-1(2*H*)-ona



A una mezcla de intermedio **149** y Et₃N (91.2 mg, 901 μ mol) en DCM (40 ml) se le añadió una solución de cloruro de 3,4-diclorobenzoylo (62.9 mg, 0.30 mmol) en DCM (5 ml) gota a gota a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 2 h y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson GX-281 HPLC semi-prep con Phenomenex Synergi C-18 (10 μ m, 150 x 25 mm) o Boston Green ODS C18 (5 μ m, 150 x 30 mm), y fase móvil de MeCN al 5-99 % en H₂O (con FA al 0.225 %) durante 10 min y después se mantuvo en MeCN al 100 % durante 2 min, a un caudal de 25 ml/min) para proporcionar el compuesto **46** (76 mg, 62 %) en forma de un aceite incoloro.

Intermedio **150**

(4*R)-4-(Hidroximetil)-2-metil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-*d*][1,2,5]oxadiazepin-1(2*H*)-ona • TFA



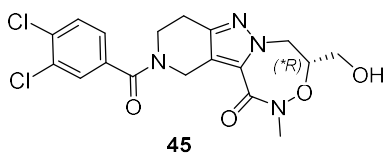
Se sintetizó el intermedio **150** de acuerdo con el procedimiento indicado para la síntesis del intermedio **149**.

5

Compuesto **45**

(4 **R*)-10-(3,4-Diclorobenzoyl)-4-(hidroximetil)-2-metil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-*d*][1,2,5]oxadiazepin-1(2*H*)-ona

10

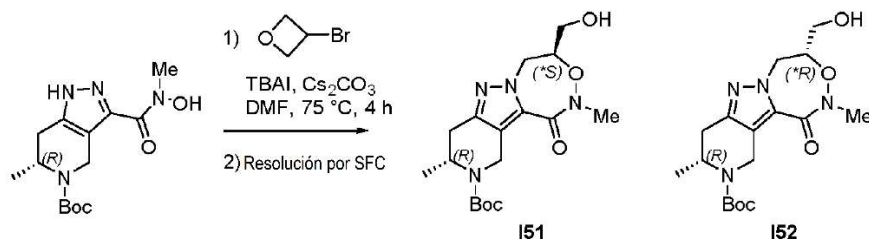


El compuesto **45** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento indicado para la síntesis del compuesto **46**.

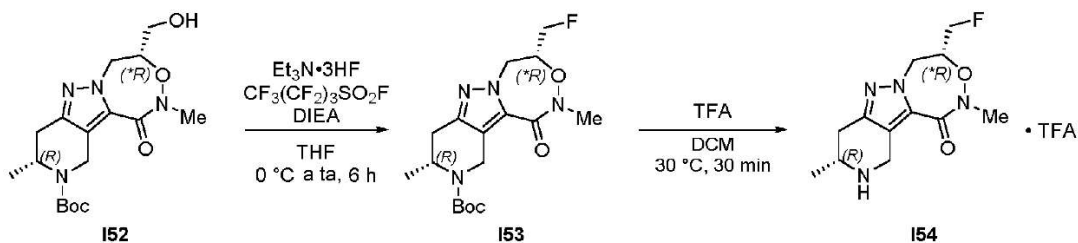
15

3.2.2.14. Síntesis del Compuesto **47**

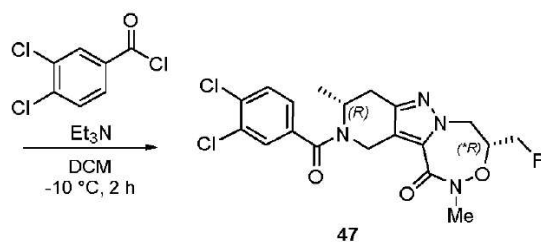
20



25



30

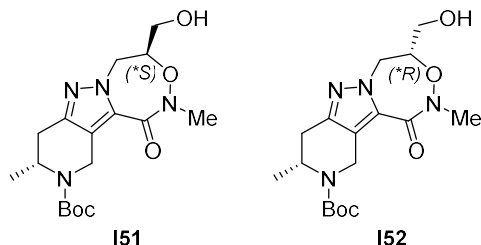


35

Intermedios I51 e I52

(4**S*,9*R*)-4-(Hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-*d*][1,2,5]oxadiazepin-10(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo

(4**R*,9*R*)-4-(Hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-*d*][1,2,5]oxadiazepin-10(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución de 3-(hidroxi(metil)carbamoil)-6-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5(4*H*)-carboxilato de (*R*)-*tert*-butil *tert*-butilo (2.30 g, 7.41 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (7.24 g, 22.2 mmol) seguido de 3-bromooxetano (1.32 g, 9.63 mmol) y TBAI (274 mg, 741 μmol). La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 4 h. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml) y H₂O (20 ml). La capa orgánica se lavó con H₂O (2 x 20 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, éter de petróleo/EtOAc, gradiente de 1:1 a 0:1) para producir una mezcla de diastereoisómeros (1.80 g, 56 %, pureza del 85 %) en forma de un sólido de color blanco.

Los diastereoisómeros se purificaron por SFC (columna: DAICEL CHIRALCEL OD (250 mm x 30 mm, 10 μm); fase móvil: CO₂/i-PrOH (con NH₃ al 0.1 % en H₂O), elución isocrática: 75:25) para producir el intermedio **I51** y el intermedio **I52**.

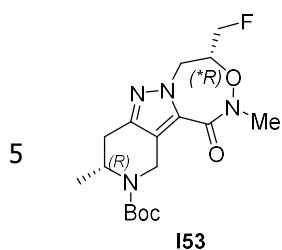
Análisis por SFC: Columna: Chiralcel OD-3 100×4.6 mm de D.I., 3 μm; fase móvil: i-PrOH (DEA al 0.05 %) en CO₂ del 5 % al 40 %; caudal: 3 ml/min; longitud de onda: 220 nm

I51: Tr = 1.861 min

I52: Tr = 2.036 min

Intermedio I53

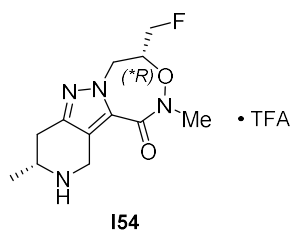
(4**R*,9*R*)-4-(Fluorometil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-*d*][1,2,5]oxadiazepin-10(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



A una mezcla de intermedio **152** (4.32 g, 11.6 mmol) en THF (80 ml) se le añadió fluoruro de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonilo (10.5 g, 34.9 mmol) y TREAT-HF (5.63 g, 34.9 mmol) seguido de DIPEA (13.5 g, 1045 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La reacción se interrumpió por la adición de HCl (1 N, ac., 100 ml) y se diluyó con agua (100 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, éter de petróleo/EtOAc, gradiente de 100:1 a 5:1) para producir el intermedio **153** (2.5 g, 58 %) en forma de un aceite incoloro.

Intermedio **154**

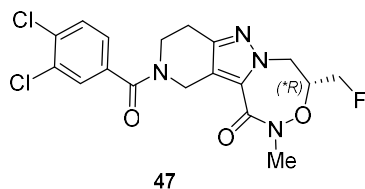
(4**R*,9*R*)-4-(Fluorometil)-2,9-dimetil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-*d*][1,2,5]oxadiazepin-1(2*H*)-ona • TFA



Se preparó el intermedio **154** de acuerdo con el procedimiento indicado para la síntesis del intermedio **149**.

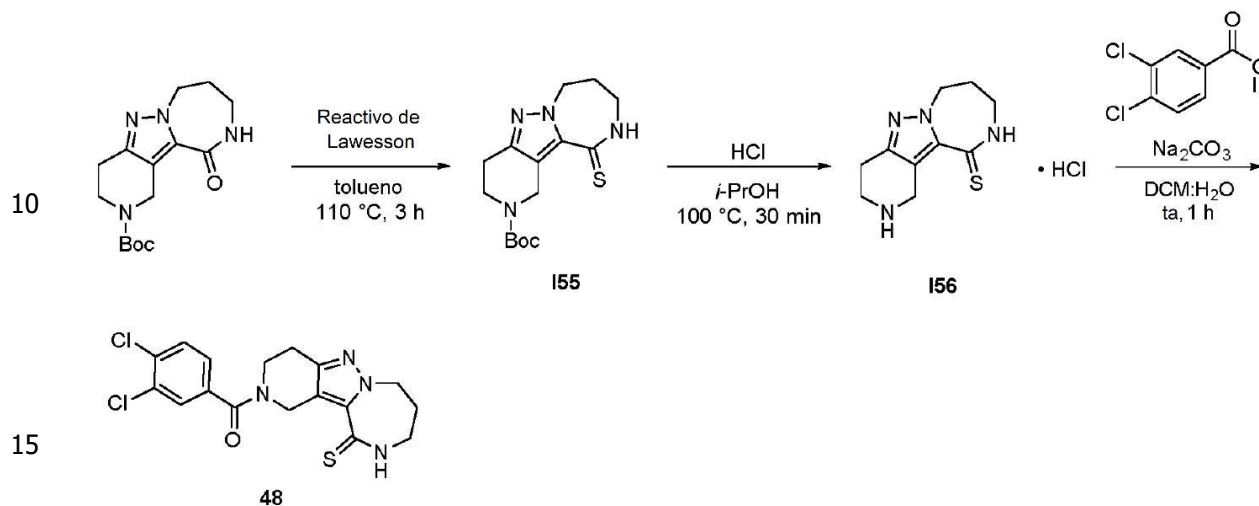
Compuesto **47**

(4**R*,9*R*)-10-(3,4-Diclorobenzoyl)-4-(fluorometil)-2,9-dimetil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-*d*][1,2,5]oxadiazepin-1(2*H*)-ona



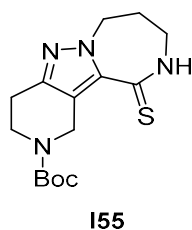
El compuesto **47** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento indicado para la síntesis del compuesto **46**.

3.2.2.15. Síntesis del Compuesto **48**



Intermedio **I55**

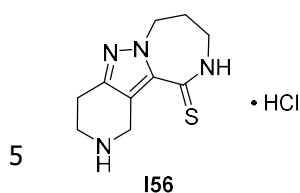
11-Tioxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1*H*-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-2(7*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución de 11-oxo-1,3,4,7,8,9,10,11-octahidro-2*H*-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-2-carboxilato de *tert*-butilo (250 mg, 816 μmol) en tolueno (5 ml) se le añadió reactivo de Lawesson (165 mg, 408 μmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 3 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por TLC-prep (EtOAc) para producir el intermedio **I55** (258 mg, 98 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Intermedio **I56**

Clorhidrato de 1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-11*H*-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepina-11-tiona

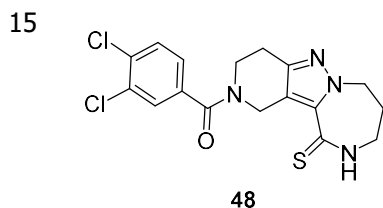


Un tubo sellado se cargó con intermedio **155** (54.0 mg, 0.17 mmol) en *i*-PrOH (1.07 ml). Se añadió HCl (6 M en *i*-PrOH, 0.28 ml, 1.68 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 30 min. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se trituró en DIPE, se filtró y se secó para producir el intermedio **156** (35 mg, 81 %) en forma de un sólido de color amarillo.

10

Compuesto **48**

(3,4-Diclorofenil)(11-sulfaniliden-1,3,4,7,8,9,10,11-octahidro-2*H*-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-2-il)metanona

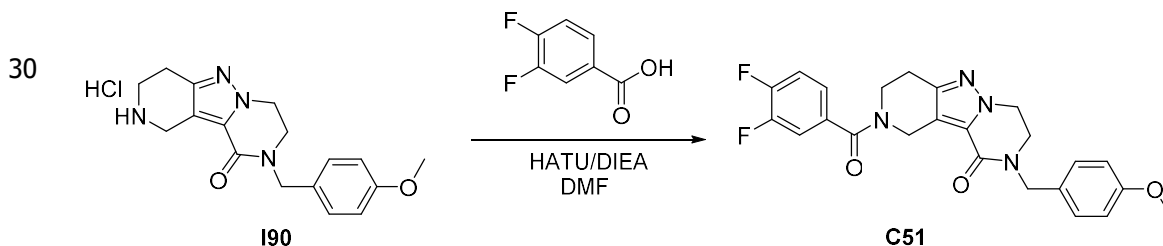


Un tubo sellado se cargó con intermedio **156** (35 mg, 135 μmol), cloruro de 3,4-diclorobenzoilo (30.7 mg, 0.14 mmol), DCM (0.5 ml) y agua (0.5 ml). Se añadió Na₂CO₃ (71.7 mg, 0.68 mmol) en porciones y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Las capas se separaron y la fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, heptano/(EtOAc/EtOH, 3:1), gradiente de 100:0 a 0:100). El residuo se trituró en DIPE, se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto **48** (31 mg, 58 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

20

25

3.2.2.15. Síntesis del compuesto **C51** y análogos



A una solución de ácido 3,4-difluorobenzoico (30 mg, 0.19 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se le añadió hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (105 mg,

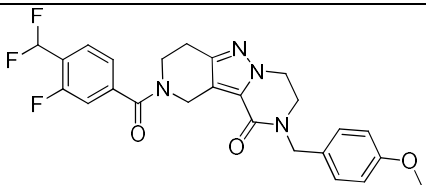
35

0.276 mmol). Después, se añadieron el intermedio **I90** (50 mg, 0.14 mmol, pureza del 95 %) y N,N-diisopropiletilamina (90 mg, 0.70 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml) dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó por HPLC Prep. (Columna: Waters Xbrige C18 (5 μ m 19 x 150 mm), Fase móvil A: agua (bicarbonato de amonio al 0.1 %), Fase móvil B: acetonitrilo, UV: 214 nm, Caudal: 15 ml/min, gradiente: 20 - 75 % (% de B)) para proporcionar el **compuesto C51** (35 mg, rendimiento del 56 %, pureza del 98.7 % a partir de LCMS) en forma de un sólido de color blanco.

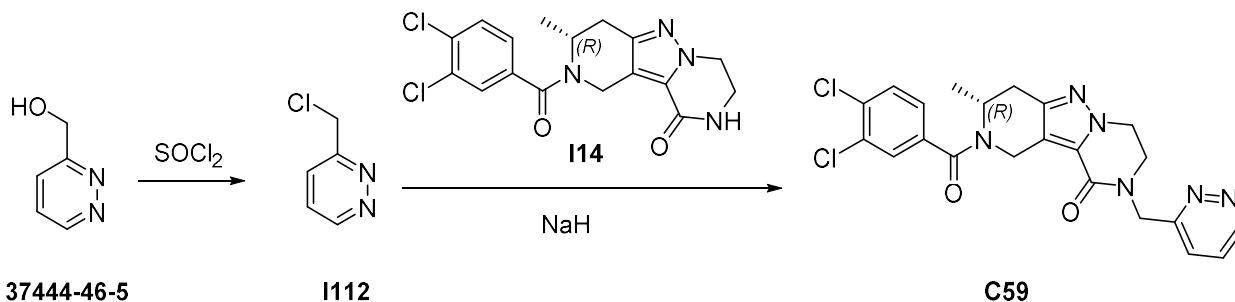
Los compuestos enumerados en la tabla a continuación se prepararon de manera similar:

Com p. n.º	Estructura	Reactivos	rendimi ento
C53		1. Intermedio I90 2. ácido 3-fluoro-4-metilbenzoico 3. HATU 4. N,N-diisopropiletilamina 5. DMF	32 %
C49		1. Intermedio I90 2. ácido 4-fluoro-3-metilbenzoico 3. HATU 4. N,N-diisopropiletilamina 5. DMF	31 %
C52		1. Intermedio I90 2. ácido 3-ciano-4-fluorobenzoico 3. HATU 4. N,N-diisopropiletilamina 5. DMF	90 %
C54		1. Intermedio I90 2. ácido 3-clorobenzoico 3. HATU 4. N,N-diisopropiletilamina 5. DMF	26 %

	Com p. n.º	Estructura	Reactivos	rendimi ento
5	C50		1. Intermedio I90 2. ácido 4-clorobenzoico 3. HATU 4. N,N-diisopropiletilamina 5. DMF	39 %
10	C62		1. Intermedio I90 2. ácido 3-cloro-4-(difluorometil)benzoico I60 3. HATU 4. N,N-diisopropiletilamina 5. DMF	43 %
15	C57		1. Intermedio I90 2. ácido 4-cloro-3-(difluorometil)benzoico I64 3. HATU 4. N,N-diisopropiletilamina 5. DMF	29 %
20	C56		1. Intermedio I90 2. ácido 3,4,5-trifluorobenzoico 3. HATU 4. N,N-diisopropiletilamina 5. DMF	62 %
25	C64		1. Intermedio I90 2. ácido 4-cloro-3-cianobenzoico 3. HATU 4. N,N-diisopropiletilamina 5. DMF	59 %
30	C70		1. Intermedio I90 2. ácido 3-ciano-4-(difluorometil)benzoico I69 3. HATU 4. N,N-diisopropiletilamina	35 %

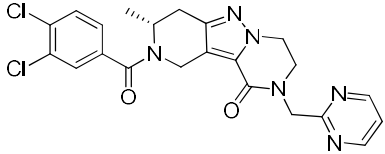
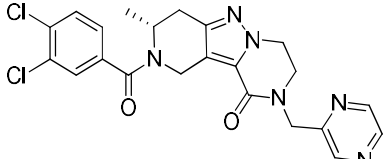
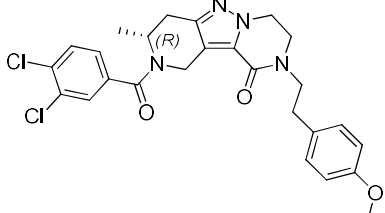
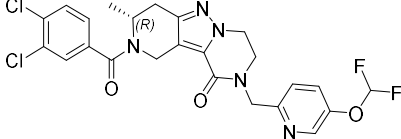
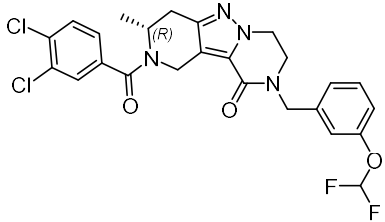
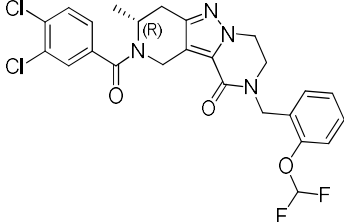
Com p. n.º	Estructura	Reactivos	rendimi ento
5		5. DMF	
10		1. Intermedio I90 2. ácido 4-(difluorometil)-3-fluorobenzoico I71 3. HATU 4. N,N-diisopropiletilamina 5. DMF	33 %

3.2.2.16. Síntesis del compuesto **C59** y análogos

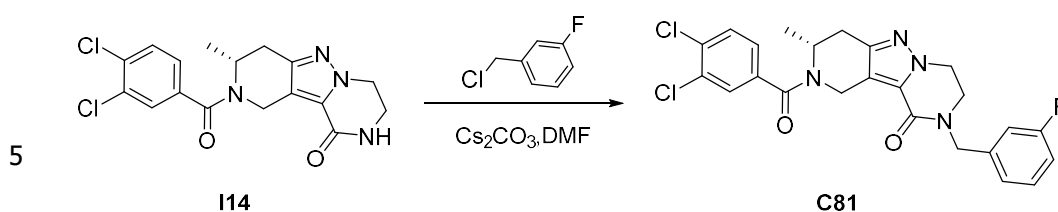


A una solución de piridazin-3-ilmetanol (220.0 mg, 2.0 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió una solución de dicloruro sulfuroso (595.0 mg, 5.0 mmol) en DCM (2 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró para producir el intermedio **I112** en bruto (200.0 mg, rendimiento del 78.1 %, pureza del 90 % en forma de un aceite de color amarillo. A una solución de intermedio **I112** (100 mg, 0.26 mmol, la preparación se ha indicado en el documento EP19176933) en DMF (2 ml) se le añadió NaH al 60 % en peso en aceite mineral (16.0 mg, 0.4 mmol) a 0 °C en nitrógeno. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después, se añadió el intermedio **I14** (40.0 mg, 0.31 mmol) a esta mezcla. La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla se trató con agua (10 ml) a 0 °C y se agitó durante 10 minutos. Después, se añadió EtOAc (10 ml) para extraer el compuesto deseado tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC-Pre para producir el compuesto **C59** (41.0 mg, rendimiento del 33.6 %, pureza del 98.2 % a partir de LCMS) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Los compuestos enumerados en la tabla a continuación se prepararon de manera similar:

Com p. n.º	Estructura	Reactivos	Rendimie nto
C60		1. Intermedio I14 2. 2-(clorometil)pirimidina 3. NaH 4. DMF	36.0 %
C65		1. Intermedio I14 2. 2-(bromometil)pirazina 3. NaH 4. DMF	23.6 %
C58		1. Intermedio I14 2. 1-(2-bromoetil)-4-metoxibenceno 3. NaH 4. DMF	19.5 %
C69		1. Intermedio I14 2. 2-(bromometil)-5-(difluorometoxi)piridina 3. NaH 4. N,N-dimetilformamida	18 %
C66		1. Intermedio I14 2. 1-(bromometil)-3(difluorometoxi)benceno 3. NaH 4. N,N-dimetilformamida	64 %
C67		1. Intermedio I14 2. 1-(bromometil)-2(difluorometoxi)benceno 3. NaH 4. N,N-dimetilformamida	64 %

3.2.2.17. Síntesis del compuesto **C81** y análogos

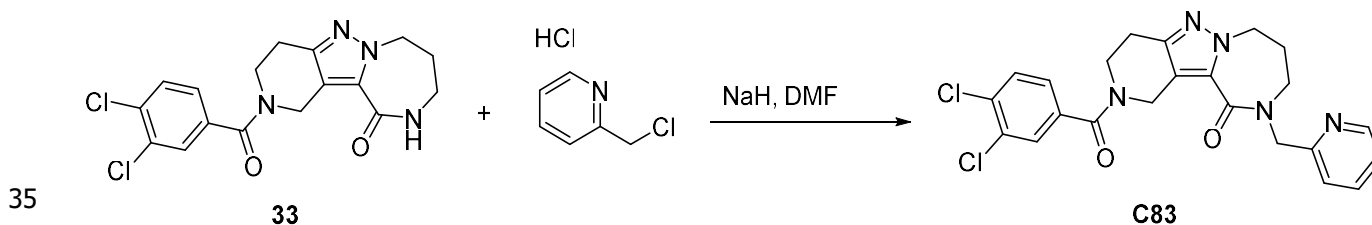


10 Una mezcla de 1-(clorometil)-3-fluorobenceno (70 mg, 0.18 mmol), el intermedio **I14** (31 mg, 0.21 mmol) y carbonato de cesio (176 mg, 0.56 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano : metanol = 50 : 1) y se purificó además por TLC-prep (diclorometano : metanol = 20 : 1) para producir el **compuesto C81** (37 mg, rendimiento del 42 %, pureza del 97.35 % por LCMS) en forma de un sólido de color blanco.

15 Los compuestos enumerados en la tabla a continuación se prepararon de manera similar:

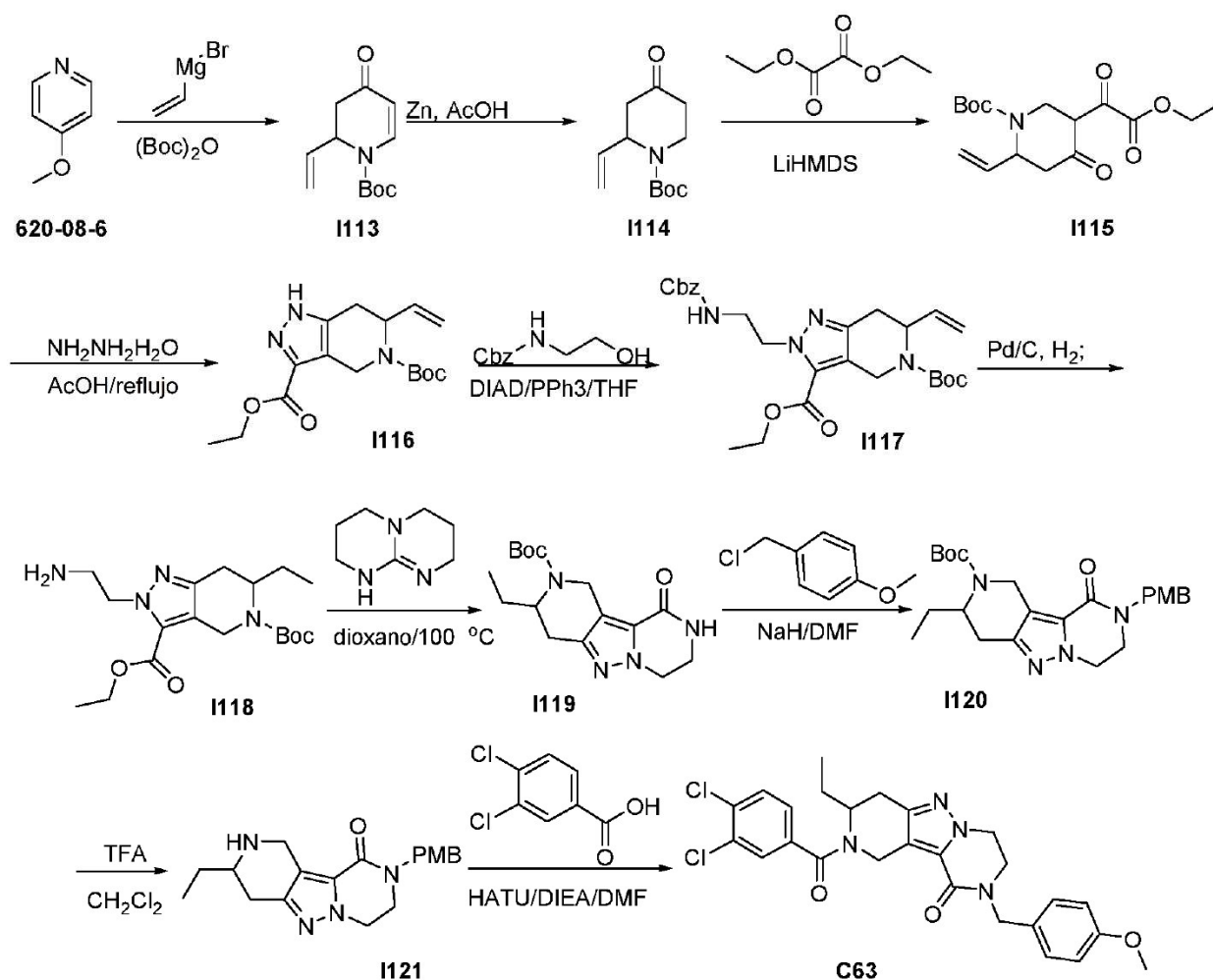
Comp. n.º	Estructura	Reactivos	Rendimiento
20 C82		1. Intermedio I14 2. 4-(clorometil)benzonitrilo 3. carbonato de cesio 4. N,N-dimetilformamida	37 %
25 C80		1. Intermedio I14 2. 1-(clorometil)-2-fluorobenceno 3. carbonato de cesio 4. N,N-dimetilformamida	39 %

30 3.2.2.18. Síntesis del compuesto **C83**



Un tubo se cargó con 2-(3,4-diclorobenzoil)-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-11H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-11-ona **33** (73 mg, 0.19 mmol) en DMF seca (1.2 ml) en atmósfera de N₂. Se añadió NaH al 60 % en peso en aceite mineral (38.5 mg, 0.96 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a TA. Se añadió clorhidrato de 2-(clorometil)piridina (66 mg, 0.39 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con Me-THF. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó a través de HPLC Prep (Fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 µm, 30x150 mm, Fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25 % en agua, CH₃CN). El residuo se disolvió en MeOH y se concentró al vacío para producir 2-(3,4-diclorobenzoil)-10-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-11H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-11-ona **C83** (18.8 mg, rendimiento del 21 %) en forma de una espuma de color blanco.

3.2.2.19. Síntesis del Compuesto **C63**



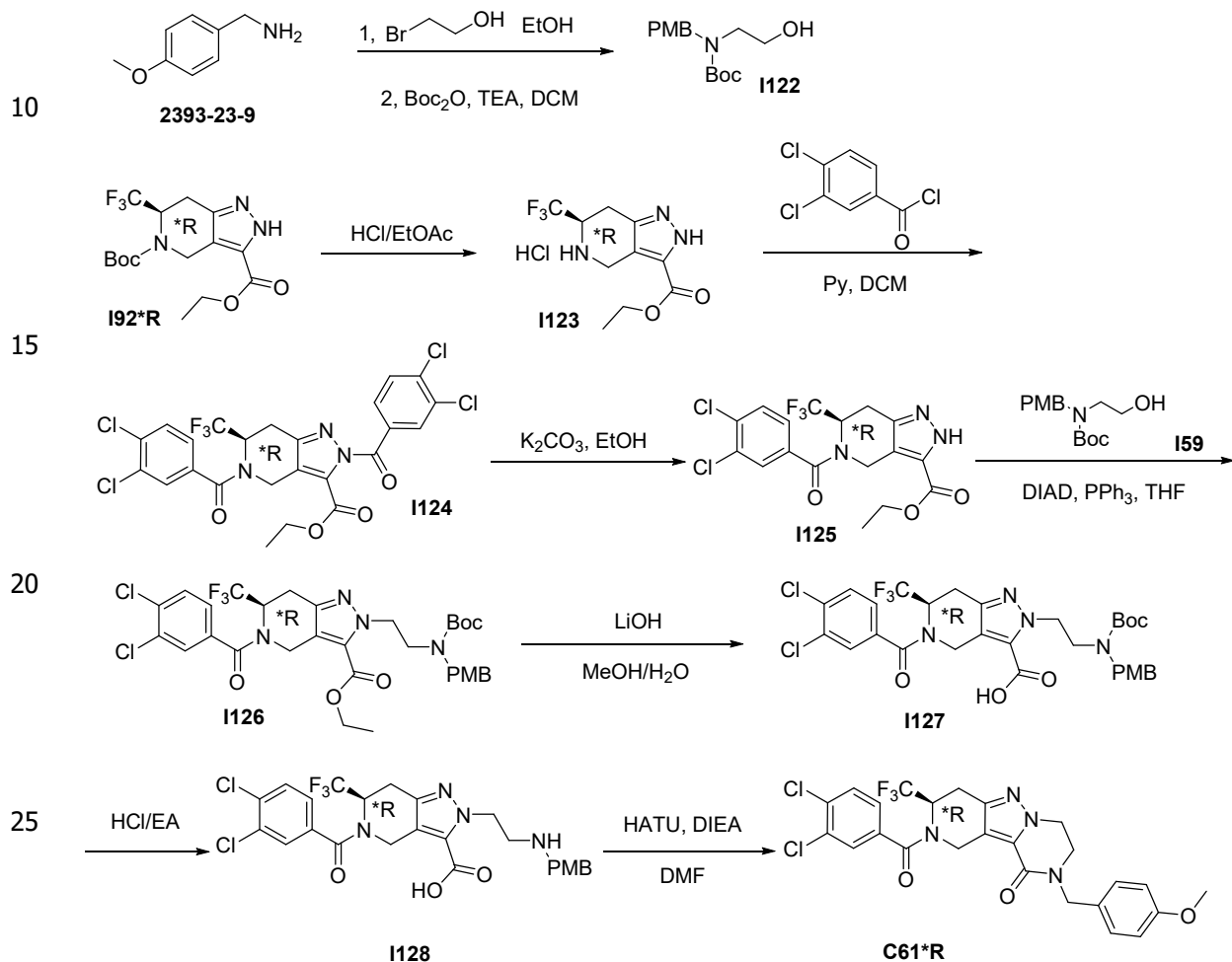
A una solución de 4-metoxipiridina (10.5 g, 96.12 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (21.0 g, 96.22 mmol) en porciones a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla se añadió bromuro de vinilmagnesio 1 M en tetrahidrofurano (100 ml, 100 mmol) gota a gota durante 30 min a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se trató con cloruro de hidrógeno (1 M, 200 ml) a 5 °C y se agitó durante 10 minutos. Después, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa al 10 % de bicarbonato de sodio (100 ml), después salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtro se evaporó para proporcionar el intermedio **I113** (8.5 g, rendimiento del 35 %, pureza del 90 %). A una suspensión del intermedio **I113** (9.00 g, 36.28 mmol, pureza del 90 %) en ácido acético (50 ml) se le añadió polvo de cinc activado (12.1 g, 185.0 mmol) a 25 °C. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 14 horas. La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con etanol (200 ml). El filtrado se concentró al vacío a sequedad. El residuo se purificó por columna C18 (Fase móvil A: agua (+ bicarbonato de amonio al 0.1 %), Fase móvil B: acetonitrilo, Gradiente: 05 - 55 % (% de B)) para proporcionar el intermedio **I114**. (2.31 g, rendimiento del 25 %, pureza del 90 %) en forma de un aceite de color pardo. A una solución de intermedio **I114** (10.5 g, 41.9 mmol, pureza del 90 %) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (63 ml, 63 mmol) gota a gota a -65 °C. La mezcla se agitó a -65 °C durante 30 min. Después, se añadió oxalato de dietilo (7.8 g, 53.8 mmol) y la mezcla se agitó a -65 °C a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml) tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 3 : 1) para proporcionar el intermedio **I115** (7.5 g) en forma de un aceite de color amarillo. mín, masa calcul. Una solución de intermedio **I115** (7.5 g, 16.13 mmol, pureza del 70 %) e hidrato de hidrazina (1.5 g, 39.8 mmol, pureza del 85 %) en ácido acético glacial (20 ml) se agitó a 100 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (200 ml) tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró para proporcionar un residuo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo = 1 : 1) para proporcionar el intermedio **I116** (1.2 g, rendimiento del 27 %, pureza del 90 % por LCMS) en forma de un sólido de color amarillo. A una mezcla de intermedio **I116** (570 mg, 1.60 mmol, pureza del 90 %) en tetrahidrofurano (30 ml) a 0 °C se le añadieron (2-hidroxietil)carbamato de bencilo (360 mg, 1.84 mmol), trifenilfosfina (670 mg, 2.55 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (610 mg, 3.02 mmol) sucesivamente. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0 °C a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó por columna C18

(Fase móvil A: agua (+ bicarbonato de amonio al 0.1 %), Fase móvil B: acetonitrilo, Gradiente: 05 - 65 % (% de B)) para proporcionar el intermedio **I117** (437 mg, rendimiento del 55 %, pureza del 100 % a partir de LCMS) en forma de un aceite de color amarillo. mín, masa calcul. A una mezcla de intermedio **I117** (230 mg, 0.46 mmol, pureza del 100 %) en etanol (15 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono activado (humedad de aproximadamente el 50 %, 23 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno (0.101 MPa (1 atm)) durante 16 horas. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el intermedio **I118** (200 mg, rendimiento del 81 %, pureza del 68 % a partir de LCMS) en forma de un aceite de color gris. mín, masa calcul. A una mezcla de intermedio **I118** (200 mg, 0.37 mmol, pureza del 68 %) en 1,4-dioxano (8 ml) se le añadió 2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-pirimido[1,2-a]pirimidina (20 mg, 0.14 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó por columna C18 (Fase móvil A: agua (+ bicarbonato de amonio al 0.1 %), Fase móvil B: acetonitrilo, Gradiente: 05 - 45 % (% de B)) para proporcionar el intermedio **I119** (95 mg, rendimiento del 80 %, pureza del 100 % a partir de LCMS) en forma de un sólido de color blanco. mín, masa calcul. A una mezcla enfriada con hielo de hidruro de sodio al 60 % en peso en aceite mineral (24 mg, 0.60 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se le añadió intermedio **I119** (125 mg, 0.39 mmol, pureza del 100 %) por debajo de 10 °C. Después, la mezcla se agitó a 10 °C durante 30 min, se añadió una solución de cloruro de 4-metoxibencilo (73 mg, 0.47 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) gota a gota. La mezcla se agitó a 10 °C durante 120 min. Después, la mezcla se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con etil éter (30 ml) dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 ml), se secaron con Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el intermedio **I120** (198 mg, rendimiento del 100 %, pureza del 87 % a partir de LCMS) en forma de un aceite de color gris. mín, masa calcul. A una solución de intermedio **I120** (198 mg, 0.39 mmol, pureza del 87 %) en diclorometano (5 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró al vacío a sequedad. Después, el residuo se diluyó con diclorometano (50 ml) y se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (50 ml) dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el intermedio **I121** (146 mg, rendimiento del 99 %, pureza del 90 % a partir de LCMS) en forma de un sólido de color gris. mín, masa calcul. para

A una mezcla de intermedio **I121** (145 mg, 0.38 mmol, pureza del 100 %) y ácido 3,4-diclorobenzoico (100 mg, 0.52 mmol) en diclorometano (15 ml) se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (250 mg, 1.93 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (290 mg, 0.76 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla

se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó por columna C18 (Fase móvil A: agua (+ acetato de amonio al 0.02 %), Fase móvil B: acetonitrilo, Gradiente: 05 - 60 % (% de B)) para proporcionar el compuesto **C63** (79 mg, rendimiento del 40 %, pureza del 99 % a partir de LCMS) en forma de un sólido de color blanco.

3.2.2.20. Síntesis del compuesto **C61*R**

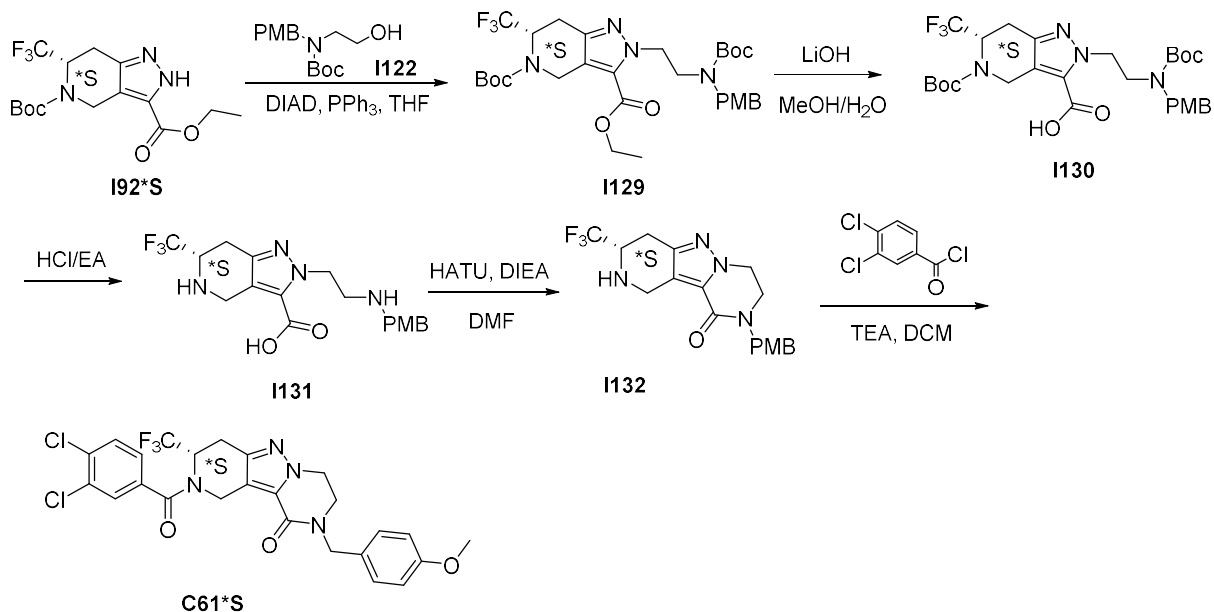


A una solución de (4-metoxifenil)metanamina (16.3 g, pureza del 98 %, 116 mmol) en etanol (60 ml) se le añadió 2-bromoetanol (5.00 g, pureza del 96 %, 38.4 mmol). Después de agitar a 85 °C durante una noche, la mezcla se concentró al vacío a sequedad. El residuo se disolvió en diclorometano (60 ml) y se añadieron trietilamina (7.80 g, 77.083 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (33.6 g, 154 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se trató con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml), salmuera (50 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml) tres veces. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄(s), se filtró y se concentró para proporcionar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo :

acetato de etilo = 10 : 1 a 2: 1) para proporcionar el intermedio **I122** (6.88 g, pureza del 90 %) en forma de un aceite de color amarillo. mín, masa calcul. A una solución de intermedio **I92*R** (904 mg, 2.49 mmol) en acetato de etilo (4 ml) se le añadió HCl 3 M/EA (20 ml, 60 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, la mezcla se concentró al vacío para proporcionar el intermedio **I123** (715 mg, pureza del 90 %) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. mín, masa calcul. A una solución de intermedio **I123** (120 mg, pureza del 90 %, 0.360 mmol) en piridina (5 ml) se le añadió cloruro de 3,4-diclorobenzoílo (400 mg, 1.91 mmol) en diclorometano (1 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó por columna C18 (acetonitrilo : agua que contenía bicarbonato de amonio al 0.1 % = del 10 % al 80 %) para proporcionar el intermedio **I124** (340 mg, pureza del 55 %, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido de color amarillo. mín, masa calcul. Una mezcla de intermedio **I124** (340 mg, pureza del 55 %, 0.307 mmol) y carbonato de potasio (120 mg, 0.868 mmol) en etanol (10 ml) se agitó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó por columna C18 (acetonitrilo : agua (bicarbonato de amonio al 0.1 % = del 10 % al 70 %) para proporcionar el intermedio **I125** (120 mg, pureza del 90 % a partir de RMN, rendimiento del 81 %) en forma de un sólido de color blanco. mín, masa calcul. A una mezcla de intermedio **I125** (120 mg, pureza del 90 %, 0.248 mmol), intermedio **I122** (150 mg, pureza del 90 %, 0.480 mmol) y trifenilfosfina (130 mg, 0.496 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (100 mg, 0.495 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó por columna C18 (acetonitrilo : agua que contenía bicarbonato de amonio al 0.1 % = del 10 % al 80 %) para proporcionar el intermedio **I126** (30 mg, pureza del 100 %, rendimiento del 17 %) en forma de un sólido de color amarillo. mín, masa calcul. Una mezcla de intermedio **I126** (35 mg, 0.05 mmol) e hidrato de hidróxido de litio (11 mg, 0.25 mmol) en tetrahidrofurano/agua (0.5 ml/0.2 ml) se agitó a 25 °C durante 5 horas. La mezcla se concentró para proporcionar el intermedio **I127** en bruto (50 mg, en bruto, pureza del 60 % a partir de LCMS) en forma de un sólido de color blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. mín, masa calcul. Una solución de intermedio **I127** (50 mg, 0.0744 mmol) en HCl 4 M/EtOAc (2 ml) se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el residuo, que se purificó por columna C18 (acetonitrilo : agua que contenía bicarbonato de amonio al 0.1 % = del 10 % al 80 %) para proporcionar el intermedio **I128** (29 mg, rendimiento del 89 %, pureza del 40 % a partir de LCMS) en forma de un sólido de color blanco. mín, masa calcul. Una mezcla de intermedio **I128** (25 mg, 0.044 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (25 mg, 0.066 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (17 mg, 0.132 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se purificó por

columna C18 (acetonitrilo : agua que contenía bicarbonato de amonio al 0.1 % = del 10 % al 80 %) para proporcionar el compuesto **C61*R** (9 mg, rendimiento del 38 %, pureza del 99.67 % a partir de LCMS) en forma de un sólido de color blanco.

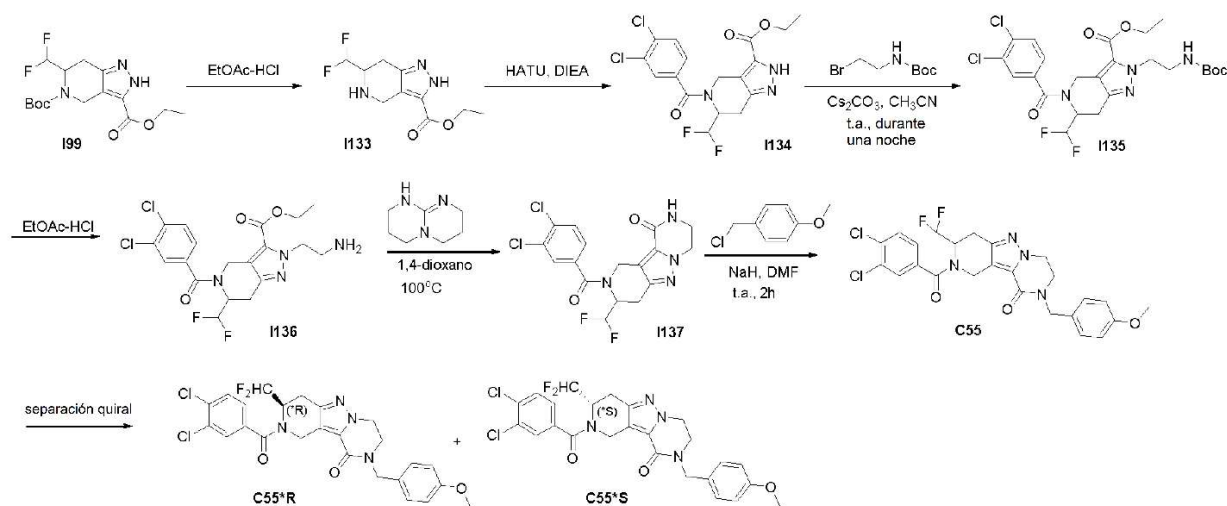
3.2.2.21. Síntesis del compuesto **C61*S**



A una mezcla de intermedio **I92*S** (0.8 g, 2.20 mmol), intermedio **I122** (1.0 g, pureza del 90 %, 3.20 mmol) y trifenilfosfina (1.1 g, 4.19 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0.85 g, 4.20 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó por columna C18 (acetonitrilo : agua que contenía bicarbonato de amonio al 0.1 % = del 10 % al 80 %) para proporcionar el intermedio **I129** (1.0 g, pureza del 90 % a partir de RMN, rendimiento del 65 %) en forma de un sólido de color amarillo. A una solución de intermedio **I129** (550 mg, pureza del 90 %, 0.790 mmol) en metanol (30 ml) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (300 mg, 7.15 mmol) en 20 ml de agua. Después, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró al vacío para retirar el disolvente orgánico. La capa acuosa se diluyó con agua (100 ml) y se acidificó con una solución 1 M de ácido clorhídrico a pH ~ 5. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml) dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ (s), se filtraron y se concentraron para proporcionar el intermedio **I130** (450 mg, pureza del 95 % a partir de RMN, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color amarillo. Una solución de intermedio **I130** (450 mg, pureza del 95 %, 0.714 mmol) en HCl/ acetato de etilo (30 ml) se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el intermedio **I131** (240 mg, pureza del 100 %, rendimiento del 72 %) en forma de un sólido de color amarillo. mín, masa calcul. Una mezcla de intermedio **I131** (140 mg, pureza

del 100 %, 0.301 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (160 mg, 0.421 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (200 mg, 1.55 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se agitó a temperatura ambiente 2 horas. La reacción se trató con agua helada (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml) dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml) dos veces. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ (s), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por columna C18 (acetonitrilo : agua que contenía bicarbonato de amonio al 0.1 % = del 5 % al 40 %) para proporcionar el intermedio **I132** (100 mg, pureza del 97 %, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido de color amarillo. A una solución de intermedio **I132** (100 mg, pureza del 97 %, 0.255 mmol) en piridina (5 ml) se le añadió cloruro de 3,4-diclorobenzoilo (100 mg, 0.477 mmol) en diclorometano (1 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por columna C18 (acetonitrilo : agua que contenía bicarbonato de amonio al 0.1 % = del 10 % al 70 %) para proporcionar el compuesto **C61*S** (60 mg, pureza del 99.5 %, rendimiento del 42 %) en forma de un sólido de color blanco.

3.2.2.22. Síntesis del compuesto **C55*R** y **C55*S**



Una mezcla de intermedio **I99** (6 g, 17.4 mmol) en HCl 4 M/EtOAc (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la mezcla se concentró al vacío a sequedad. El residuo se neutralizó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml) tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio **I133** (4.5 g, pureza del 90 %) en forma de un sólido de color amarillo. A una solución de ácido 3,4-diclorobenzoico (3.5 g, 18 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (6.8 g, 18 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (4.6 g, 3.6 mmol) en N,N-dimetilformamida (25 ml) se le añadió intermedio **I133** (3.1 g, pureza del 95 %, 12 mmol). Después se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante

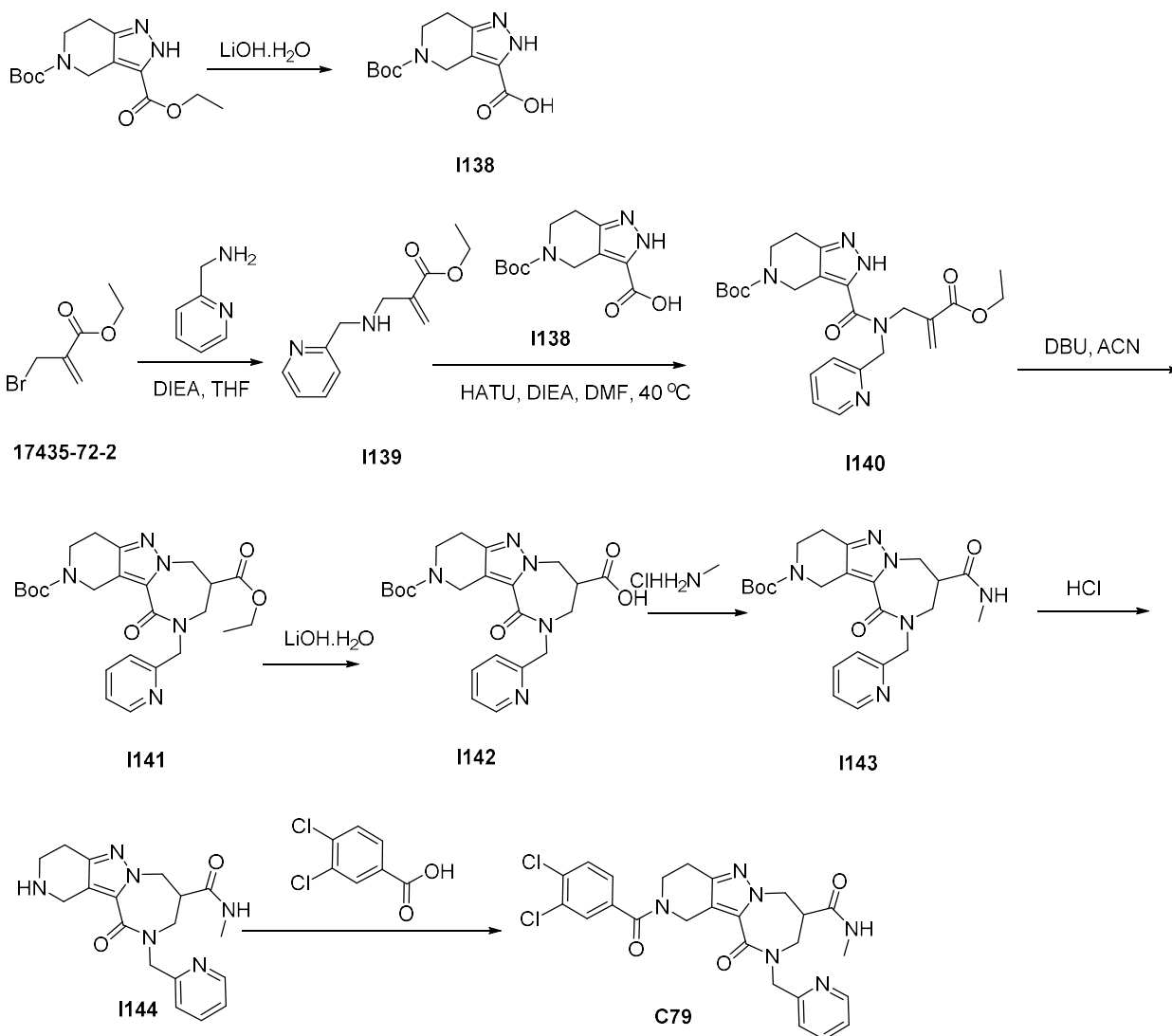
una noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo = 10 : 1 a 4: 1) para proporcionar el intermedio **I134** (3 g, pureza del 90 %, rendimiento del 56 %) en forma de un sólido de color amarillo. A una solución de intermedio **I134** (3 g, pureza del 90 %, 6.48 mmol) y (2-bromoetil)carbamato de terc-butilo (2.88 g, 18 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se le añadió carbonato de cesio (6.3 g, 19.4 mmol) a temperatura ambiente. Después se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró a presión reducida a sequedad. El residuo se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (50 ml) dos veces y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 2 : 1 a 1: 1) para proporcionar el intermedio **I135** (1.9 g, pureza del 90 %, rendimiento del 43 %) en forma de un aceite de color amarillo. Una mezcla de intermedio **I135** (2.3 g, 3.7 mmol) en HCl 4 M/EtOAc (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se neutralizó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml) tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el intermedio **I136** (1.5 g, pureza del 90 %, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido de color blanco. A una solución de intermedio **I136** (600 mg, pureza del 90 %, 1.2 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se le añadió 2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-pirimido[1,2-a]pirimidina (51 mg, 0.36 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida a sequedad. El residuo se disolvió en acetato de etilo (25 ml) y la mezcla se lavó con agua (15 ml) dos veces y salmuera (15 ml). la fase orgánica se secó sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$, se filtró y se concentró para proporcionar el intermedio **I137** (500 mg, pureza del 90 %, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido de color blanco. A una solución de intermedio **I137** (400 mg, pureza del 90 %, 0.88 mmol) en N,N-dimetilformamida (8 ml) se le añadió 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (320 mg, 1 mmol) e hidruro de sodio (80 mg, 60 % en peso, 1.76 mmol) a temperatura ambiente. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se inactivó con NH_4Cl ac. (25 ml) y se extrajo con EtOAc (25 ml) tres veces, las fases orgánicas combinadas se secaron con agua (15 ml) dos veces y salmuera (15 ml), se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto **C55** (300 mg, pureza del 90 %, rendimiento del 60 %) en forma de un sólido de color blanco. Una mezcla racémica del compuesto **C55** (300 mg, pureza del 90 %, 0.56 mmol) se separó por HPLC Prep. quiral (condiciones de separación: Columna: Chiralpak IB 4.6 μm 20 * 250 mm; fase móvil: Hex : EtOH : DEA = 95 : 5: 0.2 a 15 ml/min; temp.: 30 °C; longitud de onda: 230 nm) para proporcionar los compuestos **C55*R** (56.3 mg, pureza del 99 %, rendimiento del 38 %, 99.9 % de ee)

y **C55*S** (59 mg, pureza del 99 %, rendimiento del 38 %, 99.9 % de ee) en forma de sólidos de color amarillo.

5 **Compuesto C55*R** : HPLC quiral (Chiralpak IB 5 μ m 4.6 * 250 mm; Fase móvil: IE-Hex-EtOH-40-60.lcm a 1 ml/min; Temp: 30 °C; Longitud de onda: 254 nm T_R = 11.173 min).

Compuesto C55*S : HPLC quiral (Chiralpak IB 5 μ m 4.6 * 250 mm; Fase móvil: IE-Hex-EtOH-40-60.lcm a 1 ml/min; Temp: 30 °C; Longitud de onda: 254 nm T_R = 12.795 min).

10 3.2.2.23. Síntesis del compuesto **C79**:



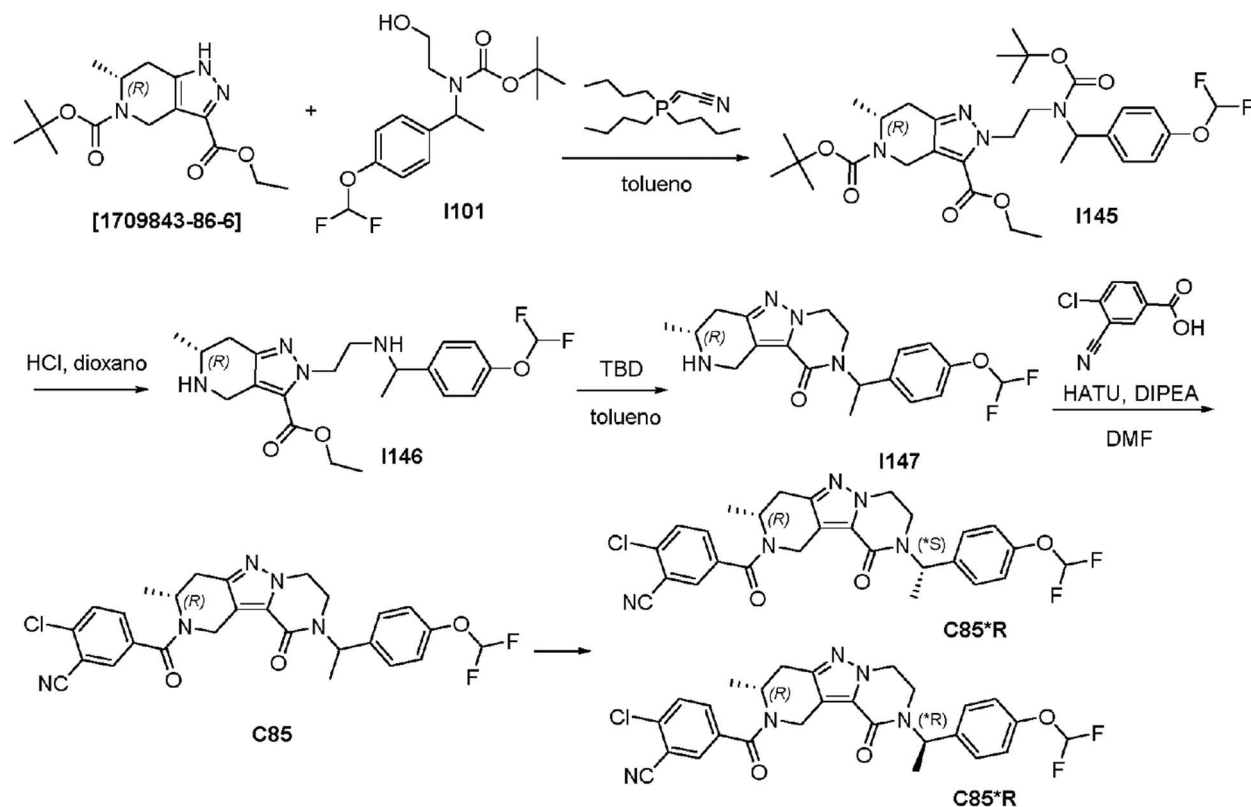
Una mezcla de intermedio 2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5-dicarboxilato de 5-(terc-butil) 3-etilo (1 g, 3.39 mmol) e hidrato de hidróxido de litio (427 mg, 0.48 mmol) en tetrahidrofurano/agua (10 ml/3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con agua (10 ml)

y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N a pH = 6. Después, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para producir el intermedio **I138** (200 mg, rendimiento del 22 %, pureza del 100 % a partir de LCMS) en forma de sólidos de color amarillo. mín, masa calcul. A una mezcla de piridin-2-ilmetanamina (1.12 g, 10.4 mmol), N-diisopropil-etilamina (4.0 g, 31.08 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió 2-(bromometil)acrilato de etilo (2.00 g, 10.4 mmol). Después se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano : metanol = 50 : 1) para proporcionar el intermedio **I139** (1.0 g, rendimiento del 43 %, pureza del 80 % a partir de LCMS) en forma de un aceite de color amarillo. mín, masa calcul. Una mezcla de intermedio **I138** (1.21 g, 4.54 mmol), intermedio **I139** (1.00 g, 4.54 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (2.59 g, 6.81 mmol) y N-diisopropil-etilamina (1.76 g, 13.6 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano : metanol = 50 : 1) para proporcionar el intermedio **I140** (300 mg, rendimiento del 14 %, pureza del 80 % a partir de LCMS) en forma de un aceite de color amarillo. mín, masa calcul. Una mezcla de intermedio **I140** (300 mg, 0.64 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno (48 mg, 0.32 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se agitó a 50 °C durante 3 horas en nitrógeno. Después, la mezcla se concentró al vacío para proporcionar el residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano : metanol = 50 : 1) para proporcionar el intermedio **I141** (120 mg, rendimiento del 40 %, pureza del 80 % a partir de LCMS) en forma de un aceite de color amarillo. mín, masa calcul. Una mezcla de intermedio **I141** (120 mg, 0.26 mmol) e hidrato de hidróxido de litio (32 mg, 0.767 mmol) en tetrahidrofurano/agua (2 : 1, 3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después, la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 N a pH = 6. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar intermedio **I142** en bruto (200 mg, en bruto) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó para la siguiente etapa directamente.

Una mezcla de intermedio **I142** en bruto (200 mg en bruto, 0.45 mmol), clorhidrato de metanamina (93 mg, 1.36 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (258 mg, 0.68 mmol) y N-diisopropil-etilamina (293 mg, 2.27 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano : metanol = 30 : 1) para proporcionar el intermedio **I143** (25 mg, rendimiento del 13 %, pureza del 90 %

a partir de LCMS) en forma de un aceite de color amarillo. mín, masa calcul. Una mezcla de intermedio **I143** (25 mg, 0.055 mmol) en cloruro de hidrógeno/éter (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el intermedio **I144** (25 mg, rendimiento del 100 %, pureza del 90 % a partir de LCMS) en forma de un aceite de color amarillo. mín, masa calcul. Una mezcla de intermedio **I144** (25 mg, 0.07 mmol), ácido 3,4-diclorobenzoico (14 mg, 0.07 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (53 mg, 0.14 mmol), N-diisopropil-etilamina (45 mg, 0.35 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se trató con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó por HPLC-Pre (ACN/H₂O = 50 %) para proporcionar el **compuesto C79** (10 mg, rendimiento del 27 %, pureza del 99.7 % por LCMS) en forma de un sólido de color blanco.

3.2.2.24 Síntesis de los compuestos **C85*R** y **C85*S**



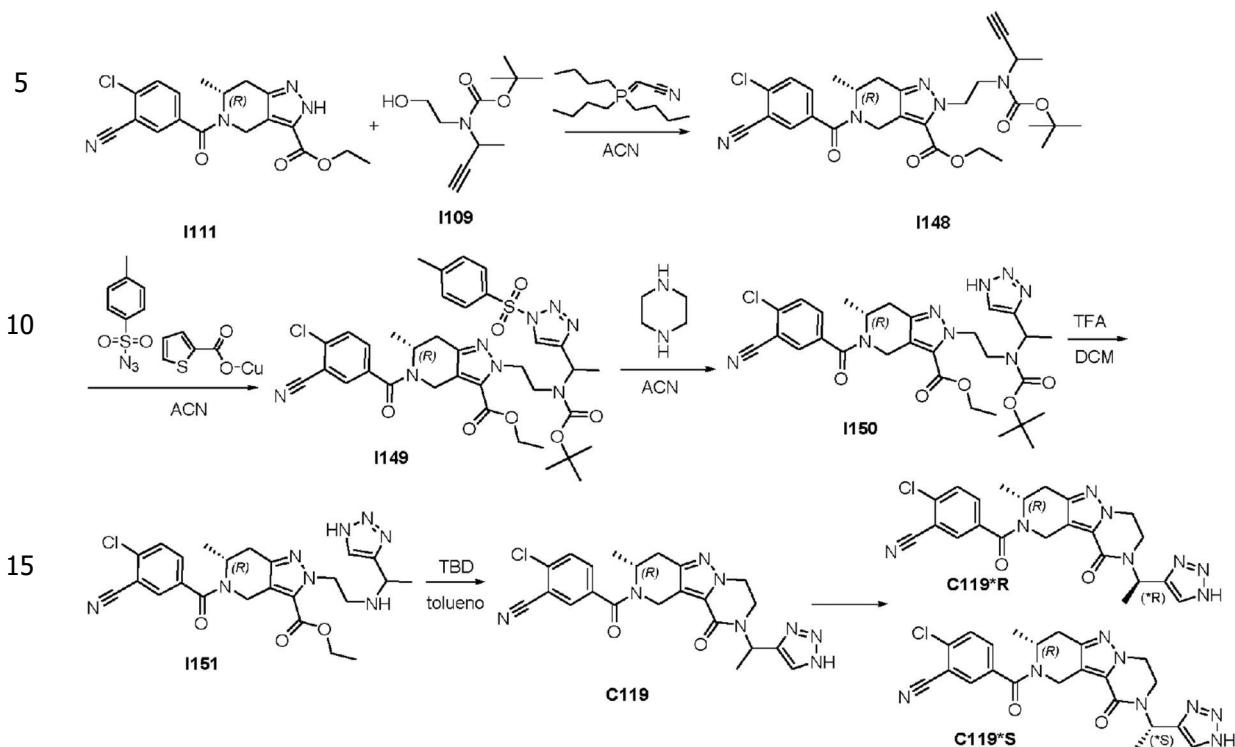
Un tubo se cargó con (1-(4-(difluorometoxi)fenil)etil)(2-hidroxietil)carbamato de terc-butilo (500 mg, 1.62 mmol), **I101** (642 mg, 1.94 mmol) en tolueno seco (2 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 2 min. Se añadió cianometiltributylfosforano (2.1 ml, 1 M, 2.10 mmol) y el vial se tapó. La

mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (heptano/EtOAc de 100/5 a 50/50) para producir (6R)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)(1-(4-(difluorometoxi)fenil)etil)amino)etil)-6-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5-dicarboxilato de 5-(terc-butil) 3-etilo **I145** (899 mg, rendimiento del 89 %) en forma de un aceite de color pardo pálido.

Un tubo se cargó con (6R)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)(1-(4-(difluorometoxi)fenil)etil)amino)etil)-6-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5-dicarboxilato de 5-(terc-butil) 3-etilo **I145** (899 mg, 1.44 mmol) en 1,4-dioxano seco (11.3 ml). Se añadió HCl (3.6 ml, 4 M en dioxano, 14.44 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo resultante se trituró en DIPE, se separó por filtración y se secó al vacío para producir (6R)-2-(2-((1-(4-(difluorometoxi)fenil)etil)amino)etil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxilato de etilo **I146** (715 mg, rendimiento cuantitativo).

Un tubo se cargó con (6R)-2-(2-((1-(4-(difluorometoxi)fenil)etil)amino)etil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxilato de etilo **I146** (715 mg, 1.44 mmol) en tolueno (18 ml). Se añadió 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]ec-5-eno (TBD) (602 mg, 4.33 mmol) y el vial se tapó. La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h (conversion total). La mezcla se enfrió y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna en un cartucho SNAP de 25 g en un sistema biotage usando un gradiente de (heptano/[EtOAc-EtOH(3:1)+NH₄OH al 2 %]) de 0/100 a 100/0) para producir (3R)-9-(1-(4-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-metil-1,2,3,4,8,9-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirazin-10(7H)-ona **I147** (430 mg, rendimiento del 79 %) en forma de un aceite.

A una solución de (3R)-9-(1-(4-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-metil-1,2,3,4,8,9-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirazin-10(7H)-ona **I147** (338 mg, 0.81 mmol) y ácido 4-cloro-3-cianobenzoico (185 mg, 0.97 mmol) en DMF seca (5.4 ml), se le añadieron HATU (460 mg, 1.21 mmol) y DIPEA (0.56 ml, 3.23 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml) y se formó un precipitado de color rosa. El sólido se separó por filtración y el producto se purificó a través de HPLC Prep (Fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 µm, 50x150 mm, Fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25 % en agua, CH₃CN) para proporcionar una espuma de color amarillo. El producto **C85** obtenido se purificó adicionalmente a través de SFC para separar los enantiómeros: Se llevó a cabo una purificación a través de SFC Prep (Fase estacionaria: Chiralcel Diacel OJ 20 x 250 mm, fase móvil: CO₂, EtOH + iPrNH₂ 0.4) obteniendo **C85*R** (87 mg, rendimiento del 20 %) y **C85*S** (79 mg, rendimiento del 18 %), ambos en forma de sólidos de color amarillento.

3.2.2.25. Síntesis de **C119*R** y **C119*S**

Un tubo se cargó con (R)-5-(4-cloro-3-cianobenzoil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxilato de etilo **I111** (836 mg, 2.24 mmol), but-3-in-2-il(2-hidroxi-etil)carbamato de terc-butilo **I109** (573 mg, 2.69 mmol) en tolueno seco (14 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 2 minutos. Se añadió cianometiltributylfosforano (0.77 ml, 2.92 mmol) y el vial se tapó. La mezcla se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (heptano/EtOAc de 100/0 a 50/50) para producir (6R)-2-(2-(but-3-in-2-il(terc-butoxicarbonil)amino)etil)-5-(4-cloro-3-cianobenzoil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxilato de etilo **I148** (979 mg, rendimiento del 64 %) en forma de un aceite de color rojo.

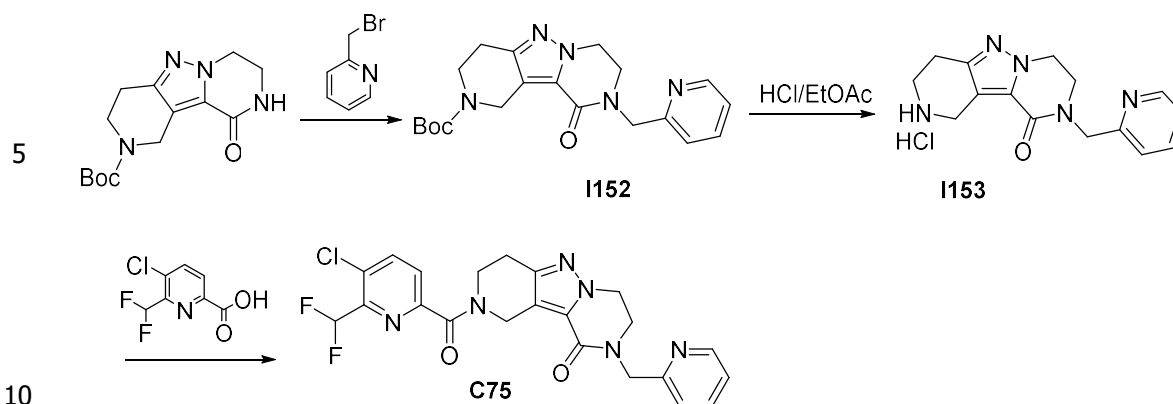
Se disolvió **I148** (979 mg, 1.72 mmol) en DCM (21 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió p-toluenosulfonil azida (1.39 ml, 2.07 mmol) diluida en DCM seguida de tiofen-2-carboxilato de cobre(i) (32.9 mg, 0.17 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró, se concentró parcialmente y se purificó por cromatografía en columna (heptano/EtOAc de 100/0 a 0/100) para producir (6R)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)(1-(1-tosil-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil)amino)etil)-5-(4-cloro-3-cianobenzoil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxilato de etilo **I149** (1.32 g, rendimiento cuantitativo) en forma de una espuma de color blanco.

Un tubo se cargó con (6R)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)(1-(1-tosil-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil)amino)etil)-5-(4-cloro-3-cianobenzoil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxilato de etilo **I149** (1.32 g, 1.72 mmol) en acetonitrilo seco (ACN) (15 ml). Se añadió piperazina (620 mg, 7.21 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (heptano/EtOAc de 100/0 a 0/100) para producir (6R)-2-(2-((1-(1H-1,2,3-triazol-4-il)etil)(terc-butoxicarbonil)amino)etil)-5-(4-cloro-3-cianobenzoil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxilato de etilo **I150** (544 mg, rendimiento del 52 %) en forma de una espuma de color blanco.

Un tubo se cargó con (6R)-2-(2-((1-(1H-1,2,3-triazol-4-il)etil)(terc-butoxicarbonil)amino)etil)-5-(4-cloro-3-cianobenzoil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxilato de etilo **I150** (544 mg, 0.89 mmol) en DCM seco (4 ml). Se añadió TFA (0.82 ml, 10.7 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se repartió entre agua y Me-THF y se neutralizó con Na₂CO₃. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto (6R)-2-(2-((1-(1H-1,2,3-triazol-4-il)etil)amino)etil)-5-(4-cloro-3-cianobenzoil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxilato de etilo **I151** se usó tal cual en la siguiente etapa.

Un tubo se cargó con **I151** (455 mg, 0.62 mmol) en tolueno seco (5 ml). Se añadió 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno (600 mg, 4.31 mmol) y el vial se tapó. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna (heptano/EtOAc de 100/0 a 0/100). El producto resultante se trituró en DIPE, se separó por filtración y se secó al vacío para producir 5-((3R)-9-(1-(1H-1,2,3-triazol-4-il)etil)-3-metil-10-oxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carbonil)-2-clorobenzonitrilo **C119** (198 mg, rendimiento del 69 %). La mezcla racémica se purificó por SFC Prep (Fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, fase móvil: CO₂, iPrOH + iPrNH₂ 0.4). Las dos fracciones obtenidas se trituraron en DIPE, se separaron por filtración y se secaron al vacío para producir **C119*R** (50 mg, rendimiento del 17 %) y **C119*S** (50 mg, rendimiento del 17 %).

3.2.2.26. Síntesis del compuesto **C75** y análogos



A una solución de hidruro de sodio al 60 % en peso en aceite mineral (1.2 g, 20 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se le añadió 10-oxo-3,4,7,8,9,10-hexahidro-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirazin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (3 g, 10 mmol) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 30 min, a la mezcla se le añadió 2-(bromometil)piridina (2.64 g, 15 mmol) a 0 °C. Después, la mezcla se agitó a 0 °C en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La mezcla se inactivó con cloruro de amonio saturado (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml) dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron con Na₂SO_{4(s)} y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un residuo que se purificó por columna C18 (acetonitrilo : agua = 50 - 70 %) para producir el intermedio **I152** (3 g, pureza del 90 % en forma de un aceite de color amarillo. mín, masa calcul. Una solución de intermedio **I152** (1.00 g, 2.6 mmol) en HCl 4 M/EtOAc (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar la sal de clorhidrato del intermedio **I53** (900 mg, pureza del 80 % a partir de ¹H RMN, en bruto) en forma de un sólido de color amarillo. mín, masa calcul. Una solución de intermedio **I153** (100 mg, 0.28 mmol), intermedio **I76** (62 mg, 0.28 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (175 mg, 0.42 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (115 mg, 0.84 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml) dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron con Na₂SO_{4(s)} y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó por columna C18 (acetonitrilo : agua = del 35 % al 65 %) para proporcionar el **compuesto C75** (80 mg, pureza del 99.8 %, rendimiento del 60 %) en forma de un sólido de color blanco.

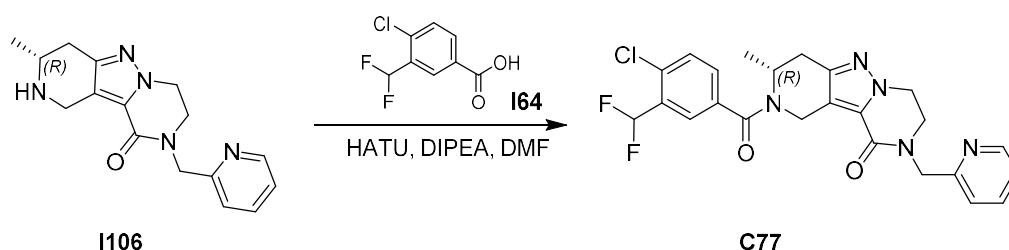
Los compuestos enumerados en la tabla a continuación se prepararon de manera similar:

10

15202530

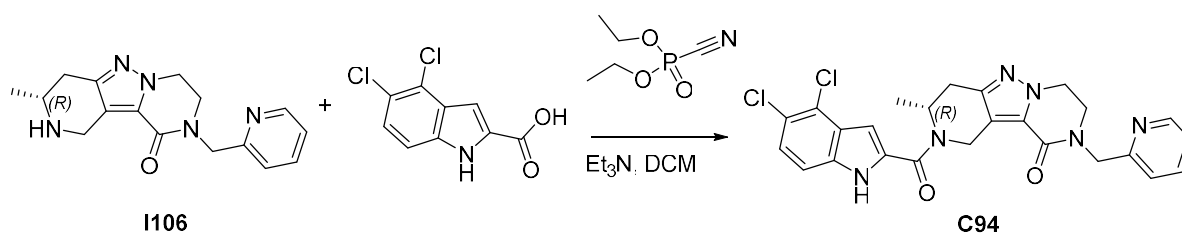
Comp. n.º	Estructura	Reactivos	Rendimiento
C76		1. Intermedio I153 2. ácido 4-cloro-2-metoxibenzoico 3. HATU 4. N,N-diisopropiletilamina 5. DMF	47%

3.2.2.27. Síntesis del compuesto **C77**



A una solución de intermedio **I106** (100 mg, pureza del 95 %, 0.34 mmol) y ácido 4-cloro-3-(difluorometil)benzoico (76 mg, 0.37 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (192 mg, 0.51 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (130 mg, 1.01 mmol) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas, la mezcla se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄(s) y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el residuo, que se purificó por columna C18 (acetonitrilo : agua = del 35 % al 65 %) para proporcionar el compuesto **C77** (17 mg, rendimiento del 10 %, pureza del 99.1 %) en forma de un sólido de color blanco.

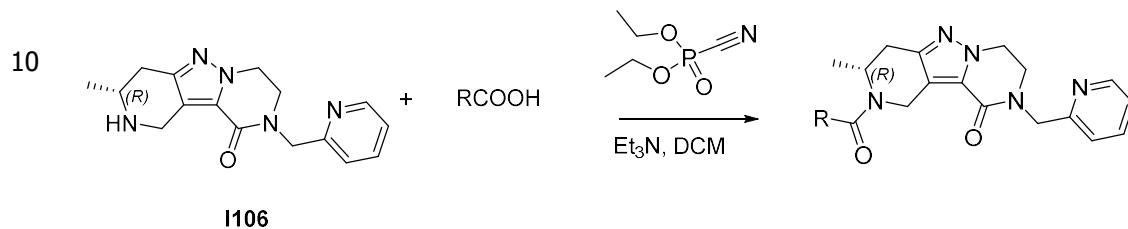
3.2.2.28. Síntesis del compuesto **C94** y **96, 97, 100-102, 104, 107-117, 124 y 125**



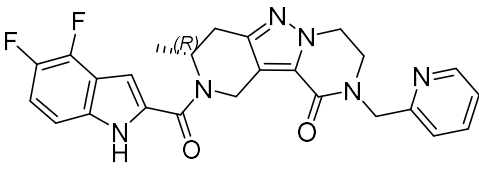
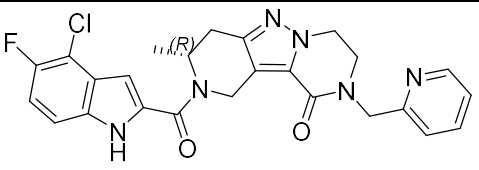
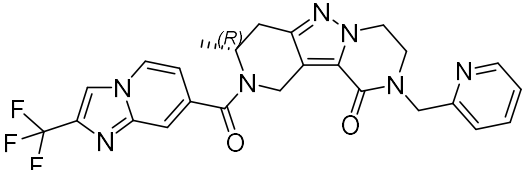
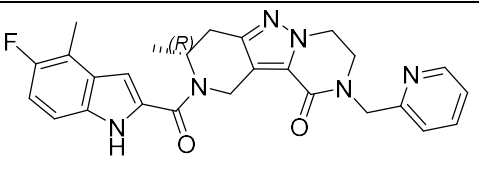
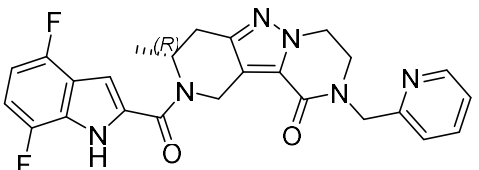
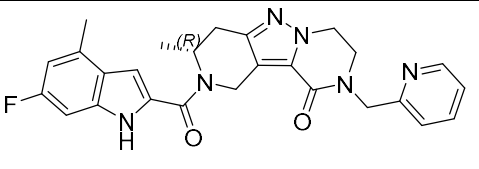
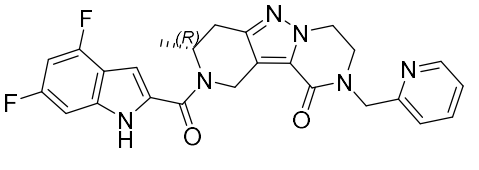
Un tubo se cargó con **I106** (300 mg, 1.00 mmol), ácido 4,5-dicloro-1h-indol-2-carboxílico (279 mg, 1.21 mmol) y (0.56 ml, 4.04 mmol) en DCM seco (6 ml) y el vial se selló en una atmósfera de N₂. Se

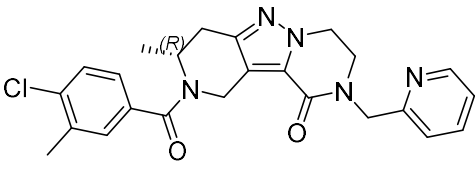
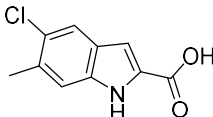
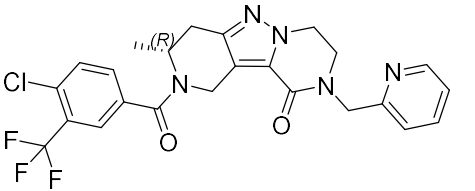
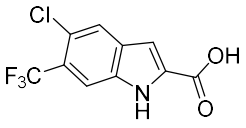
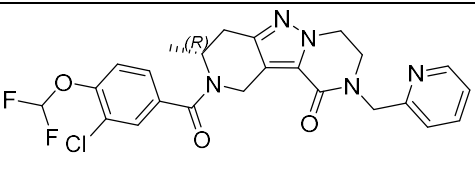
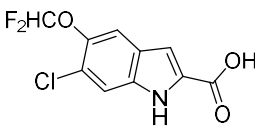
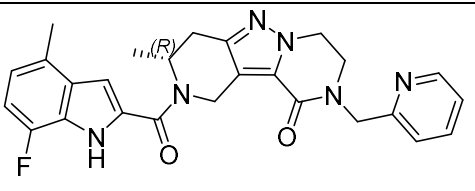
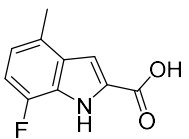
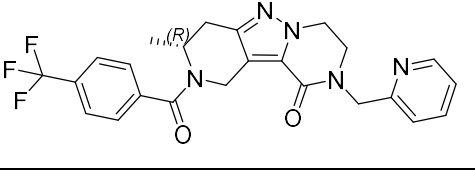
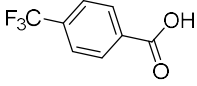
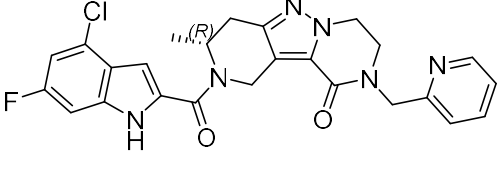
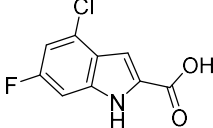
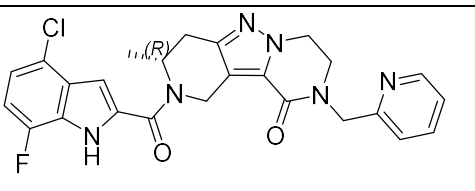
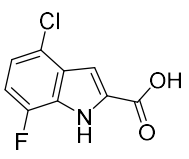
añadió cianofosfonato de dietilo (0.22 ml, 1.31 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía en columna (DCM/MeOH de 100/0 a 90/10). El residuo obtenido se recrystalizó en MeOH/ACN. Los cristales de color gris se recogieron por filtración para producir (R)-2-(4,5-dicloro-1H-indol-2-carbonil)-3-metil-9-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4,8,9-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirazin-10(7H)-ona **C94** (302 mg, rendimiento del 59 %).

Los compuestos enumerados en la tabla a continuación se obtuvieron de manera análoga.



15	Comp. n.º	Estructura	RCCOH	Rendimiento %
20	C94		231295-84-4 	59
25	C96*		24621-73-6 	38
30	C97		884494-64-8 	71
35	C100		2091608-10-3 	62

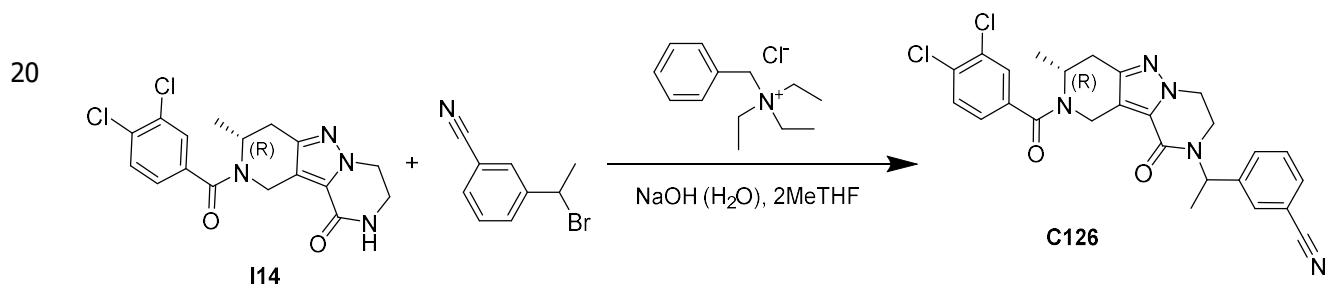
	Comp. n.º	Estructura	RCCOH	Rendimiento %
5	C101		884494-61-5	61
10	C102		169674-08-2	64
15	C104		1260777-52-3	54
20	C107		50536-62-4	57
25	C108		247564-67-6	61
30	C109		1249870-64-1	60
35	C110		247564-66-5	65

Comp. n.º	Estructura	RCCOH	Rendimiento %
5	C111 	7697-29-2 	43
10	C112 	1737-36-6 	41
15	C113 	1192829-74-5 	18
20	C114 	383132-49-8 	54
25	C115 	455-24-3 	47
30	C116 	383133-62-8 	72
35	C117 	383133-62-8 	64

Comp. n.º	Estructura	RCCOH	Rendimiento %
5 C124		I85 	35
10 C125		I79 	11

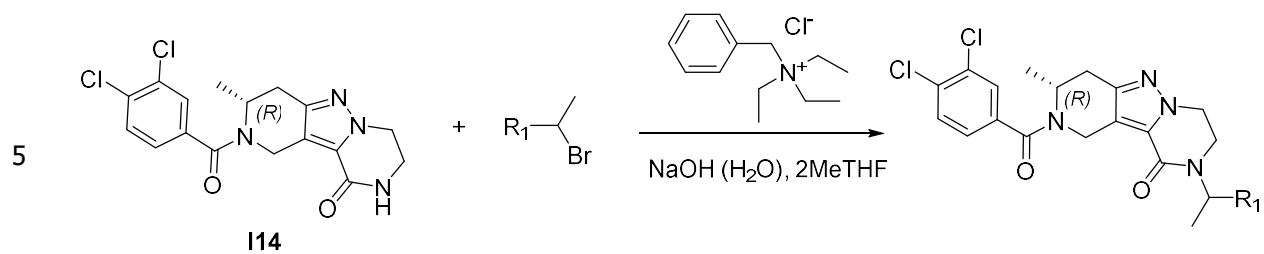
- 15 * se usó anhídrido 1-propanofosfónico (1.5 eq.) (en lugar de DECP), se reemplazó Et₃N (4 eq.) por DIPEA y se sustituyó DCM por DMF.

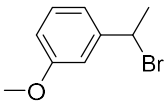
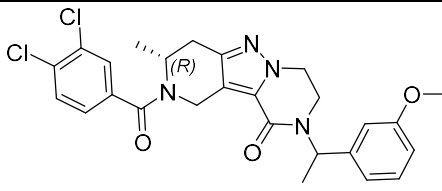
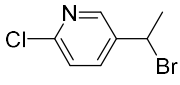
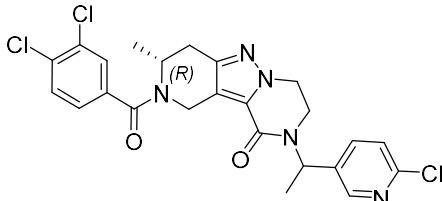
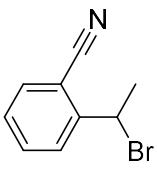
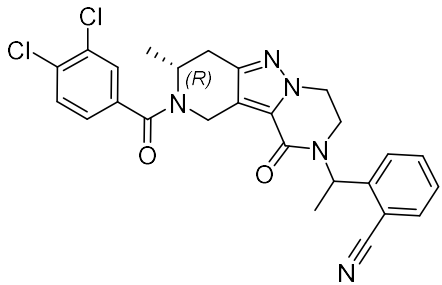
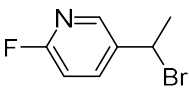
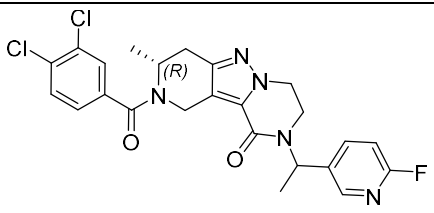
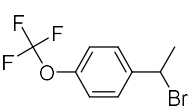
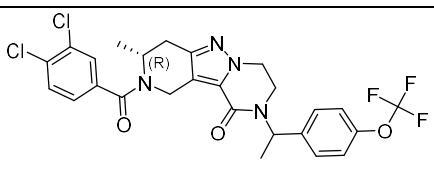
3.2.2.29. Síntesis de los compuestos **C126** y **123**, **127-131**

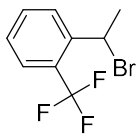
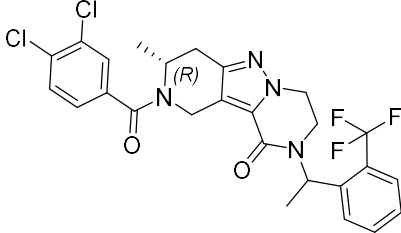


- 25 Una solución de **I14** (50 mg, 0.132 mmol) en 2-MeTHF (5 ml) se añadió a un tubo Radley que contenía 3-(1-bromoetil)benzonitrilo [1096159-01-1] (33 mg, 0.158 mmol). Después, se añadió una solución de cloruro de benciltriethylamonio [56-37-1] (3 mg, 0.013 mmol) en agua destilada (10 µl) y una solución de NaOH (50 % en H₂O) [1310-73-2] (348 µl, 1.515 g/ml, 6.59 mmol). La mezcla bifásica se agitó
- 30 vigorosamente durante 1 hora a 50 °C y después durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió H₂O (500 µl), la mezcla bifásica se filtró sobre cartucho de secado HM-N y se aclaró con 2-MeTHF (2 x 6 ml). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC Prep (Fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 µm, 30x150 mm, Fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25 % en agua, CH₃CN) a un rendimiento del **C126** en forma de un sólido.

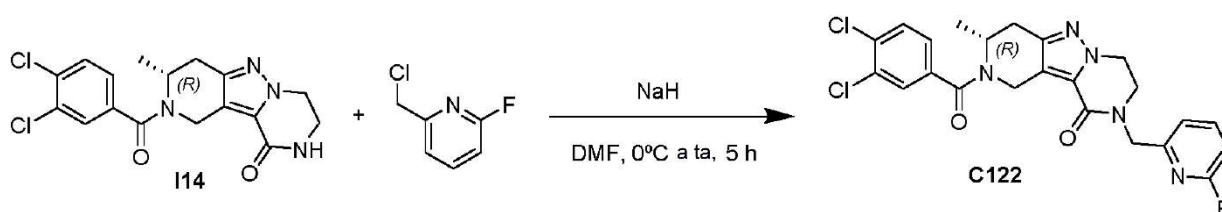
- 35 Los compuestos enumerados en la tabla a continuación se obtuvieron de manera análoga.



Comp. n.º	Reactivo	Producto	Rendimiento (%)
C131	[88563-83-1] 		31
C130	[1824272-95-8] 		35
C129	[40603-95-0] 		67
C128	[1253571-23-1] 		60
C127	[68120-57-0] 		49

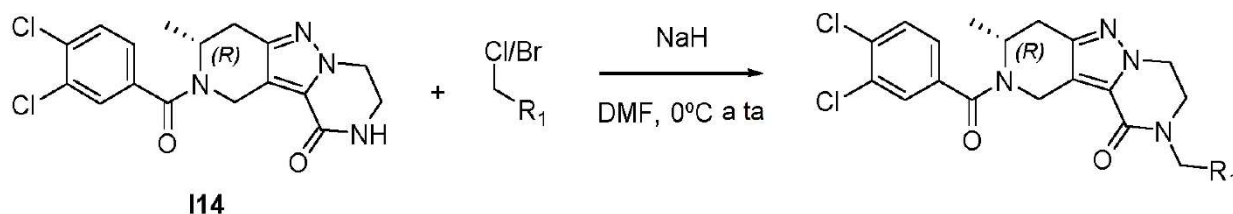
Comp. n.º	Reactivo	Producto	Rendimiento (%)
C123	[194152-29-9] 		RS no aislado

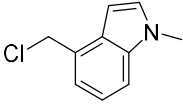
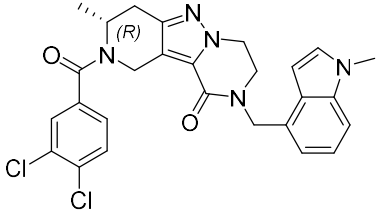
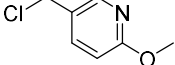
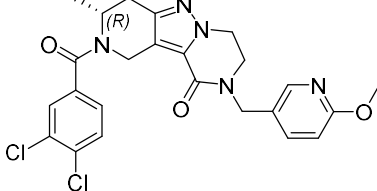
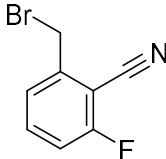
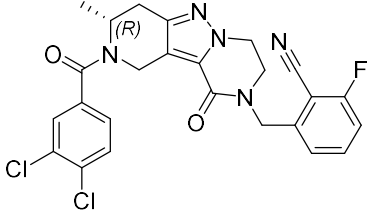
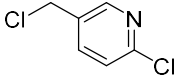
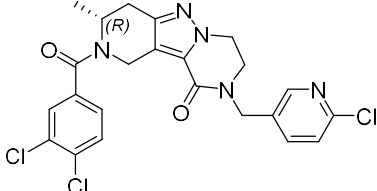
3.2.2.30. Síntesis del compuesto **C122** y **91**, **95**, **106** y **120**



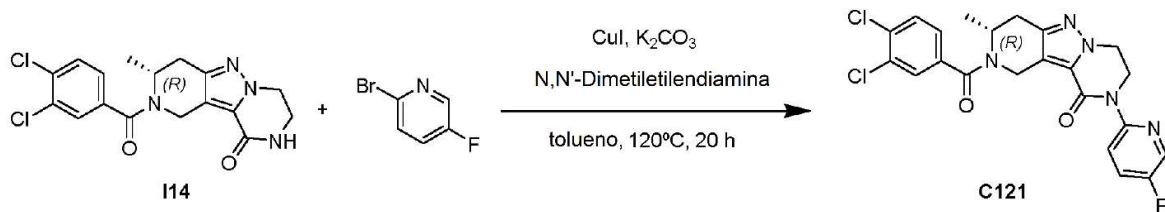
Se añadió NaH [7646-69-7] (14 mg, 0.360 mmol, 60 %) a una solución de **I14** (100 mg, 0.24 mmol) en DMF (2 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos antes de que se añadiera 2-(clorometil)-6-fluoropiridina [315180-16-6] (0.054 ml, 0.48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, y después, se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera (2 x 15 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH de 100 a 95:5). El producto se coevaporó con EtOH y se secó al vacío. Después, se trituró en Et₂O (6 ml) y se lavó con EtOH (10 ml) para producir el compuesto **C122** (86 mg, rendimiento del 48 %) en forma de un polvo de color beige.

Los compuestos enumerados en la tabla a continuación se obtuvieron de manera análoga.



Comp. n.º	Reactivo	Estructura	Rendimiento (%)
5	C120 [946773-13-3] 		20
10	C106 [101990-70-9] 		67
15	C95 [1261686-95-6] 		56
20	C91 [70258-18-3] 		79

3.2.2.30. Síntesis del compuesto **C121**

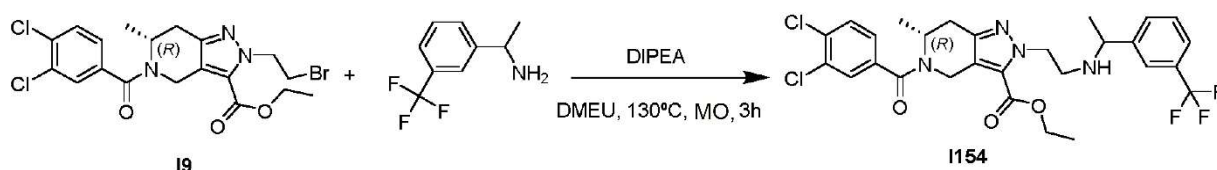


A una solución de **114** (150 mg, 0.36 mmol) en tolueno (1.2 ml), se añadieron sucesivamente 2-bromo-5-fluoropiridina [41404-58-4] (53 mg, 0.24 mmol), CuI [7681-65-4] (14 mg, 0.072 mmol), N,N'-dimetiletilendiamina [110-70-3] (0.023 ml, 0.216 mmol, 0.819 g/ml) y K₂CO₃ [584-08-7] (99 mg, 0.52 mmol) en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 20 horas. Se añadieron H₂O (20 ml) y EtOAc (20 ml) a la mezcla de reacción, la capa acuosa se separó y se extrajo

con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH de 100:0 a 95:5). El sólido obtenido se coevaporó con EtOH, se secó al vacío y se recrystalizó con EtOAc/EtOH. El sólido se recogió por filtración para obtener **C121** (130 mg, rendimiento del 72 %) en forma de un polvo de color blanco.

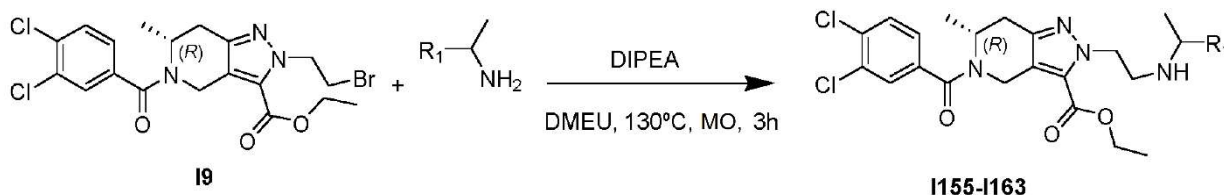
3.2.2.31 Síntesis del compuesto **C118** y **86-88, 90, 92, 93, 98, 99** y **103**.

Intermedio **I154** y análogos

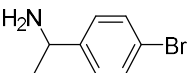
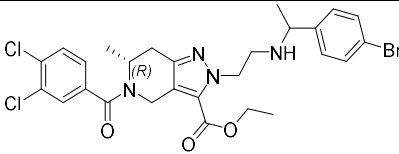
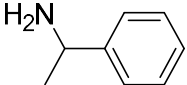
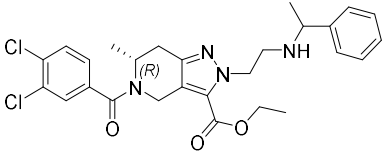
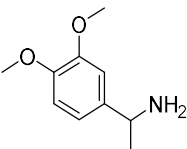
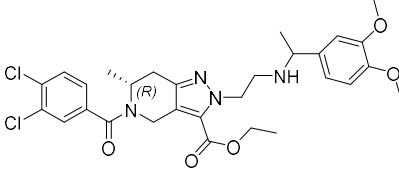
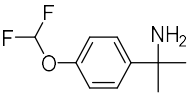
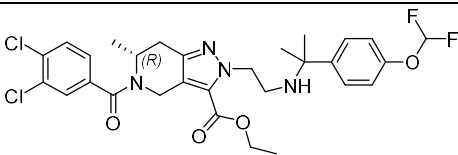
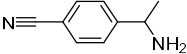
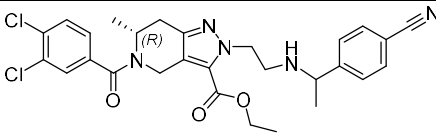
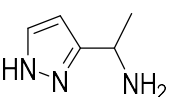
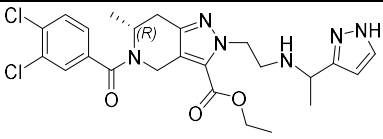


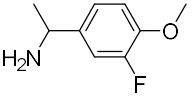
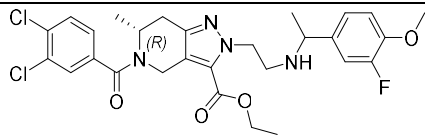
Se añadió DIPEA [7087-68-5] (0.1 ml, 0.589 mmol, 0.75 g/ml) a una solución de intermedio **I9** (300 mg, 0.491 mmol) y 1-(3-trifluorometilfenil)etilamina [59382-36-4] (139 mg, 0.736 mmol) en DMEU (3 ml). La reacción se agitó en el microondas a 125 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación.

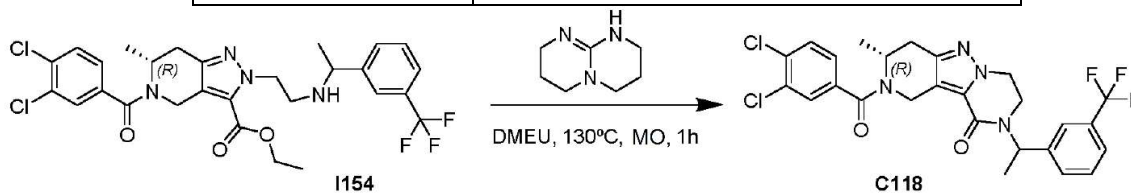
Los compuestos enumerados en la tabla a continuación se obtuvieron de manera análoga.



Reactivo	Intermedio obtenido
[2179323-61-6]	I155
[42088-91-5]	

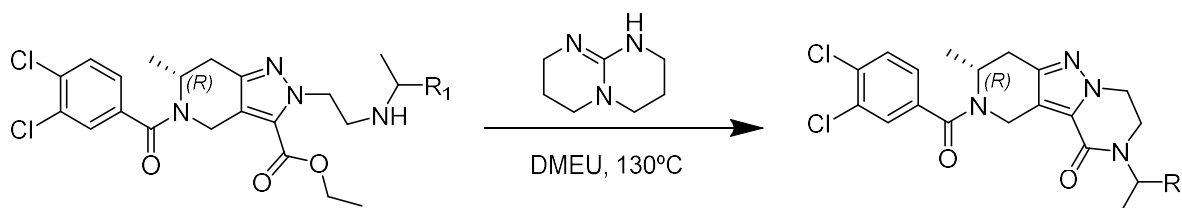
Reactivo	Intermedio obtenido
	I156
[24358-62-1] 	 I157
[618-36-0] 	 I158
[50919-08-9] 	 I159
[306761-19-3] 	 I160
[86225-78-7] 	 I161
[1179072-43-5] 	 I162

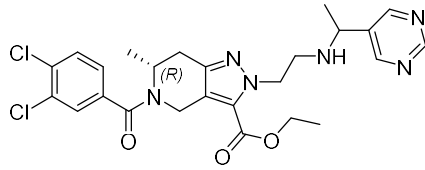
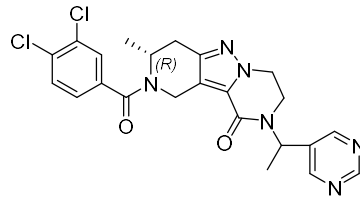
Reactivo	Intermedio obtenido
[105321-49-1] 	 I163

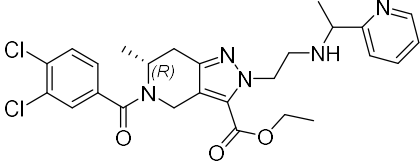
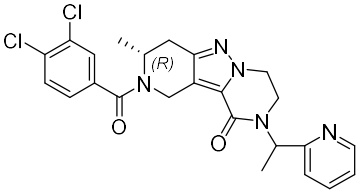
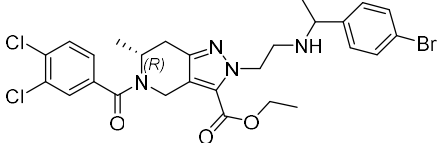
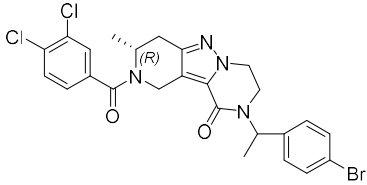
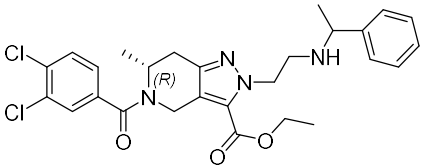
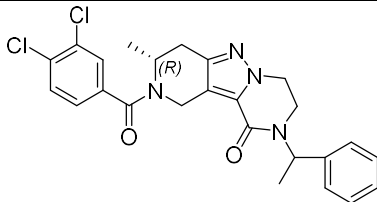
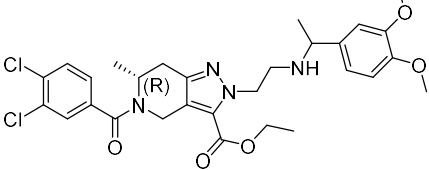
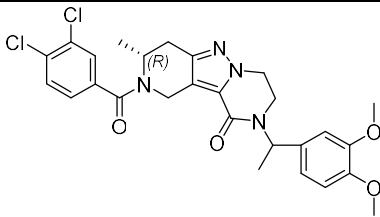
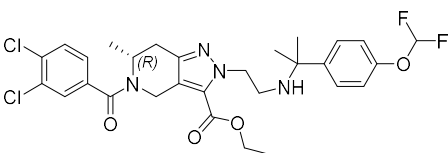
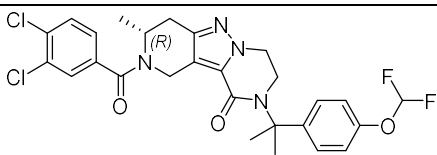
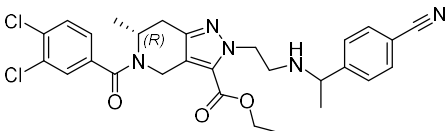
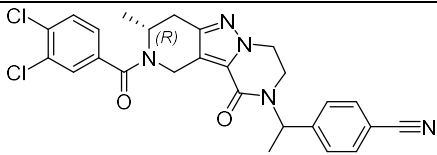
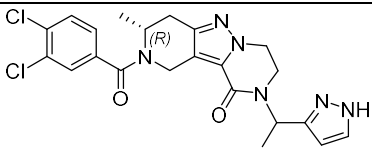


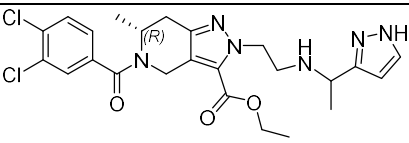
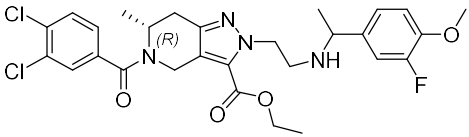
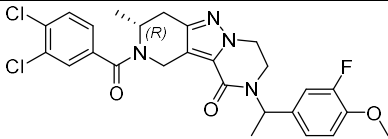
Se añadió 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno [5807-14-7] (150 mg, 1.08 mmol) a una solución de **I154** (293 mg, 0.49 mmol) en 1,3-dimetil-2-imidazolidinona [80-73-9] (3 ml) en un vial de microondas. La mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 1 hora en el microondas. Después, se diluyó con CH₃CN y se purificó por RP-HPLC (Fase estacionaria: RP Xbridge Prep C18 OBD-10 µm, 50x150 mm, Fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25 % en agua, CH₃CN). El sólido se recristalizó con MeOH (2 ml). El producto se filtró, se lavó con H₂O y se secó a 50 °C al vacío para producir el compuesto **C118** (85 mg, rendimiento del 31 %).

Los compuestos enumerados en la tabla a continuación se obtuvieron de manera análoga.



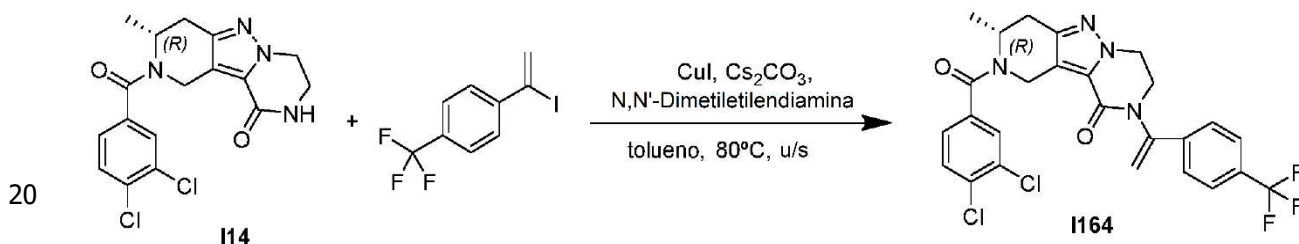
Reactivo	Estructura del compuesto	Comp. n.º	Rendimiento (%)
I155 		C103	35

	Reactivo	Estructura del compuesto	Comp. n.º	Rendimiento (%)
5	I156 		C99	62
10	I157 		C98	59
15	I158 		C93	57
20	I159 		C92	58
25	I160 		C90	9
30	I161 		C88	48
35	I162		C87	58

	Reactivo	Estructura del compuesto	Comp. n.º	Rendimiento (%)
5				
10	I163 		C86	23

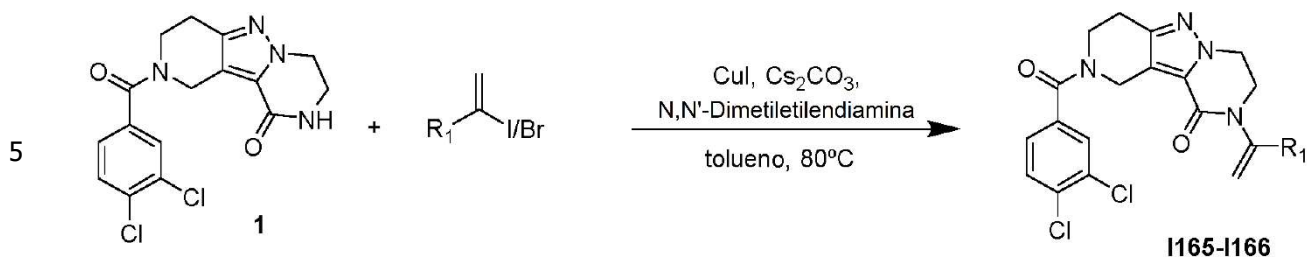
3.2.2.32 Síntesis del compuesto **C84** y **89** y **105**.

15 Síntesis del intermedio **I164**



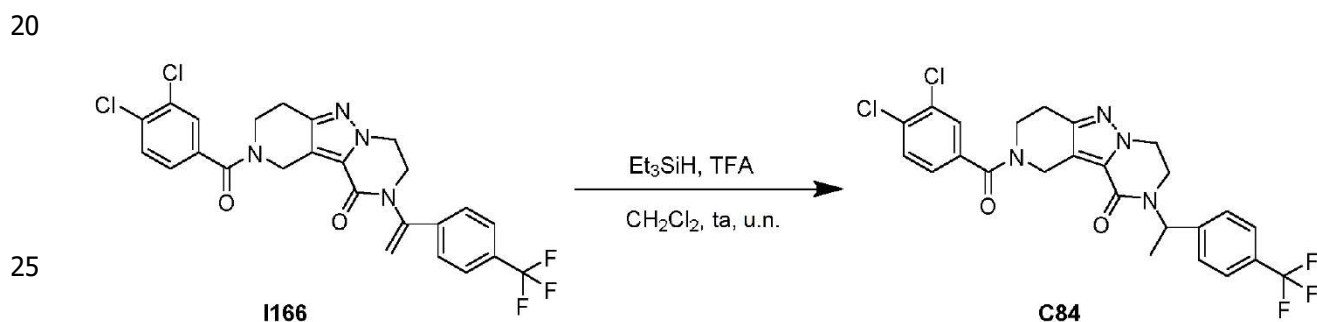
En un vial en una atm de N₂, se disolvieron **I14** (250 mg, 0.659 mmol), 1-(1-yodoetenil)-4-(trifluorometil)benceno [359887-55-1] (393 mg, 1.318 mmol), CuI [7681-65-4] (75 mg, 0.396 mmol), Cs₂CO₃ [534-17-8] (430 mg, 1.318 mmol) en tolueno [108-88-3] (3 ml). Después, se añadió N,N'-dimetiletilendiamina [110-70-3] (85 µl, 0.791 mmol, 0.819 g/ml) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante el fin de semana. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada acuosa de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (3 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (heptano/EtOAc de 50/50 a 20/80) para proporcionar **I164** (186 mg, rendimiento del 51 %, 0.339 mmol) en forma de un sólido de color blanco.

El intermedio enumerado en la tabla a continuación se obtuvo de manera análoga.



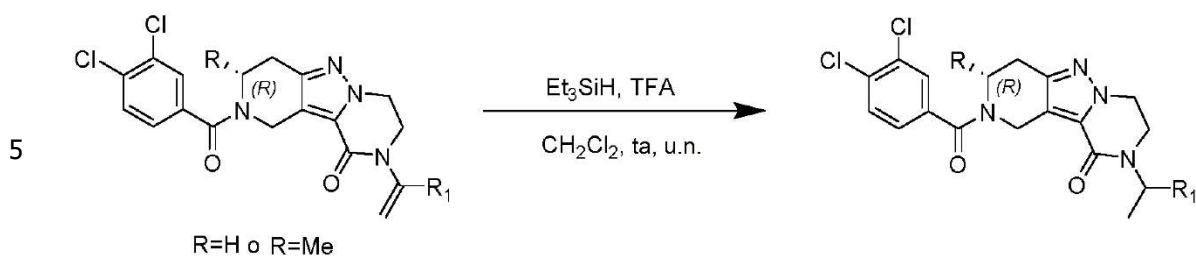
10

Reactivo	Intermedio	Rendimiento (%)
15 [98-81-7]	I165	81
[359887-55-1]	I166	74



A una solución agitada vigorosamente de **I166** (68 mg, 0.146 mmol) (68 mg, 0.146 mmol) en CH₂Cl₂ (1.5 ml) en una atmósfera de N₂, se le añadió Et₃SiH [617-86-7] (116 µl, 0.728 mmol, 0.728 g/ml). Se añadió TFA [1493-13-6] (32 µl, 0.364 mmol, 1.696 g/ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla en bruto se vertió en una solución acuosa de NaOH (1 M) y se extrajo con DCM (4 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 100 %) para producir **C84** (34 mg, rendimiento del 28 %) en forma de un sólido de color blanco.

35 Los compuestos enumerados en la tabla a continuación se obtuvieron de manera análoga.



Reactivo	Estructura del compuesto	N.º de comp	Rendimiento (%)
10 15 I165 		C89	29
20 I164 		C105	74

3.2.2.33 Separación de diastereoisómeros

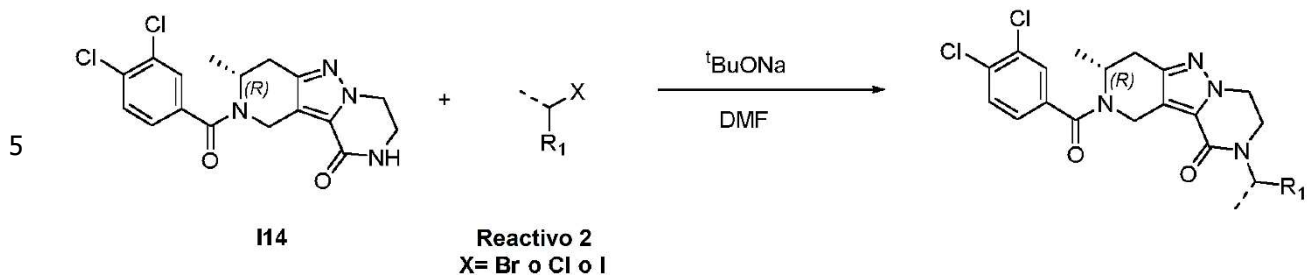
25 Los diastereoisómeros enumerados en la tabla a continuación se obtuvieron por separación por SFC de la mezcla correspondiente.

	Comp. n.º	Estructura	Método
30	C88*S		SFC preparativa (Fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, fase móvil: CO ₂ , EtOH + iPrNH ₂ 0.4)
35	C88*R		SFC preparativa (Fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, fase móvil: CO ₂ , EtOH + iPrNH ₂ 0.4)

Comp. n.º	Estructura	Método
C123*R		SFC preparativa (Fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, fase móvil: CO ₂ , EtOH-iPrOH (50-50) + iPrNH ₂ al 0.4 %)
C123*S		SFC preparativa (Fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, fase móvil: CO ₂ , EtOH-iPrOH (50-50) + iPrNH ₂ al 0.4 %)
C105*R		SFC preparativa (Fase estacionaria: Chiralpak Daicel IC 20 x 250 mm; fase móvil: CO ₂ , EtOH + iPrNH ₂ 0.4)
C105*S		SFC preparativa (Fase estacionaria: Chiralpak Daicel IC 20 x 250 mm; fase móvil: CO ₂ , EtOH + iPrNH ₂ 0.4)

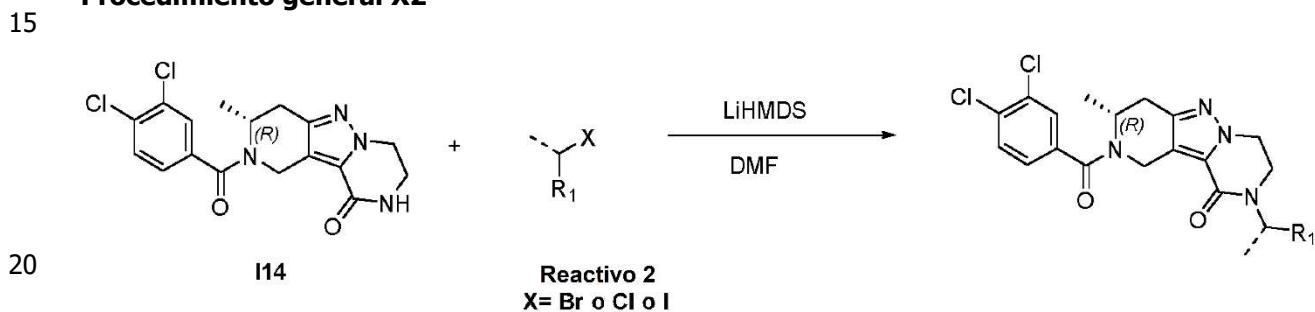
3.2.2.34 Síntesis del compuesto **C132** y **133-250**.

Procedimiento general X1



Se colocaron **I14** (1 mmol) y **Reactivo 2** (1.2 mmol) en un vial. Se añadieron DMF (1 ml) y una solución de $t\text{BuONa}$ (3 mmol, 3.0 eq.) [865-48-5] en THF. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 60 °C. Después de que se enfriara a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con exceso de ácido acético y se evaporó. El residuo se disolvió en DMSO, se filtró y la solución se sometió a purificación por HPLC*.

Procedimiento general X2

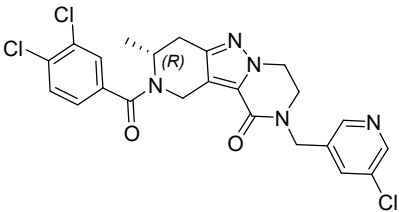
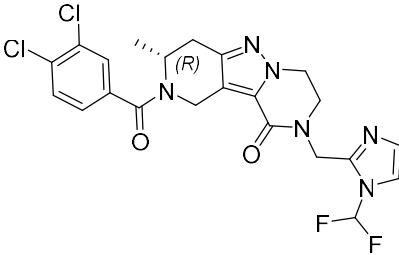
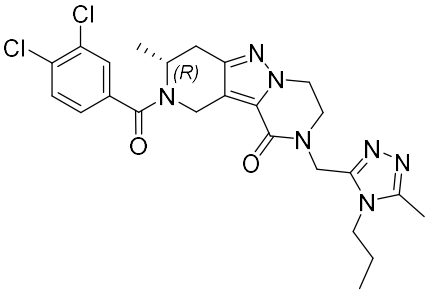
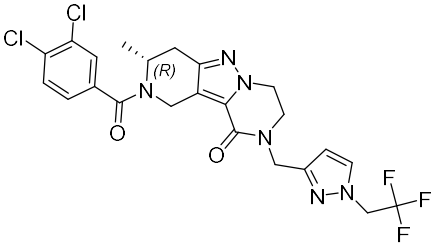
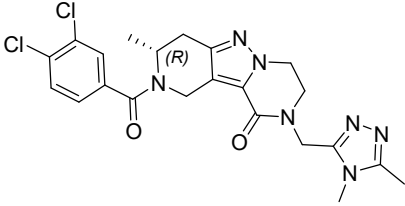


Se colocaron **I14** (1 mmol) y **Reactivo 2** (1.3 mmol) en un vial. Después, se añadieron DMF seca (1 ml) y una solución de LiHMDS (2 mmol, 2.0 eq.) en THF. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 60 °C. Después de que se enfriara a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con exceso de ácido acético y se evaporó. El residuo se disolvió en DMSO, se filtró y la solución se sometió a purificación por HPLC*.

*La purificación se llevó a cabo usando sistemas Agilent 1260 Infinity equipados con DAD y detector de masas. Se usó Columna Prep Waters Sunfire C18 OBD, 100 Å, 5 μm , 19 mm x 100 mm con Cartucho Protector Prep SunFire C18, 100 Å, 10 μm , 19 mm x 10 mm. Se usaron Agua Desionizada (fase A) y Metanol de calidad HPLC (fase B) como eluyente. En algunos casos, se usó amoníaco o TFA como aditivo para mejorar la separación de los productos. En estos casos, se formaron bases libres y sales de TFA de los productos respectivamente.

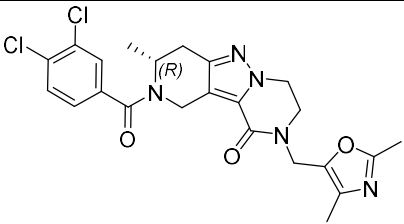
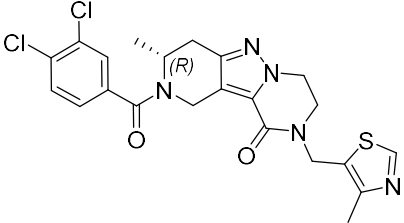
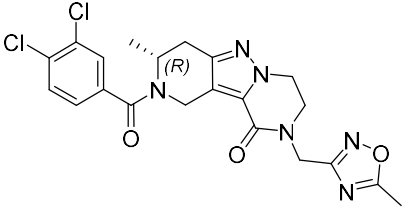
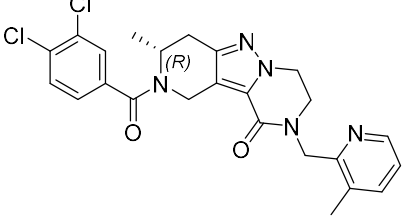
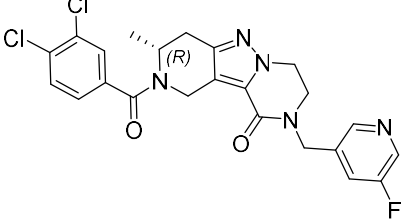
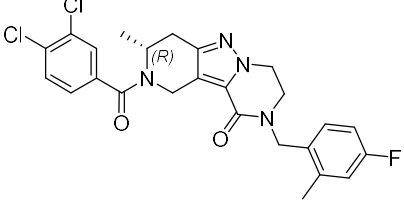
Los compuestos enumerados en la table a continuación se sintetizaron usando el método X1 o el método X2

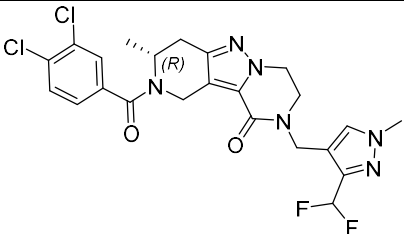
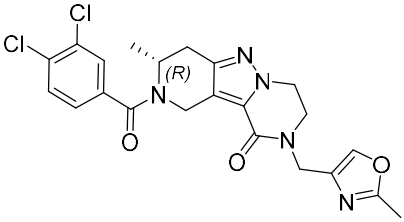
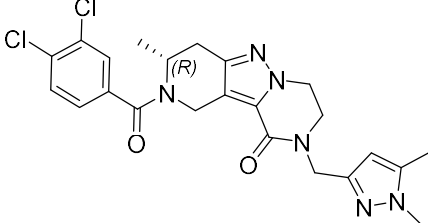
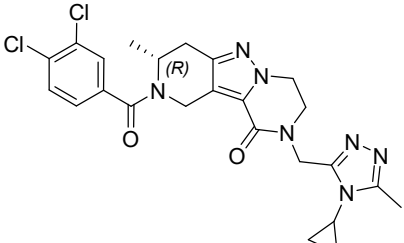
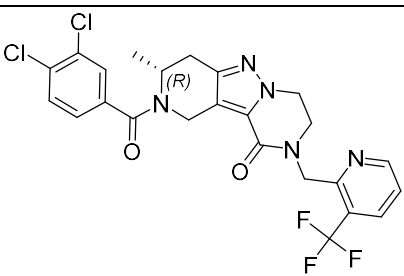
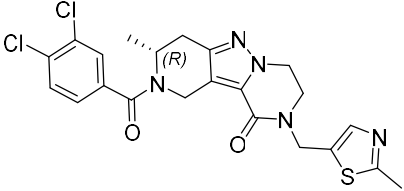
3.2.3. Datos de LCMS para los compuestos **C49-C250**

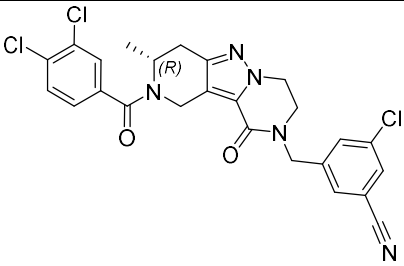
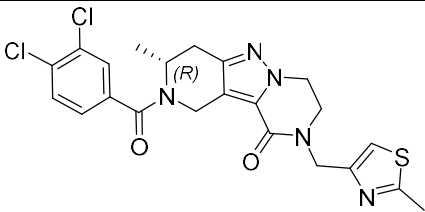
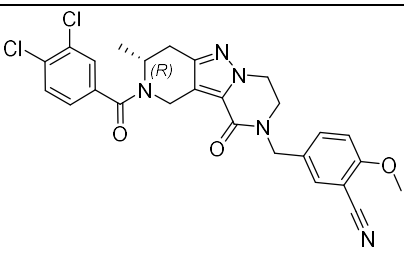
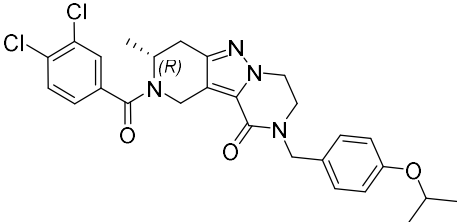
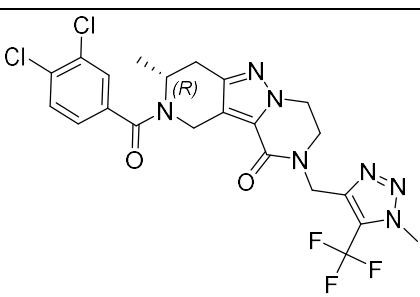
Comp . n.º	Estructura	Método	Método de HPLC	Rendimiento (%)
C132		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 50 - 100 %	21
C133		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 40 - 90 %	19
C134		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 30 - 80 %	32
C135		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 40 - 90 %	39
C136		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 30 - 80 %	11

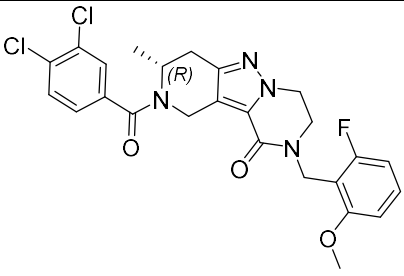
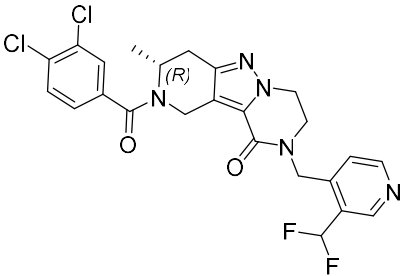
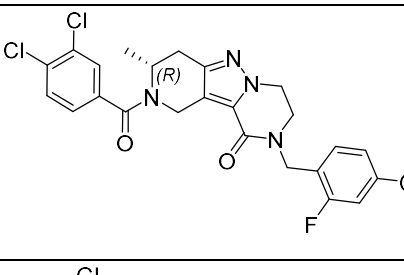
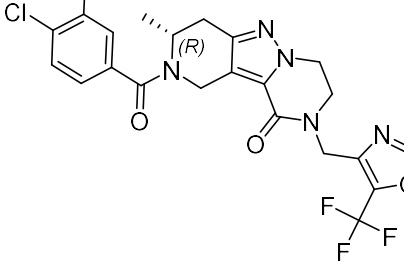
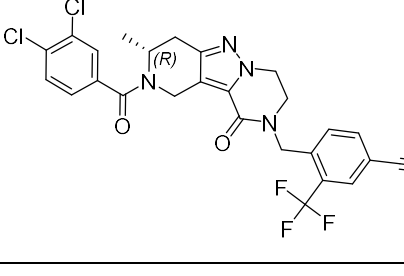
Comp . n.º	Estructura	Método	Método de HPLC	Rendi miento (%)
5	C137	X2	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 50 - 100 %	45
10	C138	X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 30 - 80 %	29
15	C139	X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 50 - 100 %	40
20	C140	X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 50 - 100 %	43
25	C141	X2	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 40 - 90 %	41
30	C142	X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 40 - 90 %	37
35				

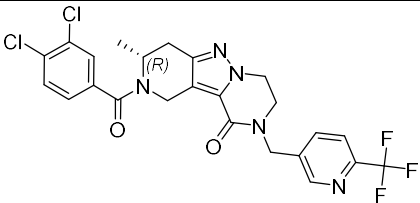
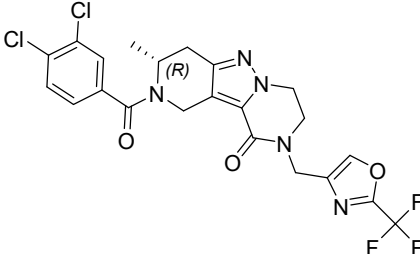
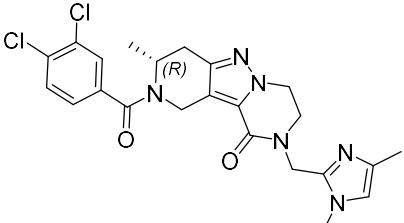
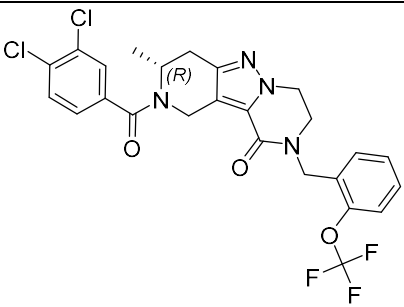
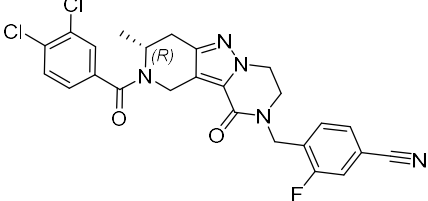
Comp . n.º	Estructura	Método	Método de HPLC	Rendi miento (%)
5	C143	X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 30 - 80 %	25
10	C144	X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 30 - 80 %	27
15	C145	X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 40 - 90 %	29
20	C146	X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 40 - 90 %	23
25	C147	X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 40 - 90 %	20
30	C148	X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 30 - 80 %	14

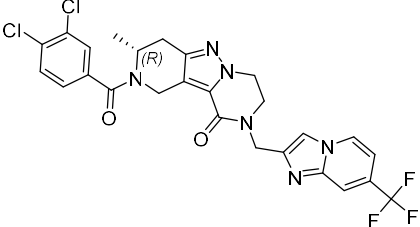
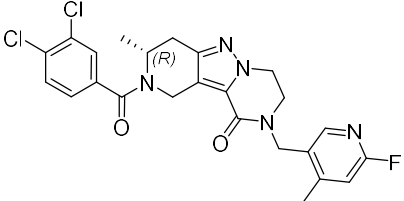
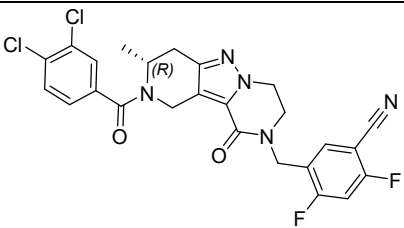
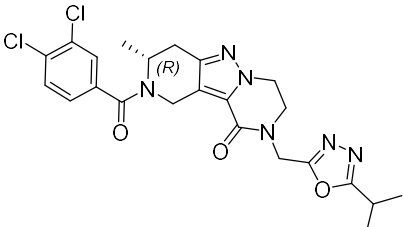
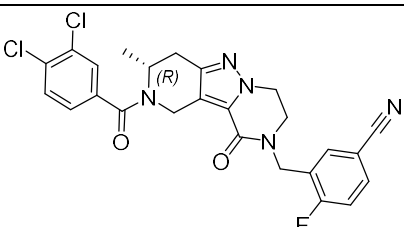
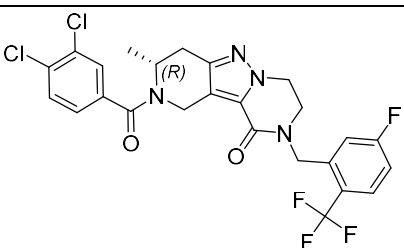
Comp . n.º	Estructura	Método	Método de HPLC	Rendi miento (%)
5	C149 	X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 40 - 90 %	4
10	C150 	X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 50 - 100 %	22
15	C151 	X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 30 - 80 %	16
20	C152 	X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 50 - 100 %	15
25	C153 	X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 50 - 100 %	21
30	C154 	X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 60 - 100 %	34
35				

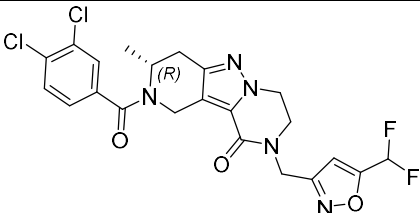
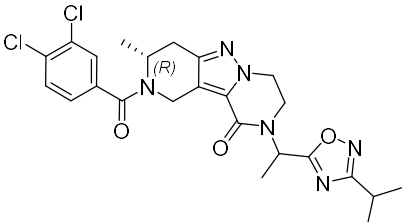
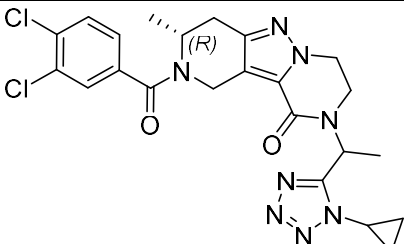
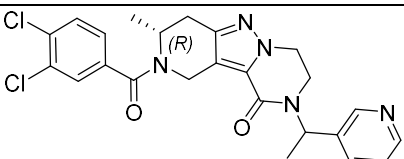
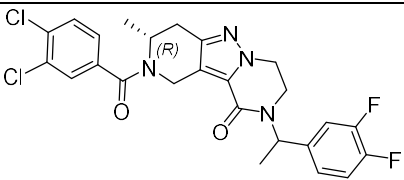
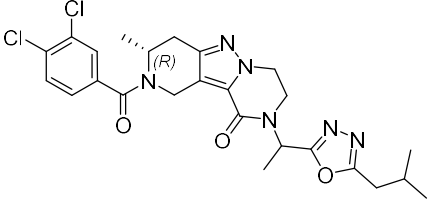
Comp . n.º	Estructura	Método	Método de HPLC	Rendi miento (%)
5 C155		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 40 - 90 %	35
10 C156		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 30 - 80 %	33
15 C157		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 40 - 90 %	14
20 C158		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 30 - 80 %	13
25 C159		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 50 - 100 %	12
30 C160		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 50 - 100 %	16

Comp . n.º	Estructura	Método	Método de HPLC	Rendi miento (%)
5 C161		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 50 - 100 %	19
10 C162		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 50 - 100 %	30
15 C163		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 50 - 100 %	41
20 C164		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 60 - 100 %	26
25 C165		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 40 - 90 %	44

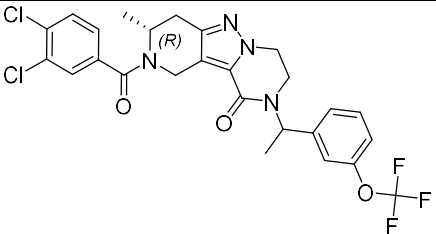
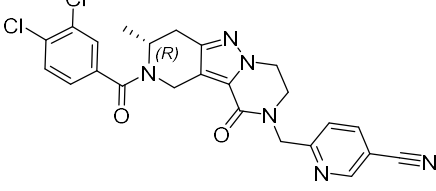
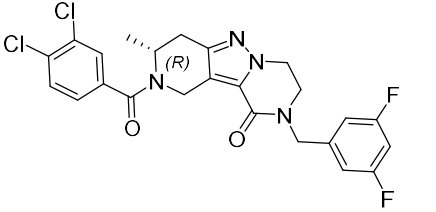
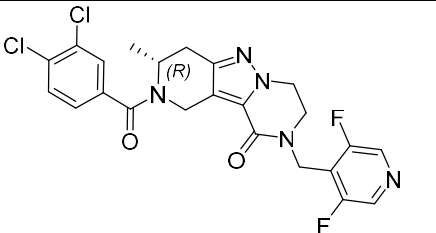
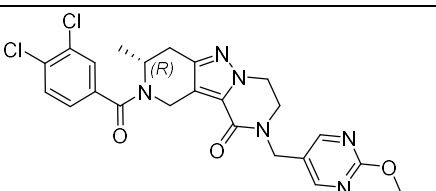
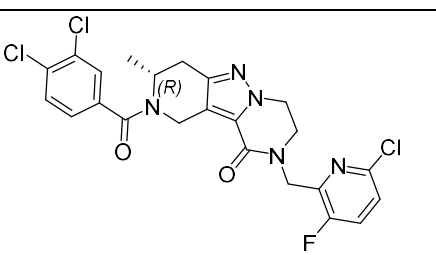
Comp . n.º	Estructura	Método	Método de HPLC	Rendi miento (%)
5 10 C166		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 50 - 100 %	42
15 C167		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 40 - 90 %	19
20 C168		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 50 - 100 %	25
25 C169		X1	RP, MeCN+amoníaco, gradiente del 40 - 90 %	14
30 C170		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 60 - 100 %	15

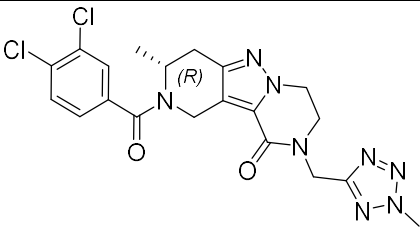
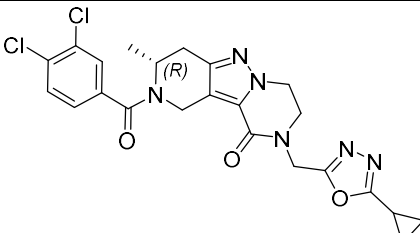
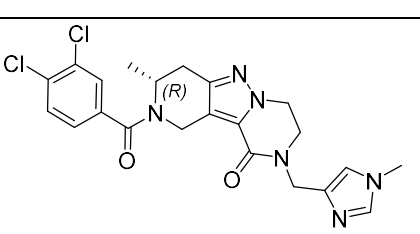
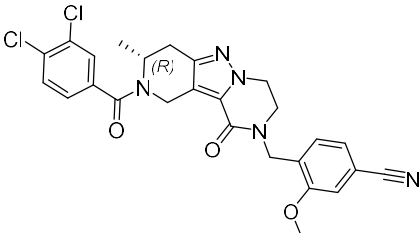
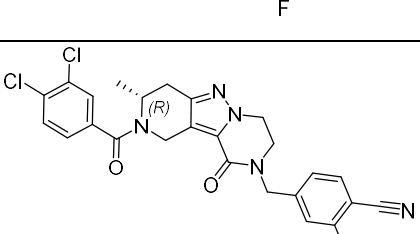
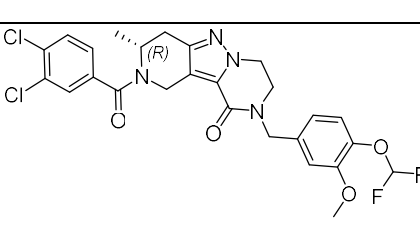
Comp . n.º	Estructura	Método	Método de HPLC	Rendi miento (%)
5 C171		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 50 - 100 %	34
10 C172		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 40 - 90 %	29
15 C173		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 40 - 90 %	19
20 C174		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 60 - 100 %	31
25 C175		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 50 - 100 %	16

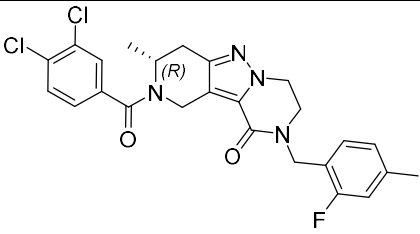
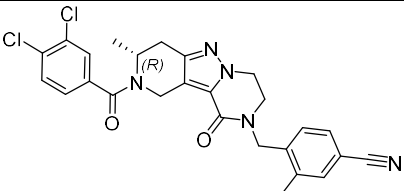
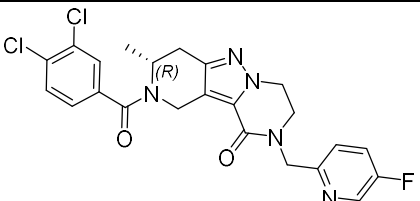
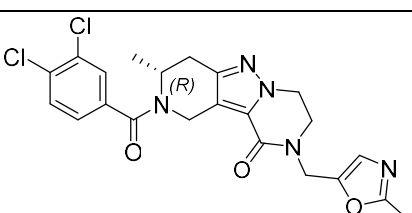
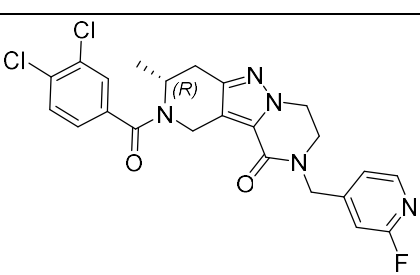
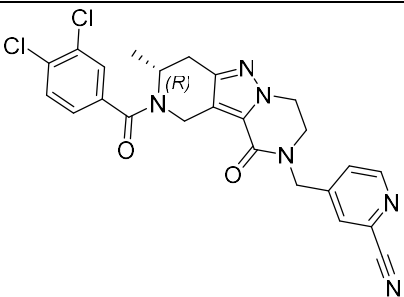
Comp . n.º	Estructura	Método	Método de HPLC	Rendi miento (%)
5 C176		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 50 - 100 %	20
10 C177		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 50 - 100 %	40
15 C178		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 50 - 100 %	26
20 C179		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 30 - 80 %	31
25 C180		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 50 - 100 %	20
30 C181		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 60 - 100 %	17

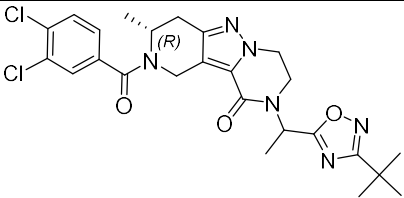
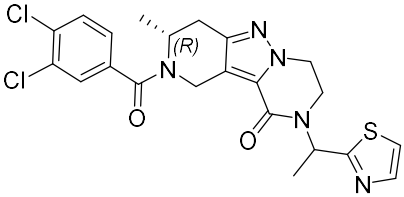
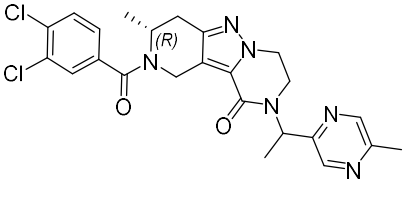
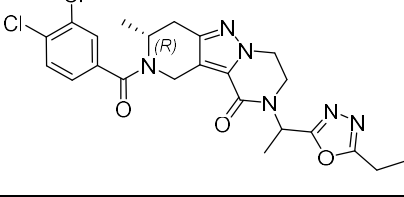
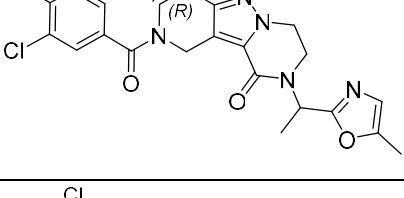
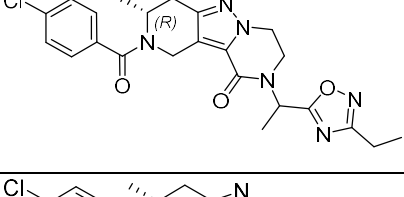
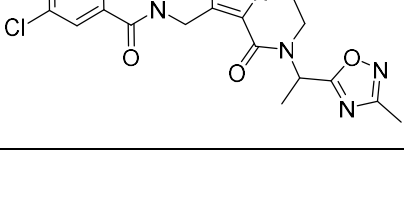
Comp . n.º	Estructura	Método	Método de HPLC	Rendi miento (%)
5 C182		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 40 - 90 %	53
10 C183		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 50 - 100 %	23
15 C184		X1	RP, MeCN+amoníaco, gradiente del 40 - 90 %	33
20 C185		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 50 - 100 %	13
25 C186		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 60 - 100 %	28
30 C187		X2	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 40 - 90 %	14

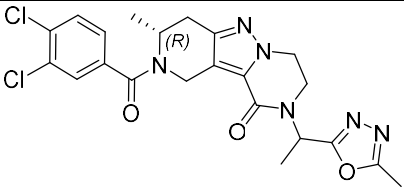
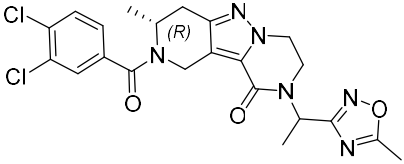
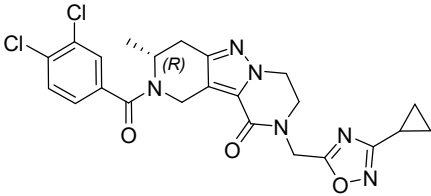
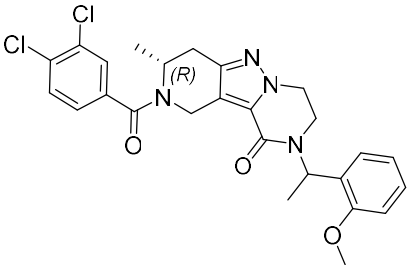
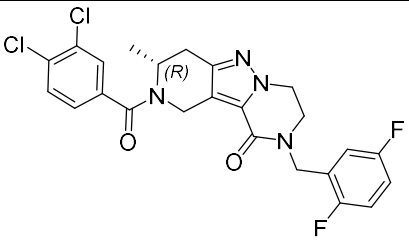
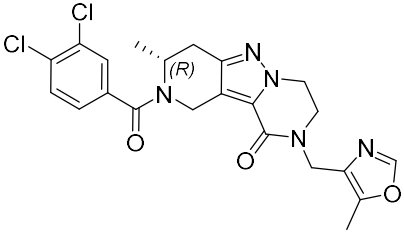
Comp . n.º	Estructura	Método	Método de HPLC	Rendimiento (%)
5 C188		X2	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 60 - 100 %	28
10 C189		X2	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 60 - 100 %	24
15 C190		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 40 - 90 %	19
20 C191		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 50 - 100 %	21
25 C192		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 60 - 100 %	32
30 C193		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 40 - 90 %	41

Comp . n.º	Estructura	Método	Método de HPLC	Rendi miento (%)
5 C194		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 60 - 100 %	30
10 C195		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 40 - 90 %	9
15 C196		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 60 - 100 %	13
20 C197		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 50 - 100 %	28
25 C198		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 40 - 90 %	12
30 C199		X1	RP, MeCN+amoníaco, gradiente del 50 - 100 %	18

	Comp . n.º	Estructura	Método	Método de HPLC	Rendi miento (%)
5			X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 30 - 80 %	20
10			X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 30 - 80 %	17
15			X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 30 - 80 %	38
20			X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 50 - 100 %	30
25			X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 50 - 100 %	15
30			X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 50 - 100 %	24
35					

Comp . n.º	Estructura	Método	Método de HPLC	Rendi miento (%)
5 C206		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 65 - 85 %	14
10 C207		X1	RP, MeCN+agua, gradiente del 45 - 70 %	10
15 C208		X1	RP, MeCN+agua, gradiente del 25 - 50 %	14
20 C209		X1	RP, MeCN+HCOOH, gradiente del 20 - 40 %	15
25 C210		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 50 - 100 %	12
30 C211		X1	RP, MeCN+HCOOH, gradiente del 25 - 55 %	10

	Comp . n.º	Estructura	Método	Método de HPLC	Rendi miento (%)
5	C217		X2	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 50 - 100 %	19
10	C218		X1	RP, MeCN+amoníaco, gradiente del 50 - 100 %	14
15	C219		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 40 - 90 %	27
20	C220		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 30 - 80 %	17
25	C221		X1	RP, MeCN+amoníaco, gradiente del 40 - 90 %	19
30	C222		X1	RP, MeCN+HCOOH, gradiente del 35 - 60 %	10
35	C223		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 30 - 80 %	15

Comp . n.º	Estructura	Método	Método de HPLC	Rendimiento (%)
5 C224		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 30 - 80 %	16
10 C225		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 30 - 80 %	16
15 C226		X1	RP, MeCN+HCOOH, gradiente del 30 - 55 %	10
20 C227		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 50 - 100 %	13
25 C228		X2	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 60 - 100 %	17
30 C229		X1	RP, MeCN+amoníaco, gradiente del 30 - 80 %	9

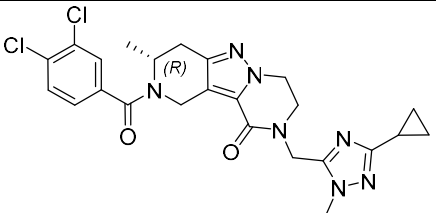
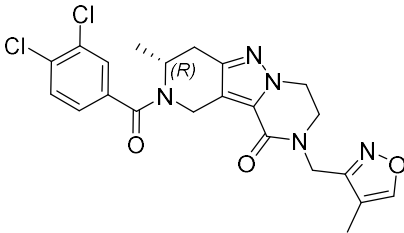
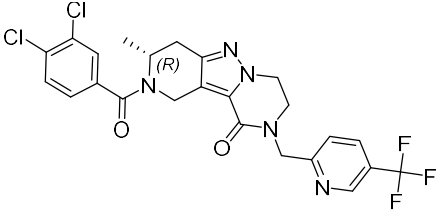
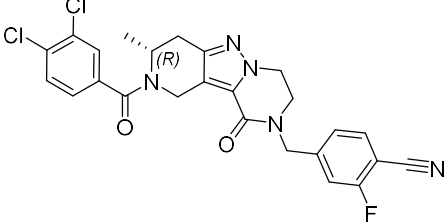
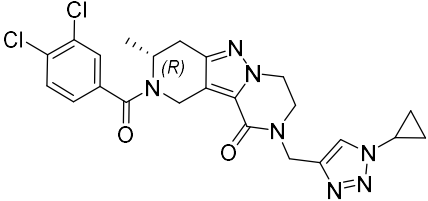
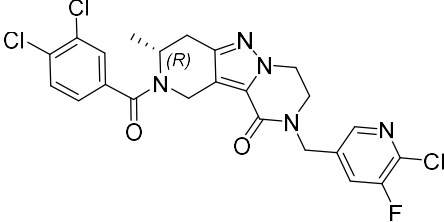
10

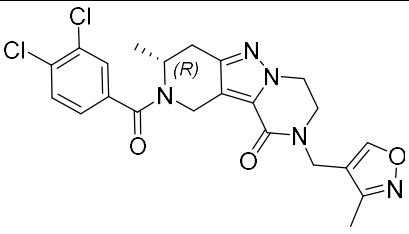
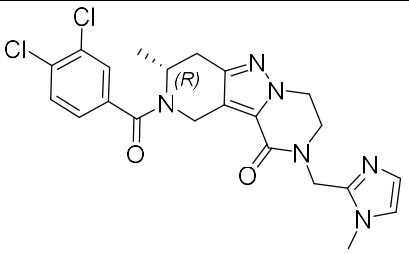
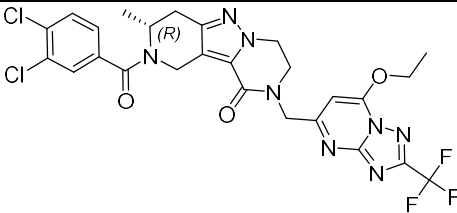
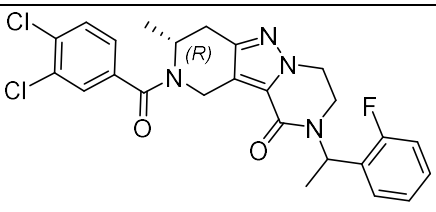
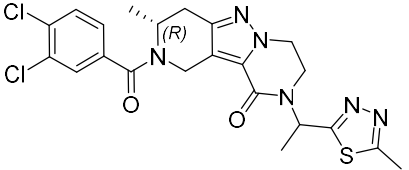
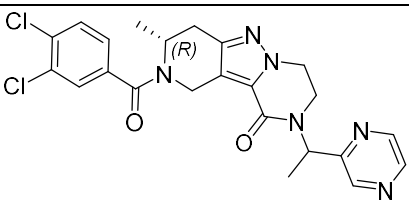
15

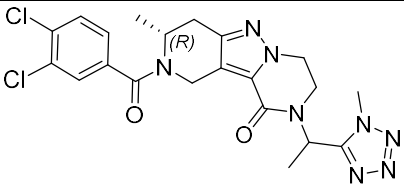
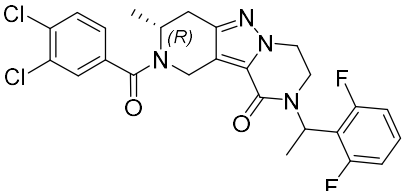
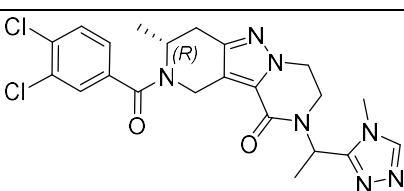
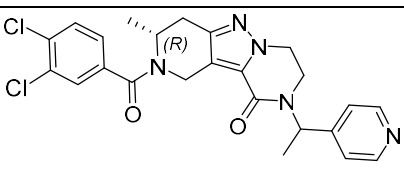
20

25

30

Comp . n.º	Estructura	Método	Método de HPLC	Rendi miento (%)
5 C235		X1	RP, MeCN+HCOOH, gradiente del 20 - 45 %	9
10 C236		X1	RP, MeCN+amoníaco, gradiente del 40 - 90 %	5
15 C237		X1	RP, MeCN+amoníaco, gradiente del 50 - 100 %	7
20 C238		X1	RP, MeCN+agua, gradiente del 35 - 65 %	7
25 C239		X1	RP, MeCN+amoníaco, gradiente del 35 - 60 %	11
30 C240		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 50 - 100 %	9
35				

Comp . n.º	Estructura	Método	Método de HPLC	Rendi miento (%)
5 C241		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 40 - 90 %	9
10 C242		X2	RP, MeCN+HCOOH, gradiente del 10 - 40 %	21
15 C243		X1	RP, MeCN+agua, gradiente del 35 - 60 %	3
20 C244		X1	RP, MeCN+HCOOH, gradiente del 55 - 75 %	19
25 C245		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 40 - 90 %	28
30 C246		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 30 - 80 %	13

	Comp . n.º	Estructura	Método	Método de HPLC	Rendimiento (%)
5	C247		X1	RP, MeCN+amoníaco, gradiente del 30 - 80 %	13
10	C248		X1	RP, MeCN+HCOOH, gradiente del 55 - 80 %	7
15	C249		X1	RP, MeCN+amoníaco, gradiente del 20 - 45 %	8
20	C250		X1	RP, MeOH+amoníaco, gradiente del 50 - 100 %	4

3.2.3 LCMS datos para compuestos C49-C250

	N.º de comp	t _R (min)	[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Método de LCMS
25	C49	3.74	449		G
	C50	4.00	451		G
30	C51	3.76	452		G
	C52	3.66	460		G
	C53	3.11	449		G
	C54	4.17	451		G
35	C55*R	3.41	535		H
	C55*S	3.41	535		H

	N.º de comp	t _R (min)	[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Método de LCMS
5	C56	3.41	471		G
	C57	2.39	501		G
	C58	4.05	513		H
	C59	3.51	470		G
10	C60	3.37	471		H
	C61*S	4.02	552		H
	C62	2.50	501		G
	C63	4.16	513		H
15	C64	3.08	476		G
	C65	2.62	471		H
	C61*R	3.58	553		H
	C66	4.14	535		H
20	C67	3.44	535		H
	C68	3.55	485		H
	C69	3.85	536		H
	C70	3.38	492		H
25	C71	3.00	452		H
	C72	2.86	440		H
	C73	2.90	457		H
	C74	2.93	436		H
30	C75	2.79	472		H
	C76	2.31	452		G
	C77	3.46	486		H
	C78	3.05	440		H
35	C79	3.00	527		H
	C80	4.14	487		G

	N.º de comp	t _R (min)	[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Método de LCMS
5	C81	4.27	486		G
	C82	3.84	494		H
	C83	1.76	470		B
	C84	1.19	537		C
10	C85*R	1.96	540	598 [M+CH ₃ COO] ⁻	E
	C85*S	1.95	540	598 [M+CH ₃ COO] ⁻	E
	C86	1.14	531		C
	C87	0.92	473	531 [M+CH ₃ COO] ⁻	C
15	C88	1.09	508	566 [M+CH ₃ COO] ⁻	C
	C89	1.12	469		C
	C90	1.19	563	621 [M+CH ₃ COO] ⁻	C
	C91	10.10	504		A
20	C92	1.09	543		C
	C93	2.15	483		I
	C94	1.05	509	507	C
	C95	10.50	512		A
25	C96	0.98	475	473	C
	C97	0.97	495	493	C
	C98	2.29	561		I
	C99	1.94	484		I
30	C100	0.88	484	482	C
	C101	0.93	477	475	C
	C102	0.97	493	491	C
	C103	1.80	485		I
35	C104	1.56	510	508	I
	C105	1.23	551		C

	N.º de comp	t _R (min)	[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Método de LCMS
5	C105*R	2.23	551	609 [M+CH ₃ COO] ⁻	D
	C105*S	2.24	551	609 [M+CH ₃ COO] ⁻	D
	C106	9.90	500		A
	C107	0.94	473	471	C
10	C108	0.92	477	475	C
	C109	0.95	473	471	C
	C110	0.94	477	475	C
	C111	0.94	450		C
15	C112	0.98	504		C
	C113	0.92	502		C
	C114	0.95	473	471	C
	C115	0.93	470		C
20	C116	0.99	493	491	C
	C117	0.98	493	491	C
	C118	1.26	551		C
	C119*R	1.47	465		J
25	C119*S	1.48	465		J
	C120	10.90	522		A
	C121	10.60	474		A
	C122	10.00	488		A
30	C123*R	2.17	551		E
	C123*S	2.19	551		E
	C124	0.97	509	507	C
	C125	1.05	527	525	C
35	C88*R	2.03	508		D
	C88*S	2.03	508		D

	N.º de comp	t _R (min)	[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Método de LCMS
5	C126	2.05	508		I
	C127	2.31	567	625 [M+CH ₃ COO] ⁻	D
	C128	1.95	502	560 [M+CH ₃ COO] ⁻	D
	C129	2.00	508	566 [M+CH ₃ COO] ⁻	D
10	C130	2.02	518	516	I
	C131	2.07	513	571 [M+CH ₃ COO] ⁻	J
	C132	1.43	504		F
	C133	1.34	509		F
15	C134	1.13	516		F
	C135	1.26	541		F
	C136	1.04	488		F
	C137	1.39	501		F
20	C138	1.33	474		F
	C139	0.99	484		F
	C140	1.34	517		F
	C141	1.23	474		F
25	C142	1.35	488		F
	C143	1.38	501		F
	C144	1.22	474		F
	C145	1.33	474		F
30	C146	1.38	475		F
	C147	1.26	473		F
	C148	1.30	475		F
	C149	1.33	488		F
35	C150	1.32	490		F
	C151	1.36	475		F

	N.º de comp	t _R (min)	[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Método de LCMS
5	C152	1.23	484		F
	C153	1.33	488		F
	C154	1.52	501		F
	C155	1.22	523		F
10	C156	1.31	474		F
	C157	1.32	487		F
	C158	1.26	514		F
	C159	1.51	538		F
15	C160	1.32	490		F
	C161	1.49	530		F
	C162	1.35	490		F
	C163	1.24	524		F
20	C164	1.57	527		F
	C165	1.25	542		F
	C166	1.45	517		F
	C167	1.19	520		F
25	C168	1.49	517		F
	C169	1.40	528		F
	C170	1.48	562		F
	C171	1.44	538		F
30	C172	1.33	528		F
	C173	1.09	487		F
	C174	1.45	553		F
	C175	1.47	512		F
35	C176	1.26	577		F
	C177	1.26	502		F

	N.º de comp	t _R (min)	[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Método de LCMS
5	C178	1.33	530		F
	C179	1.34	503		F
	C180	1.37	512		F
	C181	1.44	555		F
10	C182	1.40	510		F
	C183	1.52	517		F
	C184	1.36	515		F
	C185	1.16	484		F
15	C186	1.53	519		F
	C187	1.25	531		F
	C188	1.39	501		F
	C189	1.48	519		F
20	C190	1.45	515		F
	C191	1.44	534		F
	C192	1.49	519		F
	C193	1.24	499		F
25	C194	1.44	567		F
	C195	1.21	495		F
	C196	1.51	505		F
	C197	1.21	506		F
30	C198	1.30	501		F
	C199	1.39	522		F
	C200	1.26	475		F
	C201	1.30	501		F
35	C202	0.89	473		F
	C203	1.47	560		F

	N.º de comp	t _R (min)	[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Método de LCMS
5	C204	1.27	508		F
	C205	1.32	565		F
	C206	1.56	501		F
	C207	1.49	508		F
10	C208	1.37	488		F
	C209	1.37	474		F
	C210	1.33	488		F
	C211	1.34	495		F
15	C212	1.38	553		F
	C213	1.48	538		F
	C214	1.29	474		F
	C215	1.42	524		F
20	C216	1.46	512		F
	C217	1.52	531		F
	C218	1.43	490		F
	C219	1.23	499		F
25	C220	1.34	503		F
	C221	1.38	488		F
	C222	1.36	503		F
	C223	1.36	489		F
30	C224	1.29	489		F
	C225	1.33	489		F
	C226	1.33	501		F
	C227	1.51	513		F
35	C228	1.47	505		F
	C229	1.18	474		F

	N.º de comp	t _R (min)	[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Método de LCMS
5	C230	1.48	512		F
	C231	1.43	512		F
	C232	1.08	498		F
	C233	1.42	538		F
10	C234	1.35	504		F
	C235	1.18	514		F
	C236	1.23	474		F
	C237	1.33	538		F
15	C238	1.38	512		F
	C239	1.30	500		F
	C240	1.49	522		F
	C241	1.18	474		F
20	C242	0.95	473		F
	C243	1.37	623		F
	C244	1.51	501		F
	C245	1.18	505		F
25	C246	1.20	485		F
	C247	1.29	489		F
	C248	1.51	519		F
	C249	1.06	488		F
30	C250	0.99	484		F

3.2.4. Datos de SFC

5	N.º de comp	t _R (min)	[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Método de SFC
	C85*R	3.04	599 [M+iPrNH ₂]	538	SFC_C
	C85*S	3.4	599 [M+iPrNH ₂]	538	SFC_C
10	C105*R	4.9	610 [M+iPrNH ₂]	549	SFC_A
	C105*S	5.66	610 [M+iPrNH ₂]	549	SFC_A
	C119*R	5.19	465	465	SFC_D
15	C119*S	5.85	465	465	SFC_D
	C123*R	4.88	511		SFC_B
	C123*S	5.29	511		SFC_B
20	C88*R	7.51	508	506	SFC_E
	C88*S	8.45	508	506	SFC_E

3.2.5. Datos de ¹H-RMN

25	Comp. n.º	Descripción de RMN
	C49	1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 7.42 - 7.40 (m, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 3H), 6.91 - 6.90 (m, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.61 - 4.53 (m, 3H), 4.26 (s, 2H), 3.91 - 3.88 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.64 - 3.49 (m, 3H), 2.74 (s, 2H), 2.28 (s, 3H).
	C50	1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 7.56 - 7.48 (m, 4H), 7.27 - 7.22 (m, 2H), 6.99 - 6.80 (m, 2H), 4.80 (s, 1H), 4.61 - 4.51 (m, 3H), 4.26 (s, 2H), 3.91 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.65 - 3.56 (m, 3H), 2.74 (s, 2H).
30	C51	1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 7.65 - 7.51 (m, 2H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.30 - 7.19 (m, 2H), 6.97 - 6.86 (m, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.61 - 4.51 (m, 3H), 4.26 (s, 2H), 3.97 - 3.81 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.66 - 3.55 (m, 3H), 2.75 (s, 2H).

	Comp. n.º	Descripción de RMN
5	C52	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 8.11 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 6.91 (s, 2H), 4.80 (s, 1H), 4.61 - 4.51 (m, 3H), 4.27 (s, 2H), 3.91 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.66 - 3.55 (m, 3H), 2.75 (s, 2H).
10	C53	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 7.39 - 7.36 (m, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 4H), 6.90 (s, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.61 - 4.51 (m, 3H), 4.25 (s, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.64 - 3.57 (m, 3H), 2.73 (s, 2H), 2.28 (s, 3H).
	C54	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 7.57 - 7.49 (m, 3H), 7.43 - 7.41 (m, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 6.97 - 6.85 (m, 2H), 4.80 (s, 1H), 4.61 - 4.50 (m, 3H), 4.25 (s, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.66 - 3.55 (m, 3H), 2.74 (s, 2H).
15	C55*R	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.71 - 7.69 (m, 2H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 - 7.20 (m, 2H), 6.92 (s, 2H), 6.26 - 5.80 (m, 1H), 5.60 - 5.42 (m, 1H), 4.69 - 4.37 (m, 4H), 4.31 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.26 - 2.91 (m, 2H).
20	C55*S	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.68 - 7.66 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 - 7.17 (m, 2H), 6.95 - 6.83 (m, 2H), 6.25 - 5.77 (m, 1H), 5.59 - 5.39 (m, 1H), 4.77 - 4.38 (m, 4H), 4.28 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.21 - 2.89 (m, 2H).
25	C56	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 7.61 - 7.44 (m, 2H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 6.97 - 6.81 (m, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.61 - 4.52 (m, 3H), 4.26 (s, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.65 - 3.55 (m, 3H), 2.74 (s, 2H).
	C57	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 7.75 - 7.67 (m, 3H), 7.39 - 7.12 (m, 3H), 6.97 - 6.85 (m, 2H), 4.81 (s, 1H), 4.61 - 4.51 (m, 3H), 4.26 (s, 2H), 3.91 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.66 - 3.52 (m, 3H), 2.75 (s, 2H).
30	C58	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.15 - 7.10 (m, 2H), 6.86 - 6.82 (m, 2H), 5.43 - 5.38 (m, 1H), 4.79 - 4.12 (m, 4H), 3.76 - 3.44 (m, 7H), 3.12 - 2.60 (m, 4H), 1.25 (s, 3H).
35	C59	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.16 (dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.63 (s a, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.51 - 7.49 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.73 - 5.37 (m, 1H), 5.01 - 4.69 (m, 3H), 4.38 - 4.35 (m, 3H), 4.02 - 3.98 (m, 2H), 3.16 - 2.91 (m, 1H), 2.67 (s a, 1H), 1.25 (s, 3H).

Comp. n.º	Descripción de RMN
5 C60	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.71 - 8.69 (m, 2H), 7.52 (s, 1 H), 7.47 (s a, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 2H), 5.71 - 5.37 (m, 1H), 5.13 - 4.87 (m, 2H), 4.71 - 4.29 (m, 4H), 4.03 - 3.88 (m, 2H), 3.16 - 2.95 (m, 1H), 2.76 - 2.61 (m, 1H), 1.25 (s, 3H).
10 C61*S	1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) 7.85 - 7.72 (m, 2H), 7.56 - 7.44 (m, 1H), 7.33 - 7.15 (m, 2H), 6.96 - 6.82 (m, 2H), 6.00 - 5.85 (m, 0.6H), 5.44 - 5.29 (m, 0.4H), 4.92 (s a, 0.4H), 4.71 - 4.45 (m, 3.2H), 4.38 - 4.17 (m, 2.4H), 3.73 (s, 3H), 3.69 - 3.57 (m, 2H), 3.41 - 3.35 (m, 0.3H), 3.27 - 3.17 (m, 0.7H), 3.12 - 3.02 (m, 0.6H), 2.98 - 2.88 (m, 0.4H).
15 C62	1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.40 - 7.13 (m, 3H), 6.93 - 6.87 (m, 2H), 4.82 (s, 1H), 4.62 - 4.50 (m, 3H), 4.28 - 4.24 (m, 2H), 3.92 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.66 - 3.61 (m, 2H), 3.54 (s, 1H), 2.77 - 2.73 (m, 2H).
20 C63	1H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> 6, 60 °C) δ 7.78 - 7.73 (m, 2H), 7.46 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.98 - 6.92 (m, 2H), 5.86 - 5.43 (m, 1H), 4.68 - 4.58 (m, 2H), 4.31 - 4.27 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.71 - 3.68 (m, 2H), 3.19 - 3.16 (m, 1H), 3.04 - 2.95 (m, 1H), 2.77 - 2.62 (m, 1H), 1.83 - 1.27 (m, 3H), 0.99 - 0.79 (m, 3H).
25 C64	1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 8.17 (s, 1H), 7.91 - 7.79 (m, 2H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 6.97 - 6.85 (m, 2H), 4.81 (s, 1H), 4.61 - 4.52 (m, 3H), 4.33 - 4.19 (m, 2H), 3.91 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.66 - 3.61 (m, 2H), 3.54 (s, 1H), 2.75 (s, 2H).
30 C65	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.67 (s, 1H), 8.53 - 8.52 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.79 - 5.30 (m, 1H), 4.92 - 4.89 (m, 1H), 4.77 (s a, 1H), 4.56 - 4.20 (m, 4H), 3.93 - 3.90 (m, 2H), 3.05 (s a, 1H), 2.66 (d, J = 15.6Hz, 1H), 1.25 (s, 3H).
C61*R	1H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) 7.72-7.69 (m, 2H), 7.46 - 7.44 (m, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H), 6.91-6.89 (m, 2H), 5.99-5.56 (m, 1H), 4.95-4.91(m, 1H), 4.67-4.60 (m, 3H), 4.37-4.30 (m, 2H), 3.78-3.71 (m, 5H), 3.26-3.15 (m, 2H).

	Comp. n.º	Descripción de RMN
5	C66	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 7.75 - 7.73 (m, 2H), 7.46 - 7.05 (m, 6H), 5.46 - 5.23 (m, 1H), 4.69 - 4.51 (m, 3H), 4.31 (s, 2H), 4.16 - 4.10 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.94 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 1.23 - 1.13 (m, 3H).
10	C67	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 2H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.58 (t, J = 73.6 Hz, 1H), 5.80 - 5.63 (m, 0.4H), 5.48 - 5.30 (m, 0.6H), 4.81 - 4.67 (m, 2.6H), 4.56 - 4.29 (m, 3.4H), 3.76 - 3.71 (m, 2H), 3.14 - 2.96 (m, 1H), 2.65 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 1.25 (s, 3H).
15	C68	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 7.76 - 7.72 (m, 1H), 7.52 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 - 7.13 (m, 3H), 6.93 - 6.87 (m, 2H), 4.83 - 4.79 (m, 1H), 4.61 - 4.50 (m, 3H), 4.28 - 4.23 (m, 2H), 3.91-3.90 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.66 - 3.69 (m, 2H), 3.54 - 3.52 (m, 1H), 2.79 - 2.73 (m, 2H).
20	C69	¹ HRMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 8.43 (s, 1H), 7.75 - 7.73 (m, 2H), 7.65 (s a, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.30 (t, J = 73.2 Hz, 1H), 5.42 - 5.22 (m, 1H), 4.79 - 4.35 (m, 2H), 4.48 - 4.08 (m, 4H), 3.86 (s a, 2H), 2.97 - 2.91 (m, 1H), 1.18 - 1.12 (m, 3H).
25	C70	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 8.18 (s, 1H), 7.95 - 7.93 (m, 2H), 7.46 - 7.19 (m, 3H), 6.93 - 6.87 (m, 2H), 4.85 - 4.83 (m, 1H), 4.62 - 4.50 (m, 3H), 4.28 - 4.24 (m, 2H), 3.96 - 3.89 (m, 1H), 3.74 - 3.73 (m, 3H), 3.67 - 3.60 (m, 2H), 3.53 - 3.49 (m, 1H), 2.78 - 2.74 (m, 2H).
30	C71	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 8.51 - 8.49 (m, 1H), 7.76 - 7.75 (m, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.78 - 4.58 (m, 4H), 4.33 (s, 2H), 3.88 - 3.86 (m, 6H), 3.57 (s, 1H), 2.75 (s, 2H)
35	C72	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 8.53 - 8.49 (m, 1H), 7.79 - 7.75 (m, 1H), 7.62 - 7.58 (m, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.39 - 7.26 (m, 3H), 4.80 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 4.68 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.36 - 4.30 (m, 2H), 3.94 (s, 1H), 3.87 - 3.79 (m, 2H), 3.52 - 3.51 (m, 1H), 2.77 (s, 1H), 2.67 (s, 1H).

	Comp. n.º	Descripción de RMN
5	C73	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 8.52 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 1H), 7.38 - 7.21 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.70 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.36 - 4.34 (m, 2H), 3.92 - 3.73 (m, 3H), 3.64 (s, 1H), 2.76 (s, 2H).
10	C74	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.56 - 8.53 (m, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 1H), 7.23 - 7.09 (m, 4H), 5.21 - 4.77 (m, 4H), 4.34 - 4.31 (m, 2H), 4.22 - 3.52 (m, 4H), 2.96 - 2.69 (m, 2H), 2.31 - 2.23 (m, 3H).
15	C75	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 8.54 - 8.49 (m, 1H), 8.29 - 8.26 (m, 1H), 7.90 - 7.72 (m, 2H), 7.39 - 7.08 (m, 3H), 4.83 (s, 1.4H), 4.80 (s, 1.4H), 4.69 (s, 0.6H), 4.60 (s, 0.6H), 4.37 - 4.30 (m, 2H), 3.98 - 3.95 (m, 0.6H), 3.88 - 3.85 (m, 1.4H), 3.82 - 3.79 (m, 0.6H), 3.65 - 3.62 (m, 1.4H), 2.83 - 2.81 (m, 2H).
20	C76	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.55 - 8.53 (m, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 1 H), 7.40 - 7.28 (m, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 2H), 7.01 - 6.90 (m, 2H), 5.14 - 4.98 (m, 1H), 4.86 - 4.78 (m, 2H), 4.56 - 4.30 (m, 4H), 3.90 - 3.84 (m, 2H), 3.82 - 3.77 (m, 3H), 3.56 - 3.48 (m, 1H), 2.91 - 2.66 (m, 2H).
25	C77	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.52 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 2H), 7.46 - 7.35 (m, 2H), 7.11 (t, J = 54.4 Hz, 1H), 5.61 - 5.42 (m, 1H), 5.00 - 4.86 (m, 2H), 4.76 - 4.58 (m, 1H), 4.40 (m, 3H), 3.91 (m, 2H), 3.10 - 3.06 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 1.27 (m, 3H).
30	C78	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 8.52 (s, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 2H), 7.564 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 3H), 4.77 - 4.56 (m, 4H), 4.34 (s, 2H), 3.90 - 3.85 (m, 3H), 3.55 (s, 1H), 2.75 (s, 2H).
35	C79	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.52 - 8.47 (m, 1H), 7.82 - 7.80 (m, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 2H), 7.45 - 7.33 (m, 3H), 5.12 - 5.00 (m, 1H), 4.75 - 4.57 (m, 4H), 4.03 - 4.02 (m, 1H), 3.73 - 3.57 (m, 3H), 3.25 - 3.13 (m, 2H), 2.86 - 2.82 (m, 2H), 2.72 (s, 3H).
	C80	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.41 - 7.38 (m, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 7.16 - 7.06 (m, 2H), 5.68 - 5.42 (m, 1H), 4.82 - 4.29 (m, 6H), 3.76 - 3.73 (m, 2H), 3.08 - 2.98 (m, 1H), 2.67 - 2.63 (m, 1H), 1.29 - 1.21 (m, 3H).

Comp. n.º	Descripción de RMN
5	C81 1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.53 - 7.51 (m, 2H), 7.33 - 7.31 (m, 1H), 7.27 - 7.26 (m, 0.5H), 7.25 - 7.24 (m, 0.5H), 7.09 - 6.98 (m, 3H), 5.64 - 5.37 (m, 1H), 4.78 - 4.28 (m, 6H), 3.66 - 3.63 (m, 2H), 3.11 - 2.99 (m, 1H), 2.71 - 2.60 (m, 1H), 1.25 (s, 3H).
10	C82 1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.67 - 7.64 (m, 2H), 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.43 - 7.41 (m, 2H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 5.69 - 5.33 (m, 1H), 4.82 - 4.31 (m, 6H), 3.68 - 3.64 (m, 2H), 3.09 - 2.99 (m, 1H), 2.71 - 2.63 (m, 1H), 1.25 (s, 3H).
15	C83 1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 100°C) δ ppm 2.11 (quin, J=6.5 Hz, 2 H) 2.72 (t, J=5.9 Hz, 2 H) 3.46 - 3.51 (m, 2 H) 3.71 (s a, 2 H) 4.32 (t, J=6.8 Hz, 2 H) 4.61 (s, 2 H) 4.75 (s, 2 H) 7.26 (dd, J=7.5, 4.8 Hz, 1 H) 7.32 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 7.39 (dd, J=8.1, 2.0 Hz, 1 H) 7.64 (d, J=1.8 Hz, 1 H) 7.67 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 7.73 (td, J=7.7, 1.8 Hz, 1 H) 8.50 (d, J=4.9 Hz, 1 H)
20	C84 1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80°C) δ ppm 1.61 (d, J=7.0 Hz, 3 H) 2.77 (t, J=5.8 Hz, 2 H) 3.39 (ddd, J=13.1, 6.7, 4.6 Hz, 1 H) 3.64 - 3.86 (m, 3 H) 4.14 - 4.36 (m, 2 H) 4.73 (s a, 2 H) 5.80 - 5.91 (m, 1 H) 7.45 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1 H) 7.56 - 7.64 (m, 2 H) 7.67 - 7.75 (m, 4 H)
25	C85*R 1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 100°C) δ ppm 1.17 (d, J=6.9 Hz, 3 H) 1.54 (d, J=7.1 Hz, 3 H) 2.55 (d, J=16.0 Hz, 1 H) 2.87 - 2.97 (m, 1 H) 3.35 (ddd, J=13.2, 6.7, 4.7 Hz, 1 H) 3.69 (ddd, J=13.2, 8.2, 4.8 Hz, 1 H) 4.11 - 4.39 (m, 3 H) 4.44 - 4.81 (m, 1 H) 4.90 - 5.27 (m, 1 H) 5.78 (c, J=7.1 Hz, 1 H) 7.09 (t, J=74.2 Hz, 1 H) 7.12 - 7.19 (m, 2 H) 7.41 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.72 - 7.77 (m, 1 H) 7.77 - 7.82 (m, 1 H) 8.00 (d, J=1.9 Hz, 1 H)
30	C85*S 1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 100°C) δ ppm 1.17 (d a, J=6.9 Hz, 3 H) 1.56 (d a, J=6.6 Hz, 3 H) 2.55 (d a, J=15.9 Hz, 1 H) 2.89 - 2.95 (m, 1 H) 3.26 - 3.37 (m, 1 H) 3.64 - 3.78 (m, 1 H) 4.06 - 4.39 (m, 3 H) 4.42 - 4.80 (m, 1 H) 4.90 - 5.29 (m, 1 H) 5.73 - 5.85 (m, 1 H) 7.08 (t a, J=74.2 Hz, 1 H) 7.14 (d a, J=8.2 Hz, 2 H) 7.40 (d a, J=7.5 Hz, 2 H) 7.71 - 7.83 (m, 2 H) 7.97 - 8.02 (m, 1 H)

	Comp. n.º	Descripción de RMN
5 	C86	1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6, 150°C) δ ppm 1.18 (d a, J=6.6 Hz, 3 H) 1.54 (dd a, J=6.9, 3.4 Hz, 3 H) 2.54 - 2.61 (m, 1 H) 2.94 (dd a, J=15.5, 5.8 Hz, 1 H) 3.32 - 3.43 (m, 1 H) 3.64 - 3.73 (m, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 4.11 - 4.19 (m, 1 H) 4.20 - 4.26 (m, 1 H) 4.31 (dd a, J=17.6, 4.6 Hz, 1 H) 4.67 (s a, 1 H) 5.08 (dd a, J=17.2, 10.3 Hz, 1 H) 5.73 (d a, J=7.3 Hz, 1 H) 7.07 - 7.19 (m, 3 H) 7.38 (d a, J=8.1 Hz, 1 H) 7.61 (s, 1 H) 7.66 (d a, J=7.9 Hz, 1 H)
10 	C87	1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6, 100°C) δ ppm 1.18 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.53 (dd, J=6.9, 3.9 Hz, 3 H) 2.58 (d a, J=16.1 Hz, 1 H) 2.93 (d a, J=5.7 Hz, 1 H) 3.45 (s a, 1 H) 3.64 - 3.73 (m, 1 H) 4.12 - 4.20 (m, 1 H) 4.22 - 4.28 (m, 1 H) 4.28 - 4.34 (m, 1 H) 4.67 (s a, 1 H) 5.08 (s a, 1 H) 5.83 (c, J=7.1 Hz, 1 H) 6.22 (s a, 1 H) 7.42 (dd, J=8.1, 1.1 Hz, 1 H) 7.62 (s a, 1 H) 7.67 (d, J=1.8 Hz, 1 H) 7.69 - 7.72 (m, 1 H) 12.47 (s a, 1 H)
20 	C88	1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6, 100°C) δ ppm 1.18 (d, J=7.0 Hz, 3 H) 1.60 (dd, J=7.0, 4.2 Hz, 3 H) 2.58 (d, J=15.8 Hz, 1 H) 2.93 (d a, J=5.7 Hz, 1 H) 3.35 - 3.46 (m, 1 H) 3.75 (cd, J=8.5, 4.6 Hz, 1 H) 4.17 - 4.25 (m, 1 H) 4.26 - 4.29 (m, 1 H) 4.31 (d a, J=6.2 Hz, 1 H) 4.65 (s a, 1 H) 5.09 (s a, 1 H) 5.78 - 5.85 (m, 1 H) 7.41 (dd, J=8.3, 1.9 Hz, 1 H) 7.57 (dd, J=8.1, 4.2 Hz, 2 H) 7.67 (dd, J=1.8, 1.1 Hz, 1 H) 7.70 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 7.78 (dd, J=8.5, 2.8 Hz, 2 H)
25 	C89	1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6, 100°C) δ ppm 1.57 (d, J=7.3 Hz, 3 H) 2.76 (t, J=5.9 Hz, 2 H) 3.32 (ddd, J=13.3, 6.9, 4.7 Hz, 1 H) 3.63 - 3.81 (m, 3 H) 4.10 - 4.19 (m, 1 H) 4.22 - 4.30 (m, 1 H) 4.73 (s, 2 H) 5.82 (c, J=7.0 Hz, 1 H) 7.26 - 7.33 (m, 1 H) 7.34 - 7.40 (m, 4 H) 7.44 (dd, J=8.1, 2.0 Hz, 1 H) 7.66 - 7.73 (m, 2 H)
30 	C90	1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6, 100°C) δ ppm 1.13 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.72 (s, 6 H) 2.54 (d a, J=15.8 Hz, 1 H) 2.86 - 2.93 (m, 1 H) 3.79 - 3.85 (m, 2 H) 4.14 (d a, J=16.9 Hz, 1 H) 4.28 - 4.33 (m, 2 H) 4.50 - 4.68 (m, 1 H) 4.85 - 5.02 (m, 1 H) 7.07 (t, J=74.4 Hz, 1 H) 7.05 - 7.08 (m, 2 H) 7.36 (dd, J=8.3, 1.9 Hz, 1 H) 7.39 - 7.42 (m, 2 H) 7.61 (d, J=1.8 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=8.1 Hz, 1 H)
35		

Comp. n.º	Descripción de RMN
5 C91	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80°C) δ ppm 1.18 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 2.59 (d, J=16.0 Hz, 1 H) 2.96 (dd, J=15.9, 5.9 Hz, 1 H) 3.76 - 3.82 (m, 2 H) 4.26 - 4.36 (m, 3 H) 4.64 - 4.74 (m, 3 H) 4.96 - 5.20 (m, 1 H) 7.43 (dd, J=8.2, 1.9 Hz, 1 H) 7.47 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 7.69 (d, J=1.9 Hz, 1 H) 7.72 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 7.82 (dd, J=8.3, 2.4 Hz, 1 H) 8.42 (d, J=2.3 Hz, 1 H)
10 C92	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 100°C) δ ppm 1.20 (d, J=7.0 Hz, 3 H) 1.51 - 1.58 (m, 3 H) 2.59 (d, J=15.8 Hz, 1 H) 2.94 (d a, J=5.9 Hz, 1 H) 3.26 - 3.41 (m, 1 H) 3.63 - 3.74 (m, 1 H) 3.76 - 3.81 (m, 6 H) 4.09 - 4.21 (m, 1 H) 4.22 - 4.40 (m, 2 H) 4.49 - 4.80 (m, 1 H) 4.92 - 5.23 (m, 1 H) 5.72 - 5.83 (m, 1 H) 6.90 - 6.98 (m, 3 H) 7.40 - 7.46 (m, 1 H) 7.66 - 7.74 (m, 2 H)
15 C93	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 100°C) δ ppm 1.19 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.55 - 1.61 (m, 3 H) 2.54 - 2.64 (m, 1 H) 2.91 - 2.96 (m, 1 H) 3.26 - 3.40 (m, 1 H) 3.66 - 3.78 (m, 1 H) 4.10 - 4.22 (m, 1 H) 4.23 - 4.38 (m, 2 H) 4.53 - 4.78 (m, 1 H) 4.97 - 5.23 (m, 1 H) 5.79 - 5.88 (m, 1 H) 7.27 - 7.34 (m, 1 H) 7.34 - 7.40 (m, 4 H) 7.41 - 7.45 (m, 1 H) 7.65 - 7.74 (m, 2 H)
20 C94	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80°C) δ ppm 1.28 (d, J=6.9 Hz, 3 H) 2.71 (d, J=15.9 Hz, 1 H) 3.02 - 3.14 (m, 1 H) 3.81 - 3.95 (m, 2 H) 4.30 - 4.44 (m, 2 H) 4.51 (d a, J=17.4 Hz, 1 H) 4.72 - 4.87 (m, 2 H) 5.16 (quin, J=6.6 Hz, 1 H) 5.38 (d, J=17.3 Hz, 1 H) 6.86 (d, J=0.8 Hz, 1 H) 7.31 (ddd, J=7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1 H) 7.35 - 7.42 (m, 2 H) 7.44 - 7.51 (m, 1 H) 7.79 (td, J=7.7, 1.8 Hz, 1 H) 8.55 (ddd, J=4.8, 1.8, 0.9 Hz, 1 H) 11.99 (s a, 1 H)
25 C95	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.09 - 1.24 (m, 3 H) 2.56 - 2.66 (m, 1 H) 2.89 - 3.01 (m, 1 H) 3.79 - 3.91 (m, 2 H) 4.05 - 4.21 (m, 1 H) 4.32 - 4.57 (m, 3 H) 4.74 - 4.96 (m, 2 H) 5.24 (s a, 1 H) 7.35 - 7.51 (m, 3 H) 7.70 - 7.80 (m, 3 H)
30	

Comp. n.º	Descripción de RMN
C96	1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6, 80°C) δ ppm 1.25 (d, J=6.9 Hz, 3 H) 2.69 (d, J=15.9 Hz, 1 H) 2.99 - 3.07 (m, 1 H) 3.79 - 3.91 (m, 2 H) 4.28 - 4.42 (m, 2 H) 4.49 (d a, J=17.3 Hz, 1 H) 4.77 (d, J=3.2 Hz, 2 H) 5.16 (quin, J=6.5 Hz, 1 H) 5.38 (d, J=17.3 Hz, 1 H) 6.78 - 6.85 (m, 1 H) 7.09 - 7.16 (m, 1 H) 7.16 - 7.23 (m, 1 H) 7.28 (ddd, J=7.5, 4.9, 1.2 Hz, 1 H) 7.34 - 7.40 (m, 1 H) 7.41 - 7.49 (m, 1 H) 7.76 (td, J=7.7, 1.8 Hz, 1 H) 8.52 (ddd, J=4.8, 1.8, 0.9 Hz, 1 H) 11.79 (s a, 1 H)
C97	1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6, 80°C) δ ppm 1.24 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 2.68 (d a, J=16.0 Hz, 1 H) 3.01 - 3.10 (m, 1 H) 3.80 - 3.92 (m, 2 H) 4.28 - 4.41 (m, 2 H) 4.47 (d a, J=17.4 Hz, 1 H) 4.78 (s, 2 H) 5.14 (quin, J=6.6 Hz, 1 H) 5.34 (d, J=17.3 Hz, 1 H) 6.95 (d, J=0.8 Hz, 1 H) 7.20 - 7.32 (m, 2 H) 7.37 (d, J=7.7 Hz, 1 H) 7.77 (td, J=7.7, 1.8 Hz, 1 H) 8.53 (ddd, J=4.8, 1.8, 0.9 Hz, 1 H) 11.92 (s a, 1 H)
C98	1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6, 150°C) δ ppm 1.20 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.58 (dd, J=7.0, 3.7 Hz, 3 H) 2.60 (d, J=16.1 Hz, 1 H) 2.96 (dd, J=15.8, 5.9 Hz, 1 H) 3.40 (dddd, J=13.2, 8.4, 6.8, 4.8 Hz, 1 H) 3.72 (dddd, J=13.1, 8.1, 4.9, 3.0 Hz, 1 H) 4.14 - 4.38 (m, 3 H) 4.63 - 4.75 (m, 1 H) 5.10 (dd, J=17.2, 10.6 Hz, 1 H) 5.73 - 5.82 (m, 1 H) 7.34 (dd, J=8.1, 3.3 Hz, 2 H) 7.40 (dd, J=8.1, 2.0 Hz, 1 H) 7.53 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 2 H) 7.63 (d, J=1.8 Hz, 1 H) 7.68 (d, J=8.1 Hz, 1 H)
C99	1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6, 150°C) δ ppm 1.20 (dd, J=6.8, 2.6 Hz, 3 H) 1.62 (dd, J=7.0, 3.3 Hz, 3 H) 2.60 (d, J=15.8 Hz, 1 H) 2.97 (dd a, J=16.0, 5.8 Hz, 1 H) 3.58 - 3.70 (m, 1 H) 3.81 (dddd, J=13.1, 8.1, 4.7, 3.6 Hz, 1 H) 4.16 - 4.37 (m, 3 H) 4.62 - 4.77 (m, 1 H) 5.08 (dd, J=17.3, 6.1 Hz, 1 H) 5.83 (cd, J=7.1, 2.1 Hz, 1 H) 7.23 - 7.31 (m, 1 H) 7.35 - 7.44 (m, 2 H) 7.63 (t, J=2.0 Hz, 1 H) 7.68 (dd, J=8.1, 3.1 Hz, 1 H) 7.72 - 7.80 (m, 1 H) 8.51 - 8.59 (m, 1 H)

Comp. n.º	Descripción de RMN
5 C105*R	1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6, 150°C) δ ppm 1.21 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.64 (d, J=7.0 Hz, 3 H) 2.60 (d, J=15.8 Hz, 1 H) 2.97 (dd, J=16.1, 5.9 Hz, 1 H) 3.43 (ddd, J=13.2, 6.8, 4.8 Hz, 1 H) 3.77 (ddd, J=13.1, 8.0, 4.6 Hz, 1 H) 4.23 (dd, J=7.9, 4.8 Hz, 1 H) 4.27 - 4.37 (m, 2 H) 4.69 (t a, J=6.4 Hz, 1 H) 5.11 (d, J=17.2 Hz, 1 H) 5.86 (c, J=7.1 Hz, 1 H) 7.40 (dd, J=8.1, 2.0 Hz, 1 H) 7.57 - 7.65 (m, 3 H) 7.66 - 7.73 (m, 3 H)
10 C105*S	1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6, 150°C) δ ppm 1.21 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.64 (d, J=7.3 Hz, 3 H) 2.61 (d, J=16.3 Hz, 1 H) 2.98 (dd, J=16.0, 6.1 Hz, 1 H) 3.46 (ddd, J=13.2, 6.6, 4.8 Hz, 1 H) 3.77 (ddd, J=13.1, 8.1, 5.0 Hz, 1 H) 4.20 - 4.39 (m, 3 H) 4.71 (t a, J=6.4 Hz, 1 H) 5.09 (d a, J=17.2 Hz, 1 H) 5.86 (c, J=7.2 Hz, 1 H) 7.41 (dd, J=8.3, 1.9 Hz, 1 H) 7.59 - 7.66 (m, 3 H) 7.66 - 7.73 (m, 3 H)
15 C106	1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6, 80°C) δ ppm 1.19 (d, J=6.9 Hz, 3 H) 2.59 (d a, J=16.0 Hz, 1 H) 2.96 (dd, J=16.0, 5.9 Hz, 1 H) 3.74 (t, J=6.2 Hz, 2 H) 3.88 (s, 3 H) 4.26 - 4.35 (m, 3 H) 4.53 - 4.71 (m, 3 H) 4.95 - 5.23 (m, 1 H) 6.80 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 7.44 (dd, J=8.2, 1.3 Hz, 1 H) 7.66 - 7.71 (m, 2 H) 7.73 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 8.17 (s, 1 H)
20 C107	1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6, 80°C) δ ppm 1.23 (d, J=6.9 Hz, 3 H) 2.40 (d, J=1.9 Hz, 3 H) 2.66 (d, J=16.0 Hz, 1 H) 3.07 (s, 1 H) 3.77 - 3.93 (m, 2 H) 4.33 (td, J=6.1, 2.3 Hz, 2 H) 4.43 (d a, J=17.4 Hz, 1 H) 4.75 (s, 2 H) 5.15 (quin, J=6.6 Hz, 1 H) 5.35 (d, J=17.3 Hz, 1 H) 6.84 (s, 1 H) 6.97 (dd, J=10.2, 8.8 Hz, 1 H) 7.20 - 7.29 (m, 2 H) 7.35 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.74 (td, J=7.7, 1.8 Hz, 1 H) 8.47 - 8.54 (m, 1 H) 11.42 (s a, 1 H)
25 C108	1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6, 80°C) δ ppm 1.15 - 1.29 (m, 3 H) 2.65 (d a, J=15.9 Hz, 1 H) 3.06 (d a, J=1.8 Hz, 1 H) 3.77 - 3.95 (m, 2 H) 4.24 - 4.38 (m, 2 H) 4.43 (d a, J=17.9 Hz, 1 H) 4.75 (s, 2 H) 4.95 - 5.10 (m, 1 H) 5.27 (d a, J=17.3 Hz, 1 H) 6.70 - 7.06 (m, 3 H) 7.21 - 7.30 (m, 1 H) 7.31 - 7.41 (m, 1 H) 7.68 - 7.80 (m, 1 H) 8.46 - 8.58 (m, 1 H) 12.19 (s a, 1 H)
30 C108	

1015202530

Comp. n.º	Descripción de RMN
5 C114	1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6, 80°C) δ ppm 1.22 (d, J=6.9 Hz, 3 H) 2.64 (d a, J=16.2 Hz, 1 H) 2.96 - 3.17 (m, 4 H) 3.77 - 3.99 (m, 2 H) 4.25 - 4.54 (m, 3 H) 4.66 - 4.89 (m, 2 H) 5.00 - 5.19 (m, 1 H) 5.23 - 5.42 (m, 1 H) 6.71 - 7.00 (m, 3 H) 7.21 - 7.31 (m, 1 H) 7.31 - 7.48 (m, 1 H) 7.67 - 7.90 (m, 1 H) 8.46 - 8.63 (m, 1 H) 11.76 (s a, 1 H)
10 C115	1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6, 80°C) δ ppm 1.16 (d, J=6.9 Hz, 3 H) 2.57 (d a, J=16.2 Hz, 1 H) 2.94 (dd, J=16.0, 6.1 Hz, 1 H) 3.84 (dd, J=7.0, 5.3 Hz, 2 H) 4.07 - 5.60 (m, 7 H) 7.27 (dd, J=7.5, 4.8 Hz, 1 H) 7.35 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 7.63 (d, J=7.9 Hz, 2 H) 7.75 (td, J=7.7, 1.9 Hz, 1 H) 7.80 (d, J=8.0 Hz, 2 H) 8.48 - 8.55 (m, 1 H)
15 C116	1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6, 80°C) δ ppm 1.23 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 2.67 (d, J=15.9 Hz, 1 H) 2.98 - 3.06 (m, 1 H) 3.80 - 3.89 (m, 2 H) 4.28 - 4.39 (m, 2 H) 4.47 (d a, J=17.3 Hz, 1 H) 4.75 (d, J=2.4 Hz, 2 H) 5.14 (quin, J=6.6 Hz, 1 H) 5.34 (d, J=17.3 Hz, 1 H) 6.81 (d, J=0.9 Hz, 1 H) 7.09 (dd, J=9.6, 2.1 Hz, 1 H) 7.17 (ddd, J=9.5, 2.1, 0.8 Hz, 1 H) 7.26 (ddd, J=7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1 H) 7.32 - 7.39 (m, 1 H) 7.75 (td, J=7.7, 1.8 Hz, 1 H) 8.51 (ddd, J=4.8, 1.8, 0.9 Hz, 1 H) 11.67 - 12.09 (m, 1 H)
20 C117	1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6, 80°C) δ ppm 1.22 (d, J=6.9 Hz, 3 H) 2.65 (d, J=15.9 Hz, 1 H) 2.96 - 3.05 (m, 1 H) 3.76 - 3.93 (m, 2 H) 4.26 - 4.39 (m, 2 H) 4.43 (d a, J=17.4 Hz, 1 H) 4.66 - 4.84 (m, 2 H) 4.92 - 5.11 (m, 1 H) 5.26 (d a, J=17.3 Hz, 1 H) 6.79 (d, J=3.0 Hz, 1 H) 6.97 - 7.05 (m, 1 H) 7.06 - 7.11 (m, 1 H) 7.26 (ddd, J=7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1 H) 7.35 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.74 (td, J=7.7, 1.8 Hz, 1 H) 8.50 (ddd, J=4.8, 1.8, 0.9 Hz, 1 H) 12.27 (s a, 1 H)
25 C118	1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6, 100°C) δ ppm 1.16 (d, J=7.0 Hz, 3 H) 1.60 (dd, J=7.2, 4.5 Hz, 3 H) 2.56 (d, J=15.6 Hz, 1 H) 2.91 (m, J=5.9 Hz, 1 H) 3.38 (tdd, J=13.4, 13.4, 6.9, 4.8 Hz, 1 H) 3.70 - 3.78 (m, 1 H) 4.12 - 4.22 (m, 1 H) 4.23 - 4.28 (m, 1 H) 4.28 - 4.33 (m, 1 H) 4.63 (s a, 1 H) 5.06 (s a, 1 H) 5.80 - 5.87 (m, 1 H) 7.37 - 7.42 (m, 1 H) 7.56 - 7.70 (m, 6 H)

Comp. n.º	Descripción de RMN
5	C119*R 1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6, 100°C) δ ppm 1.17 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.55 (d, J=7.1 Hz, 3 H) 2.50 - 2.65 (m, 1 H) 2.95 (dd, J=15.9, 6.0 Hz, 2 H) 3.40 - 3.52 (m, 1 H) 3.70 (ddd, J=13.1, 8.1, 4.9 Hz, 1 H) 4.15 - 4.36 (m, 3 H) 4.60 (s, 1 H) 4.92 - 5.17 (m, 1 H) 5.89 (c, J=7.1 Hz, 1 H) 7.73 - 7.78 (m, 2 H) 7.78 - 7.82 (m, 1 H) 8.00 (d, J=1.9 Hz, 1 H)
10	C119*S 1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6, 100°C) δ ppm 1.16 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.56 (d, J=7.1 Hz, 3 H) 2.55 (d, J=16.1 Hz, 1 H) 2.85 - 3.03 (m, 2 H) 3.38 - 3.50 (m, 1 H) 3.68 - 3.81 (m, 1 H) 4.13 - 4.37 (m, 3 H) 4.60 (s, 1 H) 5.07 (d a, J=11.1 Hz, 1 H) 5.89 (c, J=7.1 Hz, 1 H) 7.73 - 7.77 (m, 2 H) 7.77 - 7.80 (m, 1 H) 7.98 - 8.02 (m, 1 H)
15	C120 1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6, 80°C) δ ppm 1.19 (d, J=6.9 Hz, 3 H) 2.58 (d, J=16.1 Hz, 1 H) 2.92 - 2.99 (m, 1 H) 3.59 - 3.66 (m, 2 H) 3.81 (s, 3 H) 4.15 - 4.27 (m, 2 H) 4.34 (d a, J=17.3 Hz, 1 H) 4.51 - 4.79 (m, 1 H) 4.88 - 4.97 (m, 2 H) 5.02 - 5.25 (m, 1 H) 6.53 (d, J=2.9 Hz, 1 H) 7.03 (d, J=7.1 Hz, 1 H) 7.16 (t, J=7.7 Hz, 1 H) 7.29 (d, J=3.0 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 7.45 (dd, J=8.2, 1.6 Hz, 1 H) 7.71 (d, J=4.6 Hz, 2 H)
20	C121 1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 1.11 - 1.27 (m, 3 H) 2.54 - 2.61 (m, 1 H) 2.93 - 3.05 (m, 1 H) 4.09 - 4.27 (m, 1 H) 4.41 - 4.57 (m, 4 H) 5.21 - 5.31 (m, 1 H) 5.41 - 5.50 (m, 1 H) 7.47 (dd, J=8.3, 1.9 Hz, 1 H) 7.75 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 7.78 (d, J=1.8 Hz, 1 H) 7.82 - 7.90 (m, 1 H) 7.93 - 8.01 (m, 1 H) 8.49 (s a, 1 H)
25	C122 1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 1.09 - 1.26 (m, 3 H) 2.56 - 2.63 (m, 1 H) 2.87 - 3.01 (m, 1 H) 3.88 (s a, 2 H) 4.06 - 4.23 (m, 1 H) 4.37 (s a, 2 H) 4.43 - 4.56 (m, 1 H) 4.61 - 4.84 (m, 2 H) 5.15 - 5.51 (m, 1 H) 7.09 (d a, J=6.5 Hz, 1 H) 7.29 - 7.41 (m, 1 H) 7.45 (dd, J=8.1, 1.0 Hz, 1 H) 7.71 - 7.79 (m, 2 H) 7.91 - 8.05 (m, 1 H)
30	C124 1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6, 80°C) δ ppm 1.23 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 2.67 (d, J=15.9 Hz, 1 H) 2.98 - 3.05 (m, 1 H) 3.78 - 3.90 (m, 2 H) 4.27 - 4.39 (m, 2 H) 4.44 (d a, J=17.4 Hz, 1 H) 4.69 - 4.83 (m, 2 H) 5.09 (quin, J=6.6 Hz, 1 H) 5.32 (d, J=17.3 Hz, 1 H) 6.95 (s a, 1 H) 7.07 - 7.18 (m, 1 H) 7.22 - 7.56 (m, 3 H) 7.58 - 7.66 (m, 1 H) 7.74 (td, J=7.7, 1.8 Hz, 1 H) 8.51 (ddd, J=4.8, 1.8, 0.9 Hz, 1 H) 11.86 (s a, 1 H)
35	

Comp. n.º	Descripción de RMN
5 C125	1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80°C) δ ppm 1.23 (d, J=6.9 Hz, 3 H) 2.67 (d, J=15.9 Hz, 1 H) 2.97 - 3.05 (m, 1 H) 3.78 - 3.91 (m, 2 H) 4.27 - 4.39 (m, 2 H) 4.45 (d a, J=17.4 Hz, 1 H) 4.68 - 4.82 (m, 2 H) 4.99 - 5.15 (m, 1 H) 5.30 (d, J=17.3 Hz, 1 H) 6.79 - 6.89 (m, 1 H) 7.16 - 7.30 (m, 2 H) 7.35 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.69 - 7.82 (m, 2 H) 8.51 (ddd, J=4.9, 1.8, 0.9 Hz, 1 H) 12.07 (s a, 1 H)
10 C88*R	1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 100°C) δ ppm 1.18 (d, J=7.0 Hz, 3 H) 1.60 (d, J=7.3 Hz, 3 H) 2.58 (d, J=15.8 Hz, 1 H) 2.92 - 2.97 (m, 1 H) 3.38 - 3.46 (m, 1 H) 3.75 (ddd, J=13.2, 8.1, 4.8 Hz, 1 H) 4.20 - 4.34 (m, 3 H) 4.66 (s a, 1 H) 5.04 (s a, 1 H) 5.82 (c, J=7.0 Hz, 1 H) 7.41 (dd, J=8.1, 2.0 Hz, 1 H) 7.58 (d, J=8.1 Hz, 2 H) 7.67 (d, J=1.8 Hz, 1 H) 7.70 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 7.76 - 7.81 (m, 2 H)
15 C126	1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + CCl ₄) δ ppm 1.14 - 1.29 (m, 3 H) 1.54 - 1.69 (m, 3 H) 2.52 - 2.61 (m, 1 H) 2.88 - 2.97 (m, 1 H) 3.27 - 3.37 (m, 1 H) 3.66 - 3.78 (m, 1 H) 4.10 - 4.33 (m, 3 H) 4.44 - 4.67 (m, 1 H) 5.26 - 5.51 (m, 1 H) 5.81 - 5.96 (m, 1 H) 7.37 (s a, 1 H) 7.51 - 7.71 (m, 5 H) 7.75 - 7.82 (m, 1 H)
20 C131	1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + CCl ₄) δ ppm 1.17 - 1.27 (m, 3 H) 1.49 - 1.62 (m, 3 H) 2.53 - 2.61 (m, 1 H) 2.95 (d a, J=17.0 Hz, 1 H) 3.58 - 3.74 (m, 2 H) 3.77 (d a, J=5.0 Hz, 3 H) 4.05 - 4.30 (m, 3 H) 4.38 - 4.67 (m, 1 H) 5.25 - 5.50 (m, 1 H) 5.76 - 5.93 (m, 1 H) 6.77 - 6.95 (m, 3 H) 7.20 - 7.28 (m, 1 H) 7.38 (d a, J=6.6 Hz, 1 H) 7.55 - 7.66 (m, 2 H)
25 C140	1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + CCl ₄) δ ppm 1.23 (d a, J=7.0 Hz, 3 H) 2.53 - 2.61 (m, 1 H) 2.95 (dd a, J=16.2, 5.6 Hz, 1 H) 3.64 - 3.73 (m, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 4.06 - 4.22 (m, 1 H) 4.23 - 4.30 (m, 2 H) 4.37 - 4.68 (m, 3 H) 5.12 - 5.51 (m, 1 H) 6.97 - 7.15 (m, 3 H) 7.38 (d a, J=7.4 Hz, 1 H) 7.55 - 7.65 (m, 2 H)
30 C157	1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + CCl ₄) δ ppm 1.17 - 1.28 (m, 3 H) 2.23 (s, 3 H) 2.53 - 2.61 (m, 1 H) 2.94 (dd a, J=16.2, 5.4 Hz, 1 H) 3.64 - 3.76 (m, 5 H) 4.26 (s a, 3 H) 4.33 - 4.57 (m, 3 H) 5.18 - 5.46 (m, 1 H) 5.90 (s a, 1 H) 7.37 (d a, J=8.3 Hz, 1 H) 7.59 (s, 1 H) 7.63 (d, J=8.3 Hz, 1 H)
35	

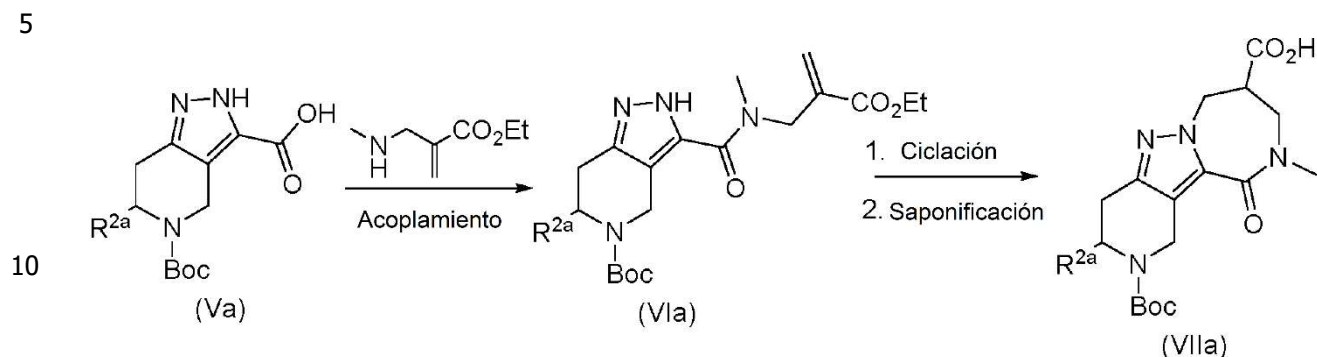
Comp. n.º	Descripción de RMN
5 C160	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 121°C) δ ppm 7.69 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=1.9 Hz, 1 H), 7.57 (s a, 1 H), 7.40 (dd, J=8.2, 2.0 Hz, 1 H), 5.08 (d a, J=17.2 Hz, 1 H), 4.75 - 4.86 (m, 2 H), 4.59 - 4.72 (m, 1 H), 4.26 - 4.34 (m, 3 H), 3.74 - 3.80 (m, 2 H), 2.96 (dd, J=15.9, 5.9 Hz, 1 H), 2.55 - 2.63 (m, 4 H), 1.18 (d, J=6.9 Hz, 3 H)
10 C166	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ +CCl ₄) δ ppm 1.13 - 1.24 (m, 3 H) 2.50 - 2.57 (m, 1 H) 2.92 (dd a, J=15.4, 5.8 Hz, 1 H) 3.55 - 3.67 (m, 2 H) 3.85 (s a, 3 H) 4.04 - 4.25 (m, 3 H) 4.44 - 4.77 (m, 3 H) 5.23 - 5.46 (m, 1 H) 6.70 (t a, J=8.5 Hz, 1 H) 6.79 (d a, J=8.7 Hz, 1 H) 7.27 (c, J=7.5 Hz, 1 H) 7.36 (d a, J=7.5 Hz, 1 H) 7.57 (s a, 1 H) 7.61 (d a, J=8.3 Hz, 1 H)
15 C175	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.04 - 1.24 (m, 3 H) 2.55 - 2.61 (m, 1 H) 2.89 - 2.97 (m, 1 H) 3.73 - 3.87 (m, 2 H) 4.13 - 4.21 (m, 1 H) 4.35 (s a, 2 H) 4.43 - 4.52 (m, 1 H) 4.78 (s a, 2 H) 5.32 - 5.46 (m, 1 H) 7.44 (d a, J=8.1 Hz, 1 H) 7.50 - 7.75 (m, 4 H) 7.84 - 7.91 (m, 1 H)
20 C204	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ +CCl ₄) δ ppm 1.22 (s a, 3 H) 2.52 (s a, 3 H) 2.54 - 2.62 (m, 1 H) 2.91 - 2.98 (m, 1 H) 3.72 (s a, 2 H) 4.30 (s a, 3 H) 4.71 (s a, 3 H) 5.26 - 5.49 (m, 1 H) 7.26 - 7.43 (m, 3 H) 7.56 - 7.66 (m, 3 H)
25 C221	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 1.28 (s a, 3 H) 1.65 (s a, 3 H) 2.32 (s a, 3 H) 2.65 - 2.75 (m, 1 H) 2.98 - 3.19 (m, 1 H) 3.58 - 3.70 (m, 1 H) 3.71 - 3.81 (m, 1 H) 4.33 (s a, 3 H) 4.44 - 4.64 (m, 1 H) 5.34 - 5.56 (m, 1 H) 5.95 - 6.08 (m, 1 H) 6.70 (d a, J=4.6 Hz, 1 H) 7.28 - 7.31 (m, 1 H) 7.48 - 7.59 (m, 2 H)

30

35

Se prepararon los compuestos de Fórmula (Ia) mediante los siguientes métodos:

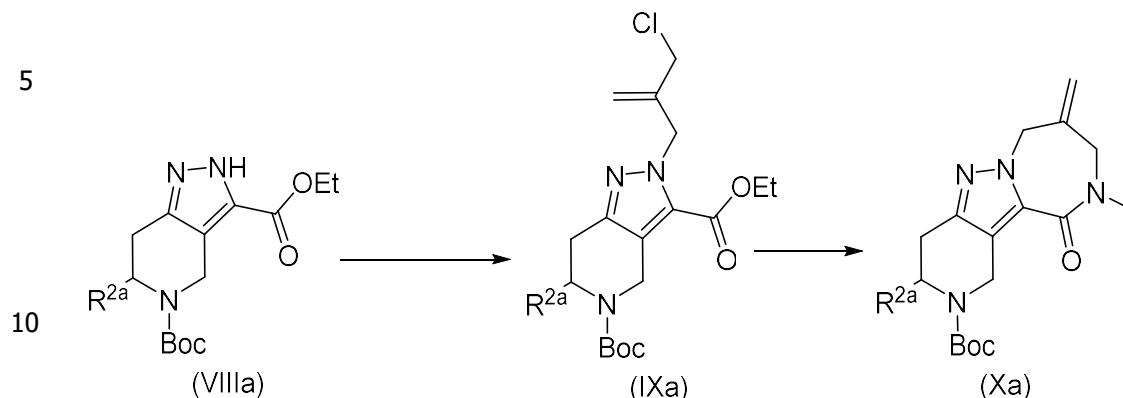
ESQUEMA 1



De acuerdo con el ESQUEMA 1, se acopla un compuesto disponible comercialmente u obtenible por vía de síntesis de fórmula (Va), donde R^{2a} es H o alquilo C_{1-6} , con 2-(metilaminometil) prop-2-enoato de etilo disponible comercialmente u obtenible por vía de síntesis, en condiciones de acoplamiento de amida, para proporcionar un compuesto de fórmula (VIa). Por ejemplo, se hace reaccionar un compuesto ácido de fórmula (Va) con 2-(metilaminometil) prop-2-enoato de etilo, en presencia de un agente de deshidratación, tal como hidroxibenzotriazol (HOBt)/1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)*carbodiimida (EDAC), 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidino-fosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (HATU), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT), anhídrido propilfosfónico (T₃P), una base seleccionada de manera adecuada, tal como N,N-diisopropil-etilamina (DIPEA), trietilamina (TEA), y similares, en un disolvente, tal como tolueno, acetonitrilo (ACN), acetato de etilo (EtOAc), dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), diclorometano (DCM) o una mezcla de los mismos, para obtener un compuesto de fórmula (VIa).

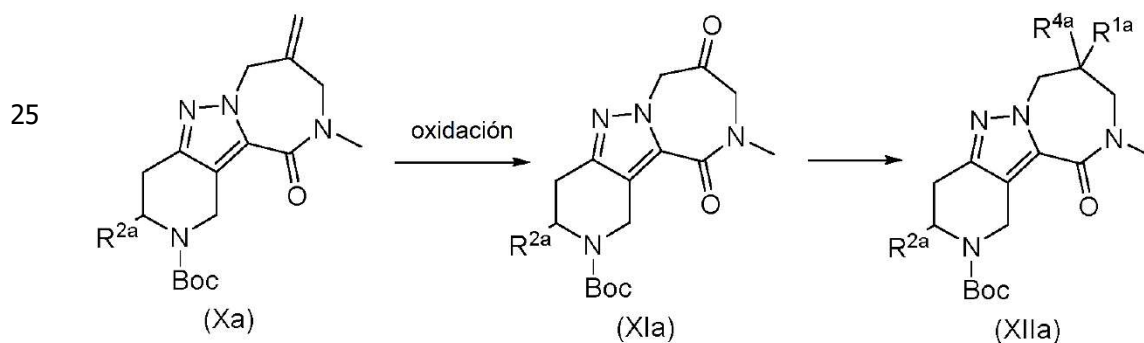
Se cicla un compuesto de fórmula (VIa), donde R^{2a} es H o alquilo C_{1-6} , empleando una base, tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), en un disolvente, tal como ACN, a una temperatura de aproximadamente 40-60 °C durante un periodo de 1-3 h. La posterior saponificación, empleando una base, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, o similares; en un disolvente polar, tal como agua, metanol (MeOH) o una mezcla de los mismos; proporciona un compuesto de fórmula (VIIa), donde R^{2a} es H o alquilo C_{1-6} .

ESQUEMA 2



De acuerdo con el ESQUEMA 2, se alquila un compuesto disponible comercialmente u obtenible de manera sintética de fórmula (IXa), donde R^{2a} es H o alquilo C₁₋₆, con 3-cloro-2-(clorometil)prop-1-eno, en un disolvente adecuado, tal como DMF, y similares, en presencia de una base, tal como K₂CO₃, y similares, a temperaturas en el intervalo de 25 °C a 75 °C, durante un periodo de 10-24 h, para proporcionar un compuesto de fórmula (IXa). Se hace reaccionar un compuesto de fórmula (IXa), donde R^{2a} es H o alquilo C₁₋₆, con metanamina, en un disolvente, tal como etanol (EtOH), a una temperatura de aproximadamente 80 °C durante un periodo de 16 h, obteniéndose un compuesto de fórmula (Xa) donde R^{2a} es H o alquilo C₁₋₆.

ESQUEMA 3

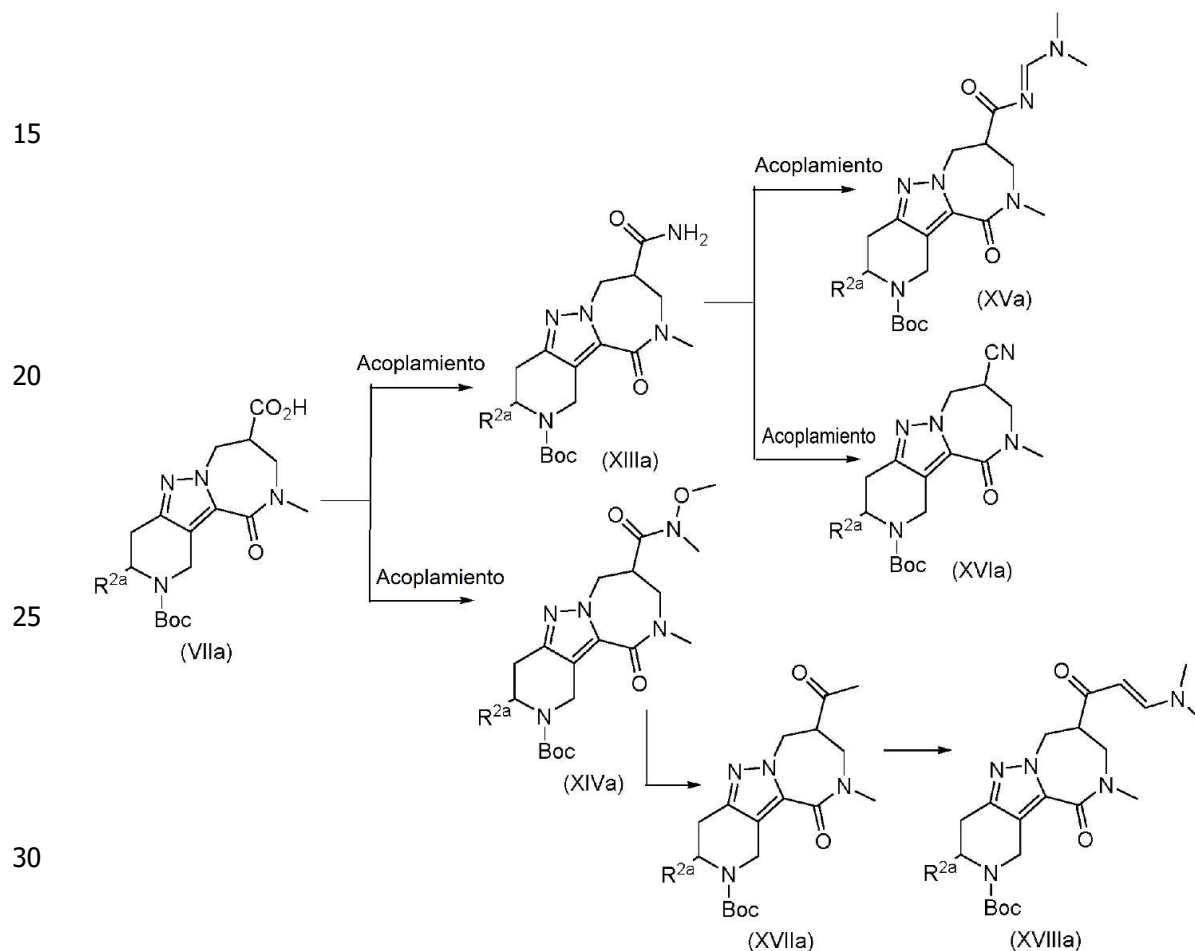


De acuerdo con el ESQUEMA 3, se oxida un compuesto de fórmula (Xa) donde R^{2a} es H o alquilo C₁₋₆, empleando condiciones de oxidación conocidas por los expertos en la materia, por ejemplo, OsO₄ y NaIO₄, en un disolvente adecuado, tal como THF, y similares, a temperaturas que varían de 0 °C a 15 °C, durante un periodo de 10-20 h, proporcionándose un compuesto de fórmula (XIa). Se hace reaccionar un compuesto de fórmula (XIa) con un reactivo de Grignard, tal como bromuro de fenilmagnesio, en un

disolvente adecuado, tal como THF y similares, obteniéndose un compuesto de fórmula (XIIa), donde R^{2a} es H o alquilo C_{1-6} , R^{1a} es OH y R^{4a} es fenilo.

- 5 Se flutura un compuesto de fórmula (XIIa), donde R^{2a} es H o alquilo C_{1-6} , R^{1a} es OH, y R^{4a} es fenilo, con un agente de fluoración, tal como trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST), tetrafluoroborato de (dietilamino)difluorosulfonio (XtalFluor®), trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (Deoxo-Fluor®), y similares, en un disolvente adecuado, tal como DCM y similares, a temperaturas en el intervalo de -78 °C a 50 °C, durante un periodo de 2-16 h, para proporcionar un compuesto de fórmula (XIIa), donde
- 10 R^{2a} es H o alquilo C_{1-6} , R^{1a} es F y R^{4a} es fenilo.

ESQUEMA 4



De acuerdo con el ESQUEMA 4, un compuesto de fórmula (VIIa) se convierte en su amida correspondiente que emplea condiciones de formación de enlace de amida conocidas por los expertos

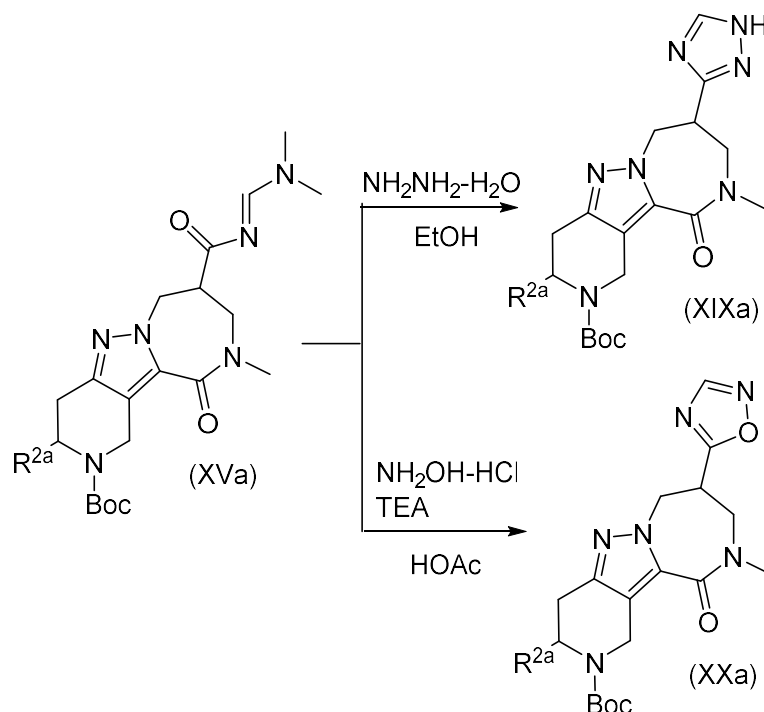
35 en la materia o como se han descrito anteriormente. Por ejemplo, la reacción de un compuesto de fórmula (VIIa) con cloruro de amonio; PyBOP; un agente de activación, tal como HOBt; en presencia de

una base, tal como DIPEA, y similares; en un disolvente adecuado, proporciona un compuesto de fórmula (XIIIa). De un modo similar, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (VIIa) con N-metoximetanamina; en presencia de T₃P; y en presencia de una base de amina terciaria, tal como trietilamina, y similares; en un disolvente orgánico aprótico, tal como THF, y similares; para producir un compuesto de fórmula (XVIa), donde R^{2a} es H o alquilo C₁₋₆.

El tratamiento de un compuesto de fórmula (XIIIa) con dimetilformamida (DMF)- dimetilacetamida (DMA) produce el compuesto sustituido con dimetilaminometilencarbamoilo de fórmula (XVa). El tratamiento de un compuesto de fórmula (XIIIa) con anhídrido trifluoroacético (TFAA), en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina (TEA), en un disolvente polar aprótico, tal como diclorometano, produce el nitrilo de fórmula (XVIa).

El compuesto de fórmula (XVIa) se convierte en una cetona de fórmula (XVIIa) mediante la acción de un haluro organometálico, tal como bromuro de metilmagnesio, en un disolvente polar aprótico, tal como THF. El tratamiento posterior con un compuesto de fórmula (XVIIa) con DMF-DMA a una temperatura de aproximadamente 70 °C proporciona un compuesto de fórmula (XVIIIa).

ESQUEMA 5

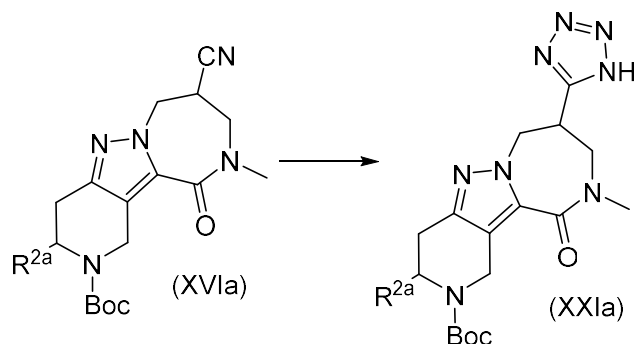


El compuesto sustituido con triazolilo de fórmula (XIXa) se prepara a través de la reacción de un

compuesto de fórmula (XVa) con hidrato de hidrazina en un disolvente alcohólico.

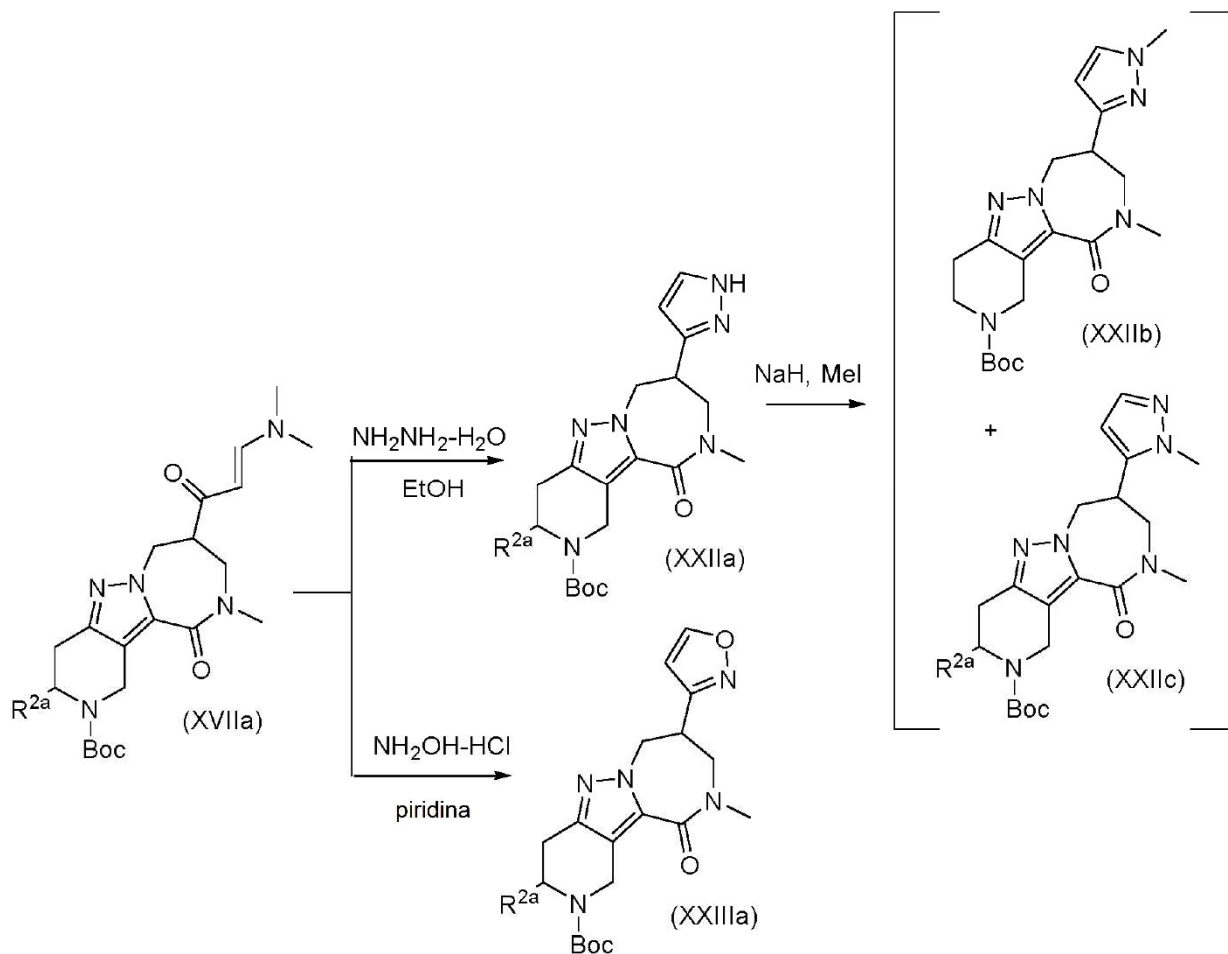
Como alternativa, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (XVa) con clorhidrato de hidroxilamina, en presencia de una base, tal como trietilamina, en presencia de ácido acético, para producir un compuesto sustituido con oxadiazolilo de fórmula (XXa).

ESQUEMA 6



El compuesto de fórmula (XVIa) se hace reaccionar con azida de sodio, en presencia de ACN, en un disolvente polar aprótico, tal como DMF, para producir un compuesto de fórmula (XXIa) en donde R^{4a} es tetrazolilo.

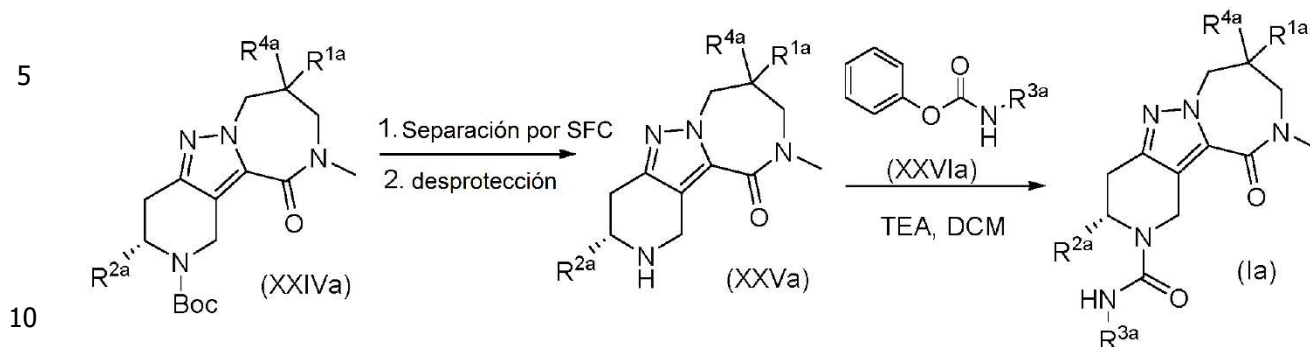
ESQUEMA 7



Se cicla un compuesto de fórmula (XVIIa) en presencia de hidrato de hidrazina, para producir un compuesto de fórmula (XXIIa). Se alquila un compuesto de fórmula (XXIIa) con un agente alquilante, tal como un haluro de alquilo C₁₋₆, y similares, una base, tal como NaH, y similares, en un disolvente adecuado tal como THF, DMF, y similares, para proporcionar un compuesto de fórmula (XXIIb y XXIIc).

Como alternativa, un compuesto de fórmula (XVIIa) con clorhidrato de hidroxilamina, en presencia de una base, tal como trietilamina, en presencia de ácido acético, para producir un compuesto de fórmula (XXIIIa).

ESQUEMA 8



De acuerdo con el ESQUEMA 8, la separación en los estereoisómeros de fórmula (XXIVa) (que abarca compuestos de las fórmulas (XIIa), (XIXa), (XXa), (XXIa), (XXIIa), (XXIIb), (XXIIc) y (XXIIIa), se logra mediante cromatografía de líquidos supercríticos. La escisión del grupo protector BOC

15 en un compuesto de fórmula (XXIVa) (que abarca compuestos de las fórmulas (XIIa), (XIXa), (XXa), (XXIa), (XXIIa), (XXIIb), (XXIIc) y (XXIIIa), en donde R^{1a} , R^{2a} y R^{4a} son como se han definido anteriormente; se logra de acuerdo con procedimientos conocidos por los expertos en la materia y empleando metodologías establecidas, tales como las descritas en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3.^a ed., John Wiley & Sons, 1999. Por ejemplo, en condiciones ácidas, tales como TFA/ CH_2Cl_2 , HCl/dioxano, y similares, proporciona un compuesto de fórmula (XXVa).

La reacción posterior con un compuesto de fórmula disponible comercialmente o sintéticamente accesible (XXVIa), en donde R^{1a} , R^{2a} y R^{4a} son como se han definido anteriormente; una base adecuada, tal como TEA y similares; en un disolvente adecuado, tal como DCM y similares; proporciona un compuesto de Fórmula (II).

Los compuestos de Fórmula (Ia) pueden convertirse en sus sales correspondientes usando métodos conocidos por un experto habitual en la materia. Por ejemplo, se trata una amina de Fórmula (Ia) con ácido trifluoroacético, HCl o ácido cítrico en un disolvente, tal como Et_2O , CH_2Cl_2 , THF, MeOH, cloroformo o isopropanol, obteniéndose la forma salina correspondiente. Como alternativa, se obtienen sales de ácido trifluoroacético o ácido fórmico como resultado de las condiciones de purificación por HPLC de fase inversa. Las formas cristalinas de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (Ia) pueden obtenerse en forma cristalina mediante recristalización en disolventes polares (incluyendo mezclas de disolventes polares y mezclas acuosas de disolventes polares) o de disolventes no polares (incluyendo mezclas de disolventes no polares).

Cuando los compuestos de acuerdo con la presente divulgación tienen al menos un centro quiral, pueden existir por consiguiente como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales,

pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Se debe sobreentender que todos estos isómeros y mezclas de estos están incluidos dentro del alcance de la presente divulgación.

- 5 Los compuestos de fórmulas representadas en los ESQUEMAS anteriores representados como "mezcla estereomérica" (significa una mezcla de dos o más estereoisómeros e incluye enantiómeros, diastereómeros y combinaciones de los mismos) se separan por resolución por SFC.

Procedimientos Generales

- 10 Los siguientes ejemplos específicos se proporcionan para ilustrar adicionalmente la presente divulgación y diversas realizaciones preferidas. Para obtener los compuestos descritos en los ejemplos siguientes y los datos analíticos correspondientes, se siguieron los siguientes protocolos experimentales y analíticos a menos que se indique de otro modo.

- 15 A menos que se indique de otro modo, las mezclas de reacción se agitaron magnéticamente a temperatura ambiente (ta) bajo una atmósfera de nitrógeno. Cuando se "secaron" las disoluciones, en general se secaron sobre un agente secante tal como Na_2SO_4 o MgSO_4 . Cuando se "concentraron" las mezclas, disoluciones y extractos, se concentraron normalmente en un evaporador rotatorio a presión reducida.

- 20 Se llevó a cabo una cromatografía en gel de sílice en fase normal (FCC) sobre gel de sílice (SiO_2) usando cartuchos envasados previamente.

Se llevó a cabo una cromatografía líquida preparativa de fase inversa de alta resolución (RP HPLC) en:

- 25 MÉTODO A. Una HPLC semi-prep Gilson GX-281 con una columna Phenomenex Synergi C18 (10 μm , 150 x 25 mm), o Boston Green ODS C18 (5 μm , 150 x 30 mm), y fase móvil de ACN al 5-99 % en agua (con FA al 0.225 %) durante 10 min y después mantenimiento en ACN al 100 % durante 2 min, con un caudal de 25 ml/min, o

- 30 MÉTODO B. Una HPLC semi-prep Gilson GX-281 con una columna Phenomenex Synergi C18 (10 μm , 150 x 25 mm), o Boston Green ODS C18 (5 μm , 150 x 30 mm), y fase móvil de ACN al 5-99 % en agua (TFA al 0.1 %) durante 10 min y después mantenimiento en ACN al 100 % durante 2 min, con un caudal de 25 ml/min, o

- 35 MÉTODO C. Una HPLC semi-prep Gilson GX-281 con una columna Phenomenex Synergi C18 (10 μm , 150 x 25 mm), o Boston Green ODS C18 (5 μm , 150 x 30 mm), y fase móvil de ACN al 5-99 % en agua (HCl al 0.05 %) durante 10 min y después mantenimiento en ACN al 100 % durante 2 min, con un caudal de 25 ml/min, o

MÉTODO D. Una HPLC semi-prep Gilson GX-281 con una columna Phenomenex Gemini C18 (10 µm, 150 x 25 mm), AD(10 µm, 250 mm x 30 mm), o Waters XBridge C18 (5 µm, 150 x 30 mm), fase móvil de ACN al 0-99 % en agua (con hidróxido de amonio al 0,05 % v/v) durante 10 min y después mantenimiento en ACN al 100 % durante 2 min, con un caudal de 25 ml/min, o

MÉTODO E. Una HPLC semi-prep Gilson GX-281 con Phenomenex Gemini C18 (10 µm, 150 x 25 mm), o columna Waters XBridge C18 (5 µm, 150 x 30 mm), fase móvil de ACN al 5-99 % en agua (NH₄HCO₃ 10 mM) durante 10 min y después mantenimiento en ACN al 100 % durante 2 min, a un caudal de 25 ml/min.

La cromatografía líquida de alta resolución (SFC) de fluido supercrítico preparativo se llevó a cabo en un sistema Thar 80 Prep-SFC o en un sistema Waters 80Q Prep-SFC de Waters. El ABPR se fijó en 10 MPa (100 bar) para mantener el CO₂ en condiciones SF y el caudal se puede verificar de acuerdo con las características del compuesto, con una velocidad de flujo que varía de 50 g/min a 70 g/min. La temperatura de la columna era temperatura ambiental

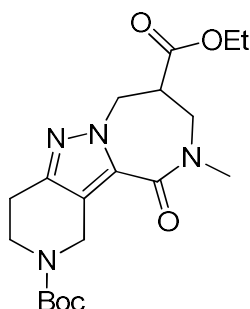
Se obtuvieron los espectros de masas (MS) en un SHIMADZU LCMS-2020 MSD o Agilent 1200\G6110A MSD usando ionización por electropulverización (ESI) en modo positivo a menos que se indique de otro modo. Masa calculada (calc.) corresponde a la masa exacta.

Se obtuvieron los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) en espectrómetros Bruker modelo AVIII 400. Las definiciones de multiplicidad son las siguientes: s = singulete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, m = multiplete, a = ancho. Se entenderá que para compuestos que comprenden un protón intercambiable, dicho protón puede o no ser visible en un espectro de RMN dependiendo de la elección del disolvente usado para ejecutar el espectro de RMN y la concentración del compuesto en la solución.

Se generaron los nombres químicos usando ChemDraw Ultra 12.0, ChemDraw Ultra 14.0 (CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA) o ACD/Name Version 10.01 (Advanced Chemistry).

Los compuestos designados como R * o S * son compuestos enantiopuros en los que no se determinó la configuración absoluta.

Intermedio 1a. 10-Metil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H -pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2,8(7H)-dicarboxilato de 2-terc-butil 8-etilo.

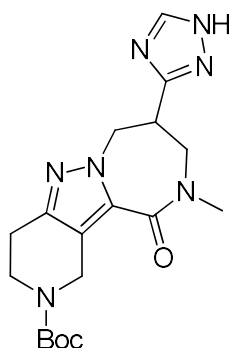


Etapa A. 2-[[terc-Butoxicarbonil(metil)amino]metil]prop-2-enoato de etilo. A una mezcla de N-metilcarbamato de terc-butilo (200.00 mg, 1.52 mmol, 1.00 *eq*) en THF (5.00 ml) se le añadió NaH (91.20 mg, 2.28 mmol, pureza del 60 %, 1.50 *eq*) a 0 °C durante 0.5 h en atmósfera de N₂, después se añadió a la mezcla 2-(bromo-metil)prop-2-enoato de etilo (352.10 mg, 1.82 mmol, 1.20 *eq*) gota a gota a 0 °C y la mezcla se agitó a 15 °C durante 2 h en atmósfera de N₂. La mezcla se vertió en hielo-agua (10 ml) y se agitó durante 5 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Éter de petróleo/Acetato de etilo=100/1 a 5/1) para producir el compuesto del título (112.00 mg, 460.34 µmol, rendimiento del 30.29 %) en forma de un aceite incoloro. Etapa B. 2-(Metilaminometil) prop-2-enoato de etilo. A una mezcla de 2-[[terc-butoxicarbonil(metil)amino]metil]prop-2-enoato de etilo (112.00 mg, 460.34 µmol, 1.00 *eq*) en dioxano (1.00 ml) se le añadió HCl/dioxano (4 M, 5.00 ml, 43.45 *eq*) y después la mezcla se agitó a 15 °C durante 0.5 horas. La mezcla se concentró al vacío, para producir el compuesto del título (82.50 mg, 459.25 µmol, rendimiento del 99.76 %, HCl) en forma de un sólido de color blanco, que se usó directamente para la siguiente etapa.

Etapa C. 3-[2-Etoxicarbonilalil(metil)carbamoil]-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo. Una mezcla de ácido 5-terc-butoxicarbonil-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico (80.00 mg, 299.31 µmol, 1.00 *eq*), 2-(metilaminometil)prop-2-enoato de etilo (59.14 mg, 329.24 µmol, 1.10 *eq*, HCl), T₃P (285.70 mg, 897.93 µmol, 267.01 µl, 3.00 *eq*) y TEA (151.44 mg, 1.50 mmol, 207.45 µl, 5.00 *eq*) en THF (3.00 ml) se desgasificó y se purgó con N₂ 3 veces y después la mezcla se agitó a 15 °C durante 16 horas en atmósfera de N₂. La mezcla se vertió en agua (10 ml) y se agitó durante 5 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC-prep (DCM/MeOH=10/1) para producir el compuesto del título (46.00 mg, 105.49 µmol, rendimiento del 35.24 %, pureza del 90 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: 393 [M+1].

Etapa D. 10-Metil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H -pirido[4',3':3,4]-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2,8(7H)-dicarboxilato de 2-terc-butil 8-etilo. Una mezcla de 3-[2-etoxi-carbonilalil(metil)carbamoil]-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (36.00 mg, 91.73 μ mol, 1.00 *eq*), DBU (6.98 mg, 45.87 μ mol, 6.91 μ l, 0.50 *eq*) en MeCN (1.00 ml) se desgasificó y se purgó con N₂ 3 veces, y después la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas en atmósfera de N₂. La mezcla se vertió en agua (5 ml) y se agitó durante 5 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 ml $\times$ 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC-prep (DCM/MeOH=20/1) para producir el compuesto del título (20.00 mg, 50.96 μ mol, rendimiento del 55.56 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: 393 [M+1].

Intermedio 2a: 10-Metil-11-oxo-8-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de terc-butilo.



Etapa A. Ácido 2-(terc-butoxicarbonil)-10-metil-11-oxo-2,3,4,7,8,9,10,11-octahidro-1H-pirido-[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-8-carboxílico. A una solución de 10-metil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H -pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2,8(7H)-dicarboxilato de 2-terc-butil 8-etilo (intermedio 1, 3.00 g, 7.64 mmol) en MeOH (30.00 ml) se le añadió una solución de NaOH (458.40 mg, 11.46 mmol) en agua (6.00 ml). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se ajustó a aproximadamente pH 6 mediante la adición de ácido clorhídrico diluido (2 N, 3 ml). La mezcla se diluyó con agua (20 ml), y después se extrajo con acetato de etilo (100 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2.50 g, en bruto) en forma de un sólido de color blanco, utilizado en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. Etapa B. 8-Carbamoil-10-metil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido-[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de terc-butilo. A una mezcla de ácido 2-(terc-butoxi-carbonil)-10-metil-11-oxo-2,3,4,7,8,9,10,11 -octahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-8-carboxílico (200.00 mg, 548.85 μ mol) y NH₄Cl (146.79 mg, 2.74 mmol, 95.94 μ l) en DMF (5.00 ml) se le añadió PyBOP

(314.18 mg, 603.73 μ mol), HOBt (81.58 mg, 603.73 μ mol) y DIPEA (212.80 mg, 1.65 mmol, 287.57 μ l). La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con HCl diluido (1 N, 30 ml $\times$ 2) y las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Diclorometano/Metanol=50/1 a 10/1) para proporcionar el compuesto del título (173.00 mg, 476.05 μ mol, rendimiento del 86.74 %) en forma de un sólido de color blanco. Etap

5 C. 8-(((Dimetilamino)metilen)carbamoil)-10-metil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de terc-butilo. Se disolvió 8-carbamoil-10-metil-11-oxo-

10 3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de terc-butilo (170.00 mg, 467.79 μ mol) en DMF-DMA (1.80 g, 15.10 mmol, 2.00 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (50 ml $\times$ 2) y las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida, para proporcionar el compuesto del título (170.00 mg, en bruto), que se

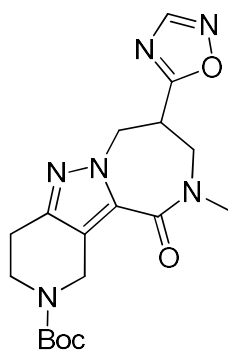
15 usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etap D. 10-Metil-11-oxo-8-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de terc-butilo. A una mezcla de 8-(((dimetilamino)metilen)carbamoil)-10-metil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-

20 pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de terc-butilo (60 mg, en bruto) en EtOH (5.00 ml) se le añadió NH₂NH₂·H₂O (14.65 mg, 286.74 μ mol, 14.22 μ l, pureza del 98 %) y después la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (50 ml $\times$ 2) y las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC-prep

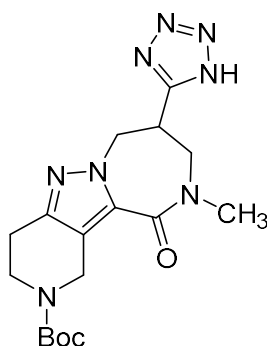
25 (DCM/MeOH=10/1) para proporcionar el compuesto del título (30.00 mg, 77.43 μ mol, rendimiento del 54.01 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Intermedio 3a: 10-Metil-8-(1,2,4-oxadiazol-5-il)-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de terc-butilo.



A una mezcla de 8-(((dimetilamino)metilen)carbamoil)-10-metil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de terc-butilo (80 mg, en bruto, preparado a partir de la etapa C del intermedio 2) en AcOH (2.00 ml) se le añadió NH₂OH·HCl (106.27 mg, 1.53 mmol) y TEA (232.13 mg, 2.29 mmol, 317.99 µl). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (50 ml × 2), y las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC-prep (R_f = 0.65, DCM/MeOH = 10/1) para proporcionar el compuesto del título (20.00 mg, 51.49 µmol, rendimiento del 26.94 %) en forma de un aceite de color amarillo.

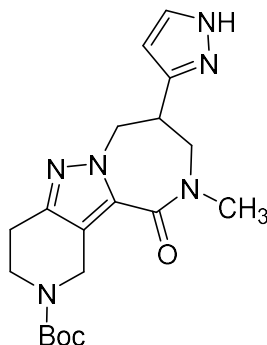
Intermedio 4a: 10-Metil-11-oxo-8-(1H-tetrazol-5-il)-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de terc-butilo.



Etapas A. 8-Ciano-10-metil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de terc-butilo. A una mezcla de 8-carbamoil-10-metil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de terc-butilo (intermedio 2, etapa B; 500.00 mg, 1.38 mmol) y TEA (696.11 mg, 6.88 mmol, 953.58 µl) en DCM (3.00 ml) se le añadió TFAA (577.94 mg, 2.75 mmol, 382.74 µl) en atmósfera de N₂ a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 3 h. Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Diclorometano/Metanol=60/1 a 30/1) para proporcionar el compuesto del título (320.00 mg, 926.46 µmol, rendimiento del 67.13 %) en forma de un sólido de color blanco. Etapas B. 10-Metil-11-oxo-8-(1H-tetrazol-5-il)-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de terc-butilo. A una mezcla de 8-ciano-10-metil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de terc-butilo (80.00 mg, 231.62 µmol) en DMF (2.00 ml) se le añadió NaN₃ (22.59 mg, 347.43 µmol) y ACN (12.70 mg, 23.16 µmol, 11.55 µl) en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con HCl diluido (1 N, 30 ml × 2) y las fases orgánicas se

secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP HPLC (Condición A) para proporcionar 10-metil-11-oxo-8-(1H-tetrazol-5-il)-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de terc-butilo (43.00 mg, 110.70 µmol, rendimiento del 47.80 %) en forma de un sólido de color blanco.

Intermedio 5a: 10-Metil-11-oxo-8-(1H-pirazol-3-il)-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de terc-butilo.



Etapas A. 8-(Metoxi(metil)carbamoil)-10-metil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de terc-butilo. A una mezcla de ácido 2-(tercbutoxicarbonil)-10-metil-11-oxo-2,3,4,7,8,9,10,11-octahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-8-carboxílico (intermedio 2, producto de la Etapa A; 7.00 g, 19.21 mmol) y clorhidrato de N-metoximetanamina (7.49 g, 76.84 mmol) en THF (100.00 ml) se le añadió T₃P (24.45 g, 38.42 mmol, 22.85 ml, pureza del 50 %) y TEA (29.16 g, 288.14 mmol) en una porción en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 30 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en agua (150 ml) y se agitó durante 15 min, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml × 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml × 1), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 30/1) para producir el compuesto del título (7.50 g, 18.41 mmol, rendimiento del 95.82 %) en forma de un aceite de color amarillo.

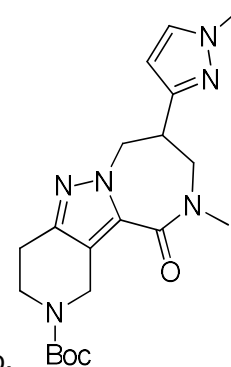
Etapas B. 8-Acetil-10-metil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de terc-butilo. A una solución de 8-[metoxi(metil)carbamoil]-10-metil-11-oxo-1,3,4,7,8,9-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-b][1,4]diazepin-2-carboxilato de terc-butilo (300.00 mg, 736.27 µmol) en THF (5.00 ml) se le añadió MeMgBr (3 M, 736.27 µl) gota a gota a -30 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se calentó a 0 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla se vertió en HCl (ac. 1 N, 80 ml) lentamente y se extrajo con EtOAc (50 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (170.00 mg, en bruto) en forma de un aceite de color pardo.

Etapas C. 8-(3-(Dimetilamino)acrilol)-10-metil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-

hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de terc-butilo. Se disolvió 8-acetil-10-metil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4] pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de terc-butilo (60.00 mg, 165.55 μmol) en DMF-DMA (1.35 g, 11.33 mmol, 1.50 ml) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml $\times$ 2) y agua (20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (80.00 mg, en bruto) en forma de un aceite de color amarillo.

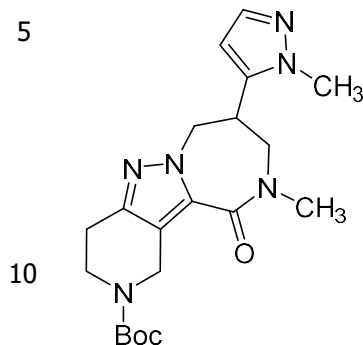
Etapa D. 10-Metil-11-oxo-8-(1H-pirazol-3-il)-3,4,8,9,10,11-hexahidro -1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de terc-butilo. A una solución de 8-(3-(dimetilamino)acrilol)-10-metil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de terc-butilo (90.00 mg, 215.57 μmol) en EtOH (500.00 μl) se le añadió $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (22.02 mg, 431.14 μmol , 21.38 μl , pureza del 98 %). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml $\times$ 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y el filtrado se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (70.00 mg, en bruto) en forma de un aceite de color amarillo.

Intermedio 6a: 10-Metil-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-



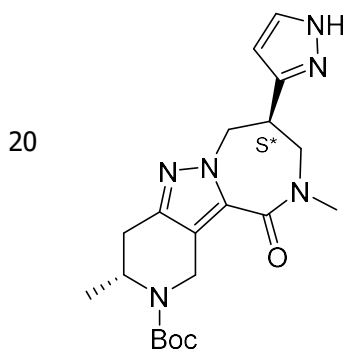
pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de terc-butilo. A una solución de 10-metil-11-oxo-8-(1H-pirazol-3-il)-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de terc-butilo (intermedio 5, 90.00 mg, 232.89 μmol) en THF (2.00 ml) se le añadió NaH (27.95 mg, 698.67 μmol , pureza del 60 %) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Después se añadió CH_3I (99.17 mg, 698.67 μmol , 43.50 μl). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla se inactivó mediante la adición de NH_4Cl saturado (20 ml) y después se extrajo con EA (30 ml $\times$ 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC-prep (EA/MeOH=10/1) para proporcionar el compuesto del título (40.00 mg, 99.88 μmol , rendimiento del 42.89 %, R_f = 0.37 (EtOAc/MeOH=10/1)) en forma de un aceite incoloro. El regioisómero 10-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de terc-butilo (8.00 mg, 17.48 μmol , rendimiento del 7.51 %, pureza del 87.5 %, R_f = 0.30 (EtOAc/MeOH=10/1)) en forma de un aceite incoloro.

Intermedio 7a: 10-Metil-8-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de terc-butilo



El compuesto del título se aisló por TLC-prep a partir de Intermedio 5 (8.00 mg, 17.48 μ mol, rendimiento del 7.51 %, pureza del 87.5 %, R_f = 0.30 (EtOAc/MeOH=10/1)).

15 Intermedio 8a: 3,10-Dimetil-11-oxo-8-(1H-pirazol-3-il)-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de (3R,8S*)-terc-butilo.



25 Etapa A. 2-(((terc-Butoxicarbonil)(metil)amino)metil)acrilato de terc-butilo. A una mezcla de NaH (4.57 g, 114.36 mmol, pureza del 60 %) en THF (80.00 ml) se le añadió N-metilcarbamato de terc-butilo (10.00 g, 76.24 mmol) gota a gota con agitación a -30 °C en atmósfera de N_2 , seguido de 2-(bromo-metil)prop-2-enoato de etilo (19.13 g, 99.11 mmol) después de 0.5 h. La mezcla resultante se calentó a 20 °C con agitación durante 16 h. La mezcla se vertió en agua-hielo (200 ml) y se agitó durante 5 min.

30 La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1 a 10/1), para producir una mezcla del compuesto del título y 2-(hidroximetil)prop-2-enoato de etilo (21 g) en forma de un líquido de color amarillo claro.

35

Etapa B. Clorhidrato de 2-((metilamino)metil)acrilato de etilo. A una mezcla de 2-(((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)metil)acrilato de etilo y 2-(hidroximetil)prop-2-enoato de etilo (11.5 g, etapa A) se le añadió HCl/dioxano (4 M, 30.00 ml) con agitación a 20 °C durante 2 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en agua (100 ml). La mezcla resultante se ajustó a pH 3 mediante la adición de HCl (1 N) y la mezcla se lavó con DCM (100 ml × 3). La fase acuosa resultante se concentró, obteniéndose el compuesto del título (5.50 g, 30.62 mmol, rendimiento del 64.77 %, sal de HCl) en forma de un líquido incoloro.

Etapa C. 3-((2-(Etoxicarbonil)alil)(metil)carbamoil)-6-metil-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-carboxilato de (R)-terc-butilo. A una solución de clorhidrato de 2-((metilamino)metil)-acrilato de etilo (5.50 g, 30.62 mmol) y ácido (R)-5-(terc-butoxicarbonil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-3-carboxílico (5.20 g, 18.48 mmol) en THF (80.00 ml) se le añadió TEA (22.44 g, 221.76 mmol, 30.74 ml) y T₃P (58.82 g, 92.42 mmol, 54.97 ml, pureza del 50 %) en N₂. La mezcla se agitó a 30 °C durante 32 h en una atmósfera de N₂. Se añadieron T₃P (23.52 g, 36.96 mmol, 21.98 ml, pureza del 50 %) y TEA (14.96 g, 147.84 mmol, 20.49 ml) adicionales a la mezcla a 30 °C con agitación durante otras 16 h. La mezcla se diluyó con 80 ml de agua y se extrajo con EtOAc (50 ml × 4). La fase orgánica se lavó secuencialmente con HCl (1 N, 50 ml × 2), NaHCO₃ saturado y salmuera (50 ml), después se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0~50 %/éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (5.52 g, 13.58 mmol, rendimiento del 73.49 %) en forma de un sólido de color blanco. Etapa D. 3,10-Dimetil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido-[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2,8(7H)-dicarboxilato de (3R)-2-terc-butil 8-etilo. A una solución de DBU (1.03 g, 6.79 mmol, 1.02 ml) en MeCN (600.00 ml) se le añadió una solución de 3-((2-(etoxicarbonil)alil)(metil)carbamoil)-6-metil-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-carboxilato de (R)-terc-butilo (5.52 g, 13.58 mmol) en MeCN (150.00 ml) gota a gota con agitación a 50 °C durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en 100 ml de EtOAc. Después, la mezcla resultante se lavó con HCl (1 N, 100 ml) y salmuera (100 ml × 1), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 50~100 %/éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (5.20 g, 12.79 mmol, rendimiento del 94.21 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa E. Ácido (3R)-2-(terc-butoxicarbonil)-3,10-dimetil-11-oxo-2,3,4,7,8,9,10,11-octahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-8-carboxílico. A una solución de 3,10-dimetil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2,8(7H)-carboxilato de (3R)-2-terc-butil 8-etilo (450.00 mg, 1.11 mmol) en THF (10.00 ml) y agua (1.00 ml) se le añadió NaOH

(88.57 mg, 2.21 mmol), después la mezcla se calentó a 50 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con 20 ml de agua y se ajustó el pH de la mezcla de 12 a 5 mediante la adición de HCl (1 N). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (20 ml × 5). Después, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml × 1), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título (390.00 mg, 1.03 mmol, rendimiento del 92.85 %) en forma de un sólido de color blanco.

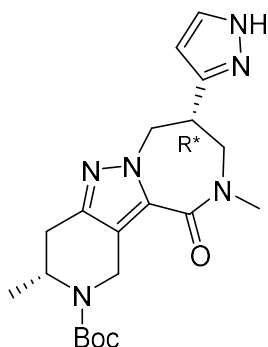
Etapas F. 8-(Metoxi(metil)carbamoil)-3,10-dimetil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de (3R)-terc-butilo. A una solución de ácido (3R)-2-(terc-butoxicarbonil)-3,10-dimetil-11-oxo-2,3,4,7,8,9,10,11-octahidro-1H-pirido-[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-8-carboxílico (390.00 mg, 1.03 mmol) y N-metoximetanamina (130.61 mg, 1.34 mmol, HCl) en DMF (10.00 ml) se le añadió PyBOP (589.60 mg, 1.13 mmol), HOBT (153.09 mg, 1.13 mmol) y DIEA (798.70 mg, 6.18 mmol, 1.08 ml) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 3 h. La mezcla se diluyó con 50 ml de agua y se extrajo con EtOAc (30 ml×4). Las fases orgánicas se lavaron con HCl (1 N, 30 ml), NaHCO₃ saturado y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1 a 1/5) para proporcionar el compuesto del título (290.00 mg, 688.04 µmol, rendimiento del 66.80 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapas G. 8-Acetil-3,10-dimetil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido-[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de (3R)-terc-butilo. A una solución de 8-(metoxi(metil)carbamoil)-3,10-dimetil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de (3R)-terc-butilo (290.00 mg, 688.04 µmol) en THF (6.00 ml) se le añadió gota a gota MeMgBr (3 M, 1.15 ml) a -78 °C con agitación, después la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla se vertió en HCl (1 N, 10 ml) a 0 °C, después se extrajo con EtOAc (20 ml × 3), y las fases orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con NaHCO₃ saturado (20 ml) y salmuera (20 ml), después se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (260.00 mg, en bruto) en forma de un sólido de color blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. Etapas H. 8-(3-(Dimetilamino)acrilolil)-3,10-dimetil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de (3R)-terc-butilo. Se disolvió 8-acetil-3,10-dimetil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de (3R)-terc-butilo (260.00 mg, en bruto) en *N,N*-dimetil-formamida dimetil acetal (DMF-DMA) (8.00 ml) y la mezcla resultante se calentó a 70 °C con agitación durante 16 h. La mezcla se calentó a 80 °C con agitación durante 16 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en 20 ml de EtOAc. La fase orgánica resultante se lavó con agua (10 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se

concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (300.00 mg, en bruto) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. Etapas I. 3,10-Dimetil-11-oxo-8-(1H-pirazol-3-il)-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de (3R)-terc-butilo. A una solución de 8-(3-(dimetilamino)acrilol)-3,10-dimetil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de (3R)-terc-butilo (300.00 mg, en bruto) en EtOH (6.00 ml) se le añadió $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (69.60 mg, 1.39 mmol, 67.57 μl) y después la mezcla se calentó a 80 °C con agitación durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante TLC prep. (EtOAc/MeOH = 20/1) para obtener el compuesto del título (200.00 mg, 494.42 μmol , rendimiento del 71.12 %, pureza del 99 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapas J. 3,10-Dimetil-11-oxo-8-(1H-pirazol-3-il)-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de (3R,8S*)-terc-butilo. Se separó 3,10-dimetil-11-oxo-8-(1H-pirazol-3-il)-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de (3R)-terc-butilo (200.00 mg, 499.41 μmol) por SFC (columna: AD (250 mm*30 mm, 10 μm); fase móvil: $[\text{NH}_3]$ al 0.1 %• H_2O IPA]; % de B: 25 %-25 %, 1.6 min; 50 min) para obtener el compuesto del título (90.00 mg, 224.74 μmol , Pico 1 en SFC (columna AD-3S_3_5_40_3ML: Chiralpak AD-3 100×4.6 mm de D.I., 3 μm Fase móvil: metanol (DEA al 0.05 %) en CO_2 del 5 % al 40 % Caudal: 3 ml/min Longitud de onda: 220 nm), tiempo de retención: 2.178 min) en forma de un sólido de color blanco y 3,10-dimetil-11-oxo-8-(1H-pirazol-3-il)-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de (3R,8R*)-terc-butilo (80.00 mg, 199.77 μmol , Pico 2 en SFC, tiempo de retención: 2.328 min) en forma de un sólido de color blanco.

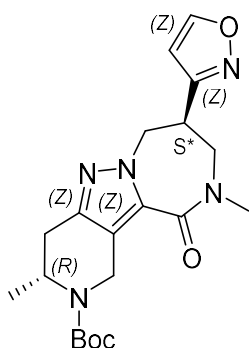
Intermedio 9a: 3,10-Dimetil-11-oxo-8-(1H-pirazol-3-il)-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de (3R,8R*)-terc-butilo.



El compuesto del título se separó por SFC a partir de 3,10-dimetil-11-oxo-8-(1H-pirazol-3-il)-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de (3R)-terc-butilo (producto del Intermedio 9, Etapa I) de una manera análoga a la del Intermedio 7, Etapa J:

(80.00 mg, 199.77 μ mol, pico 2 en SFC (AD-3S_3_5_40_3ML Columna: Chiralpak AD-3 100 $\times$ 4.6 mm de D.I., 3 μ m Fase móvil: metanol (DEA al 0.05 %) en CO₂ del 5 % al 40 %; Caudal: 3 ml/min Longitud de onda: 220 nm), tiempo de retención: 2.328 min).

Intermedio 10a: 8-(Isoxazol-3-il)-3,10-dimetil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de (3R,8S*)-terc-butilo.



Etapas A. Ácido (3R)-2-(terc-butoxicarbonil)-3,10-dimetil-11-oxo-2,3,4,7,8,9,10,11-octahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-8-carboxílico. A una solución de 3,10-dimetil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2,8(7H)-dicarboxilato de (3R)-2-terc-butil 8-etilo (Intermedio 8, Etapa D; 2.50 g, 6.15 mmol) en THF (25.00 ml) y agua (5.00 ml) se le añadió NaOH (369.00 mg, 9.23 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 16 h, después se diluyó con agua (30 ml) y se ajustó a pH 5 mediante la adición de HCl (1 N). La mezcla resultante se extrajo con cetato de etilo (50 mL $\times$ 3), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron sobre Na₂SO₄anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (2.00 g, 5.29 mmol, rendimiento del 85.94 %) en forma de un sólido de color blanco.

Etapas B. 8-(Metoxi(metil)carbamoil)-3,10-dimetil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de (3R)-terc-butilo. A una solución de ácido (3R)-2-(terc-butoxicarbonil)-3,10-dimetil-11-oxo-2,3,4,7,8,9,10,11-octahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-8-carboxílico (2.00 g, 5.28 mmol) y N-metoxi-metanamina (669.51 mg, 6.86 mmol, HCl) en DMF (30.00 ml) se le añadió PyBOP (3.02 g, 5.81 mmol), HOBt (784.78 mg, 5.81 mmol) y DIEA (4.09 g, 31.68 mmol, 5.52 ml). Después la mezcla se agitó a 20 °C durante 3 h. La mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL $\times$ 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua (100 ml $\times$ 2), HCl 1 N (50 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml). La porción orgánica se secó después sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 50 %~100 %) para obtener el compuesto del título (2.06 g, 4.89 mmol, rendimiento del 92.56 %) en forma de un sólido de color blanco.

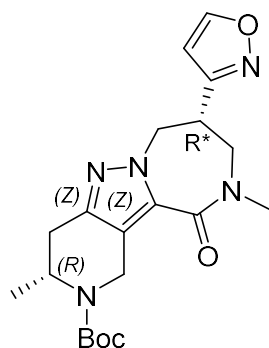
Etapas C. 8-Acetil-3,10-

dimetil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de (3R)-terc-butilo. A una solución de 8-(metoxi(metil)carbamoil)-3,10-dimetil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de (3R)-terc-butilo (2.06 g, 4.89 mmol) en THF (30 ml) se le añadió MeMgBr (3 M, 4.89 ml) gota a gota a -30 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se calentó a 0 °C con agitación durante 1 h. La mezcla se vertió en HCl 1 N (100 ml) lentamente y se extrajo con acetato de etilo (80 mL×3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (1.67 g, en bruto) en forma de un sólido de color blanco. Etapas D. 8-((E)-3-(Dimetilamino)acrilol)-3,10-dimetil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de (3R)-terc-butilo. Se disolvió 8-acetil-3,10-dimetil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de (3R)-terc-butilo (400 mg, 1.06 mmol) en DMFDMA (1.79 g, 15.06 mmol, 2 ml). La mezcla se agitó a 75 °C durante 24 h. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (40 mL × 2) y se lavó con agua (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml × 2). La porción orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (400 mg, 926.94 µmol, rendimiento del 87.24 %) en forma de un sólido de color pardo.

Etapas E. 8-(Isoxazol-3-il)-3,10-dimetil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de (3R)-terc-butilo. A una solución de 8-((E)-3-(dimetilamino)acrilol)-3,10-dimetil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de (3R)-terc-butilo (200 mg, 463.47 µmol) en piridina (5 ml) se le añadió NH₂OH•HCl (193.24 mg, 2.78 mmol). La mezcla se agitó a 115 °C durante 16 h, después se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (30 mL×3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 N (20 mL × 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC-prep (EtOAc=1) para producir 8-(isoxazol-3-il)-3,10-dimetil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de (3R)-terc-butilo (87 mg, 166.87 µmol, rendimiento del 36.00 %, pureza del 77 %) en forma de un aceite de color pardo. Etapas F. 8-(Isoxazol-3-il)-3,10-dimetil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de (3R,8S*)-terc-butilo. Se purificó 8-(isoxazol-3-il)-3,10-dimetil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de (3R)-terc-butilo (92 mg) por HPLC (columna: Phenomenex Synergi C18 150×30 mm×4 µm; fase móvil: [agua (FA al 0.225 %)-ACN]; % de B: 33 %-63 %, 10.5 min) para obtener el compuesto del título (60 mg), que se separó por SFC (columna: AD (250 mm×30 mm,10 µm); fase móvil: [NH₃ al 0.1 %•H₂O MEOH]; % de B: 25 %-25 %, 3.3 min; 70 min) para obtener 8-(isoxazol-3-il)-3,10-dimetil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de (3R,8S*)-terc-butilo (pico 1 en SFC (AD-3S_3_5_40_3ML Columna: Chiralpak AD-3 100×4.6 mm de D.I., 3 um

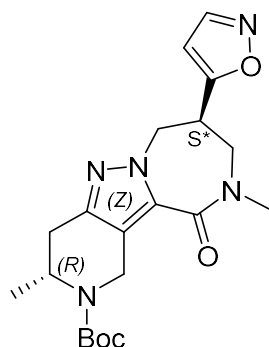
Fase móvil: metanol (DEA al 0.05 %) en CO₂ del 5 % al 40 % Caudal: 3 ml/min Longitud de onda: 220 nm), tiempo de retención = 1.662 min, 17 mg, 42.35 µmol, rendimiento del 18.48 %) en forma de un sólido de color blanco y el diastereómero 8-(isoxazol-3-il)-3,10-dimetil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de (3R,8R*)-terc-butilo (pico 2, tiempo de retención = 1.858 min, 17 mg, 42.35 µmol, rendimiento del 18.48 %) en forma de un sólido de color blanco.

Intermedio 11a: 8-(Isoxazol-3-il)-3,10-dimetil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de (3R,8R*)-terc-butilo



El compuesto del título se separó por SFC de 8-(isoxazol-3-il)-3,10-dimetil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de (3R)-terc-butilo (producto del Intermedio 4, Etapa E) de una manera análoga a la del Intermedio 10, Etapa F. (17 mg, 42.35 µmol, pico 2 en SFC (AD-3S_3_5_40_3ML Columna: Chiralpak AD-3 100×4.6 mm de D.I., 3 µm Fase móvil: metanol (DEA al 0.05 %) en CO₂ del 5 % al 40 % Caudal: 3 ml/min Longitud de onda: 220 nm), tiempo de retención =1.858 min).

Intermedio 12a: 8-(Isoxazol-5-il)-3,10-dimetil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de (3R,8S*)-terc-butilo.



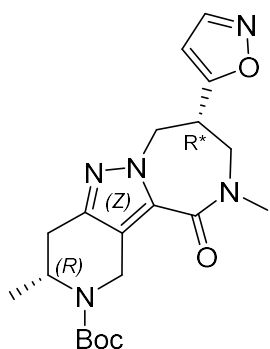
EtapA A. 8-(Isoxazol-5-il)-3,10-dimetil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de (3R)-terc-butilo.

5 A una solución de 8-((E)-3-(dimetilamino)acrilóil)-3,10-dimetil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de (3R)-terc-butilo (Intermedio 10, Etapa D; 200 mg, 463.47 μ mol) en HOAc (3 ml) y agua (6 ml) se le añadió $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (193.24 mg, 2.78 mmol). La mezcla se agitó a 10 °C durante 16 h y después se continuó calentando durante otras
10 diluyó con THF (3 ml) y se ajustó el pH a 9~10 con Na_2CO_3 ac. Se añadió Boc_2O (303.46 mg, 1.39 mmol, 319.43 μ l) y la mezcla se agitó a 10 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep. (EtOAc/MeOH = 10/1) para obtener una mezcla (140 mg, 327.48 μ mol, rendimiento del 70.66 %, pureza del 93.8 %) del compuesto del
15 título 8-(isoxazol-5-il)-3,10-dimetil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de (3R)-terc-butilo y 8-(isoxazol-3-il)-3,10-dimetil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de (3R)-terc-butilo en forma de un aceite incoloro. EtapA B. 8-(Isoxazol-5-il)-3,10-dimetil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de (3R,8S*)-terc-butilo.

20 La mezcla de 8-(isoxazol-5-il)-3,10-dimetil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de (3R)-terc-butilo y 8-(isoxazol-3-il)-3,10-dimetil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de (3R)-terc-butilo (140 mg) se separó por SFC (columna: AD (250 mm $\times$ 30 mm, 5 μ m); fase móvil: [NH_3 al 0.1 %• H_2O IPA]; 2.6 min; 120 min) para obtener el compuesto del título 8-(isoxazol-5-il)-3,10-dimetil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-
25 carboxilato de (3R,8S*)-terc-butilo (pico 1 en SFC (AD-3S_5_5_40_3ML Columna: Chiralpak AD-3 100 $\times$ 4.6 mm de D.I., 3 μ m Fase móvil: etanol (DEA al 0.05 %) en CO_2 del 5 % al 40 % Caudal: 3 ml/min Longitud de onda: 220 nm), tiempo de retención: 1.753 min, 36 mg, 89.67 μ mol, rendimiento del 27.41 %) en forma de un aceite incoloro y una mezcla (pico 2 y pico 3, tiempo de retención: 1.866
30 y 1.907 min, 50 mg, incluyendo el intermedio 7).

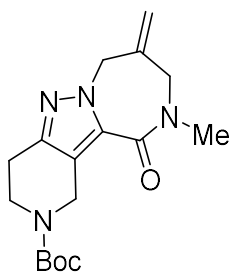
Intermedio 13a: 8-(Isoxazol-5-il)-3,10-dimetil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de (3R,8R*)-terc-butilo.

35



Una mezcla (pico 2 y pico 3, tiempo de retención: 1.866 y 1.907 min, 50 mg) del producto del Intermedio 12, Etapa B, se purificó adicionalmente por SFC (columna: OJ (250 mm*30 mm, 5 μ m); fase móvil: [NH₃ al 0.1 %•H₂O IPA]; % de B: 20 %-20 %, 2.2 min; 30 min) para obtener el compuesto del título (pico 1 en SFC (OJ-3S_4_5_40_3ML Columna: Chiralcel OJ-3 100 $\times$ 4.6 mm de D.I., 3 μ m Fase móvil: isopropanol (DEA al 0.05 %) en CO₂ del 5 % al 40 % Caudal: 3 ml/min Longitud de onda: 220 nm), tiempo de retención = 1.233 min, 11 mg, 27.40 μ mol, rendimiento del 8.38 %). MS(ESI): masa calculada para C₂₀H₂₇N₅O₄, 401.2; m/z encontrada, 402.3 [M+H]⁺.

Intermedio 14a. 10-Metil-8-metilen-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de terc-butilo.



Método A

Etapa A. 2-Óxido de 5-metilen-1,3,2-dioxatiano. A una solución de 2-metilenopropano-1,3-diol (5.00 g, 56.75 mmol, 4.63 ml, 1.00 *eq*) en CCl₄ (50.00 ml) se le añadió una solución de SOCl₂ (10.13 g, 85.13 mmol, 6.18 ml, 1.50 *eq*) en CCl₄ (10.00 ml) a 0 °C en atmósfera de N₂ y la mezcla se agitó a 0 °C durante 45 min. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener 2-óxido de 5-metilen-1,3,2-dioxatiano (6.90 g, 51.43 mmol, rendimiento del 90.63 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó directamente para la siguiente etapa. Etapa B. 2-((Metilamino)metil)prop-2-en-1-ol. Una solución de 2-óxido de 5-metilen-1,3,2-dioxatiano (1.00 g, 7.45 mmol, 1.00 *eq*) y metanamina (2 M, 11.18 ml, 3.00 *eq*) en THF (2.00 ml) se calentó a 70 °C durante 16 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró

al vacío para obtener el compuesto del título (750.00 mg, 7.41 mmol, rendimiento del 99.46 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó directamente para la siguiente etapa.

5 Etapas C. (2-(Hidroximetil)alil)(metil)carbamato de terc-butilo. A una solución de 2-(metilaminometil)prop-2-en-1-ol (750.00 mg, 7.41 mmol, 1.00 *eq*) en dioxano (5.00 ml)/H₂O (5.00 ml) se le añadió Boc₂O (1.94 g, 8.89 mmol, 2.04 ml, 1.20 *eq*) y NaHCO₃ (622.40 mg, 7.41 mmol, 1.00 *eq*). La mezcla se agitó a 30 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con EA (50 ml) y se lavó con salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar un aceite de color amarillo, que se purificó por columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (710.00 mg, 3.53 mmol, rendimiento del 47.61 %) en forma de un aceite de color amarillo. Etapas D. Clorhidrato de 2-((metilamino)metil)prop-2-en-1-ol. A una solución de N-[2-(hidroximetil)alil]-N-metilcarbamato de terc-butilo (710.00 mg, 3.53 mmol, 1.00 *eq*) en dioxano (3.00 ml) se le añadió HCl/dioxano (4 M, 5.00 ml, 5.67 *eq*) y la mezcla se agitó a 15 °C durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (480.00 mg, 3.49 mmol, rendimiento del 98.81 %, HCl) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó directamente para la siguiente etapa. Etapas E. 3-((2-(Hidroximetil)alil)(metil)carbamoil)-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo. Una mezcla de ácido 5-terc-butoxicarbonil-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico (550.00 mg, 2.06 mmol, 1.00 *eq*), DIPEA (798.70 mg, 6.18 mmol, 1.08 ml, 3.00 *eq*), HATU (939.93 mg, 2.47 mmol, 1.20 *eq*) y 2-(metilamino-metil)prop-2-en-1-ol (425.21 mg, 3.09 mmol, 1.50 *eq*, HCl) en DMF (6.00 ml) se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (80 ml) y se lavó con salmuera (80 ml*3). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo. El aceite de color amarillo se purificó mediante columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título (390.00 mg, 1.11 mmol, rendimiento del 54.03 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS: 351 [M+1].

30 Etapas F. 10-Metil-8-metilen-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de terc-butilo. A una solución de 3-[2-(hidroximetil)alil-metilcarbamoil]-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (200.00 mg, 570.76 μmol, 1.00 *eq*) y trifenilfosfano (194.62 mg, 741.99 μmol, 1.30 *eq*) en THF (3.00 ml) se le añadió DIAD (150.04 mg, 741.99 μmol, 144.27 ml, 1.30 *eq*) y la mezcla se agitó a 30 °C durante 4 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con HCl (1 M, 50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un aceite. El aceite se purificó mediante columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título en forma de un producto impuro (320.00 mg, en bruto, que contiene Ph₃PO) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS: 355 [M+23].

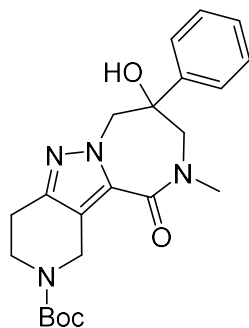
35

Método B

Etapas A. 2-(2-(Clorometil)alil)-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5(4H)-dicarboxilato de 5-terc-butil 3-etilo. A una solución de 3-cloro-2-(clorometil)prop-1-eno (7.62 g, 60.95 mmol, 7.05 ml, 3.00 eq) en DMF (100.00 ml) se le añadió 2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-3,5-dicarboxilato de 5-terc-butil 3-etilo (6.00 g, 20.32 mmol, 1.00 eq) y K₂CO₃ (3.65 g, 26.41 mmol, 1.30 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 6 h y después se calentó a 75 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (80 ml), se lavó con HCl (1 M, 80 ml) y salmuera (80 ml*2). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo. El aceite se purificó por columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (2.90 g, 7.55 mmol, rendimiento del 37.18 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapas B. 10-Metil-8-metilen-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de terc-butilo. Una solución de 2-(2-(clorometil)alil)-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5(4H)-dicarboxilato de 5-terc-butil 3-etilo (1.00 g, 2.61 mmol, 1.00 eq) y metanamina (7.5 M, 40.00 ml, pureza del 33 %, 114.94 eq) en EtOH (30.00 ml) se calentó a 80 °C en un tubo sellado durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo. El aceite de color amarillo se purificó por columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (560.00 mg, 1.68 mmol, rendimiento del 64.37 %) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS: 333 [M+1].

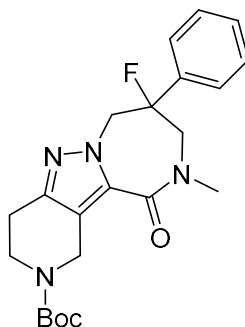
Intermedio 15a: 8-Hidroxi-10-metil-11-oxo-8-fenil-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de terc-butilo.



Etapas A. 10-Metil-8,11-dioxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de terc-butilo. A una solución de 10-metil-8-metilen-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 14a, 1.4 g, 4.21 mmol) en THF (50 ml) se le añadió OsO₄ (107.08 mg, 421.18 µmol, 21.85 µl) y una solución de NaIO₄ (2.70 g, 12.64 mmol, 700.16 µl) en H₂O (25 ml) a 0 °C, la mezcla se agitó a 15 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml) a 0 °C, después se diluyó con

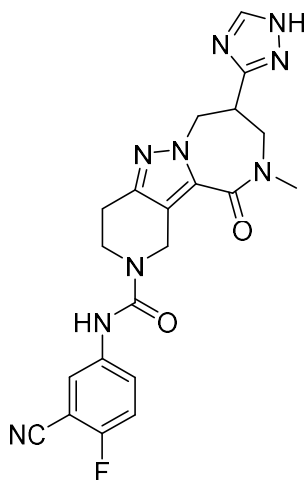
agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml $\times$ 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2) para producir el compuesto del título (0.9 g, 2.69 mmol, rendimiento del 63.91 %) en forma de un sólido de color amarillo. Etapla B. 8-Hidroxi-10-metil-11-oxo-8-fenil-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de terc-butilo. A una solución de bromuro de fenilmagnesio (3 M, 2.09 ml) en THF (2 ml) se le añadió una solución de 10-metil-8,11-dioxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de terc-butilo (0.7 g, 2.09 mmol) en THF (10 ml) a -30°C , la mezcla se agitó a 15°C durante 2 h en una atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 ml $\times$ 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC-prep (SiO_2) para producir el compuesto del título (0.320 g, 721.49 μmol , rendimiento del 34.46 %, pureza del 93 %) en forma de un sólido de color blanco.

Intermedio 16a: 8-Fluoro-10-metil-11-oxo-8-fenil-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de terc-butilo.



A una solución de 8-hidroxi-10-metil-11-oxo-8-fenil-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 15a, 0.08 g, 180.37 μmol) en DCM (1 ml) se le añadió una solución de DAST (0.0625 g, 387.74 μmol , 51.23 μl) en DCM (1 ml) a 0°C en una atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 15°C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (3 ml) a 0°C , después se extrajo con EtOAc (5 ml $\times$ 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó a través de TLC-prep (SiO_2) para producir el compuesto del título (0.065 g, 156.83 μmol , rendimiento del 86.95 %) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 1a: N-(3-Ciano-4-fluorofenil)-10-metil-11-oxo-8-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxamida.



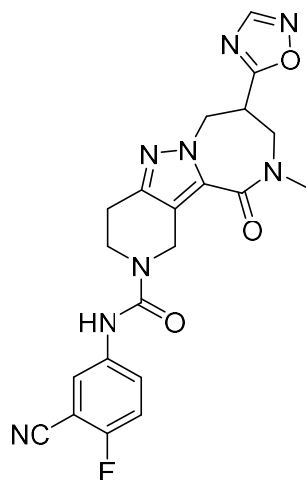
Etapas A. 10-Metil-8-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-3,4,7,8,9,10-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-11(2H)-ona.

A una solución de 10-metil-11-oxo-8-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-1,3,4,7,8,9-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-b][1,4]diazepin-2-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 2, 40.00 mg, 103.24 μ mol) en DCM (3.00 ml) se le añadió TFA (770.00 mg, 6.75 mmol, 500.00 μ l). La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 30 min. La mezcla se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (40.00 mg, en bruto, sal de TFA) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación.

Etapas B. N-(3-Ciano-4-fluorofenil)-10-metil-11-oxo-8-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxamida.

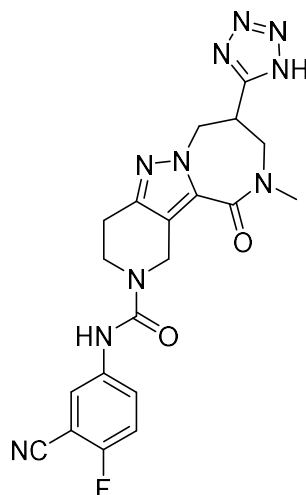
A una mezcla de 10-metil-8-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-2,3,4,7,8,9-hexahidro-1H-pirido [2,3]pirazolo[2,4-b][1,4]diazepin-11-ona (40.00 mg, 99.67 μ mol, TFA) en DCM (2.00 ml) se le añadió TEA (40.34 mg, 398.66 μ mol, 55.26 μ l), seguido de N-(3-ciano-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (25.54 mg, 99.67 μ mol). La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por RP HPLC (Condición A) dos veces para obtener el compuesto del título (28.00 mg, 61.68 μ mol, rendimiento del 61.88 %, pureza del 99 %) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 2a: N-(3-Ciano-4-fluorofenil)-10-metil-8-(1,2,4-oxadiazol-5-il)-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 1a, usando 10-metil-8-(1,2,4-oxadiazol-5-il)-11-oxo-3,4,8,9,10,11 -hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 3a) en lugar de 10-metil-11-oxo-8-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-1,3,4,7,8,9- hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-b][1,4]diazepin-2-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 2a) en la Etapa A.

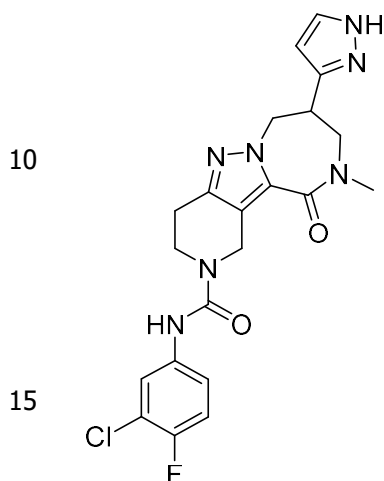
Ejemplo 3a: N-(3-Ciano-4-fluorofenil)-10-metil-11-oxo-8-(1H-tetrazol-5-il)-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 1a, usando 10-metil-11-oxo-8-(1H-tetrazol-5-il)-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 4a) en lugar de 10-metil-11-oxo-8-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-

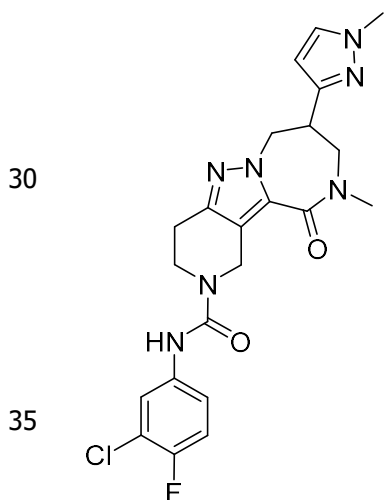
1,3,4,7,8,9- hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-b][1,4]diazepin-2-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 2a) en la Etapa A.

5 Ejemplo 4a: N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-10-metil-11-oxo-8-(1H-pirazol-3-il)-3,4,8, 9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxamida.



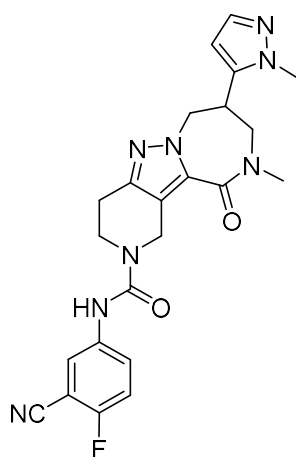
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 1a, usando 10-metil-11-oxo-8-(1H-pirazol-3-il)-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 5a) en lugar de 10-metil-11-oxo-8-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-1,3,4,7,8,9-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-b][1,4]diazepin-2-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 2a) en la Etapa A y (3-cloro-4-fluorofenil)carbamato de fenilo en lugar de (3-ciano-4-fluorofenil)carbamato de fenilo en la Etapa B.

25 Ejemplo 5a: N-(3-Ciano-4-fluorofenil)-10-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxamida



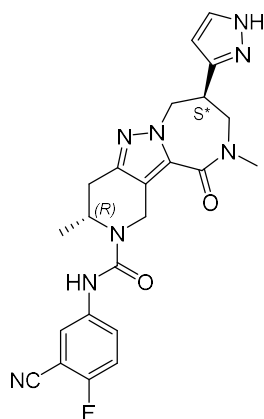
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 1a, usando 10-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 6a) en lugar de 10-metil-11-oxo-8-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-1,3,4,7,8,9-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-b][1,4]diazepin-2-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 2a) en la Etapa A.

Ejemplo 6a: N-(3-Ciano-4-fluorofenil)-10-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 1a, usando 10-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 7a) en lugar de 10-metil-11-oxo-8-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-1,3,4,7,8,9-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-b][1,4]diazepin-2-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 2a) en la Etapa A.

Ejemplo 7a: (3R,8S*)-N-(3-Ciano-4-fluorofenil)-3,10-dimetil-11-oxo-8-(1H-pirazol-3-il)-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxamida.



EtapA A. (3R,8S*)-3,10-Dimetil-8-(1H-pirazol-3-il)-3,4,7,8,9,10-hexahidro-1H-pirido-[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-11(2H)-ona.

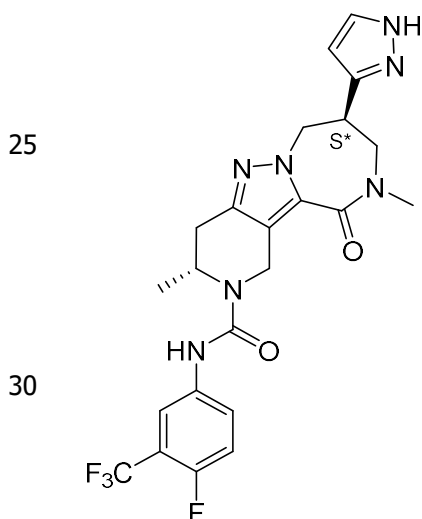
5 A una solución de (3R,8S*)-3,10-dimetil-11-oxo-8-(1H-pirazol-3-il)-1,3,4,7,8,9-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-b][1,4]diazepin-2-carboxilato de terc-butilo (intermedio 7a, 90.00 mg, 224.74 μ mol) en DCM (3.00 ml) se le añadió TFA (462.00 mg, 4.05 mmol, 300.00 μ l) a 15 °C con agitación durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (100.00 mg, en bruto, TFA) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó directamente en la

10 siguiente etapa.

EtapA B. (3R,8S*)-N-(3-Ciano-4-fluorofenil)-3,10-dimetil-11-oxo-8-(1H-pirazol-3-il)-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxamida.

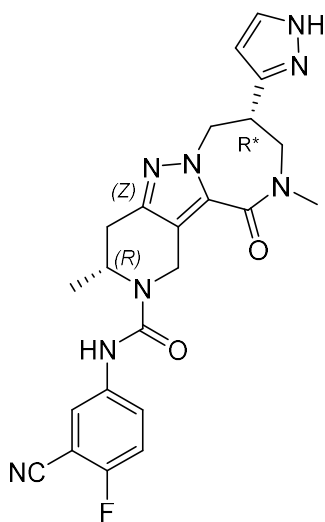
15 A una solución de (3R,8S*)-3,10-dimetil-8-(1H-pirazol-3-il)-2,3,4,7,8,9-hexahidro-1H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-b][1,4]diazepin-11-ona (50.00 mg, 120.66 μ mol TFA) y N-(3-ciano-4-fluorofenil)carbamato de fenilo (30.92 mg, 120.66 μ mol) en DCM (3.00 ml) se le añadió TEA (73.26 mg, 723.96 μ mol, 100.36 μ l) a 15 °C con agitación durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por RP HPLC (Método A) para obtener el compuesto del título (24.00 mg, 51.89 μ mol, rendimiento del 43.01 %) en forma de un sólido de color blanco.

20 Ejemplo 8a: (3R,8S*)-N-(4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-3,10-dimetil-11-oxo-8-(1H-pirazol-3-il)-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxamida.



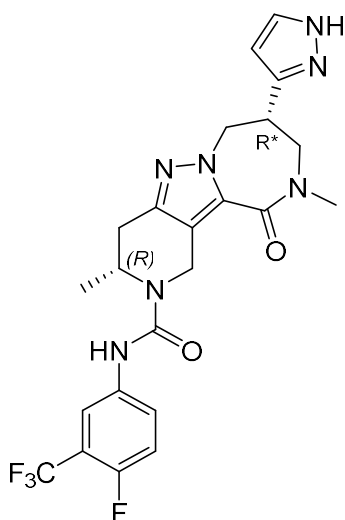
35 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la de la Etapa B en el Ejemplo 7a, usando (4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)carbamato de fenilo en lugar de (3-ciano-4-fluorofenil)carbamato de fenilo.

Ejemplo 9a: (3R,8R*)-N-(3-Ciano-4-fluorofenil)-3,10-dimetil-11-oxo-8-(1H-pirazol-3-il)-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 7a, usando 3,10-dimetil-11-oxo-8-(1H-pirazol-3-il)-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido-[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de (3R,8S)-terc-butilo (Intermedio 9a) en lugar de (3R,8R)-3,10-dimetil-8-(1H-pirazol-3-il)-3,4,7,8,9,10-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-11(2H)-ona (Intermedio 8a).

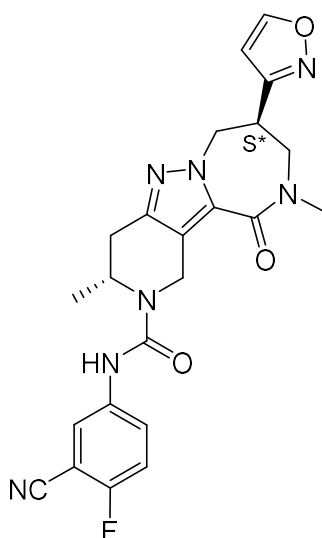
Ejemplo 10a: (3R,8R*)-N-(4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-3,10-dimetil-11-oxo-8-(1H-pirazol-3-il)-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 7a, usando 3,10-dimetil-11-oxo-8-(1H-pirazol-3-il)-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de (3R,8R*)-terc-butilo (Intermedio 9a) en lugar de (3R,8S*)-3,10-dimetil-8-(1H-pirazol-3-

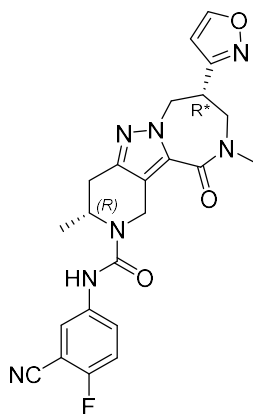
il)-3,4,7,8,9,10-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]-diazepin-11(2H)-ona (Intermedio 8) en la etapa A, y usando (4-fluoro-3-(trifluorometil)-fenil) carbamato de fenilo en lugar de (3-ciano-4-fluorofenil)carbamato de fenilo en la etapa B.

Ejemplo 11a: (3R,8S*)-N-(3-Ciano-4-fluorofenil)-8-(isoxazol-3-il)-3,10-dimetil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxamida



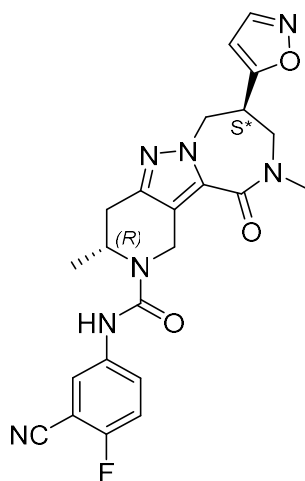
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 1a, usando 8-(isoxazol-3-il)-3,10-dimetil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de (3R,8S*)-terc-butilo (Intermedio 10a) en lugar de 10-metil-11-oxo-8-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-1,3,4,7,8,9-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-b][1,4]diazepin-2-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 2a) en la Etapa A.

Ejemplo 12a: (3R,8R*)-N-(3-Ciano-4-fluorofenil)-8-(isoxazol-3-il)-3,10-dimetil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxamida.



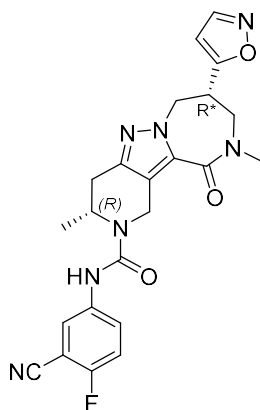
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 1a, usando 8-(isoxazol-3-il)-3,10-dimetil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de (3R,8R*)-terc-butilo (Intermedio 11a) en lugar de 10-metil-11-oxo-8-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-1,3,4,7,8,9-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-b][1,4]diazepin-2-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 2a) en la Etapa A.

Ejemplo 13a: (3R,8S*)-N-(3-Ciano-4-fluorofenil)-8-(isoxazol-5-il)-3,10-dimetil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxamida.



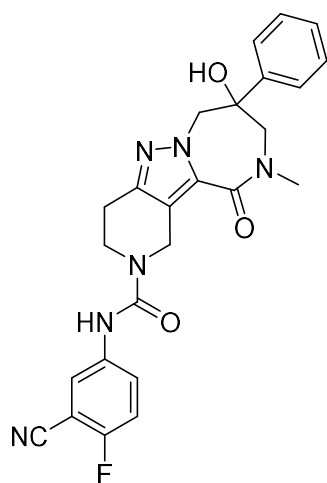
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 1a, usando 8-(isoxazol-5-il)-3,10-dimetil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de (3R,8S*)-terc-butilo (Intermedio 12a) en lugar de 10-metil-11-oxo-8-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-1,3,4,7,8,9-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-b][1,4]diazepin-2-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 2a) en la Etapa A.

Ejemplo 14a: (3R,8R*)-N-(3-Ciano-4-fluorofenil)-8-(isoxazol-5-il)-3,10-dimetil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxamida.



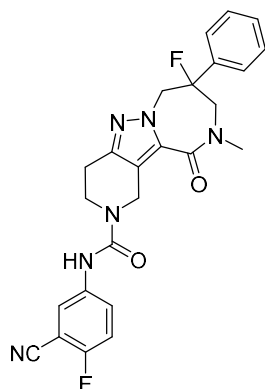
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 1a, usando 8-(isoxazol-5-il)-3,10-dimetil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de (3R,8R*)-terc-butilo (Intermedio 13a) en lugar de 10-metil-11-oxo-8-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-1,3,4,7,8,9-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-b][1,4]diazepin-2-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 2a) en la Etapa A.

Ejemplo 15a: N-(3-Ciano-4-fluoro-fenil)-11-hidroxi-13-metil-14-oxo-11-fenil-4,8,9,13-tetrazatriciclo[7.5.0.0^{2,7}]tetradeca-1,7-dieno-4-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 1a, usando 8-hidroxi-10-metil-11-oxo-8-fenil-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo-[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 15a) en lugar de 10-metil-11-oxo-8-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-1,3,4,7,8,9-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-b][1,4]diazepin-2-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 2a) en la Etapa A.

Ejemplo 16a: N-(3-Ciano-4-fluorofenil)-8-fluoro-10-metil-11-oxo-8-fenil-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 1a, usando 8-fluoro-10-metil-11-oxo-8-fenil-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 16a) en lugar de 10-metil-11-oxo-8-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-1,3,4,7,8,9- hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-b][1,4]diazepin-2-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 2a) en la Etapa A.

4. ACTIVIDAD ANTI-VHB DE LOS COMPUESTOS DE FÓRMULA (I)

Procedimiento

La actividad anti-VHB se midió usando la estirpe celular HepG2.117, una estirpe celular estable que produce VHB de forma inducible, que replica el VHB en ausencia de doxiciclina (sistema Tet-off). La estirpe celular HepG2 se encuentra disponible en la ATCC® con el número HB-8065. La transfección de la estirpe celular HepG2 puede ser como se describe en Sun y Nassal 2006 Journal of Hepatology 45 (2006) 636-645 "*Stable HepG2- and Huh7-based human hepatoma cell lines for efficient regulated expression of infectious hepatitis B virus*".

Para el ensayo antivírico, se indujo la replicación del VHB seguida de un tratamiento con el compuesto diluido en serie en placas de 96 pocillos. Después de 3 días de tratamiento, se determinó la actividad antivírica mediante la cuantificación del ADN de VHB intracelular usando PCR en tiempo real y un conjunto de cebadores y una sonda específicos para el VHB.

La citotoxicidad de los compuestos se sometió a ensayo usando células HepG2 o HepG2.117, incubadas durante 3 días en presencia de los compuestos. La viabilidad de las células se evaluó usando el sistema de ensayo de luminiscencia ATPlite de PERKIN ELMER.

Resultados:

Tabla 8

Número de compuesto	VHB-AVE-HepG2.117 CE ₅₀ (μM, valor medio)	TOX-HepG2.117 CC ₅₀ (μM, valor medio)
1	9.628	>50
2	1.146	>50
3	0.188	25.26
4	0.091	17.94
5	0.213	>50

	Número de compuesto	VHB-AVE-HepG2.117 CE ₅₀ (μM, valor medio)	TOX-HepG2.117 CC ₅₀ (μM, valor medio)
5	6	0.287	27.98
	7	0.399	>50
	8	<0.039	10.82
	9	0.054	16.36
10	10	0.062	7.26
	11	0.054	8.43
	12	0.066	25.28
	13	0.055	NA
15	14	0.085	6.96
	15	0.055	>50
	16	0.079	>50
	17	0.436	>50
	18	0.252	>50
20	19	0.079	>50
	20	0.108	>50
	21	0.268	>50
	22	0.129	>50
25	23	0.022	>50
	24	0.036	10.41
	25	0.016	>25
	26	0.028	26.23
30	27	0.103	>50
	28	0.057	16.69
	29	0.741	>50
	30	1.504	>50
	31	0.075	>50
35	32	0.332	>50

	Número de compuesto	VHB-AVE-HepG2.117 CE ₅₀ (μM, valor medio)	TOX-HepG2.117 CC ₅₀ (μM, valor medio)
5	33	9.612	>50
	34	1.381	>50
	36	0.077	24.55
	37	0.345	>50
10	38	1.747	>50
	39	2.487	>50
	40	0.022	20.93
	41	0.328	>50
15	42	0.308	1.44
	43	0.210	>50
	44	0.079	>50
	45	0.192	>50
	46	0.505	>50
20	47	0.249	3.63
	48	1.228	>50
	C49	0.274	20.55
	C50	NA	
25	C51	1.025	39.03
	C52	0.995	>50
	C53	1.081	20.41
	C54	1.994	13.61
30	C55*R	>2.5	3.22
	C55*S	0.069	>50
	C56	0.962	28.4
	C57	0.04	18.85
	C58	0.531	18
35	C59	0.576	>50

	Número de compuesto	VHB-AVE-HepG2.117 CE ₅₀ (μM, valor medio)	TOX-HepG2.117 CC ₅₀ (μM, valor medio)
5	C60	0.565	>50
	C61*S	0.153	>50
	C62	0.13	9.31
	C63	0.824	8.21
10	C64	0.089	>49
	C65	0.299	>50
	C61*R	>2.5	8.11
	C66	0.042	9.18
15	C67	0.07	22.53
	C68	0.321	10.55
	C69	0.063	14.5
	C70	0.232	>50
	C71	>2.5	>50
20	C72	>2.5	>50
	C73	>2.5	>50
	C74	>2.5	>50
	C75	1.428	>50
25	C76	0.983	>25
	C77	0.038	>50
	C78	0.707	>50
	C79	>1.6	>50
30	C80	0.05	26.11
	C81	0.058	46.22
	C82	0.019	32.52
	C83	0.229	>50
	C84	0.311	9.16
35	C85*R	0.088	>50

	Número de compuesto	VHB-AVE-HepG2.117 CE ₅₀ (μM, valor medio)	TOX-HepG2.117 CC ₅₀ (μM, valor medio)
5	C85*S	0.035	>50
	C86	0.046	>50
	C87	0.066	>50
	C88	0.038	>48
10	C89	0.067	22.81
	C90	0.667	21.94
	C91	0.083	36.74
	C92	0.025	24.45
15	C93	0.055	30
	C94	0.162	4.77
	C95	0.2	>47
	C96	0.025	10.65
	C97	0.011	9.79
20	C98	0.073	9.83
	C99	0.072	>50
	C100	0.085	15.5
	C101	0.036	8.95
25	C102	0.019	7.14
	C103	0.39	>50
	C104	0.632	>50
	C105		
30	C105*R	0.059	14.56
	C105*S	0.297	>50
	C106	0.031	33.79
	C107	0.015	13.22
	C108	0.085	20.02
35	C109	0.013	18.91

	Número de compuesto	VHB-AVE-HepG2.117 CE ₅₀ (μM, valor medio)	TOX-HepG2.117 CC ₅₀ (μM, valor medio)
5	C110	0.017	16.03
	C111	0.086	>50
	C112	0.025	>50
	C113	0.257	>50
10	C114	0.048	30.85
	C115	0.265	>50
	C116	0.015	12.36
	C117	0.119	18.17
15	C118	0.057	24.1
	C119*R	0.269	>50
	C119*S	0.757	>50
	C120	0.047	
20	C121	>2.5	>50
	C122	0.214	>50
	C123*R	0.174	19.98
	C123*S	0.517	19.21
	C124	0.011	26.7
25	C125	0.037	>50
	C88*R	0.076	>50
	C88*S	0.023	>50
	C126	0.024	>50
30	C127	0.133	15.73
	C128	0.081	>50
	C129	0.143	>50
	C130	0.082	33.66
	C131	0.038	19.57
35	C132	0.061	>50

	Número de compuesto	VHB-AVE-HepG2.117 CE ₅₀ (μM, valor medio)	TOX-HepG2.117 CC ₅₀ (μM, valor medio)
5	C133	0.332	>50
	C134	>2.5	>50
	C135	0.1	>50
	C136	>2.5	>50
10	C137	0.056	>50
	C138	0.061	>50
	C139	0.04	>50
	C140	0.032	
15	C141	0.056	>50
	C142	0.268	>50
	C143	0.16	>50
	C144	>2.5	>50
	C145	0.106	>50
20	C146	1.794	>50
	C147	0.054	>50
	C148	0.385	>50
	C149	0.059	>50
25	C150	0.075	>50
	C151	0.42	>50
	C152	0.145	>50
	C153	0.082	>50
30	C154	0.071	9.53
	C155	0.083	>50
	C156	0.174	>50
	C157	0.02	>50
	C158	2.381	>50
35	C159	0.979	36.03

	Número de compuesto	VHB-AVE-HepG2.117 CE ₅₀ (μM, valor medio)	TOX-HepG2.117 CC ₅₀ (μM, valor medio)
5	C160	0.029	>50
	C161	0.051	>50
	C162	0.082	>50
	C163	0.098	>50
10	C164	0.039	4.29
	C165	0.676	>50
	C166	0.034	29.1
	C167	0.277	>50
15	C168	0.046	6.11
	C169	0.831	>50
	C170	0.432	>50
	C171	0.082	15.33
	C172	0.19	>50
20	C173	0.41	>50
	C174	0.18	15.34
	C175	0.038	35.5
	C176	0.274	14.99
25	C177	0.136	>50
	C178	0.207	>50
	C179	0.219	>50
	C180	0.123	>50
30	C181	0.152	>50
	C182	0.075	>50
	C183	0.108	>50
	C184	>2.5	>50
	C185	0.114	>50
35	C186	0.049	21.64

	Número de compuesto	VHB-AVE-HepG2.117 CE ₅₀ (μM, valor medio)	TOX-HepG2.117 CC ₅₀ (μM, valor medio)
5	C187	0.155	>50
	C188	0.04	49.63
	C189	0.043	41.81
	C190	0.115	33.14
10	C191	0.097	32.95
	C192	0.076	39.72
	C193	0.197	>50
	C194	0.075	26.44
15	C195	0.566	>50
	C196	0.048	38.03
	C197	0.24	>50
	C198	0.053	>50
	C199	0.33	>50
20	C200	0.25	>50
	C201	0.229	>50
	C202	0.071	>50
	C203	0.09	>50
25	C204	0.028	19.2
	C205	0.04	-1
	C206	0.038	-1
	C207	0.053	25.55
30	C208	0.13	>50
	C209	>2.5	>50
	C210	0.062	>50
	C211	0.285	>50
	C212	0.05	>50
35	C213	0.382	37.52

	Número de compuesto	VHB-AVE-HepG2.117 CE ₅₀ (μM, valor medio)	TOX-HepG2.117 CC ₅₀ (μM, valor medio)
5	C214	0.074	>50
	C215	0.106	>50
	C216	0.09	>50
	C217	0.183	39.54
10	C218	0.039	>50
	C219	0.068	>50
	C220	0.077	>50
	C221	0.022	>50
15	C222	0.124	>50
	C223	0.219	>50
	C224	0.326	>50
	C225	0.263	>50
	C226	0.194	>50
20	C227	0.129	37.33
	C228	0.062	37.51
	C229	0.438	>25
	C230	0.045	>12.5
25	C231	0.09	>50
	C232	0.066	24.44
	C233	0.423	29.76
	C234	0.036	>50
30	C235	1.934	>50
	C236	0.325	>51
	C237	0.107	18.79
	C238	0.029	39.9
	C239	0.154	>50
35	C240	0.017	35.23

Número de compuesto	VHB-AVE-HepG2.117	TOX-HepG2.117
	CE ₅₀ (μ M, valor medio)	CC ₅₀ (μ M, valor medio)
C241	0.19	>50
C242	0.589	>50
C243	>2.5	>50
C244	0.048	24.52
C245	0.072	>50
C246	0.171	>50
C247	>2.5	>50
C248	0.013	24.97
C249	>2.5	>50
C250	0.033	>12.5

Inducción o no inducción de moteado de HBc Se cultivaron células HepG2.117 en presencia de DMSO o compuesto de ensayo en ausencia de doxiciclina. Después de la fijación en formaldehído y la permeabilización con Triton-X-100, la proteína núcleo del virus de la hepatitis B (HBc) se inmunomarcó con un anticuerpo primario anti-HBc. Se usó un anticuerpo secundario conjugado con ALEXA 488 para la detección fluorescente de la señal de núcleo de VHB primaria. Se usaron CELLMASK Deep Red y HOECHST 33258 para la detección del citoplasma y el núcleo, respectivamente, lo que permitió la segmentación de los compartimentos celulares.

Se usó un programa informático de análisis de imágenes para detectar diferentes fenotipos morfológicos con el fin de determinar el nivel de núcleo del VHB en el citoplasma o el núcleo (ensayo de obtención de imágenes de alto contenido).

Ensayo de inhibición de la replicación del VHB

Se determinó la inhibición de la replicación del VHB por los compuestos dados a conocer en células infectadas o transfectadas con VHB o células con VHB integrado establemente, tales como células HepG2.2.15 (Sells et al. 1987). En este ejemplo, las células HepG2.2.15 se mantuvieron en medio de cultivo celular que contenía suero fetal bovino (FBS) al 10 %, geneticina, L-glutamina, penicilina y estreptomycin. Se sembraron células HepG2.2.15 en placas de 96 pocillos a una densidad de 40,000 células/pocillo y se trataron con compuestos diluidos en serie a una concentración final de DMSO

del 0.5 %, o bien solos o bien en combinación, añadiendo fármacos en un formato de damero. Se incubaron células con compuestos durante tres días, después de lo cual se retiró el medio y se añadió a las células medio recién preparado que contenía compuestos y se incubaron durante otros tres días. El día 6, se retiró el sobrenadante y se trató con DNasa a 37 °C durante 60 minutos, seguido de inactivación de la enzima a 75 °C durante 15 minutos. Se liberó el ADN de VHB encapsidado de los viriones y la polimerasa del VHB unida covalentemente incubando en tampón de lisis (Affymetrix QS0010) que contenía 2.5 µg de proteinasa K a 50 °C durante 40 minutos. Se desnaturalizó el ADN de VHB mediante la adición de NaOH 0.2 M y se detectó usando un kit de ensayo QuantiGene de ADN ramificado (BDNA) de acuerdo con la recomendación del fabricante (Affymetrix). Los niveles de ADN de VHB se cuantificaron también usando qPCR, basándose en la amplificación de la extracción de ADN del VHB encapsidado con la solución de extracción rápida (Epicenter Biotechnologies) y la amplificación del ADN del VHB usando sondas de PCR específicas del VHB que pueden hibridarse con el ADN del VHB y una sonda marcada con fluorescencia para la cuantificación. Además, se determinó la viabilidad celular de las células HepG2.2.15 incubadas con compuestos de ensayo solos o en combinación usando el reactivo CellTitre-Glo de acuerdo con el protocolo del fabricante (Promega). La señal de fondo media de los pocillos que contenían solo medio de cultivo se restó de todas las demás muestras y se calculó el porcentaje de inhibición a cada concentración de compuesto normalizando a las señales de las células HepG2.2.15 tratadas con DMSO al 0.5 % usando la ecuación E1.

$$E1: \% \text{ de inhibición} = (DMSO_{prom.} - X_i) / DMSO_{prom.} \times 100 \%$$

donde DMSO_{prom.} es la señal media calculada a partir de los pocillos que se trataron con control de DMSO (control de inhibición del 0 %) y X_i es la señal medida de los pocillos individuales. Los valores de CE₅₀, concentraciones efectivas que lograron un efecto inhibitor del 50 %, se determinaron mediante ajuste no lineal usando el software GraphPad Prism (San Diego, CA) y la ecuación E2.

$$E2: Y = Y_{mín} + (Y_{máx} - Y_{mín}) / (1 + 10^{(\log CE_{50} - X)}) \times \text{Coeficiente de Hill}$$

donde Y representa los valores porcentuales de inhibición y X representa el logaritmo de las concentraciones de compuestos.

Se analizaron los compuestos dados a conocer seleccionados en el ensayo de replicación de VHB (ensayo BDNA), como se describió anteriormente, y en la Tabla 3 se muestra un grupo representativo de estos compuestos activos. La Tabla 9 muestra los valores de CE₅₀ obtenidos por el ensayo de BDNA para un grupo de compuestos seleccionados.

Tabla 9.

Ejemplo n.º	Nombre del Compuesto	CE₅₀ de ADN de VHB HepG2.2.15 (µM)
5	1a N-(3-ciano-4-fluorofenil)-10-metil-11-oxo-8-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxamida;	> 4000
10	2a N-(3-ciano-4-fluorofenil)-10-metil-8-(1,2,4-oxadiazol-5-il)-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxamida;	> 4000
15	3a N-(3-ciano-4-fluorofenil)-10-metil-11-oxo-8-(1H-tetrazol-5-il)-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxamida;	> 4000
20	4a N-(3-cloro-4-fluorofenil)-10-metil-11-oxo-8-(1H-pirazol-3-il)-3,4,8, 9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxamida;	93
	5a N-(3-ciano-4-fluorofenil)-10-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxamida;	160
25	6a N-(3-ciano-4-fluorofenil)-10-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxamida;	83
30	7a (3R,8S*)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-3,10-dimetil-11-oxo-8-(1H-pirazol-3-il)-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxamida;	37
35	8a (3R,8S*)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-3,10-dimetil-11-oxo-8-(1H-pirazol-3-il)-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxamida;	20

5

10

15

20

25

30

35

Ejemplo n.º	Nombre del Compuesto	CE₅₀ de ADN de VHB HepG2.2.15 (µM)
9a	(3R,8R*)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-3,10-dimetil-11-oxo-8-(1H-pirazol-3-il)-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxamida;	260
10a	(3R,8R*)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-3,10-dimetil-11-oxo-8-(1H-pirazol-3-il)-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxamida	280
11a	(3R,8S*)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-8-(isoxazol-3-il)-3,10-dimetil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxamida;	27
12a	(3R,8R*)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-8-(isoxazol-3-il)-3,10-dimetil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxamida;	240
13a	(3R,8S*)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-8-(isoxazol-5-il)-3,10-dimetil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxamida;	22
14a	(3R,8R*)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-8-(isoxazol-5-il)-3,10-dimetil-11-oxo-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxamida;	150
15a	N-(3-ciano-4-fluoro-fenil)-11-hidroxi-13-metil-14-oxo-11-fenil-4,8,9,13-tetraazatriciclo[7.5.0.02,7]tetradeca-1,7-dieno-4-carboxamida;	140
16a	N-(3-ciano-4-fluorofenil)-8-fluoro-10-metil-11-oxo-8-fenil-3,4,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2(7H)-carboxamida;	176

El objeto dado a conocer no ha de estar limitado en alcance por las realizaciones específicas y los ejemplos descritos en el presente documento. De hecho, diversas modificaciones de la divulgación, además de las descritas, resultarán evidentes para los expertos en la materia a partir de la descripción anterior y las figuras adjuntas. Se pretende que tales modificaciones estén dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Todas las referencias (por ejemplo, publicaciones o patentes o solicitudes de patente) citadas en el presente documento se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad y a todos los efectos en la misma medida que si se indicara la incorporación de cada referencia individual (por ejemplo, publicación o patente o solicitud de patente) de forma específica e individual por referencia en su totalidad a todos los efectos. Otras realizaciones están dentro de las siguientes reivindicaciones.