

DERIVADOS DE ANILINO-PIRAZOL, COMPOSICIONES Y MÉTODOS DE ESTOS

Reivindicaciones de prioridad y solicitudes relacionadas

[0001] La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de las solicitudes provisionales estadounidenses números 63/352,872, presentada el 16 de junio de 2022, y 63/407,247, presentada el 16 de septiembre de 2022, cuyo contenido completo se incorpora a la presente memoria a modo de referencia para todos los fines.

Campos técnicos de la invención

[0002] La invención hace referencia, en términos generales, a nuevos compuestos y usos terapéuticos de estos. Más particularmente, la invención proporciona nuevos derivados de anilino-pirazol como los inhibidores de la cinasa dependiente de ciclina 2 (CDK2, por sus siglas en inglés). La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y métodos de estos para tratar diversas afecciones, enfermedades y trastornos asociados con las actividades de CDK2 o relacionados con estas, o asociados con el crecimiento celular anormal, como el crecimiento de tumores y el cáncer.

Antecedentes de la invención

[0003] Una amplia gama de cánceres agresivos sobreexpresan y/o amplifican el gen de ciclina E (CCNE). La amplificación de CCNE se asocia con una mala supervivencia en pacientes con cáncer. (McDonald; y cols. **2017** *Cell* 170(3):577-592; Etemadmoghadam, y cols. **2010** *PLoS One*. 2010; 5(11): e15498.) CDK2, también conocidos como proteína cinasa de división celular 2, es un miembro de la familia de cinasas dependientes de ciclina de las proteínas cinasas de serina/treonina. CDK2 es una parte esencial de los procesos de crecimiento anormal de las células cancerosas. Cada vez hay más pruebas de que CDK2 desempeña un papel fundamental en la tumorigénesis. La sobreexpresión de CDK2 provoca una regulación anormal del ciclo celular, lo que conduce a una hiperproliferación en las células cancerosas. Por lo tanto, la inhibición selectiva de CDK2 podría proporcionar un beneficio terapéutico contra ciertos tipos de cáncer. (Tadesse, y cols. **2019** *J Med. Chem.* 62(9):4233-4251; Chohan, y cols. **2015** *Curr. Med. Chem.* 22(2):237-63; Meijer, y cols. **1999** *Pharm.* y otros 82 (2-3): 279-284.)

[0004] Aunque varios inhibidores de CDK2 de moléculas pequeñas han progresado hasta la etapa de ensayos clínicos, la selectividad de CDK2 es muy deseada. La identificación de inhibidores selectivos de CDK2 ha sido un desafío debido a la extrema similitud entre los sitios activos de CDK2 y otras CDK, especialmente CDK1. Dado que CDK1 es una cinasa dependiente de ciclina esencial

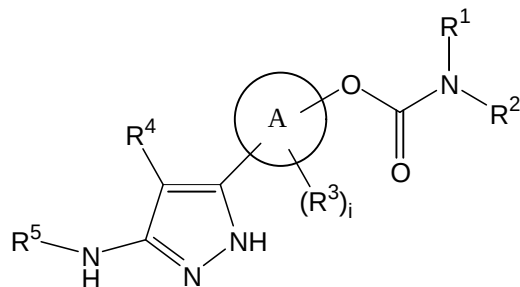
en el ciclo celular, la inhibición de CDK1 puede provocar efectos secundarios graves. (Wood, y cols. **2018** *Cell Chem. Biol.* 26(1): 121–130.e5; Brown, y cols. **2015** *Nature Comm.* 6: 6769.)

[0005] Existe una necesidad urgente de inhibidores potentes y selectivos de CDK2, en particular, compuestos que sean útiles en el tratamiento de enfermedades y afecciones asociadas con la sobreexpresión de CCNE y CDK2, como varios tipos de cáncer (p. ej., cáncer ginecológico, cáncer de mama y cáncer gástrico).

Compendio de la invención

[0006] La invención proporciona nuevos inhibidores de CDK2 que han demostrado exhibir perfiles de potencia y selectividad favorables sobre los inhibidores de CDK2 conocidos. Los nuevos compuestos se dirigen selectivamente a CDK2, se unen a ella e inhiben su actividad y provocan el arresto del ciclo celular, la inducción de la apoptosis y la inhibición de la proliferación de células tumorales. Los compuestos también están disponibles por vía oral con perfiles farmacocinéticos adecuados para el desarrollo de un agente terapéutico administrado por vía oral para tratar el cáncer, p. ej., cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer gástrico o cáncer de pulmón.

[0007] En un aspecto, la invención hace referencia, en términos generales, a un compuesto que tiene la fórmula estructural I:



I

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico o un derivado isotópico de esta, donde

El anillo A es un anillo carbocíclico de 4 a 7 eslabones (p. ej., 4, 5, 6 o 7 eslabones);

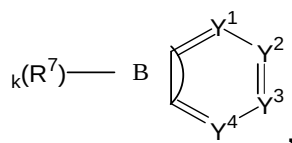
cada uno de R^1 y R^2 se selecciona independientemente del grupo que consta de H, alquilo de C_1 - C_6 no sustituido o sustituido, y anillo carbocíclico de C_3 - C_6 no sustituido o sustituido; o R^1 y R^2 , junto con el átomo de N al que están unidos, se unen para formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 eslabones (p. ej., 4, 5, 6 o 7 eslabones), no sustituido o sustituido;

cada R^3 se selecciona independientemente del grupo que consta de halógeno, OH, CN, alquilo de C_{1-6} no sustituido o sustituido, alcoxi de C_{1-6} no sustituido o sustituido, NO_2 , NRR' , o dos R^3 , junto con el átomo o átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico no

sustituido o sustituido de 3 a 5 eslabones (p. ej., 3, 4 o 5 eslabones);

R^4 es H, halógeno, alquilo de C_{1-4} , CN, NRR' o $C(O)NRR'$;

R^5 es



5 donde

El anillo B es un anillo carbocíclico o heterocíclico de 4 a 7 eslabones (p. ej., 4, 5, 6 o 7 eslabones) que comprende opcionalmente un grupo $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-S(O)_2NR-$, $-S(O)_2NRC(O)-$, $-C(O)NR-$, $-OC(O)NR-$, o $-C(O)NRC(O)-$;

10 cada uno de Y^1 e Y^2 es CR^6 o N, y cada uno de Y^3 e Y^4 es C, CR^6 o N; siempre que no más de uno de Y^1 , Y^2 , Y^3 e Y^4 sea N, y que Y^3 o Y^4 sea C y sean las posiciones donde R^5 puede estar unido al resto del compuesto;

cada R^6 se selecciona independientemente del grupo que consta de halógeno, OH, CN, alquilo de C_{1-6} no sustituido o sustituido, alcoxi de C_{1-4} no sustituido o sustituido y $C(O)NRR'$;

15 cada R^7 se selecciona independientemente del grupo que consta de halógeno, OR, CN, alquilo de C_{1-6} no sustituido o sustituido, alcoxi de C_{1-4} no sustituido o sustituido, o dos R^7 , junto con el o los átomos de carbono a los que se unen, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico sustituido o no sustituido de 3 a 6 eslabones (p. ej., 3, 4, 5 o 6 eslabones) ;

20 cada uno de R y R' se selecciona independientemente de H, alquilo de C_{1-6} no sustituido o sustituido, o anillo carbocíclico de 4 a 6 eslabones no sustituido o sustituido (p. ej., 4, 5 o 6 eslabones), o donde R y R' están unidos al mismo átomo de N, juntos forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 eslabones no sustituido o sustituido (p. ej., 4, 5 o 6 eslabones);

i es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

k es 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

25 [0008] En otro aspecto, la invención hace referencia, en términos generales, a una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente memoria y un excipiente, portador o diluyente aceptable desde un punto de vista farmacéutico.

[0009] En otro aspecto más, la invención hace referencia, en términos generales, a una forma farmacéutica unitaria que comprende una composición farmacéutica descrita en la presente memoria.

30 [0010] En otro aspecto más, la invención hace referencia, en términos generales, a un método para tratar o reducir el cáncer, o una enfermedad o trastorno relacionado, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz desde un punto de vista farmacéutico de

un compuesto descrito en la presente memoria.

[0011] En otro aspecto más, la invención se relaciona en general con el uso de un compuesto descrito en la presente memoria, y un excipiente, portador o diluyente aceptable desde un punto de vista farmacéutico, en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno.

5

Definiciones

[0012] A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos que se usan en la presente memoria tienen el mismo significado que normalmente les atribuye el experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Los principios generales de la química orgánica, así como las fracciones funcionales específicas y la reactividad, se describen en «*Organic Chemistry*», Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 2006.

10

[0013] Como se usa en la presente memoria, se entiende que «al menos» un valor específico es ese valor y todos los valores mayores que ese valor.

[0014] El término «que comprende», cuando se utiliza para definir composiciones y métodos, pretende significar que las composiciones y los métodos incluyen los elementos enumerados, pero no excluyen otros elementos. La expresión «que consta esencialmente de», cuando se usa para definir composiciones y métodos, significará que las composiciones y métodos incluyen los elementos enumerados y excluyen otros elementos de cualquier importancia esencial para las composiciones y métodos. Por ejemplo, «que consta esencialmente de» hace referencia a la administración de los agentes activos desde un punto de vista farmacológico expresamente enumerados y excluye los agentes activos desde un punto de vista farmacológico no expresamente enumerados. La expresión «que consta esencialmente de» no excluye agentes inactivos o inertes desde un punto de vista farmacológico, p. ej., excipientes, portadores o diluyentes aceptables desde un punto de vista farmacéutico. La expresión «que consta de», cuando se utiliza para definir composiciones y métodos, significa excluir elementos traza de otros ingredientes y pasos sustanciales del método. Las modalidades definidas por cada uno de estos términos de transición están dentro del alcance de esta invención.

15

20

25

[0015] A menos que se indique específicamente o resulte obvio a partir del contexto, como se usa en la presente memoria, el término «aproximadamente» se entiende dentro de un intervalo de tolerancia normal en la técnica, p. ej., dentro de 2 desviaciones estándar de la media. Aproximadamente puede entenderse como dentro del 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,5 %, 0,1 %, 0,05 % o 0,01 % del valor indicado. A menos que el contexto indique claramente lo contrario, todos los valores numéricos proporcionados en la presente memoria pueden ser modificados por el término «aproximadamente».

30

[0016] Se debe señalar que, como se usan en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares «un», «uno/a» y «el/la» incluyen las formas plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

[0017] Como se usan en la presente memoria, los términos «administración» o «administrar» un compuesto descrito abarca la administración a un sujeto de un compuesto como se describe en la presente memoria, o un profármaco u otra forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, mediante el uso de cualquier formulación o vía de administración adecuada, como se analiza en la presente memoria.

[0018] Como se usa en la presente memoria, el término «coadministrar» hace referencia a la presencia de dos agentes farmacológicos en el cuerpo de un sujeto (p. ej., en la sangre) al mismo tiempo. Los dos agentes farmacológicos pueden administrarse simultáneamente o secuencialmente.

[0019] Los términos «enfermedad», «trastorno» y «afección» se utilizan indistintamente a menos que se indique lo contrario.

[0020] Como se usan en la presente memoria, las expresiones «cantidad eficaz» o «cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico» hacen referencia a aquella cantidad de un compuesto o composición farmacéutica descrita en la presente memoria que es suficiente para efectuar la aplicación prevista, lo que incluye, entre otros, el tratamiento de enfermedades, como se ilustra a continuación.

[0021] En algunas modalidades, la cantidad es la eficaz para detener la progresión o reducir el efecto de una enfermedad o trastorno inflamatorio. En algunas modalidades, la cantidad es la eficaz para detener la progresión o reducir el efecto de un trastorno del sistema inmunitario. En algunas modalidades, la cantidad es la eficaz para detener la progresión o reducir el efecto de una enfermedad o trastorno autoinmune. En algunas modalidades, la cantidad es la eficaz para detener la progresión o reducir el efecto de una enfermedad o trastorno cardiovascular. En algunas modalidades, la cantidad es la eficaz para la eliminación detectable o la inhibición del crecimiento o la propagación de células cancerosas; el tamaño o el número de tumores; u otra medida del nivel, estadio, progresión o gravedad del cáncer. En algunas modalidades, la cantidad es la eficaz para detener la progresión o reducir el efecto de la depresión posparto, la depresión, el insomnio, la apnea del sueño, el síndrome de piernas inquietas y la narcolepsia, los trastornos emocionales, la depresión, la esquizofrenia, el trastorno bipolar, el trastorno obsesivo compulsivo y otros trastornos de ansiedad, el síndrome conductual y farmacológico de la demencia o las enfermedades neurodegenerativas. En algunas modalidades, la cantidad es la eficaz para detener la progresión o reducir el efecto de la enfermedad de Parkinson (EP). En algunas modalidades, la cantidad es la

eficaz para detener la progresión o reducir el efecto de la enfermedad de Alzheimer (EA).

[0022] La cantidad eficaz desde un punto de vista farmacéutico puede variar dependiendo de la aplicación prevista, o del sujeto y la enfermedad que se está tratando, p. ej., el punto final biológico deseado, la farmacocinética del compuesto, la enfermedad que se está tratando, el modo de administración y el peso y la edad del paciente, que pueden ser fácilmente determinados por un experto en la materia. Dicha cantidad puede administrarse como una dosis única o de acuerdo con una pauta posológica. El término también se aplica a una dosis que inducirá una respuesta particular en las células objetivo, p. ej., la reducción de la migración celular. La dosis específica variará en función, p. ej., de los compuestos particulares elegidos, la especie del sujeto y su edad/condiciones de salud existentes o riesgo de condiciones de salud, el esquema de dosificación a seguir, la gravedad de la enfermedad, si se administra en combinación con otros agentes, el momento de la administración, el tejido al que se administra y el sistema de administración física en el que se transporta.

[0023] Como se usan en la presente memoria, los términos «no sustituido o sustituido» y «opcionalmente sustituido» se usan indistintamente y hacen referencia a dónde una fracción química dada (p. ej., un grupo alquilo) puede (pero no es necesario que) estar unida a otros sustituyentes (p. ej., heteroátomos). Por ejemplo, un grupo alquilo opcionalmente sustituido puede ser una cadena de alquilo completamente saturada (es decir, un hidrocarburo puro). De manera alternativa, el mismo grupo alquilo opcionalmente sustituido puede tener sustituyentes distintos a hidrógeno. Por ejemplo, en cualquier punto a lo largo de la cadena, este puede enlazarse a un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o cualquier otro sustituyente descrito en la presente. Por lo tanto, el término «opcionalmente sustituido» significa que un resto químico determinado tiene el potencial de contener otros grupos funcionales, pero no tiene necesariamente ningún otro grupo funcional adicional. Los sustituyentes adecuados utilizados en la sustitución opcional de los grupos descritos incluyen, de modo no taxativo, halógeno, oxo, CN, -COOH, -CH₂CN, alquilo de -O-C₁-C₆, alquilo de C₁-C₆, -OC₁-C₆ alquenilo, -OC₁-C₆ alquinilo, -C₁-C₆ alquenilo, -C₁-C₆ alquinilo, -OH, -OP(O)(OH)₂, -OC(O)C₁-C₆ alquilo, -C(O)C₁-C₆ alquilo, -OC(O)OC₁-C₆ alquilo, NH₂, NH(C₁-C₆ alquil), N(C₁-C₆ alquil)₂, -NHC(O)C₁-C₆ alquilo, -C(O)NHC₁-C₆ alquilo, -S(O)₂-C₁-C₆ alquilo, -S(O)NHC₁-C₆ alquilo, y S(O)N(C₁-C₆ alquil)₂.

[0024] Como se usa en la presente memoria, una «forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico» de un compuesto descrito incluye, de modo no taxativo, sales, ésteres, hidratos, solvatos, isómeros, profármacos y derivados marcados isotópicamente aceptables desde un punto de vista farmacéutico de los compuestos descritos. En una modalidad, una «forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico» incluye, de modo no taxativo, sales, ésteres, isómeros, profármacos

y derivados marcados isotópicamente aceptables desde un punto de vista farmacéutico de los compuestos descritos. En algunas modalidades, una «forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico» incluye, de modo no taxativo, sales, ésteres, estereoisómeros, profármacos y derivados isotópicamente etiquetados de los compuestos descritos.

5 [0025] En determinadas modalidades, la forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico es una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico. «Sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico» hace referencia a aquellas sales que, según el criterio médico, son adecuadas para su uso en contacto con tejidos de seres humanos y animales inferiores sin provocar una toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica y similares, y con una relación beneficio/riesgo

10 correspondiente razonable. Las sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, Berge y cols. describen sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico en detalle en J. *Pharmaceutical Sciences* (1977) 66:1-19. Las sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico de los compuestos proporcionados en la presente memoria incluyen aquellas derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Los ejemplos de

15 sales de adición de ácido no tóxicas y aceptables desde un punto de vista farmacéutico son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o mediante el uso de otros métodos utilizados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales

20 aceptables desde un punto de vista farmacéutico incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, besilato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, camforato, camforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidriodide, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato,

25 malonato, metanosulfonato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluensulfonato, undecanoato, valerato, y similares. En algunas modalidades, los ácidos orgánicos de los cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido láctico,

30 ácido trifluoroacético, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares.

[0026] Las sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y la purificación de los compuestos descritos, o por separado, como por ejemplo haciendo reaccionar la base libre o el

ácido libre de un compuesto original con una base o un ácido adecuado, respectivamente. Las sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y $N^+(\text{alquilo de } C_{1-4})_4$. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Otras sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico incluyen, cuando sea apropiado, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes amina formados mediante el uso de contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo. Las bases orgánicas de las que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluidas aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas y similares, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina y etanolamina. En algunas modalidades, la sal de adición de base aceptable desde un punto de vista farmacéutico puede elegirse entre sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

[0027] En determinadas modalidades, la forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico es un éster aceptable desde un punto de vista farmacéutico. Como se usa en la presente memoria, el término «éster aceptable desde un punto de vista farmacéutico» hace referencia a ésteres que se hidrolizan *in vivo* e incluyen aquellos que se descomponen fácilmente en el cuerpo humano para dejar el compuesto original o una sal de este. Dichos ésteres pueden actuar como un profármaco como se define en la presente memoria. Los ésteres aceptables desde un punto de vista farmacéutico incluyen, de modo no taxativo ésteres de alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo y cicloalquilo de grupos ácidos, incluidos, entre otros, ácidos carboxílicos, ácidos fosfóricos, ácidos fosfínicos, ácidos sulfínicos, ácidos sulfónicos y ácidos borónicos. Los ejemplos de ésteres incluyen formatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos. Los ésteres se pueden formar con un grupo hidroxilo o ácido carboxílico del compuesto original.

[0028] En determinadas modalidades, la forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico es un «solvato» (p. ej., un hidrato). Como se usa en la presente y a menos que se indique lo contrario, el término «solvato» significa un compuesto, o una sal de este, que además incluye una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un solvente unido por fuerzas intermoleculares no covalentes. El solvato puede ser un compuesto descrito o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. Cuando el disolvente es agua, el solvato es un «hidrato». Los solvatos e hidratos aceptables desde un punto de vista farmacéutico son complejos que, por ejemplo+, pueden incluir de 1 a aproximadamente 100, o de 1 a aproximadamente 10, o de 1 a aproximadamente 2, aproximadamente 3 o aproximadamente 4, moléculas de disolvente o agua. Se entenderá que el término «compuesto» como se usa en la presente memoria abarca el

compuesto y los solvatos del compuesto, así como sus mezclas.

[0029] En determinadas modalidades, la forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico es un profármaco. Como se usa en la presente memoria, el término «profármaco» (o «profármaco») hace referencia a compuestos que se transforman *in vivo* obteniéndose un compuesto descrito o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico del compuesto. Un profármaco puede ser inactivo cuando se administra a un sujeto, pero se convierte *in vivo* en un compuesto activo, por ejemplo, por hidrólisis (p. ej., hidrólisis en sangre). En ciertos casos, un profármaco tiene propiedades físicas y/o de administración mejoradas con respecto al compuesto original. Los profármacos pueden aumentar la biodisponibilidad del compuesto cuando se administra a un sujeto (p. ej., al permitir una mejor absorción en la sangre después de la administración por vía oral) o mejoran la administración a un compartimento biológico de interés (p. ej., el cerebro o el sistema linfático) en relación con el compuesto original. Los profármacos de ejemplo incluyen derivados de un compuesto descrito con una solubilidad acuosa mejorada o transporte activo a través de la membrana intestinal, en relación con el compuesto original.

[0030] El compuesto profármaco a menudo ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular o liberación retardada en un organismo mamífero (véase, p. ej., Bundgard, H., *Design of Prodrugs* (1985), págs. 7-9, 21-24 (Elsevier, Ámsterdam). Se proporciona un análisis de los profármacos en Higuchi, T., y cols., «*Pro-drugs as Novel Delivery Systems*», *ACS Symposium Series*, vol. 14, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, *American Pharmaceutical Association* y Pergamon Press, 1987, ambos de los cuales se incorporan en su totalidad como referencia en la presente memoria. Las ventajas de ejemplo de un profármaco pueden incluir, de modo no taxativo sus propiedades físicas, como una mayor solubilidad en agua para la administración parenteral a un pH fisiológico en comparación con el compuesto original, o puede mejorar la absorción del tracto digestivo, o puede mejorar la estabilidad del fármaco para el almacenamiento a largo plazo.

[0031] Como se usa en la presente memoria, la expresión «excipiente, portador o diluyente aceptable desde un punto de vista farmacéutico» hace referencia a un material, una composición o un vehículo, por ejemplo, un relleno, diluyente, excipiente, solvente o material encapsulante líquido o sólido implicado en el transporte o traslado de un agente farmacéutico de un órgano o parte del cuerpo a otro órgano o parte del cuerpo de un sujeto. Cada portador debe ser «aceptable» en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y no perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores aceptables desde un punto de vista farmacéutico 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 sódica, 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 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 tampón, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones tampón de fosfato; y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas. También pueden estar presentes en las composiciones agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio y copolímero de óxido de polietileno-óxido de polipropileno, así como agentes colorantes, agentes desmoldantes, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes.

[0032] Como se usa en la presente memoria, el término «sujeto» hace referencia a cualquier animal (p. ej., un mamífero), incluidos, entre otros, seres humanos, primates no humanos, roedores y similares, que será el receptor de un tratamiento particular. Normalmente, los términos «sujeto» y «paciente» se utilizan indistintamente en la presente memoria en referencia a un sujeto humano.

[0033] Como se usan en la presente memoria, los términos «tratamiento» o «tratar» una enfermedad o trastorno hacen referencia a un método para reducir, retrasar o mejorar dicha afección antes o después de que haya ocurrido. El tratamiento puede estar dirigido a uno o más efectos o síntomas de una enfermedad y/o la patología subyacente. El tratamiento tiene como objetivo obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen, entre otros, un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Los beneficios terapéuticos incluyen, entre otros, la erradicación, inhibición, reducción o mejora del trastorno subyacente que se está tratando. Además, se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente, de modo que se observa una mejoría en el paciente, a pesar de que el paciente todavía pueda estar afectado por el trastorno subyacente. Con el fin de obtener beneficios profilácticos, se puede administrar una composición farmacéutica a un paciente con riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un paciente que informa tener uno o más síntomas fisiológicos de una enfermedad, incluso si la enfermedad aún no se ha diagnosticado. El tratamiento puede ser cualquier reducción y puede ser, de modo no taxativo, la ablación completa de la enfermedad o de los síntomas de la enfermedad. En comparación con un control equivalente no tratado, dicha reducción o grado de prevención es al menos del 5 %, 10 %, 20 %, 40 %, 50 %, 60 %, 80 %, 90 %, 95 % o 100 %, medido mediante cualquier técnica estándar.

[0034] Como se usa en la presente memoria, la expresión «efecto terapéutico» hace referencia a un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico como se describe en la presente memoria.

Un efecto profiláctico incluye retrasar o eliminar la aparición de una enfermedad o afección, retrasar o eliminar la aparición de los síntomas de una enfermedad o afección, retardar, detener o revertir la progresión de una enfermedad o afección, o cualquier combinación de estos.

[0035] Los compuestos de la presente invención, posteriormente a su preparación, se aíslan y purifican preferentemente obteniéndose una composición que contiene una cantidad en peso igual o mayor al 95 % («sustancialmente pura»), que luego se usa o formula como se describe en la presente memoria. En determinadas modalidades, los compuestos de la presente invención tienen una pureza superior al 99 %.

[0036] También se contemplan en la presente memoria solvatos y polimorfos de los compuestos de la invención. Los solvatos de los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, hidratos.

[0037] Como se usa en la presente memoria, el término una molécula «aislada» o «sustancialmente aislada» (como un polipéptido o polinucleótido) es una que se ha manipulado para existir en una concentración más alta que en la naturaleza o se ha eliminado de su entorno nativo.

Por ejemplo, un anticuerpo sujeto está aislado, purificado, sustancialmente aislado o sustancialmente purificado cuando se han eliminado al menos el 10 %, o el 20 %, o el 40 %, o el 50 %, o el 70 %, o el 90 % de los materiales que no son anticuerpos sujetos con los que está asociado en la naturaleza. Por ejemplo, un polinucleótido o un polipéptido presente de forma natural en un animal vivo no está «aislado», pero el mismo polinucleótido o polipéptido separado de los materiales coexistentes de su estado natural sí está «aislado». Además, las moléculas de ADN recombinante contenidas en un vector se consideran aisladas para los fines de la presente invención. Las moléculas de ARN aisladas incluyen productos de replicación de ARN *in vivo* o *in vitro* de moléculas de ADN y ARN. Las moléculas de ácido nucleico aisladas incluyen además moléculas producidas sintéticamente. Además, también se aíslan moléculas vectoriales contenidas en células hospedadoras recombinantes. Por lo tanto, no todas las moléculas «aisladas» necesitan «purificarse».

[0038] Como se usa en la presente memoria, el término «purificado» cuando se usa en referencia a una molécula, significa que la concentración de la molécula que se está purificando se ha incrementado en relación con las moléculas asociadas con ella en su entorno natural, o el entorno en el que se produjo, se encontró o se sintetizó. Las moléculas asociadas naturalmente incluyen proteínas, ácidos nucleicos, lípidos y azúcares, pero generalmente no incluyen agua, tampones y reactivos agregados para mantener la integridad o facilitar la purificación de la molécula que se está purificando. Según esta definición, una sustancia puede tener una pureza del 5 % o más, del 10 % o más, del 20 % o más, del 30 % o más, del 40 % o más, del 50 % o más, del 60 % o más, del 70 %

o más, del 80 % o más, del 90 % o más, del 95 % o más, del 98 % o más, del 99 % o más, o del 100 % cuando se considera en relación con sus contaminantes.

[0039] A continuación se describen con más detalle las definiciones de grupos funcionales y términos químicos específicos. Cuando se enumera un intervalo de valores, se pretende abarcar cada valor y subintervalo dentro del intervalo. A modo de ejemplo, «alquilo de C₁₋₆» pretende abarcar grupos alquilo de C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₅, C₂₋₄, C₃₋₆, C₃₋₅ y C₄₋₆.

[0040] Como se usa en la presente memoria, el término «alquilo» hace referencia a un radical de cadena hidrocarbonatada lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y que tiene de uno a diez átomos de carbono (p. ej., alquilo de C₁₋₁₀). Siempre que aparece en la presente memoria, un intervalo numérico como «1 a 10» hace referencia a cada número entero en el intervalo dado; p. ej., «1 a 10 átomos de carbono» significa que el grupo alquilo puede constar de 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta 10 átomos de carbono inclusive, aunque la presente definición también cubre la aparición del término «alquilo» cuando no se designa ningún intervalo numérico. En algunas modalidades, «alquilo» puede ser un grupo alquilo de C₁₋₆ (p. ej., C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆). En algunas modalidades, los grupos alquilo tienen de 1 a 10, de 1 a 8, de 1 a 6 o de 1 a 3 átomos de carbono. Los alquilos de cadena lineal saturada representativos incluyen, entre otros, -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo, y -n-hexilo; mientras que los alquilos ramificados incluyen, entre otros, -isopropilo, -sec-butilo, -isobutilo, -tert-butilo, -isopentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 2,3-dimetilbutilo, y similares. El alquilo está unido a la molécula madre mediante un enlace sencillo. A menos que se indique lo contrario en la especificación, un grupo alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que incluyen independientemente: acilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, ariloxi, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonilo, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, sililo, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamidilo, sulfoxilo, sulfonato, urea, -Si(R^x)₃, -OR^x, -SR^x, -OC(O)-R^x, -N(R^x)₂, -C(O)R^x, -C(O)OR^x, -OC(O)N(R^x)₂, -C(O)N(R^x)₂, -N(R^x)C(O)OR^x, -N(R^x)C(O)R^x, -N(R^x)C(O)N(R^x)₂, -N(R^x)C(NR^x)N(R^x)₂, -N(R^x)S(O)_tN(R^x)₂ (donde t es 1 o 2), -P(=O)(R^x)(R^x), o -O-P(=O)(OR^x)₂ donde cada R^x es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y Cada uno de estos grupos puede sustituirse opcionalmente como se define en la presente memoria. En una modalidad no limitante, un alquilo sustituido se puede seleccionar entre fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 3-fluoropropilo,

hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, bencilo y fenotilo.

[0041] A menos que se defina de otro modo, el término «aromático» o «arilo» hace referencia a grupos hidrocarburo aromáticos que tienen 1 a 2 anillos aromáticos, incluidos grupos monocíclicos o bicíclicos como fenilo, bifenilo o naftilo. Cuando contienen dos anillos aromáticos (bicíclicos, etc.), los anillos aromáticos del grupo arilo pueden unirse en un punto único (p. ej., bifenilo) o fusionarse (p. ej., naftilo). El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, p. ej., 1 a 5 sustituyentes, en cualquier punto del unión. Los sustituyentes de ejemplo incluyen, de modo no taxativo, H, halógeno, -O-C₁-C₆ alquilo, alquilo de C₁-C₆, alquenilo de -C₁-C₆, alquinilo de -OC₁-C₆, alquenilo de -C₁-C₆, alquinilo de -C₁-C₆, -OH, -OP(O)(OH)₂, alquilo de -OC(O)C₁-C₆, alquilo de -C(O)C₁-C₆, -OC(O)OC₁-C₆alquilo, NH₂, NH(C₁-C₆ alquil), N(C₁-C₆ alquil)₂, -S(O)₂-C₁-C₆ alquilo, -S(O)NHC₁-C₆alquilo, y S(O)N(C₁-C₆ alquil)₂. Los sustituyentes pueden en sí mismos estar opcionalmente sustituidos. Además, cuando contienen dos anillos fusionados, los grupos arilo que se definen en la presente pueden tener un anillo insaturado o parcialmente saturado fusionado con un anillo completamente saturado. Los sistemas de anillos de ejemplo de estos grupos arilo incluyen indanilo, indenilo, tetrahidronaftalenilo y tetrahidrobencanulenilo.

[0042] El término «halógeno» o «halo» hace referencia a fluoro (F), cloro (Cl), bromo (Br) e yodo (I).

[0043] Como se usan en la presente memoria, los términos «heteroarilo» o «heteroaromático» hacen referencia a grupos que tienen de 5 a 14 átomos en el anillo, preferentemente 5, 6, 9 o 10 átomos en el anillo; que tienen 6, 10 o 14 electrones p compartidos en una disposición cíclica; y que tiene, además de átomos de carbono, de uno a tres heteroátomos por anillo seleccionados del grupo que consta de N, O y S. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazollinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, 6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol, furanilo, furazanilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, metilendioxfenilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo,

1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. «Heteroarilo» también hace referencia a sistemas de anillos bicíclicos que tienen, además de átomos de carbono, de uno a tres heteroátomos por anillo seleccionados del grupo que consta de N, O y S en el que un sistema de anillos puede estar saturado o parcialmente saturado.

[0044] Los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquiltioalquilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, mercapto, nitro, $-NZ_1Z_2$ y (NZ_1Z_2) carbonilo. El término « NZ_1Z_2 » como se usa en la presente memoria, significa dos grupos, Z_1 y Z_2 , que se unen a la fracción molecular original a través de un átomo de nitrógeno. Z_1 y Z_2 se seleccionan independientemente del grupo que consta de hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo y formilo. Los ejemplos representativos de NZ_1Z_2 incluyen, entre otros, amino, metilamino, acetilamino y acetilmetilamino.

[0045] Como se usa en la presente memoria, el término «alcoxi» hace referencia a un radical -O-alquilo.

[0046] Como se usan en la presente memoria, los términos «cicloalquilo» y «carbocíclico» se refieren cada uno a un radical monocíclico o policíclico que contiene solo carbono e hidrógeno, y puede estar saturado o parcialmente insaturado. A menos que se indique lo contrario en la especificación, el término pretende incluir grupos cicloalquilo sustituidos y no sustituidos. Los grupos cicloalquilo parcialmente insaturados pueden denominarse «cicloalquenilo» si el carbociclo contiene al menos un doble enlace, o «cicloalquinilo» si el carbociclo contiene al menos un triple enlace. Los grupos cicloalquilo incluyen grupos que tienen de 3 a 13 átomos en el anillo (es decir, cicloalquilo de C_{3-13}). Siempre que aparece en la presente memoria, un intervalo numérico como «3 a 10» hace referencia a cada número entero en el intervalo dado; p. ej., «3 a 13 átomos de carbono» significa que el grupo cicloalquilo puede constar de 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono, etc., hasta 13 átomos de carbono inclusive. El término «cicloalquilo» también incluye estructuras cíclicas puenteadas y espiro-fusionadas que no contienen heteroátomos. El término también incluye grupos monocíclicos o policíclicos con anillos fusionados (es decir, anillos que comparten pares adyacentes de átomos de anillo). Los grupos arilo policíclicos incluyen biciclos, triciclos y tetraciclos, y similares. En algunas modalidades, «cicloalquilo» puede ser un radical cicloalquilo de C_{3-8} . En algunas modalidades, «cicloalquilo» puede ser un radical cicloalquilo de C_{3-5} . Los ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen, de modo no taxativo los siguientes

grupos: Los grupos carbociclilo de C_{3-6} incluyen, de modo no taxativo, ciclopropilo (C_3), ciclobutilo (C_4), ciclopentilo (C_5), ciclopentenilo (C_5), ciclohexilo (C_6), ciclohexenilo (C_6), ciclohexadienilo (C_6) y similares. Los ejemplos de grupos carbociclilo de C_{3-7} incluyen norbornilo (C_7). Los ejemplos de grupos carbociclilo de C_{3-8} incluyen los grupos carbociclilo de C_{3-7} mencionados anteriormente, así como cicloheptilo (C_7), cicloheptadienilo (C_7), cicloheptatrienilo (C_7), ciclooctilo (C_8), biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo y similares. Los ejemplos de grupos carbociclilo de C_{3-13} incluyen los grupos carbociclilo de C_{3-8} mencionados anteriormente, así como octahidro-1H indenilo, decahidronaftalenilo, espiro[4.5]decanilo y similares. A menos que se indique de otro modo en la memoria descriptiva, un grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que incluyen independientemente: acilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, ariloxi, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonilo, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, sililo, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamidilo, sulfoxilo, sulfonato, urea, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (donde t es 1 o 2), $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^a)(\text{R}^a)$, o $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$ donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada uno de estos restos pueden estar opcionalmente sustituidos como se define en la presente memoria. Los términos «cicloalquenilo» y «cicloalquinilo» reflejan la descripción anterior de «cicloalquilo», donde el prefijo «alqui» se reemplaza por «alquen» o «alquin» respectivamente, y los términos originales «alquenilo» o «alquinilo» son como se describen en la presente memoria. Por ejemplo, un grupo cicloalquenilo puede tener de 3 a 13 átomos en el anillo, como por ejemplo de 5 a 8 átomos en el anillo. En algunas modalidades, un grupo cicloalquinilo puede tener de 5 a 13 átomos en el anillo.

[0047] Como se usa en la presente memoria, el término «heterocicloalquilo» hace referencia a un radical cicloalquilo, que tiene uno o más átomos de cadena esquelética seleccionados de un átomo distinto del carbono, p. ej., O, N, S, P o combinaciones de estos. A menos que se indique de otro modo en la memoria descriptiva, el término pretende incluir tanto grupos heterocicloalquilo sustituidos y no sustituidos. Los ejemplos ilustrativos de heterocicloalquilo incluyen 2-hidroxiaziridin-1-ilo, 3-oxo-1-oxaciclobutan-2-ilo, 2,2-dimetil-tetrahidrofuran-3-ilo, 3-carboxi-morfolin-4-ilo, 1-ciclopropil-4-metil-piperazin-2-ilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, dihidro-2H-piranilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridina, 3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazina, etc.

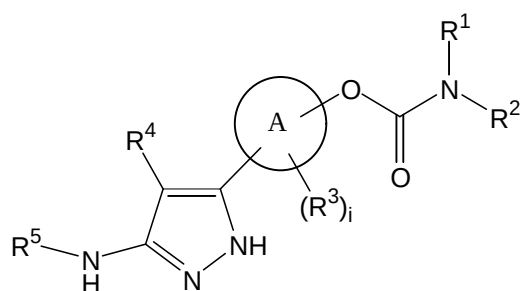
[0048] Como se usan en la presente memoria, los términos «heterociclo», «heterocíclico» o

«heterociclo» hacen referencia a grupos cíclicos completamente saturados o parcialmente insaturados, p. ej., sistemas de anillos monocíclicos de 3 a 7 eslabones, bicíclicos de 7 a 12 eslabones o espirocíclicos o tricíclicos de 10 a 15 eslabones, que tienen al menos un heteroátomo (seleccionado del grupo que consta de N, O y S) en al menos un anillo, donde 0, 1, 2 o 3 átomos de cada anillo pueden estar sustituidos por un sustituyente. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los heteroátomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. El grupo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o sistema de anillos. Un grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido. Los ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen, de modo no taxativo epoxi, azetidino, aziridino, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidino, pirrolidinono, piperidino, piperazino, imidazolidino, imidazopiridinilo, tiazolidino, ditiano, tritiano, dioxolano, oxazolidino, oxazolidinono, decahidroquinolinilo, piperidono, 4-piperidinono, quinuclidino, tiomorfolino, dióxido de tiomorfolino 1,1, morfolino, azepano, oxazepano, azabicyclohexanos, azabicycloheptano, azabicyclooctanos, azabicyclononanos (p. ej., octahidroindolizino), azaspiroheptanos, dihidro-1H,3H,5H-oxazolo[3,4-c]oxazolilo, tetrahidro-1'H,3'H-espiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizina], hexahidro-1H-pirrolizino, hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxazino, octahidroindolizino, oxaazaspiroonanos, oxaazaspirooctanos, diazaspiroonanos, oxaazabicycloheptanos, hexahidropirrolizino 4(1H)-óxido, 1-óxido de tetrahidro-2H-tiopirano y 1,1-dióxido de tetrahidro-2H-tiopirano.

Descripción detallada de la invención

[0049] La invención se basa en parte en el descubrimiento de nuevos inhibidores de CDK2 que se dirigen selectivamente a, se unen a e inhiben la actividad de CDK2. Se ha demostrado que el nuevo compuesto exhibe perfiles de potencia y selectividad favorables sobre los inhibidores de CDK2 conocidos, como PF-07104091. Los compuestos exhiben perfiles DMPK superiores adecuados para el desarrollo en un agente terapéutico administrado por vía oral para tratar el cáncer, p. ej., cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer gástrico o cáncer de pulmón.

[0050] En un aspecto, la invención hace referencia, en términos generales, a un compuesto que tiene la Fórmula estructural I:



I

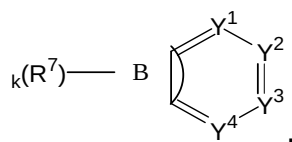
o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico o un derivado isotópico de la misma, donde

- 5 El anillo A es un anillo carbocíclico de 4 a 7 eslabones (p. ej., 4, 5, 6 o 7 eslabones);
 cada uno de R¹ y R² se selecciona independientemente del grupo que consta de H, alquilo de C₁-C₆ no sustituido o sustituido, y anillo carbocíclico de C₃-C₆ no sustituido o sustituido; o R¹ y R², junto con el átomo de N al que están unidos, se unen para formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 eslabones (p. ej., 4, 5, 6 o 7 eslabones), no sustituido o sustituido;

- 10 cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consta de halógeno, OH, CN, alquilo de C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alcoxi de C₁₋₆ no sustituido o sustituido, NO₂, NRR', o dos R³, junto con el átomo o átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico no sustituido o sustituido de 3 a 5 eslabones (p. ej., 3, 4 o 5 eslabones);

R⁴ es H, halógeno, alquilo de C₁₋₄, CN, NRR' o C(O)NRR';

- 15 R⁵ es



donde

- El anillo B es un anillo carbocíclico o heterocíclico de 4 a 7 eslabones (p. ej., 4, 5, 6 o 7 eslabones) que comprende opcionalmente un grupo -S(O)₂-, -C(O)-, -S(O)₂NR-, -S(O)₂NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o -C(O)NRC(O)-;

20 cada uno de Y¹ e Y² es CR⁶ o N, y cada uno de Y³ e Y⁴ es C, CR⁶ o N; siempre que no más de uno de Y¹, Y², Y³ e Y⁴ sea N, y que Y³ o Y⁴ sea C y sean las posiciones donde R⁵ puede estar unido al resto del compuesto;

- 25 cada R⁶ se selecciona independientemente del grupo que consta de halógeno, OH, CN, alquilo de C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alcoxi de C₁₋₄ no sustituido o sustituido y C(O)NRR';

cada R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consta de halógeno, OR, CN, alquilo de C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alcoxi de C₁₋₄ no sustituido o sustituido, o dos R⁷, junto con el o los átomos de carbono a los que se unen, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico sustituido

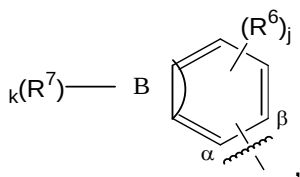
o no sustituido de 3 a 6 eslabones (p. ej., 3, 4, 5 o 6 eslabones).

cada uno de R y R' se selecciona independientemente de H, alquilo de C₁₋₆ no sustituido o sustituido, o anillo carbocíclico de 4 a 6 eslabones no sustituido o sustituido (p. ej., 4, 5 o 6 eslabones), o donde R y R' están unidos al mismo átomo de N, juntos forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 eslabones no sustituido o sustituido (p. ej., 4, 5 o 6 eslabones);

i es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

k es 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

[0051] En determinadas modalidades de (I), ninguno de Y¹, Y², Y³ e Y⁴ es N y R⁵ es



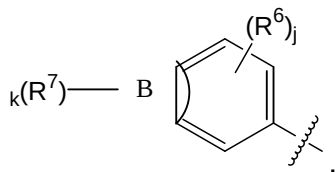
10 donde

cada R⁶ se selecciona independientemente del grupo que consta de halógeno, OH, CN, alquilo de C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alcoxi de C₁₋₄ no sustituido o sustituido y C(O)NRR';

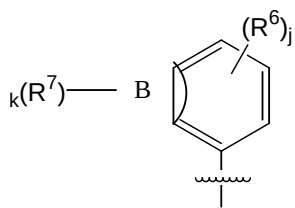
α y β hacen referencia a posiciones donde R⁵ puede estar unido al resto del compuesto; y

j es 0, 1, 2 o 3.

15 [0052] En determinadas modalidades, R⁵ está conectado al resto del compuesto en la posición β :



[0053] En determinadas modalidades, R⁵ está conectado al resto del compuesto en la posición α :

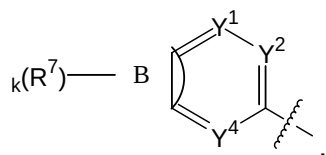


20

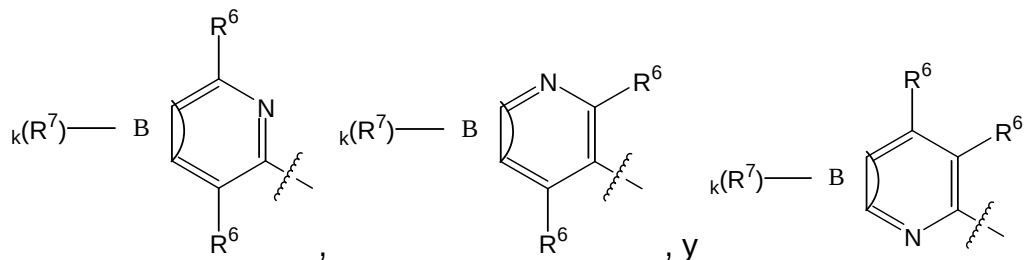
[0054] En determinadas modalidades de (I), al menos uno de Y¹, Y², Y³ e Y⁴ es N.

[0055] En determinadas modalidades de (I), solo uno de Y¹, Y², Y³ e Y⁴ es N.

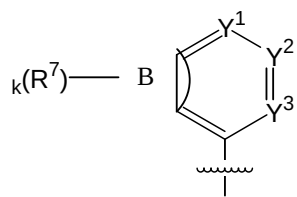
[0056] En determinadas modalidades, (I), Y³ es C y R⁵ está conectado al resto del compuesto en la posición Y³:



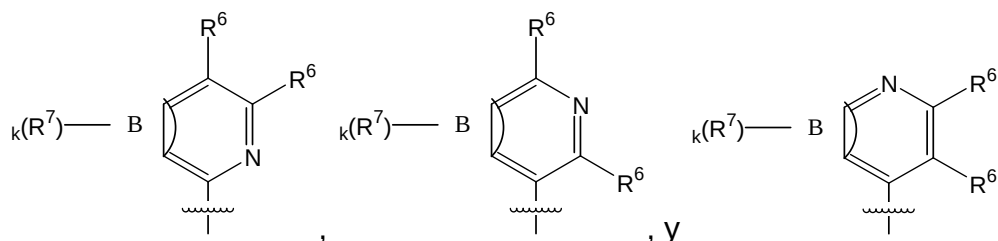
[0057] En determinadas modalidades, R^5 se selecciona de:



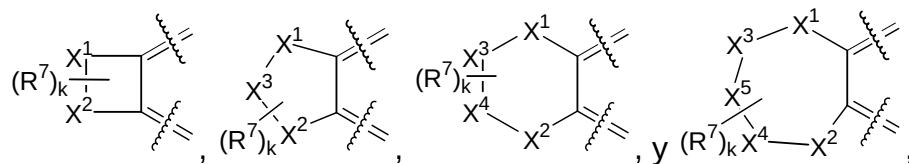
[0058] En determinadas modalidades, (I), Y^4 es C y R^5 está conectado al resto del compuesto en la posición Y^4 :



[0059] En determinadas modalidades, R^5 se selecciona de:



[0060] El anillo B puede seleccionarse de:



donde

cada uno de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 y X^5 se selecciona independientemente de $S(O)_2$, $C(O)$, NH , CH_2 y O , siempre que

dos X^1 , X^2 , X^3 , X^4 o X^5 vecinos no se seleccionan cada uno de $S(O)_2$ y $C(O)$; y

dos X^1 , X^2 , X^3 , X^4 o X^5 vecinos no se seleccionan cada uno de NH y O .

[0061] En determinadas modalidades, uno o ambos de X_1 y X_2 se seleccionan de $S(O)_2$ y $C(O)$; y ninguno de X_3 , X_4 y X_5 es $S(O)_2$ o $C(O)$.

[0062] En determinadas modalidades, ninguno de X_1 y X_2 es $S(O)_2$ o $C(O)$; y uno de X_3 , X_4 y X_5 es $S(O)_2$ o $C(O)$.

[0063] En determinadas modalidades, ninguno de X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y X_5 es $S(O)_2$ o $C(O)$; y al menos uno de X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y X_5 es CH_2 , donde

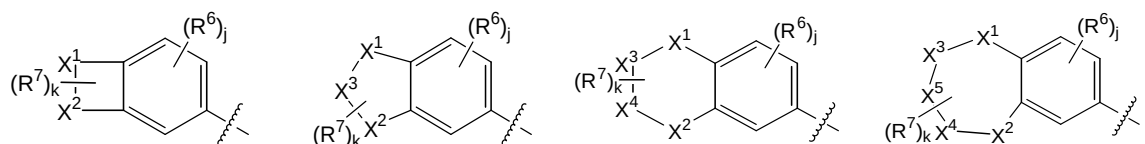
uno o ambos H en el CH_2 están sustituidos con F;

uno de los H está sustituido con CN y el otro H no está sustituido; o

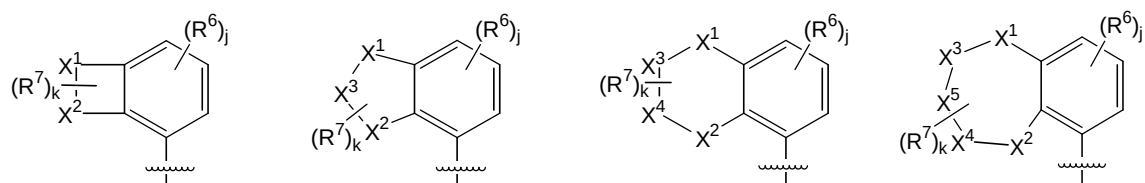
5

uno de los H está sustituido con CN y el otro H está sustituido con OR.

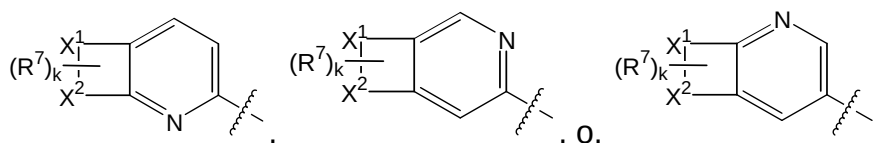
[0064] En determinadas modalidades, R^5 se selecciona de:



[0065] En determinadas modalidades, R^5 se selecciona de:

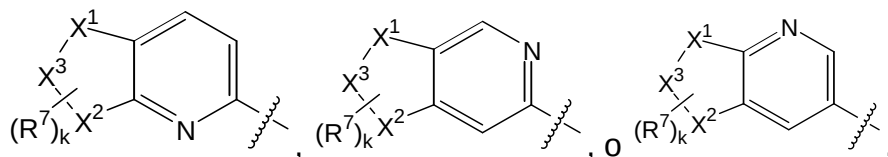


[0066] En determinadas modalidades, R^5 se selecciona de:

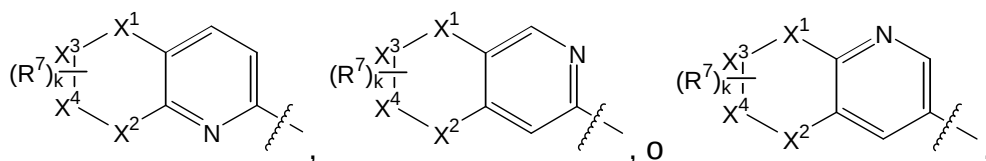


10

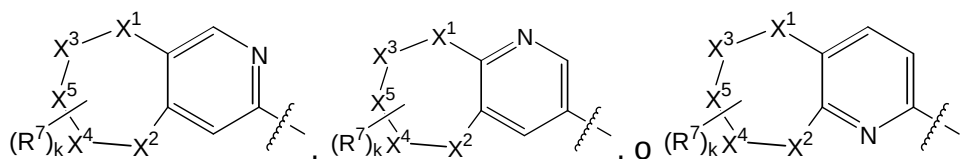
[0067] En determinadas modalidades, R^5 se selecciona de:



[0068] En determinadas modalidades, R^5 se selecciona de:

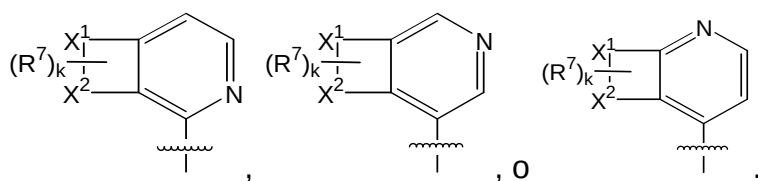


[0069] En determinadas modalidades, R^5 se selecciona de:

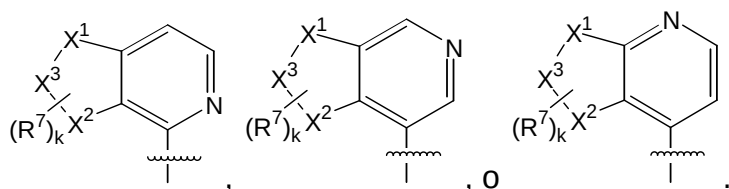


15

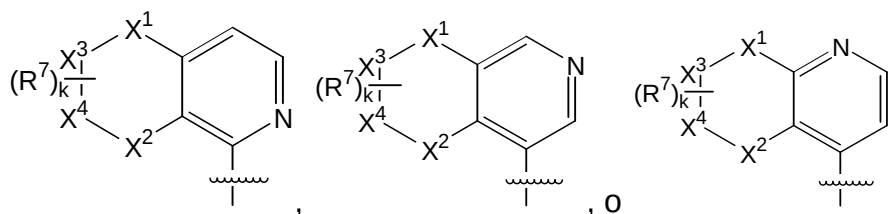
[0070] En determinadas modalidades, R^5 se selecciona de:



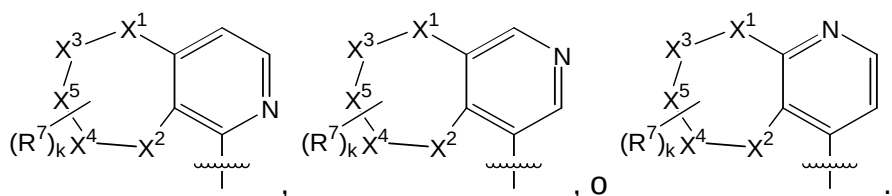
[0071] En determinadas modalidades, R^5 se selecciona de:



[0072] En determinadas modalidades, R^5 se selecciona de:



[0073] En determinadas modalidades, R^5 se selecciona de:

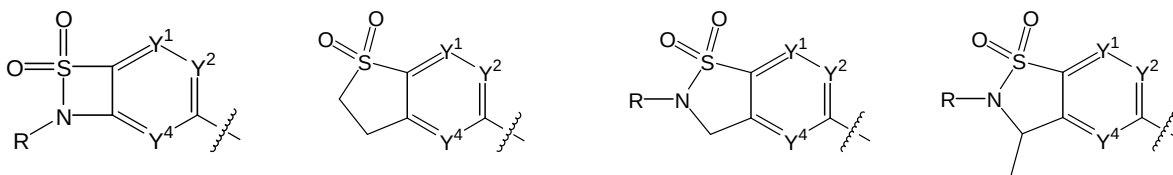


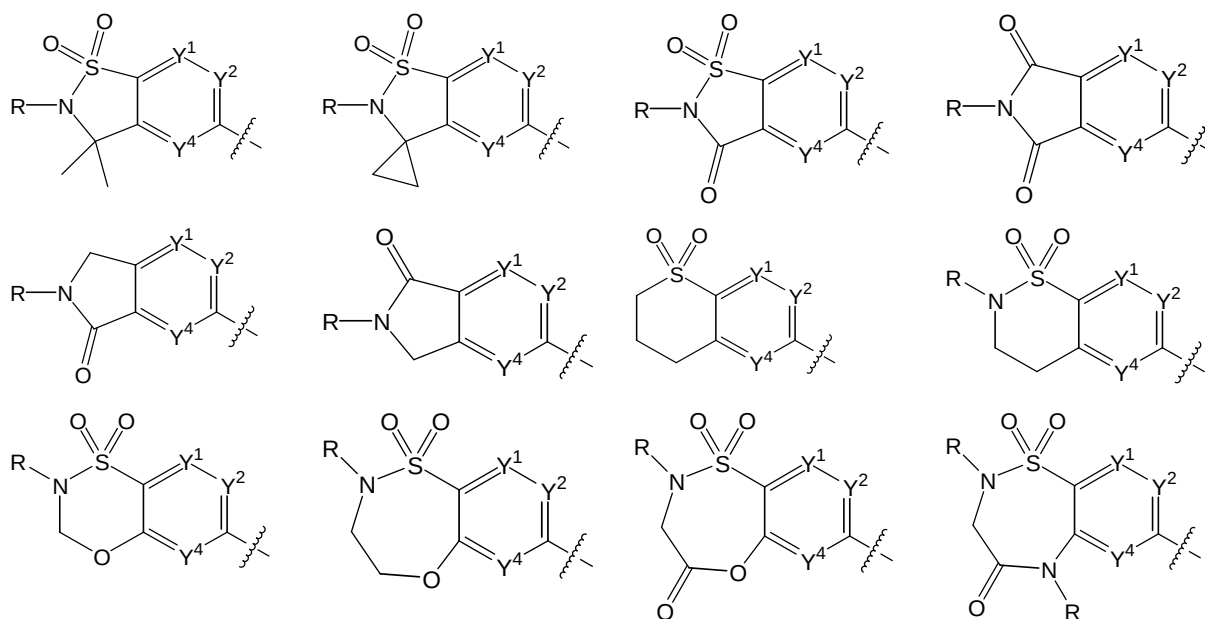
[0074] En determinadas modalidades, dos R^7 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico sustituido o no sustituido de 3 a 6 eslabones (p. ej., 3, 4, 5 o 6 eslabones).

[0075] En determinadas modalidades, dos R^7 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo heterocíclico no sustituido o sustituido de 3 a 6 eslabones (p. ej., 3, 4, 5 o 6 eslabones) que comprende uno o más heteroátomos de anillo seleccionados entre O, S y N.

[0076] En determinadas modalidades, R^5 se selecciona de:

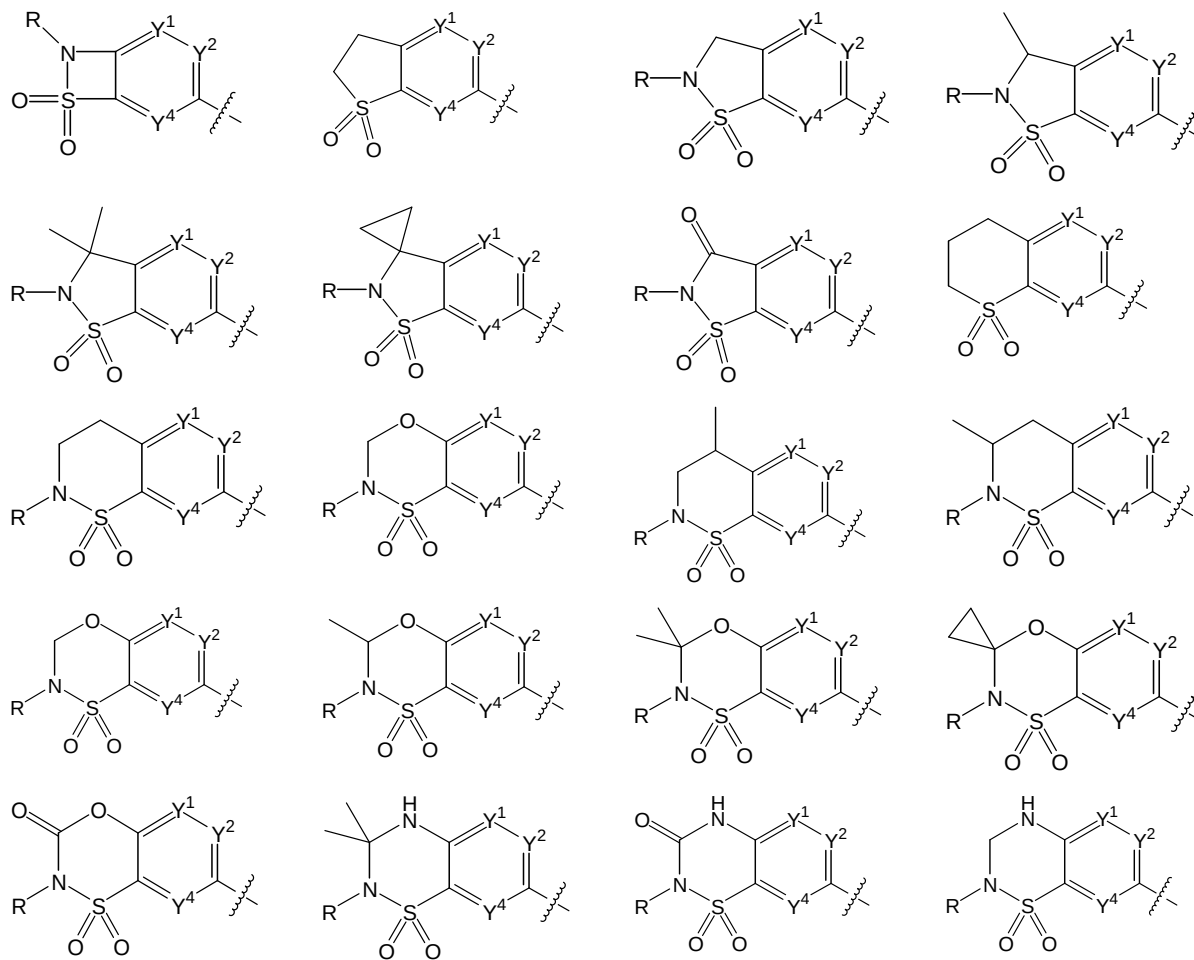
Tabla 1

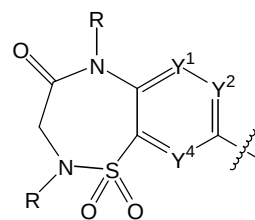
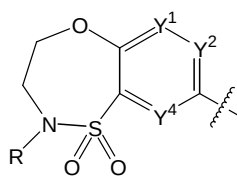
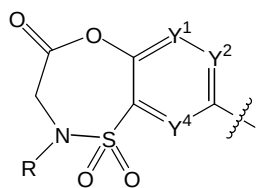
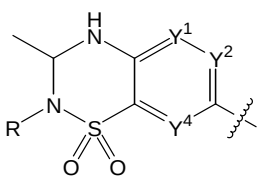




[0077] En determinadas modalidades, R⁵ se selecciona de:

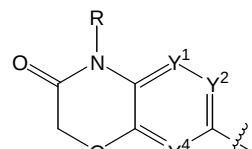
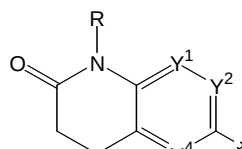
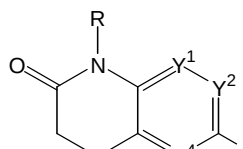
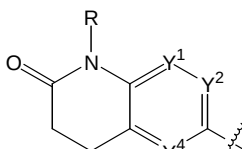
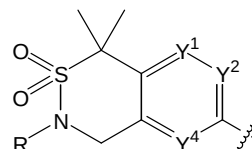
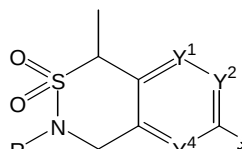
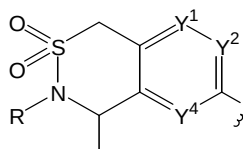
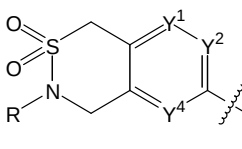
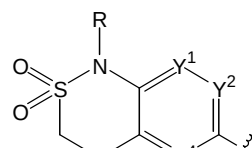
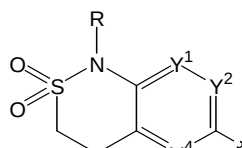
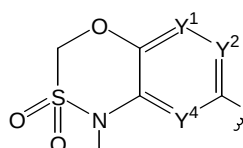
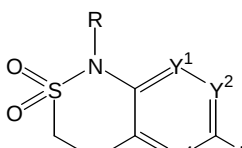
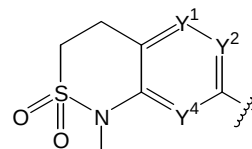
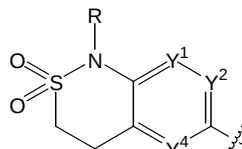
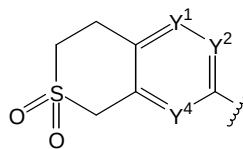
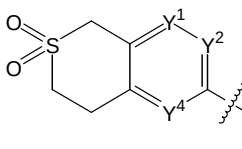
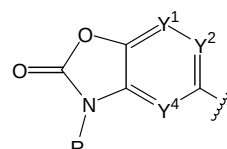
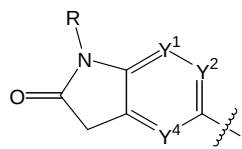
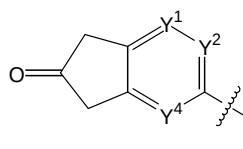
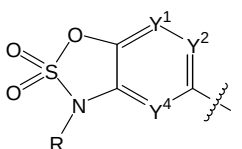
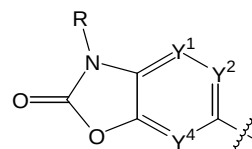
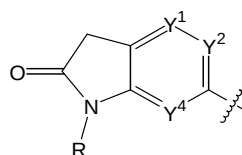
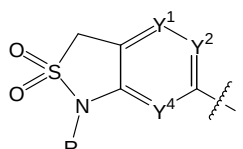
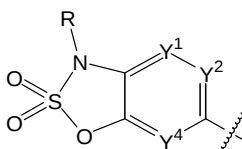
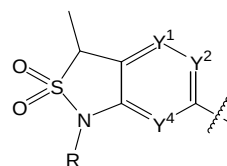
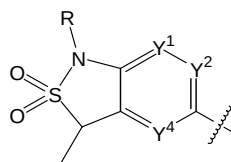
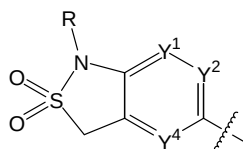
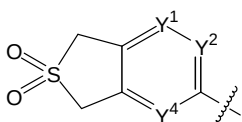
Tabla 2

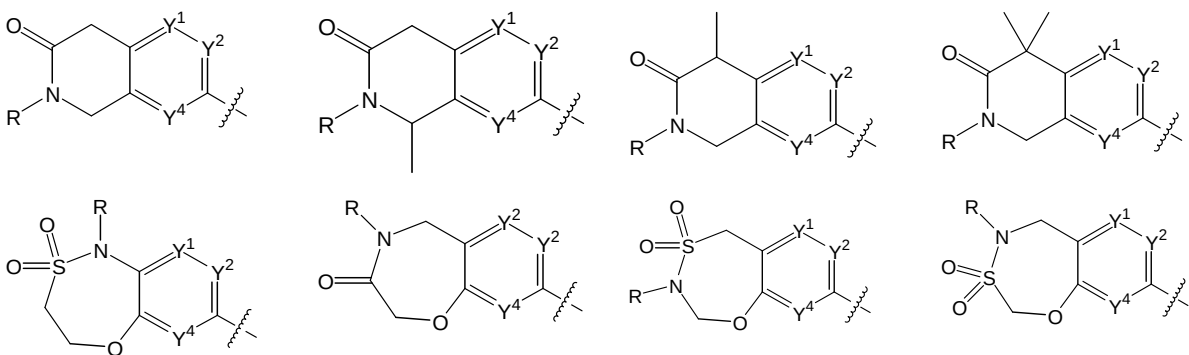




[0078] En determinadas modalidades, R⁵ se selecciona de:

Tabla 3





[0079] En determinadas modalidades de las **tablas 1-3**, Y¹ es N, Y² es CH e Y⁴ es CH.

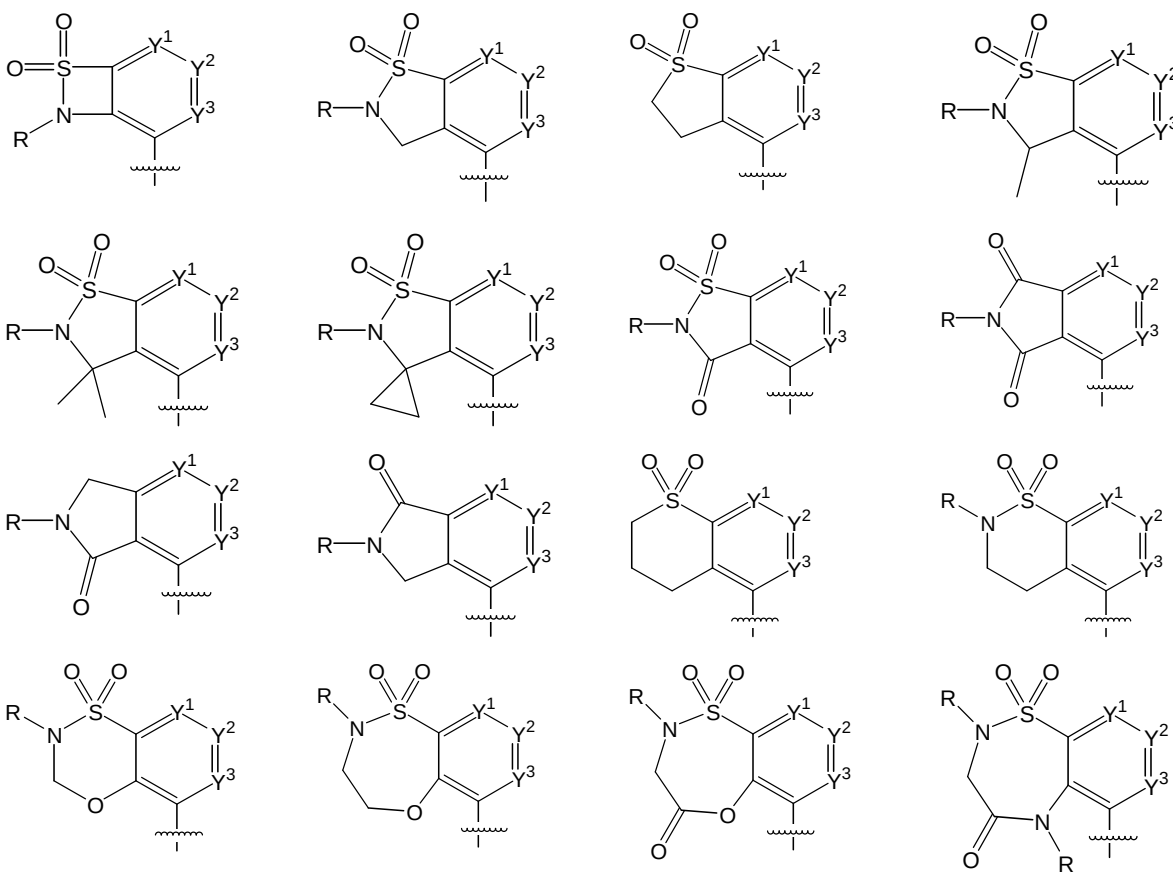
[0080] En determinadas modalidades de las **tablas 1-3**, Y¹ es CH, Y² es N e Y⁴ es CH.

[0081] En determinadas modalidades de las **tablas 1-3**, Y¹ es CH, Y² es CH e Y⁴ es N.

5 [0082] En determinadas modalidades de las **tablas 1-3**, cada uno de Y¹, Y² e Y⁴ es CH.

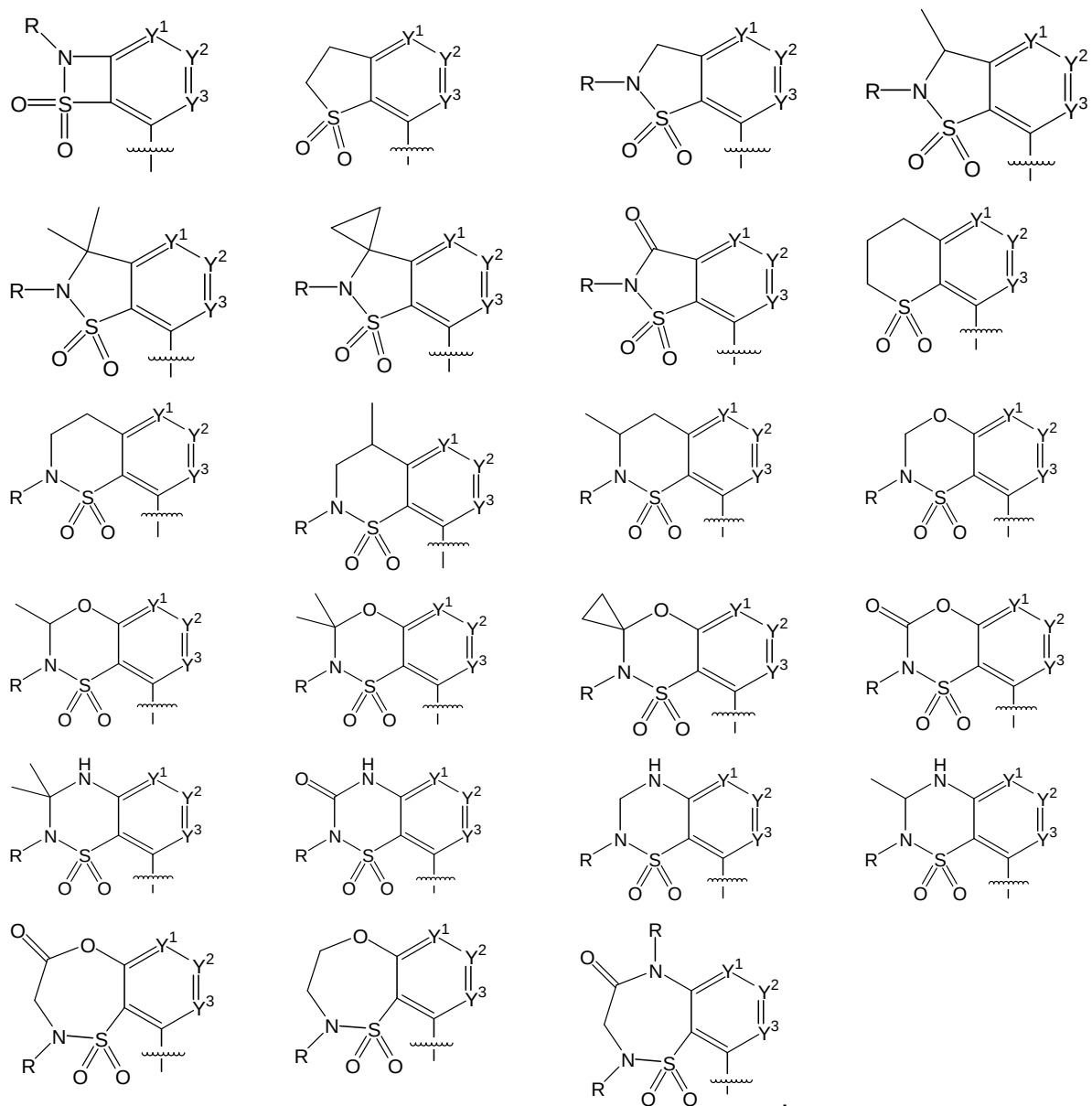
[0083] En determinadas modalidades, R⁵ se selecciona de:

Tabla 4



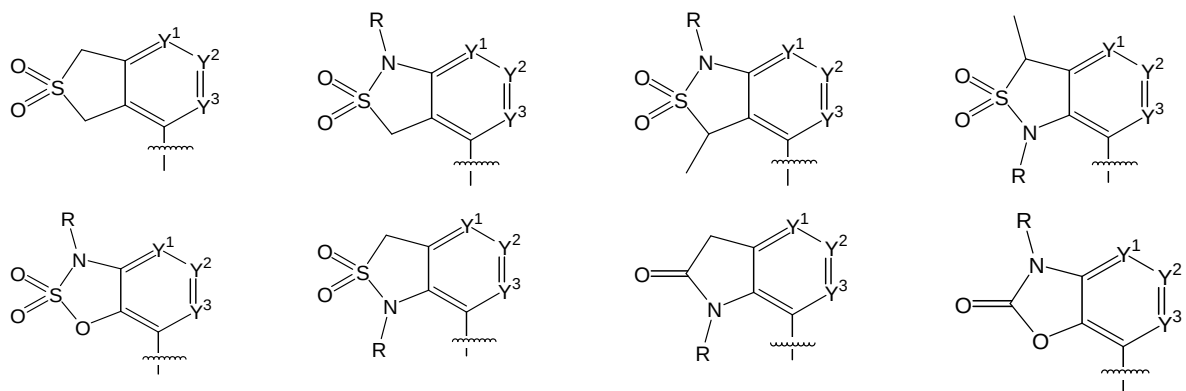
[0084] En determinadas modalidades, R⁵ se selecciona de:

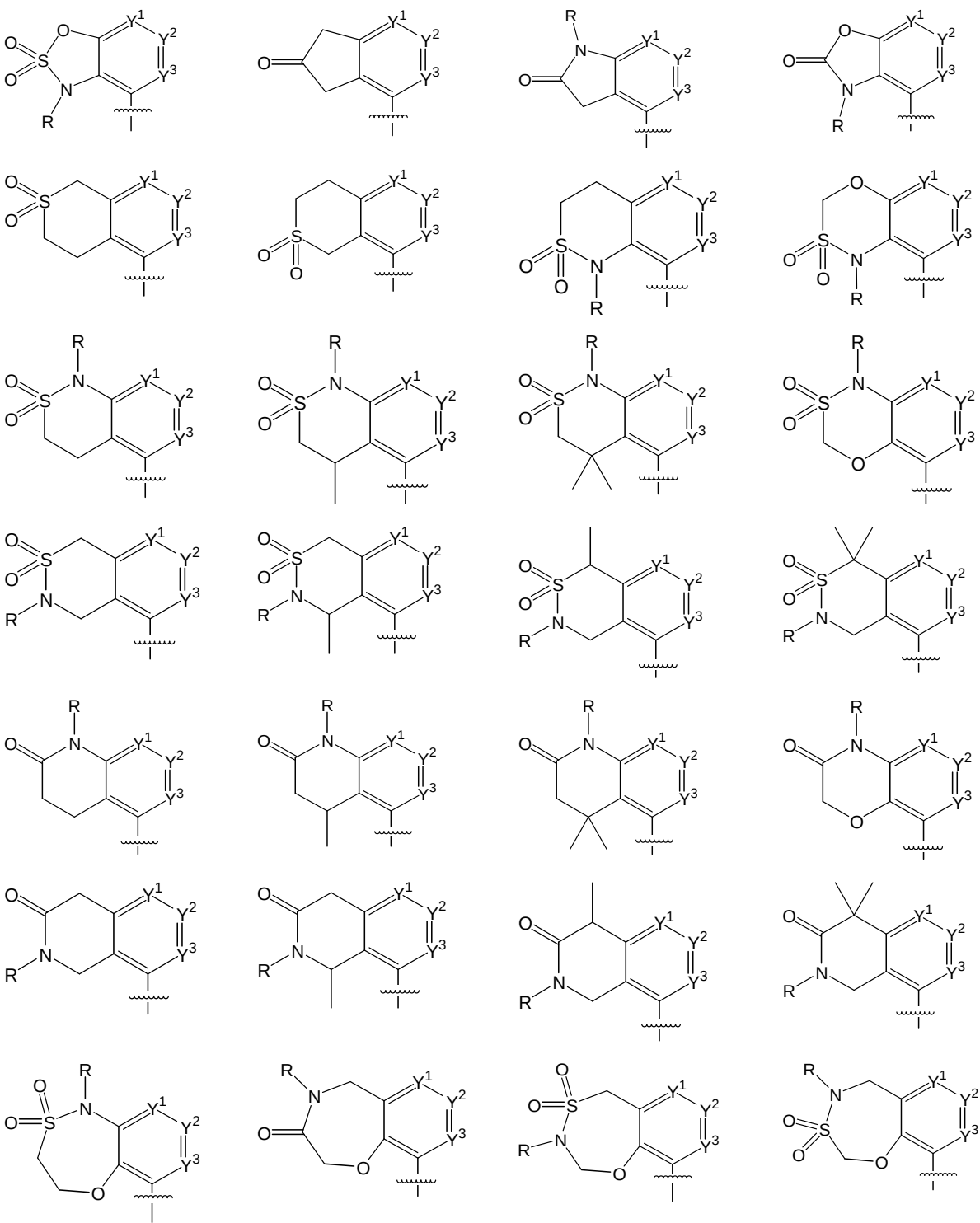
Tabla 5



[0085] En determinadas modalidades, R⁵ se selecciona de:

Tabla 6





- | | |
|--------|--|
| [0086] | En determinadas modalidades de las tablas 4-6 , Y ¹ es N, Y ² es CH e Y ³ es CH. |
| [0087] | En determinadas modalidades de las tablas 4-6 , Y ¹ es CH, Y ² es N e Y ³ es CH. |
| [0088] | En determinadas modalidades de las tablas 4-6 , Y ¹ es CH, Y ² es CH e Y ³ es N. |
| [0089] | En determinadas modalidades de las tablas 4-6 , cada uno de Y ¹ , Y ² e Y ³ es CH. |
| [0090] | En determinadas modalidades de R ⁵ , R es H. |
| [0091] | En determinadas modalidades de R ⁵ , R es un alquilo de C ₁₋₆ no sustituido o sustituido. |
| [0092] | En determinadas modalidades, R es metilo. |

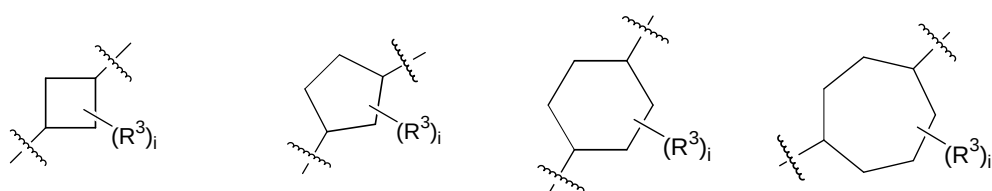
[0093] En determinadas modalidades, R^1 es H y R^2 es un alquilo de C_1 - C_6 lineal o ramificado no sustituido o sustituido.

[0094] En determinadas modalidades, R^1 y R^2 son independientemente un alquilo de C_1 - C_6 lineal o ramificado sustituido o no sustituido.

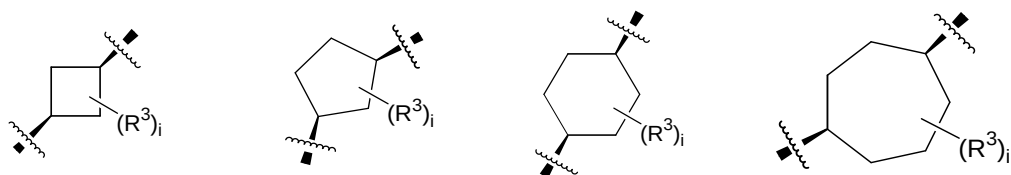
5 [0095] En determinadas modalidades, R^1 y R^2 , junto con el átomo de N al que están unidos, se unen para formar un anillo heterocíclico no sustituido o sustituido de 4 a 7 eslabones (p. ej., 4, 5, 6 o 7 eslabones).

[0096] En determinadas modalidades, el anillo A es un anillo carbocíclico de 4 a 7 eslabones (p. ej., 4, 5, 6 o 7 eslabones).

10 [0097] En determinadas modalidades, el anillo A se selecciona de:

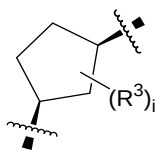


[0098] En determinadas modalidades, el anillo A se selecciona de:



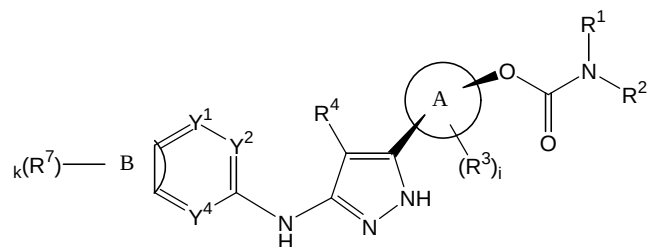
[0099] En determinadas modalidades, el anillo A es un anillo carbocíclico de 5 eslabones.

[00100] En determinadas modalidades, el anillo A es:



15 [00101] En determinadas modalidades, i es 0.

[00102] En determinadas modalidades, los compuestos de la invención tienen la fórmula estructural:



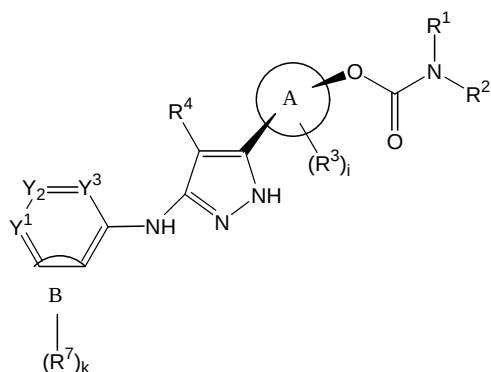
Ia

20 [00103] En determinadas modalidades de (Ia), Y^1 es N, Y^2 es CH e Y^4 es CH.

[00104] En determinadas modalidades de (Ia), Y^1 es CH, Y^2 es N e Y^4 es CH.

[00105] En determinadas modalidades de (I^a), Y¹ es CH, Y² es CH e Y⁴ es N.

[00106] En determinadas modalidades, los compuestos de la invención tienen la fórmula estructural:



5 I^b

[00107] En determinadas modalidades de (I^b), Y¹ es N, Y² es CH e Y³ es CH.

[00108] En determinadas modalidades de (I^b), Y¹ es CH, Y² es N e Y³ es CH.

[00109] En determinadas modalidades de (I^b), Y¹ es CH, Y² es CH e Y³ es N.

[00110] En determinadas modalidades de (I^a) y (I^b), el anillo B es un anillo carbocíclico de 5 eslabones.

[00111] En determinadas modalidades de (I^a) y (I^b), el anillo B es un anillo heterocíclico de 5 eslabones.

[00112] En determinadas modalidades de (I^a) y (I^b), el anillo B es un anillo carbocíclico de 6 eslabones.

[00113] En determinadas modalidades de (I^a) y (I^b), el anillo B es un anillo heterocíclico de 6 eslabones.

[00114] En determinadas modalidades de (I^a) y (I^b), el anillo B comprende un grupo -S(O)₂NH-.

[00115] En determinadas modalidades de (I^a) y (I^b), el anillo B comprende un grupo -S(O)₂-.

[00116] En determinadas modalidades de (I^a) y (I^b), el anillo B comprende un grupo -C(O)NH-.

[00117] En determinadas modalidades de (I^a) y (I^b), el anillo B comprende un grupo CH₂.

[00118] En determinadas modalidades de (I^a) y (I^b), el anillo B comprende un grupo C(CN)R'', donde R'' es H, OH, alquilo de C₁₋₄ o alquilo de O-C₁₋₄.

[00119] En determinadas modalidades de (I^a) y (I^b), *j* es 0.

[00120] En determinadas modalidades de (I^a) y (I^b), *j* es 1.

[00121] En determinadas modalidades de (I^a) y (I^b), *k* es 0.

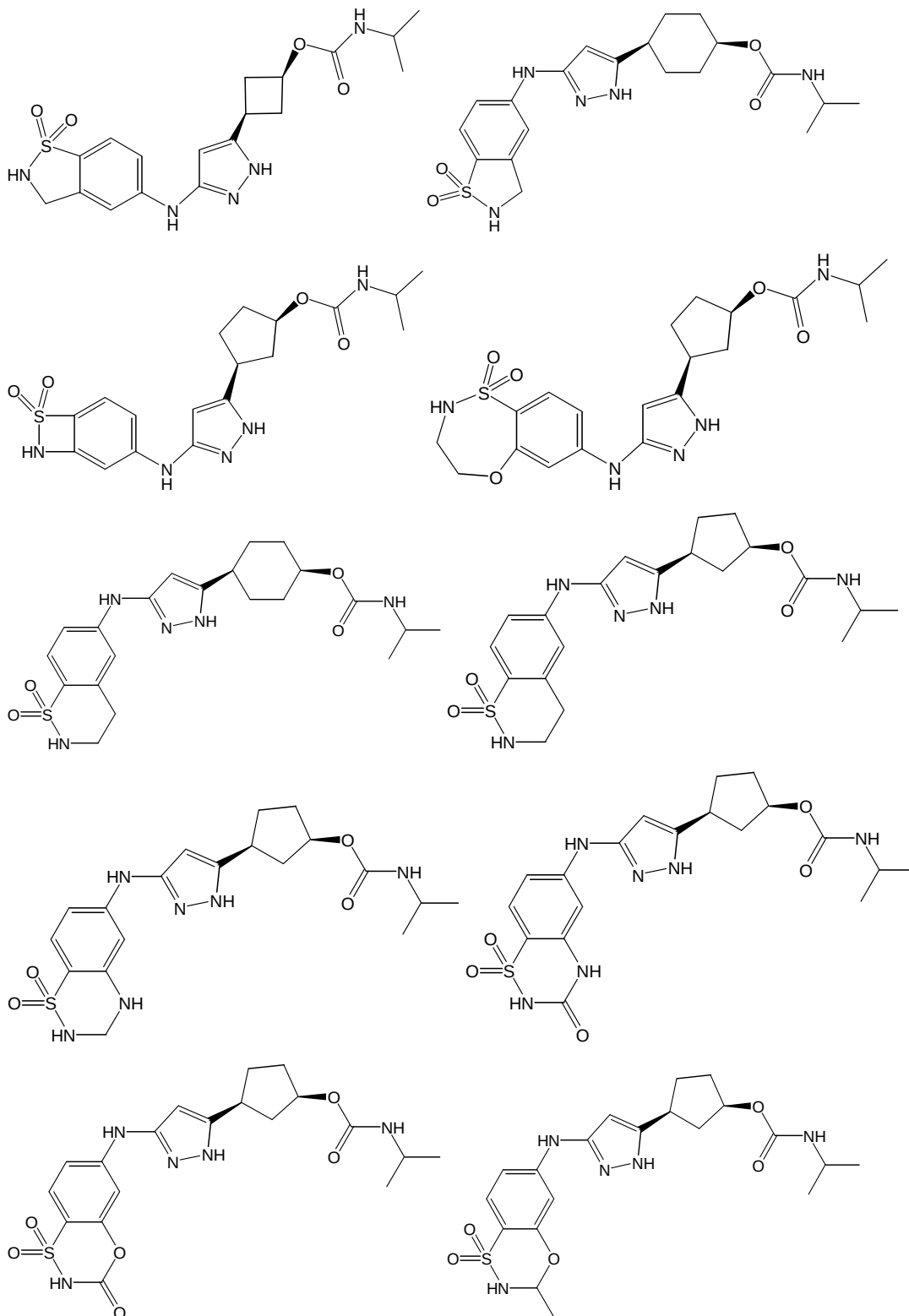
[00122] En determinadas modalidades de (I^a) y (I^b), *k* es 1.

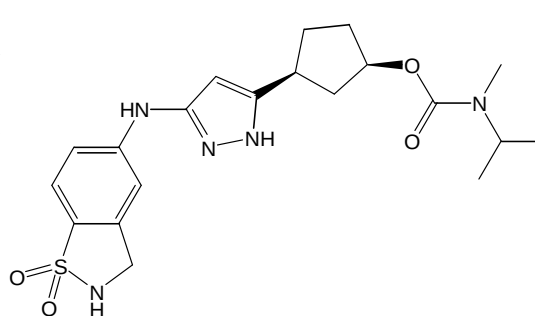
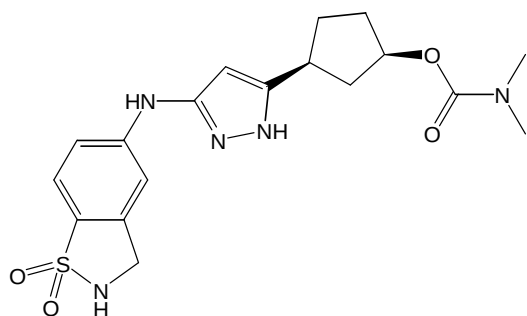
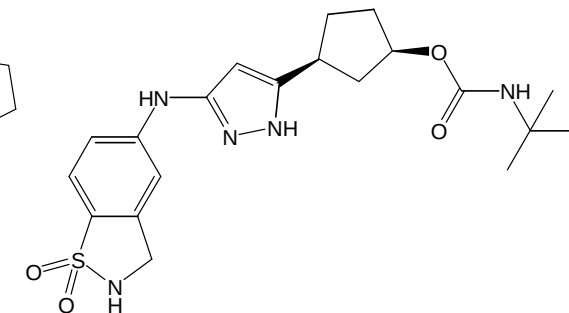
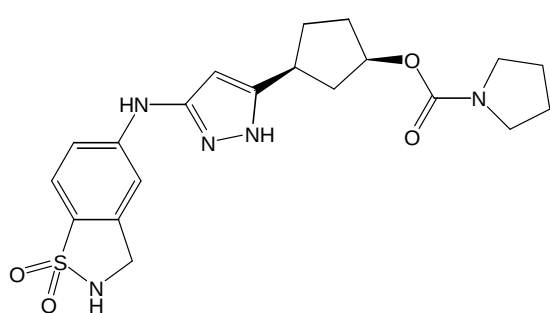
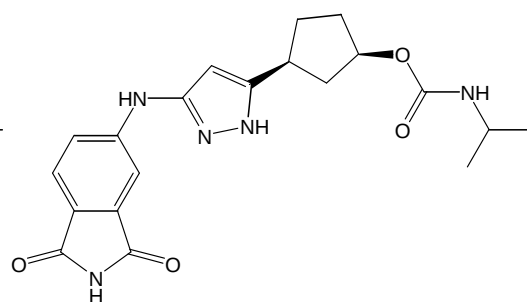
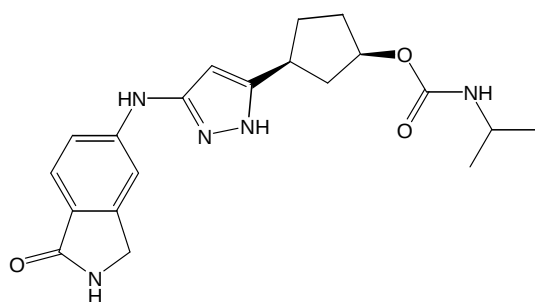
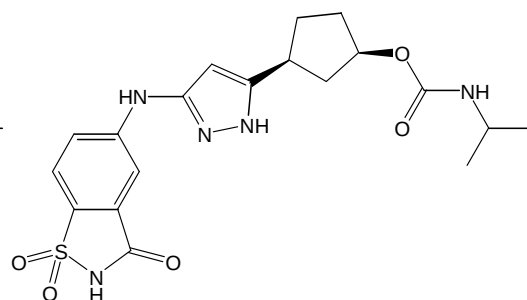
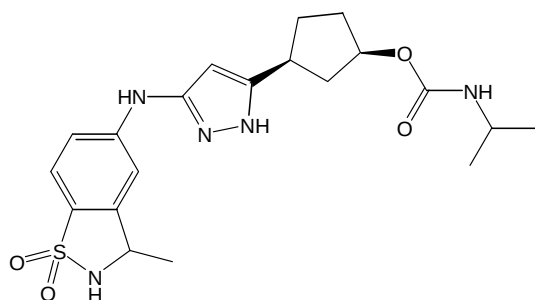
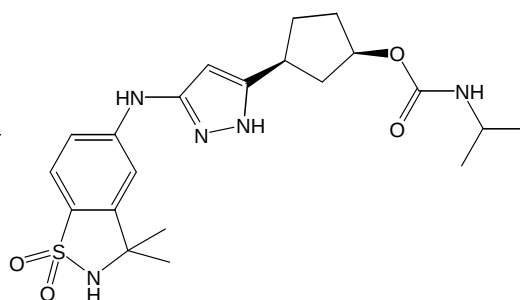
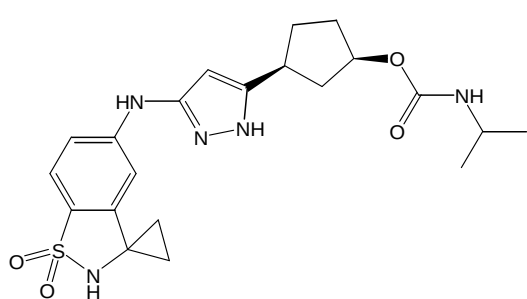
[00123] En determinadas modalidades de (I^a) y (I^b), *k* es 2.

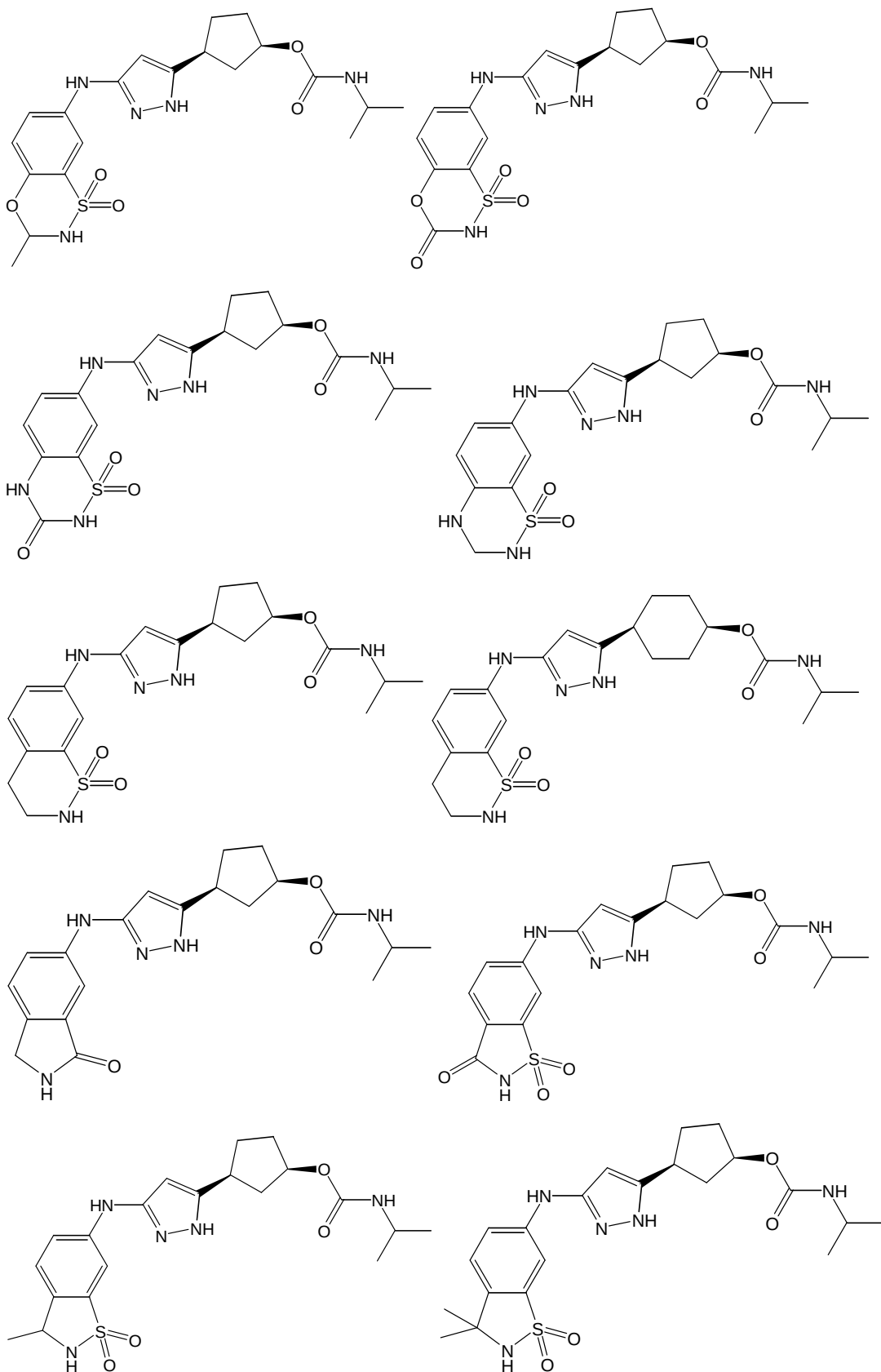
[00124] En determinadas modalidades de (I^a) y (I^b), R⁷ es un alquilo de C₁₋₆ sustituido o

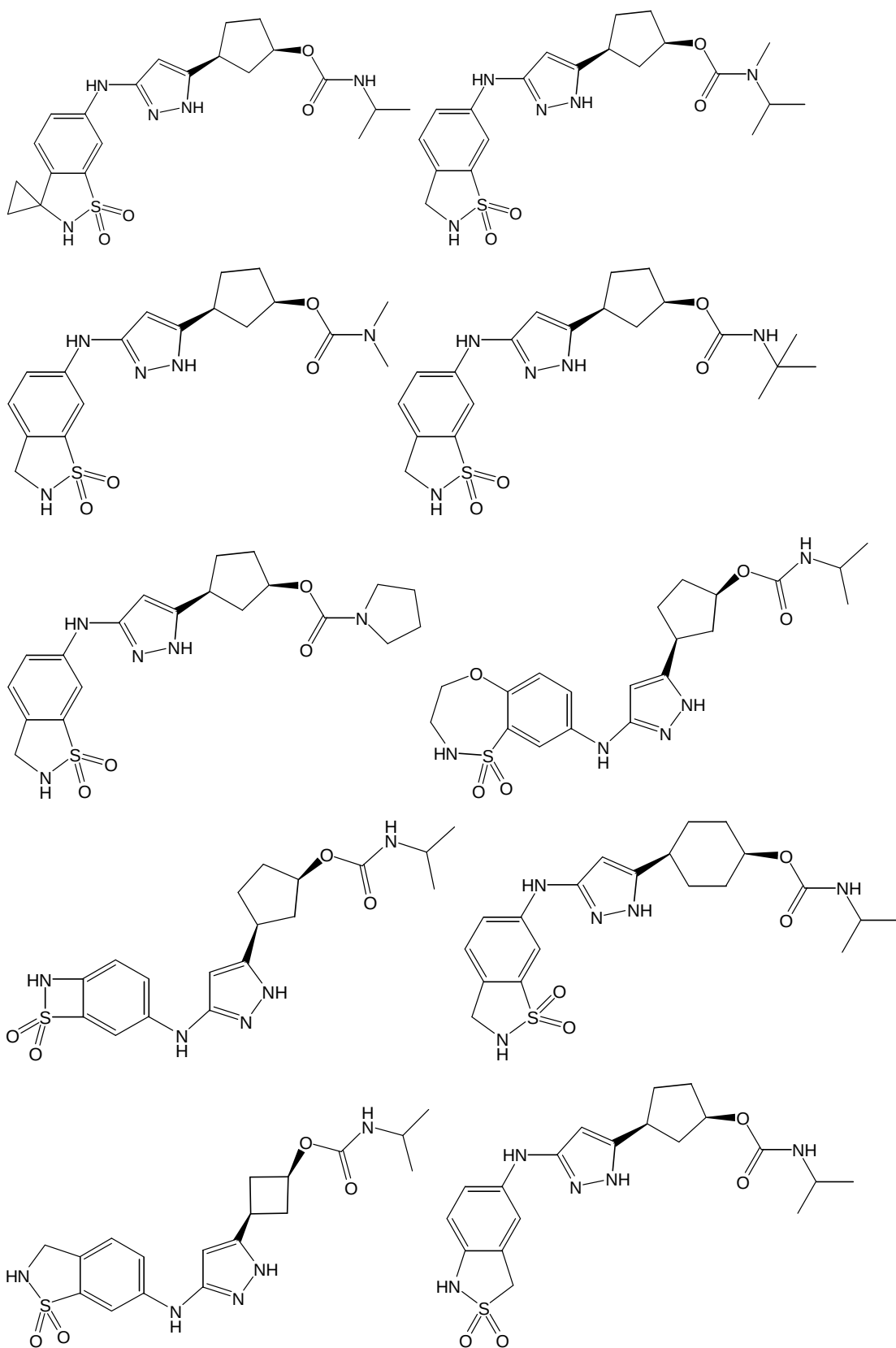
insustituido.

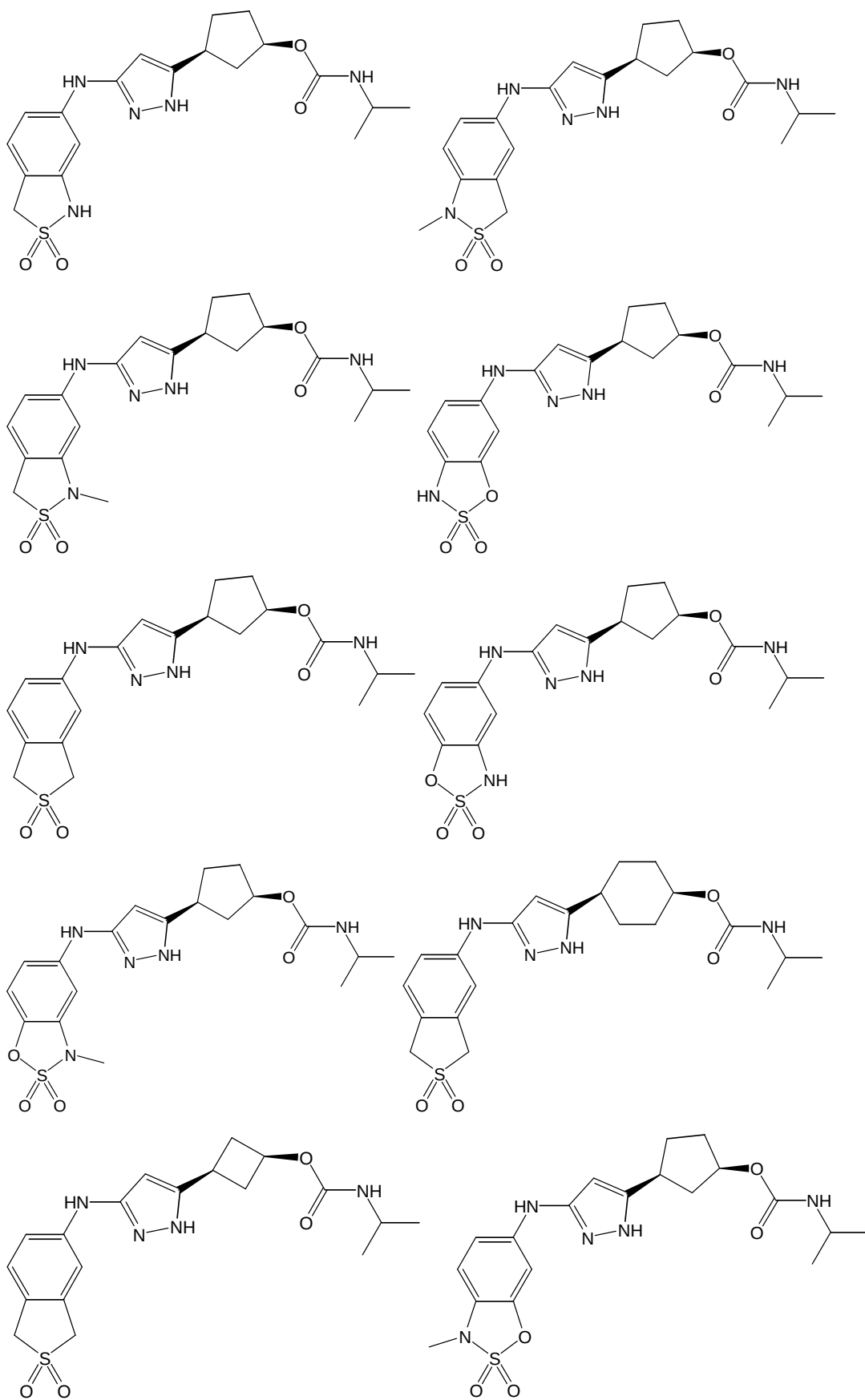
[00125] Los compuestos de ejemplo de la invención incluyen:

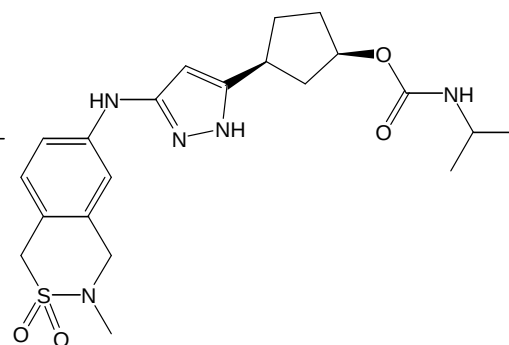
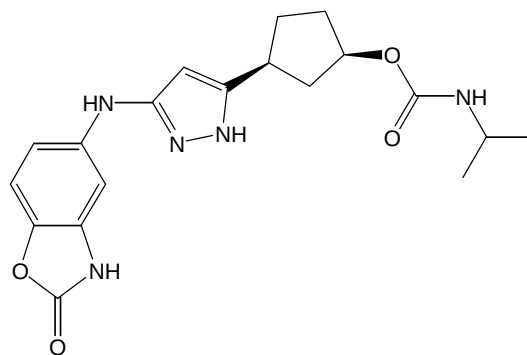
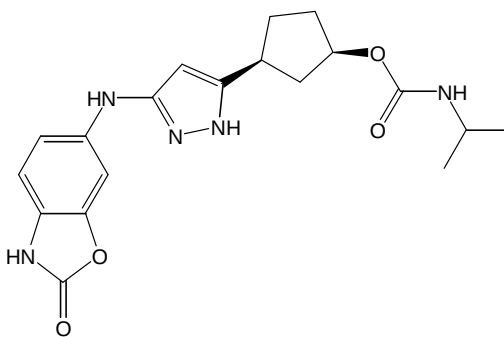
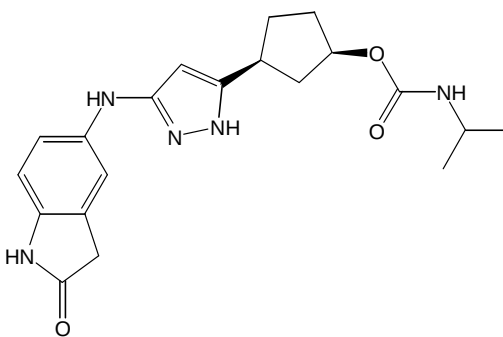
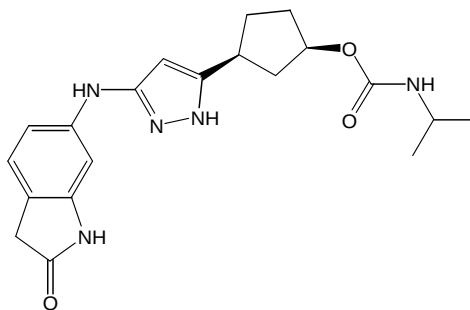


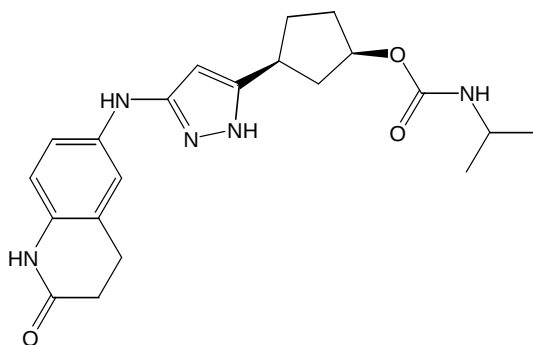
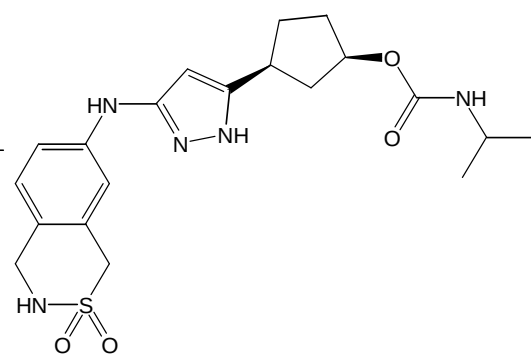
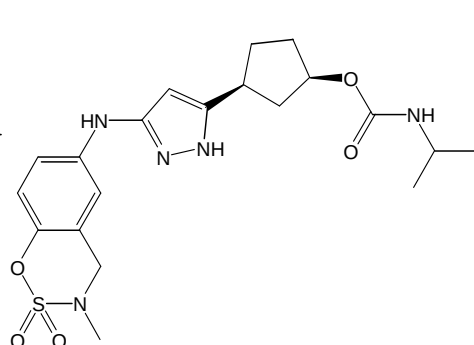
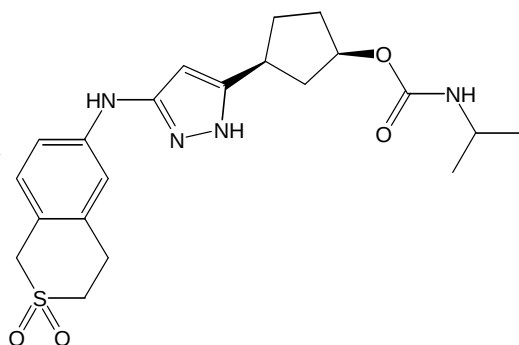
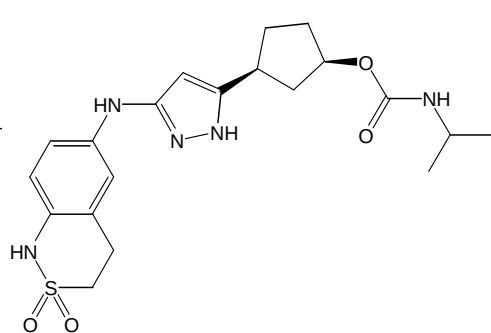


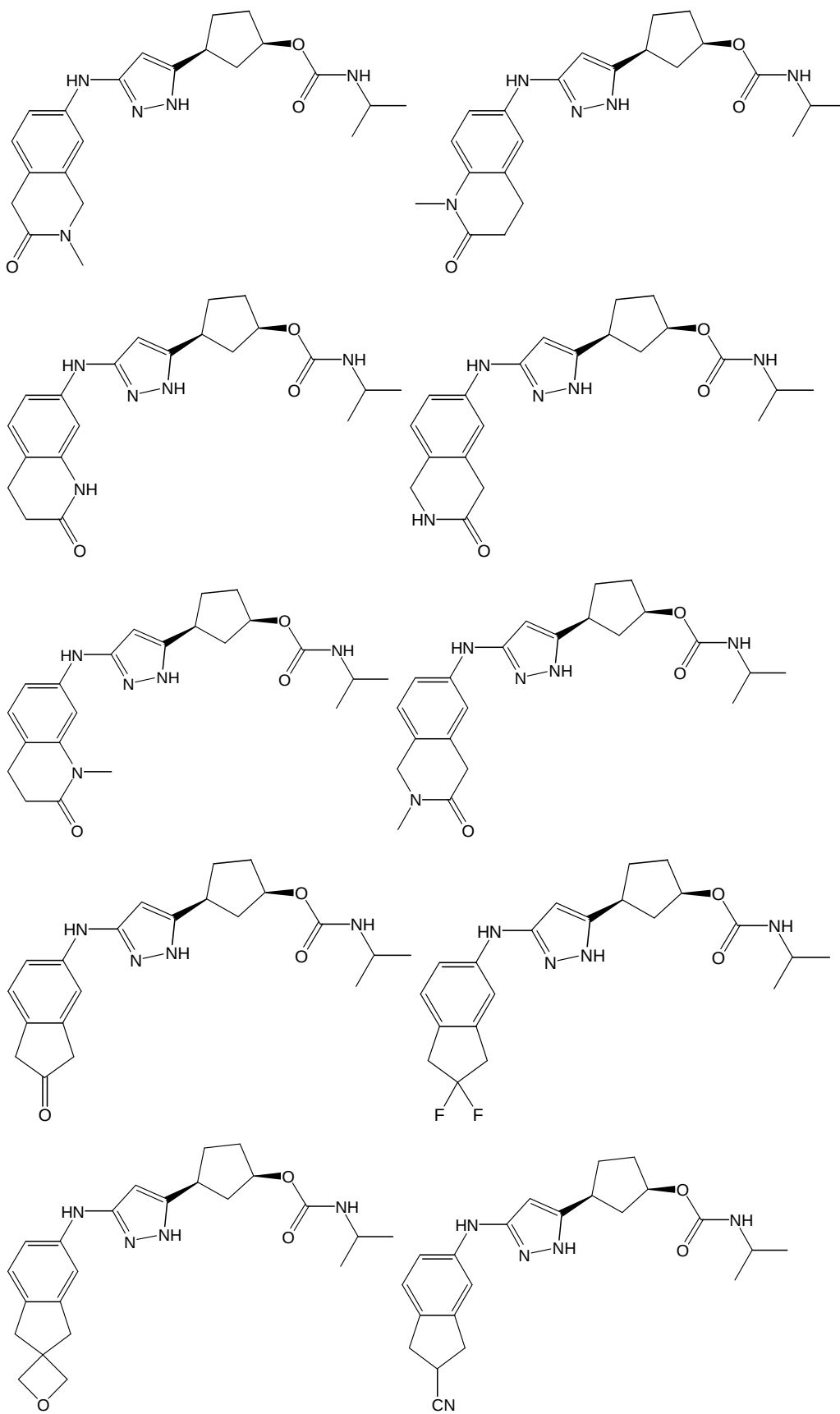


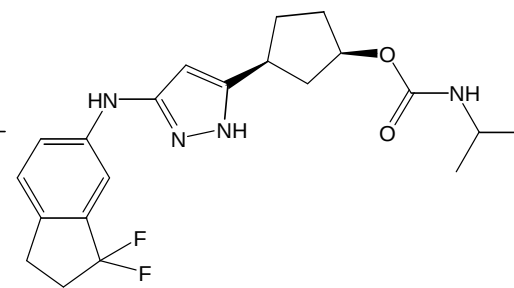
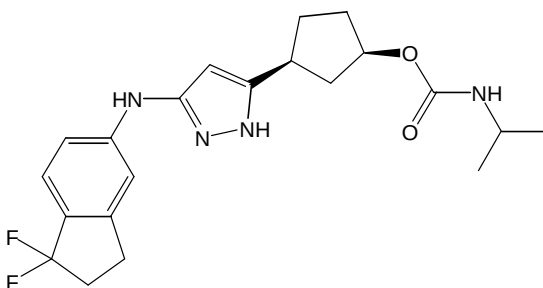
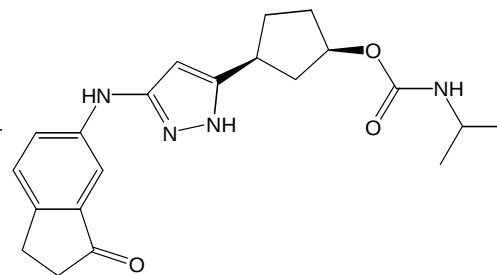
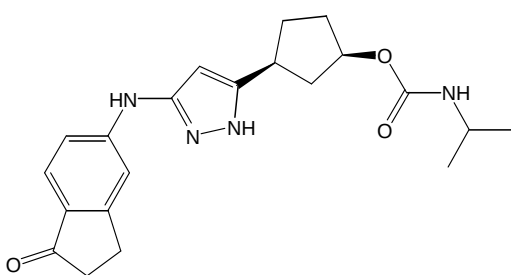
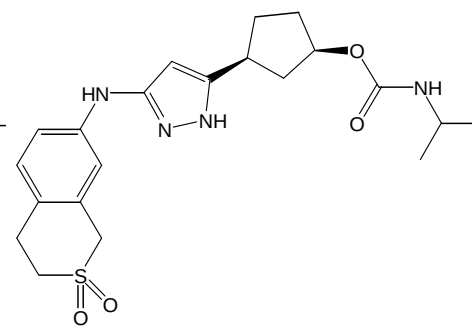
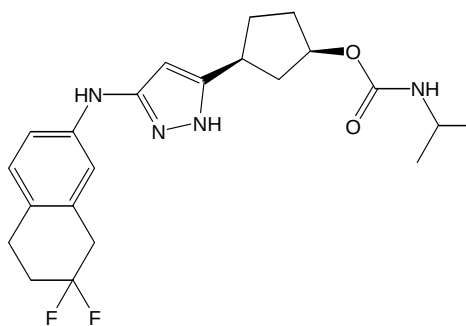
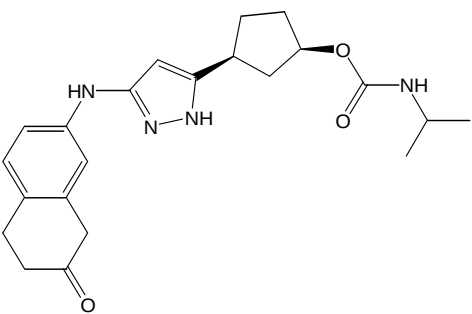
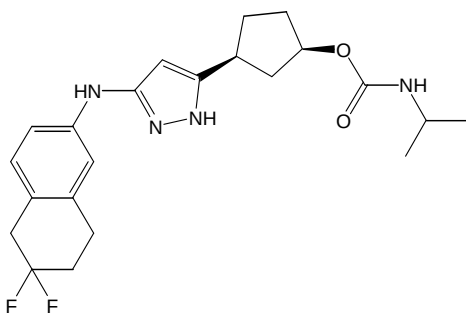
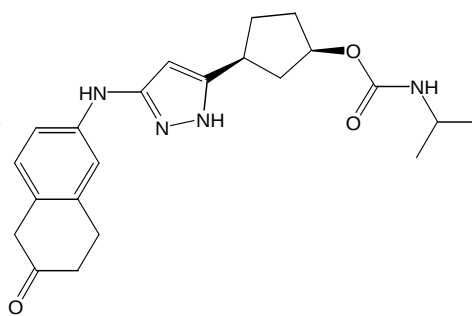
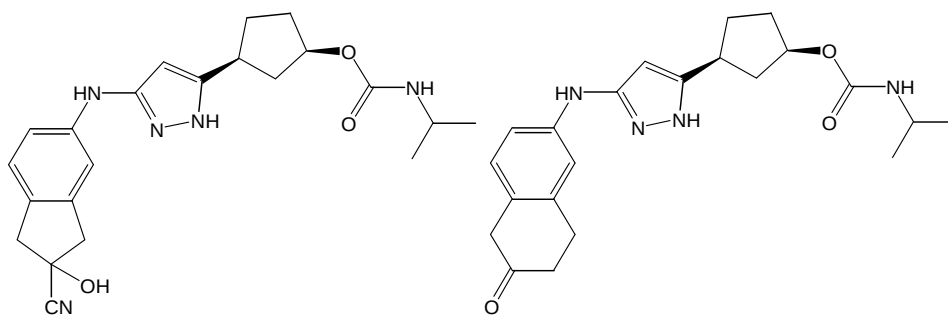


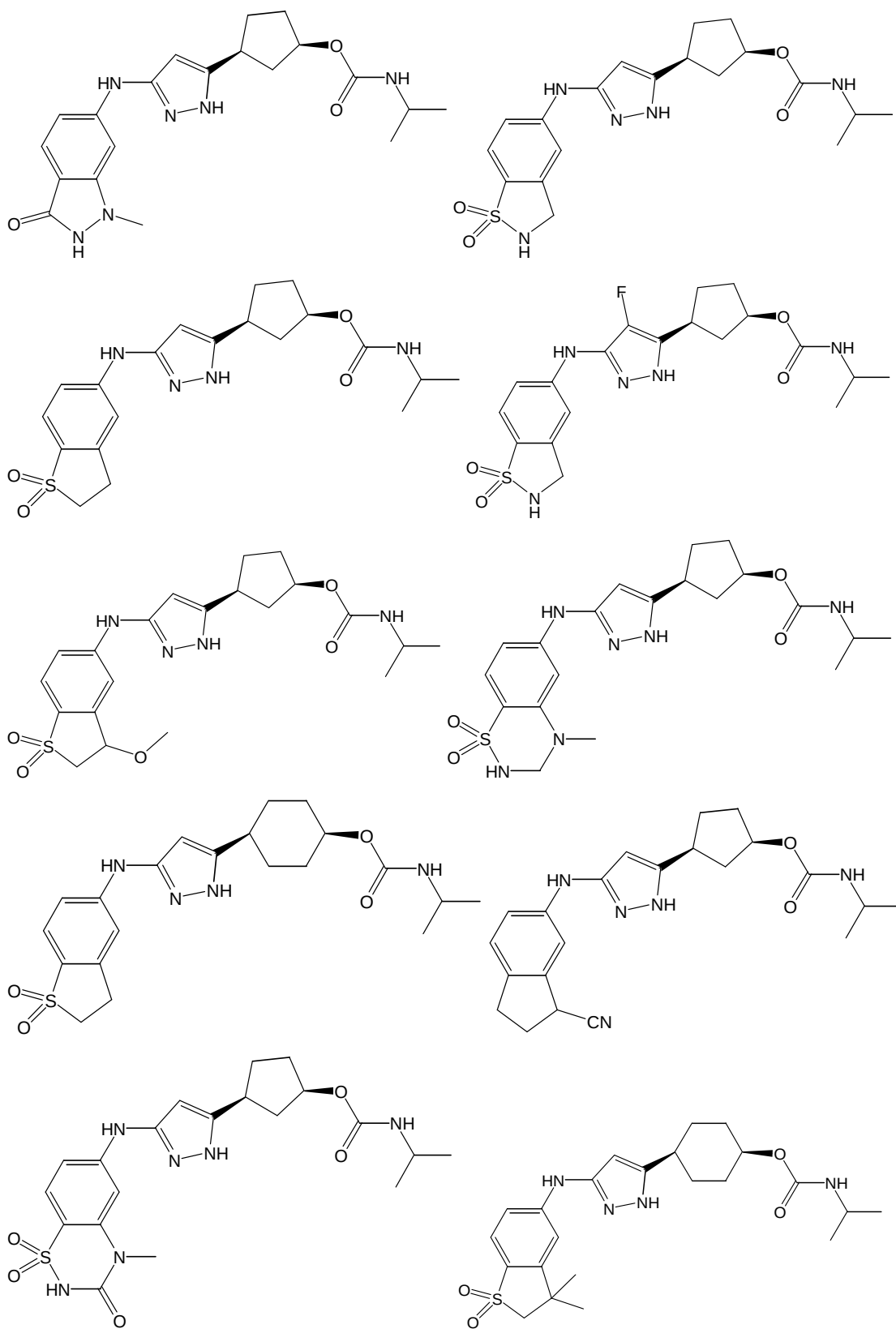


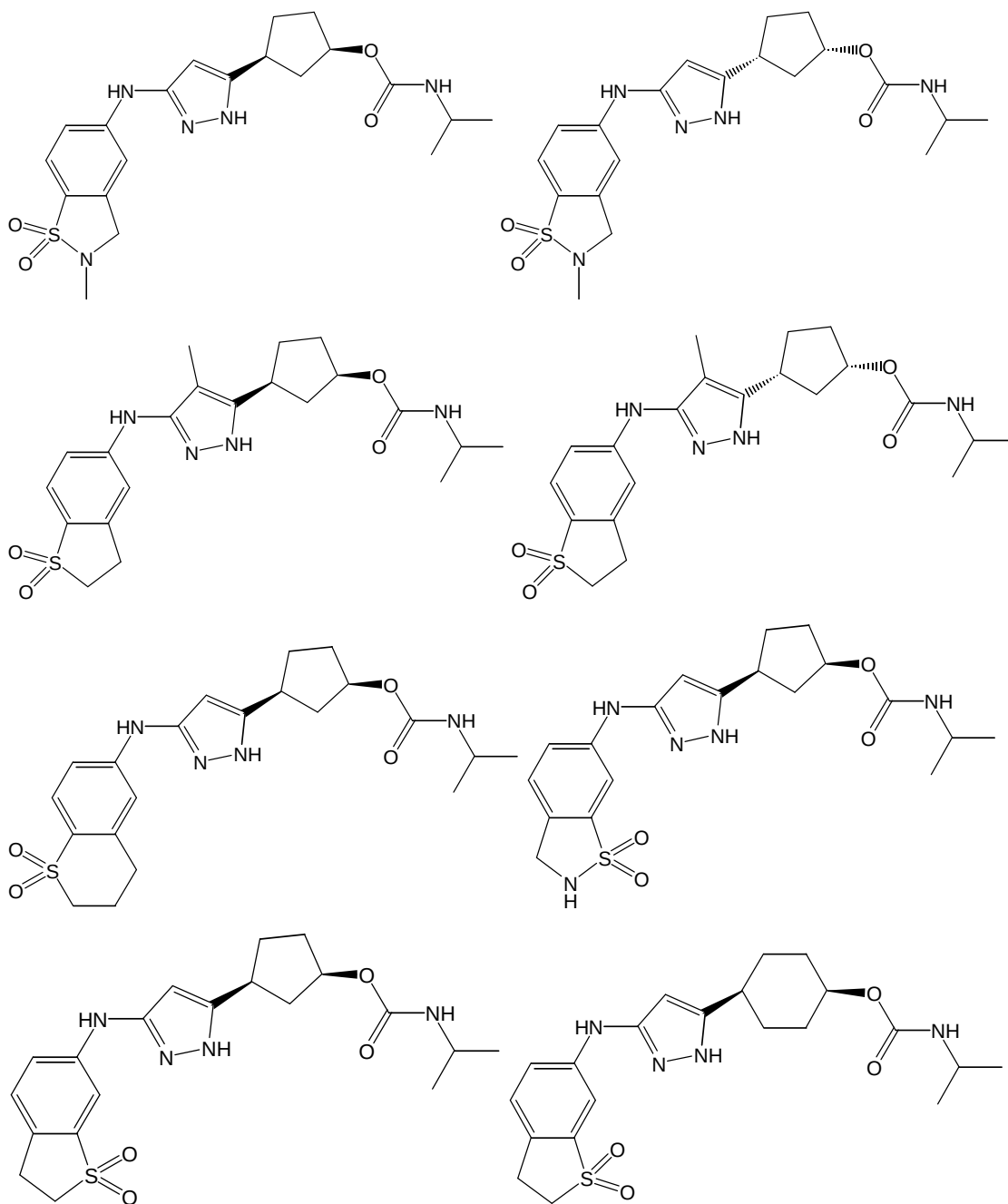




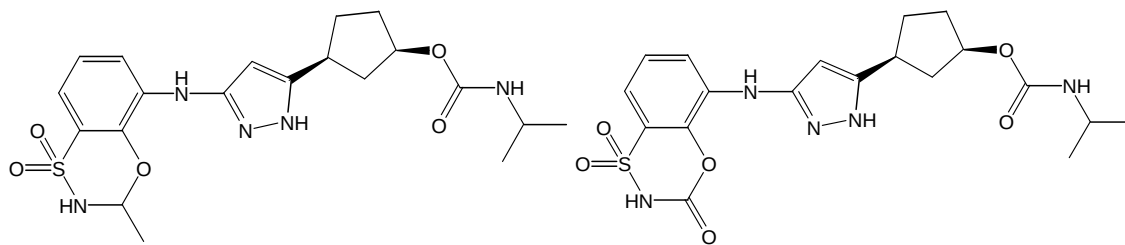


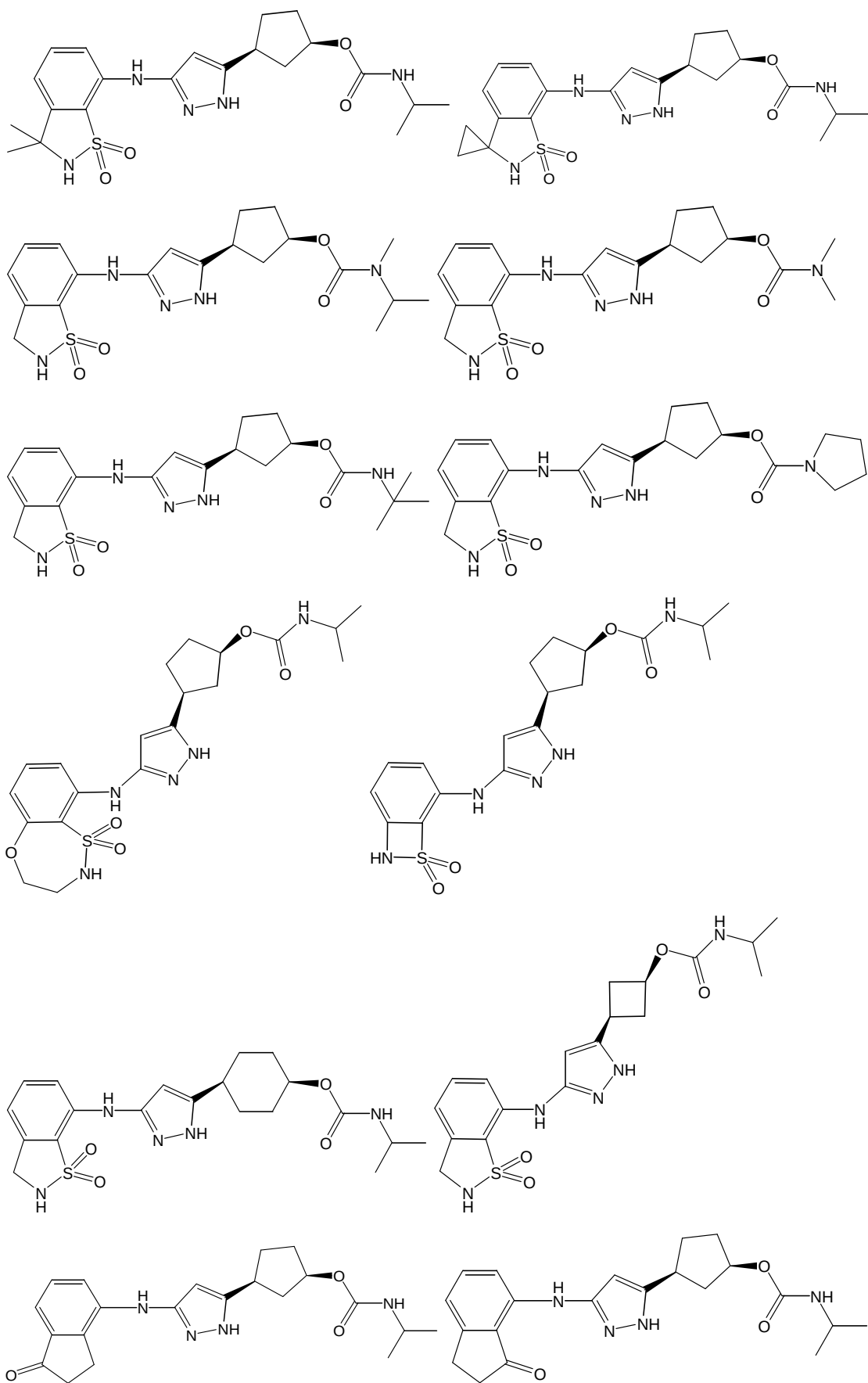


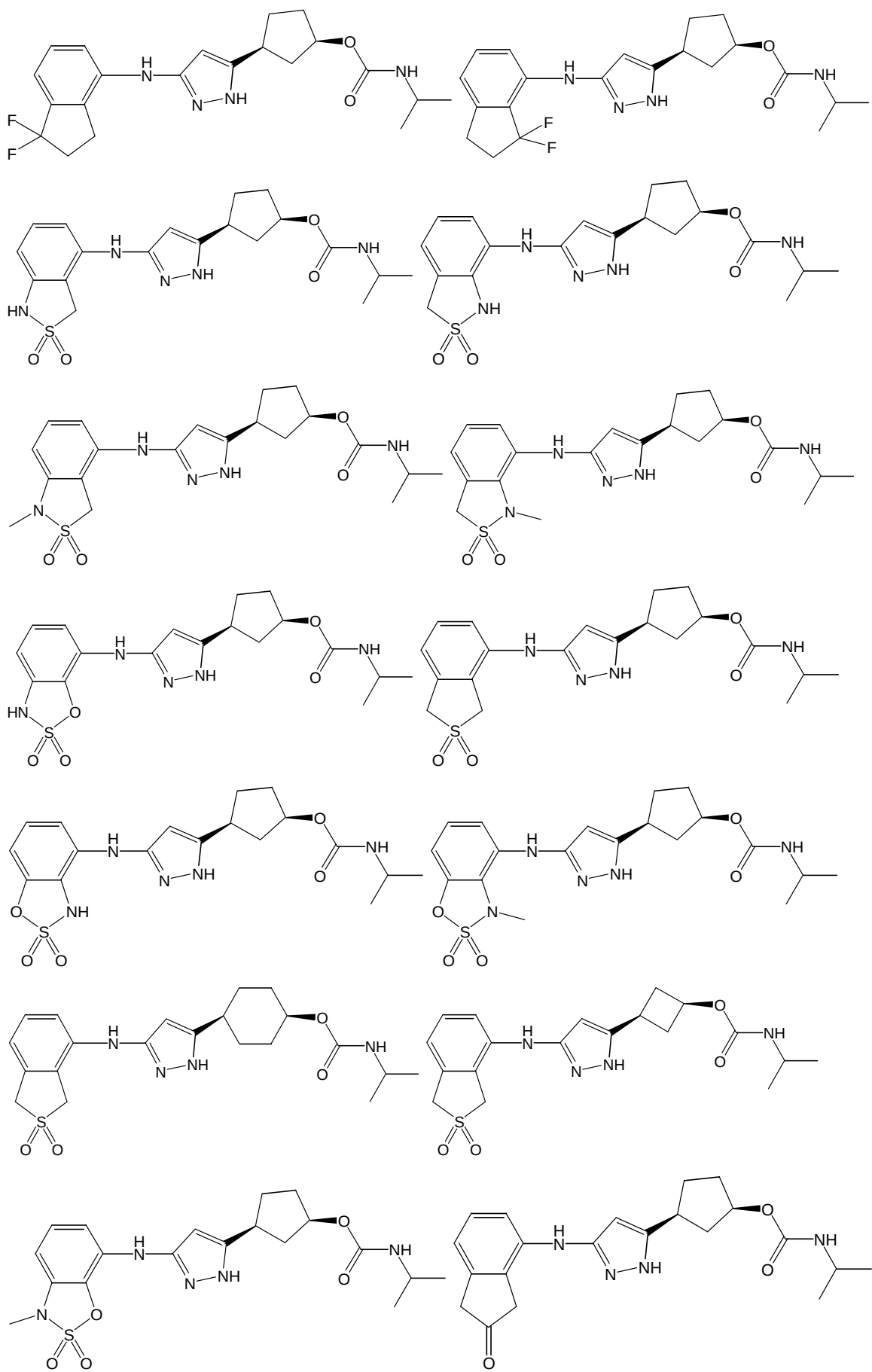


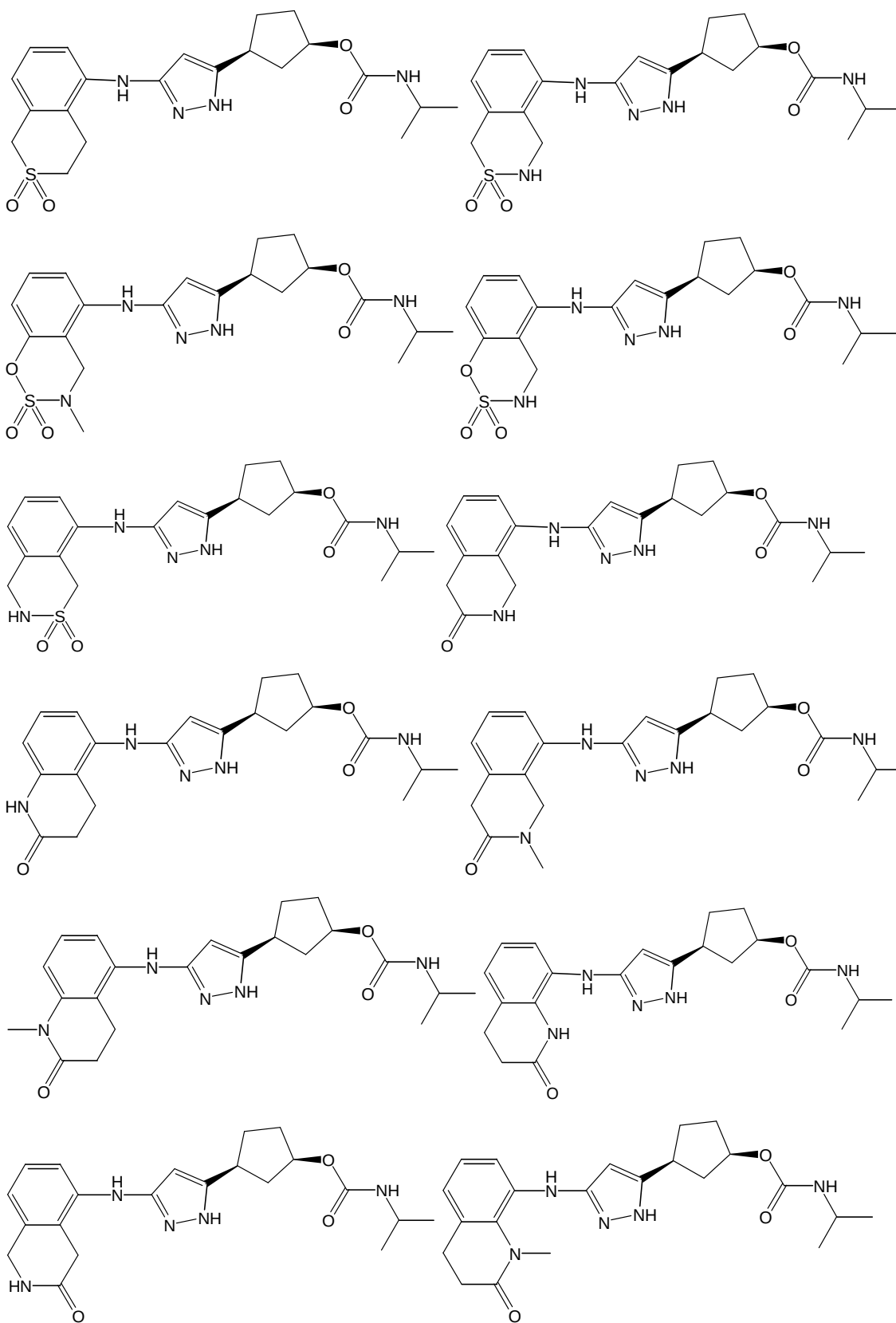


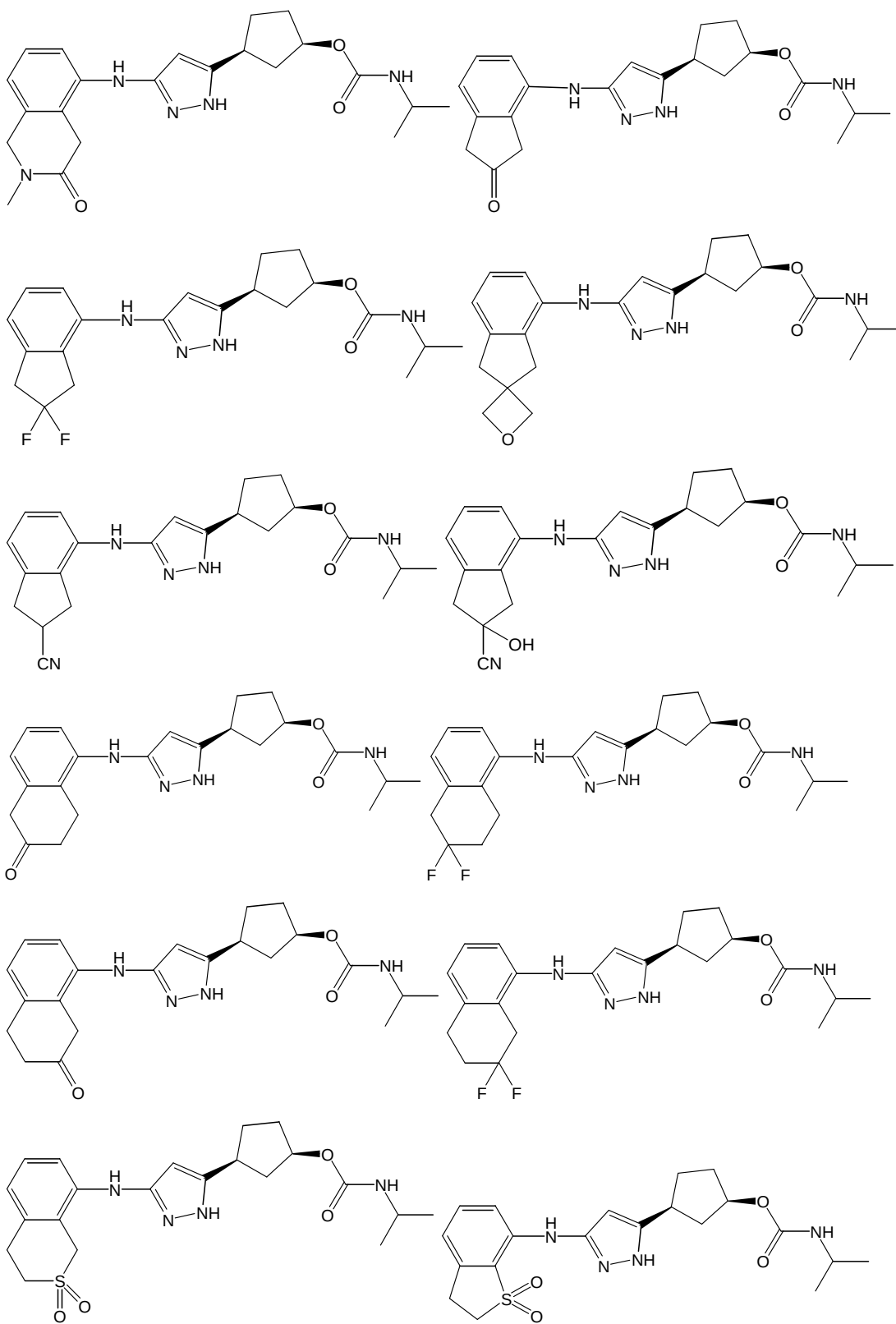
[00126] Los compuestos de ejemplo de la invención incluyen:

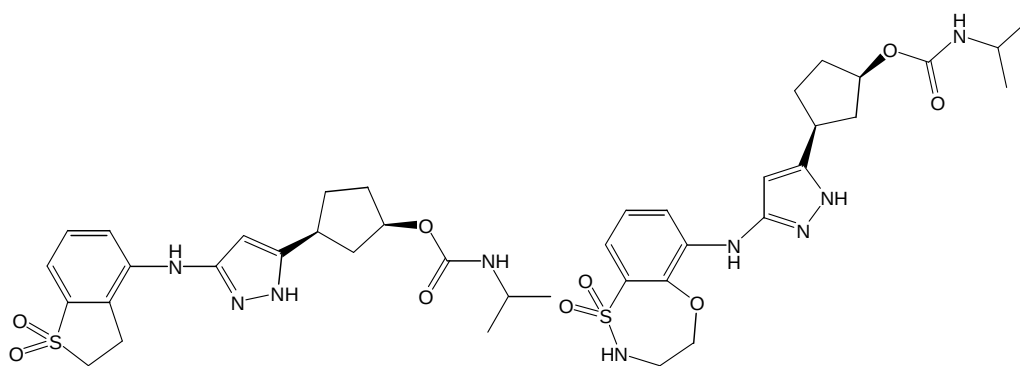




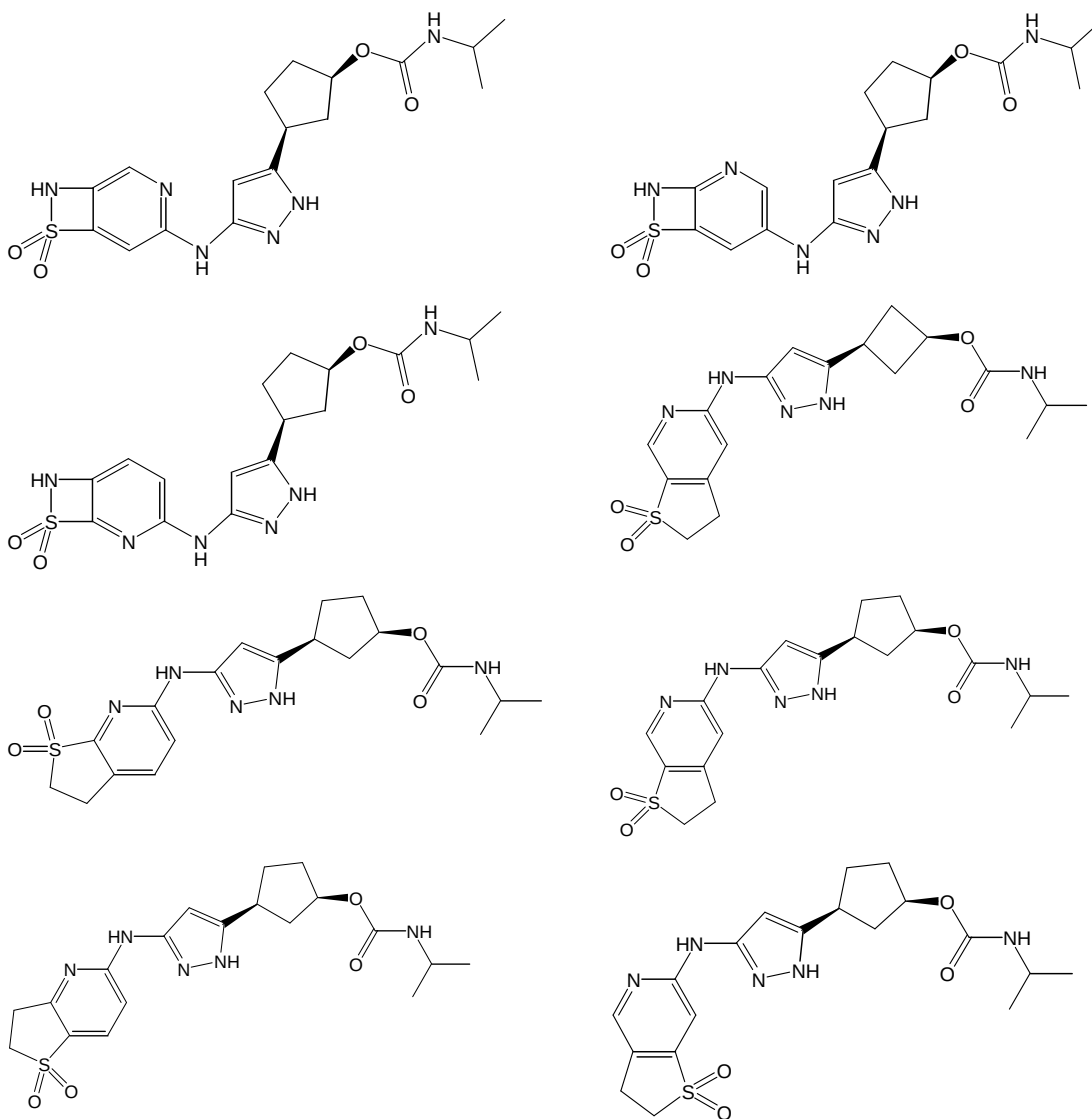


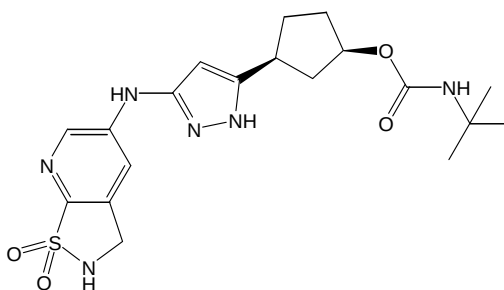
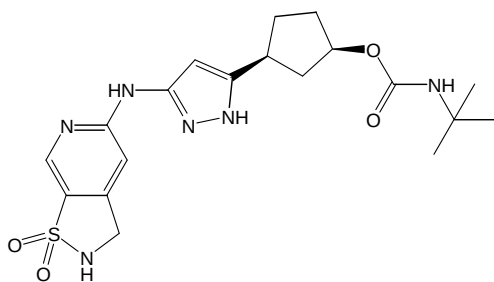
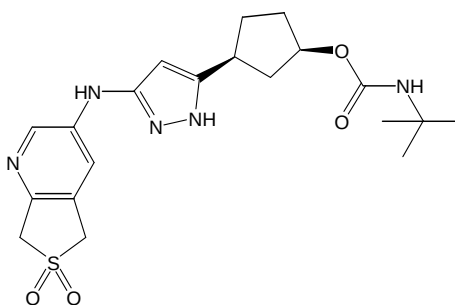
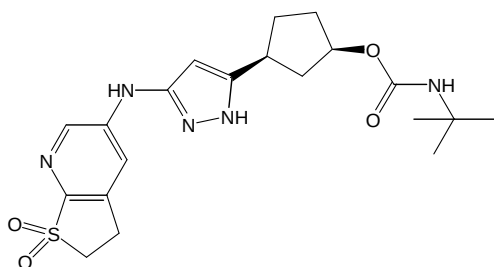
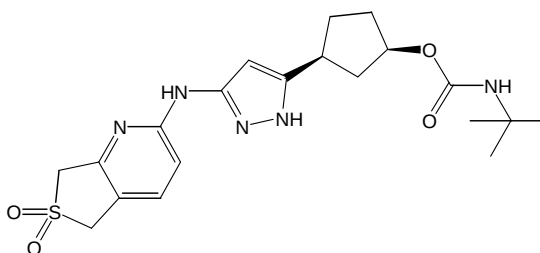
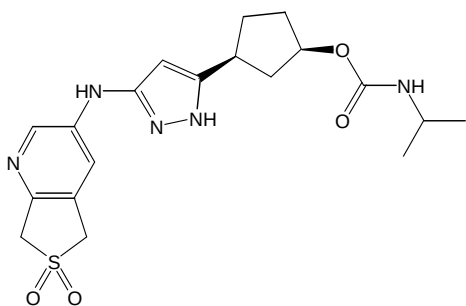
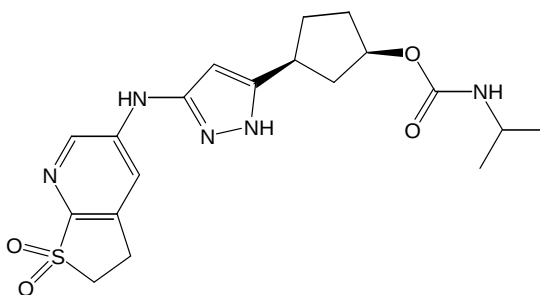
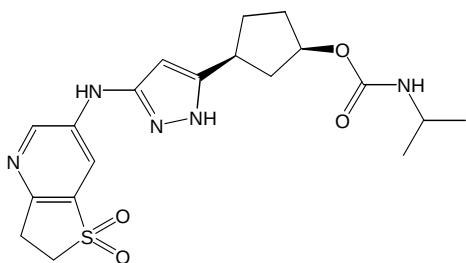
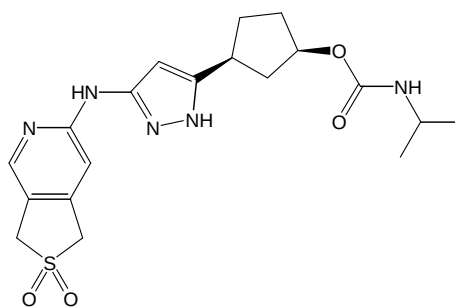
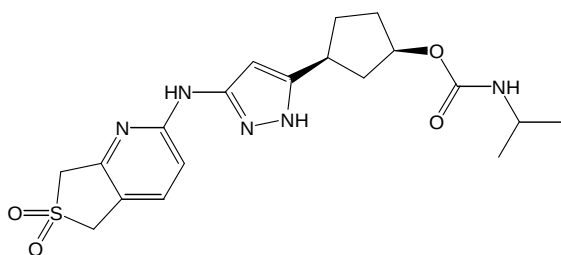


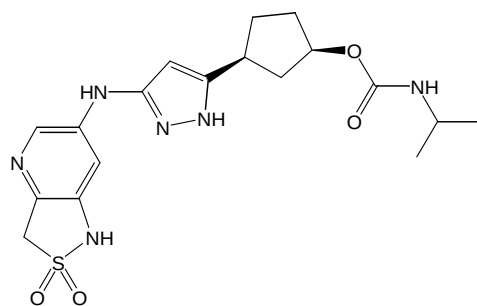


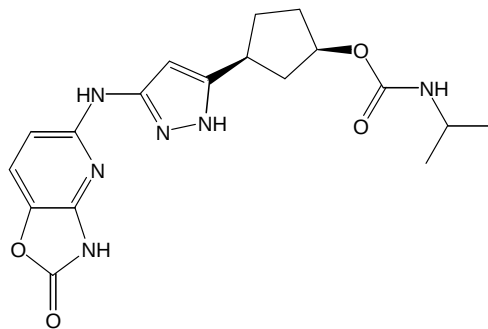
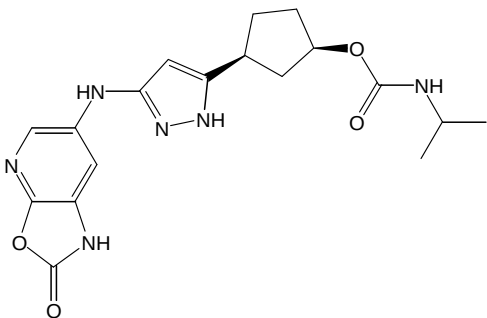
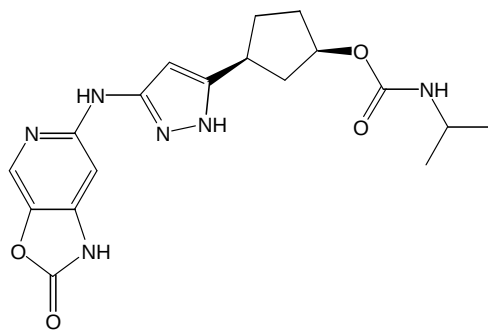
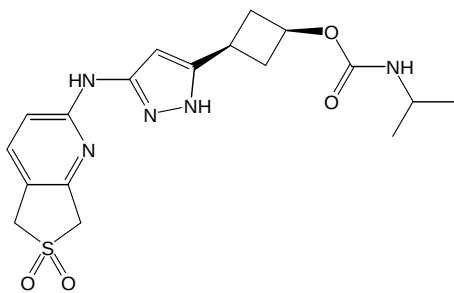
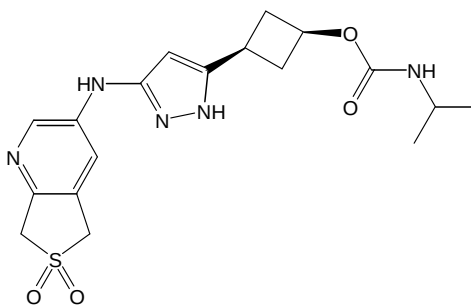
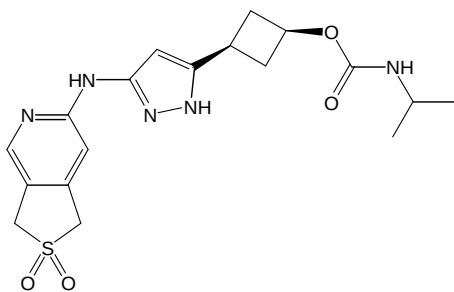
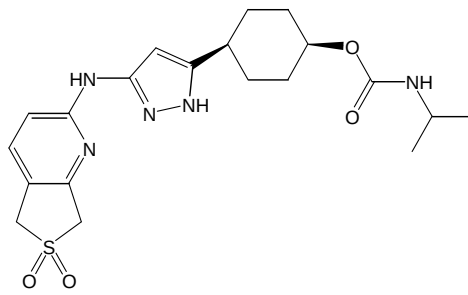
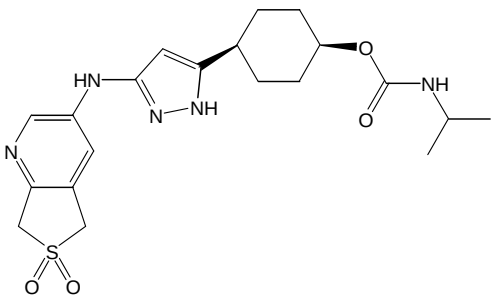
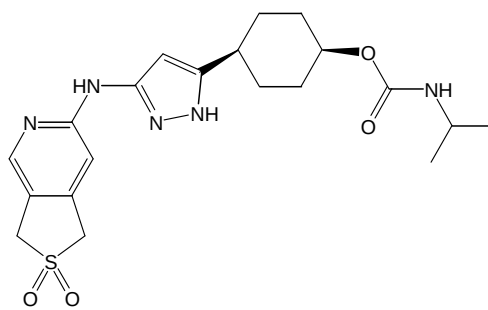
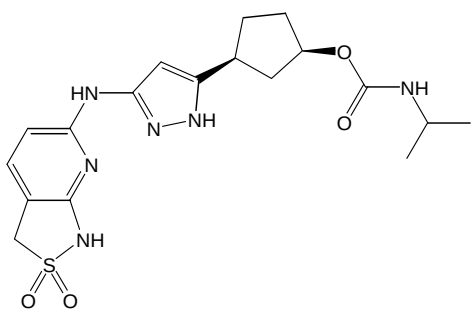


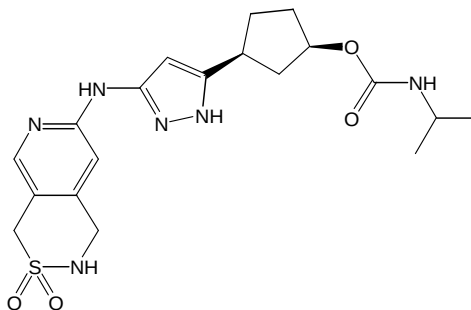
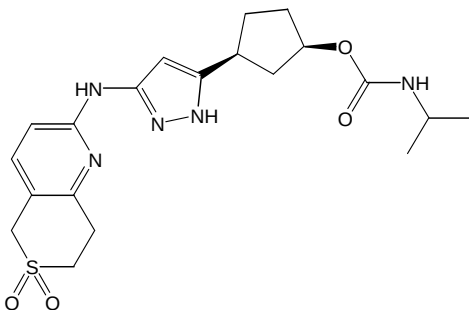
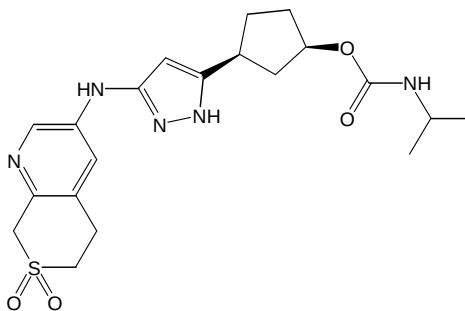
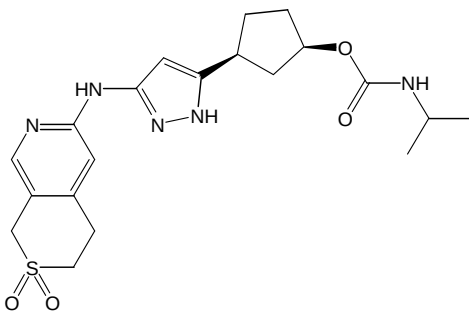
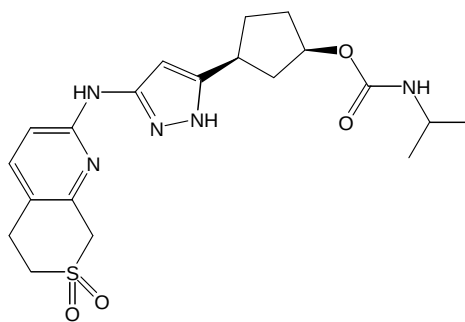
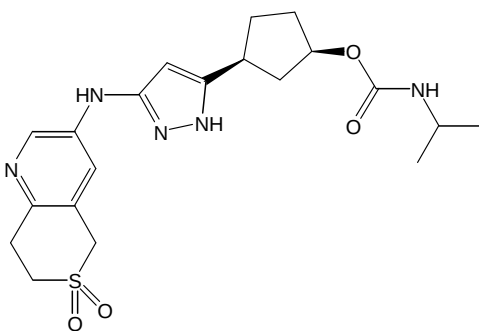
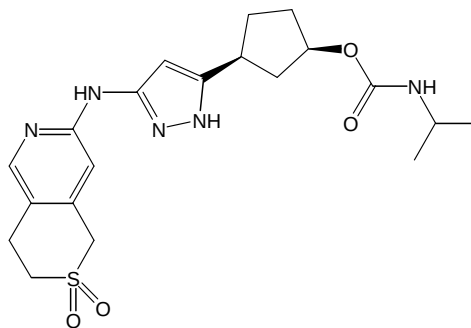
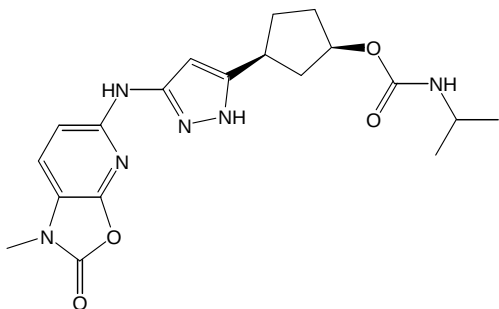
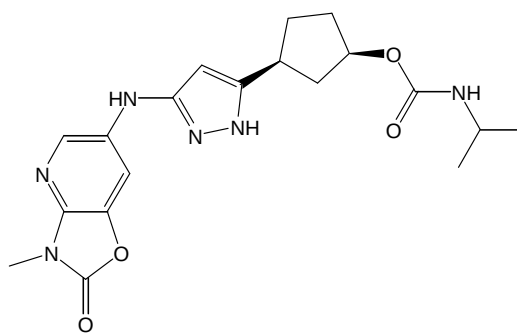
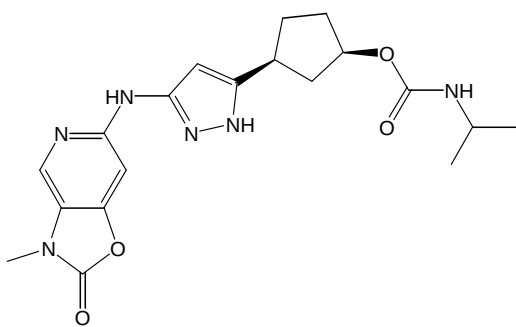
[00127] Los compuestos de ejemplo de la invención incluyen:

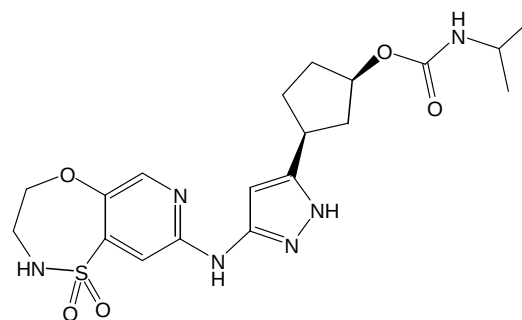
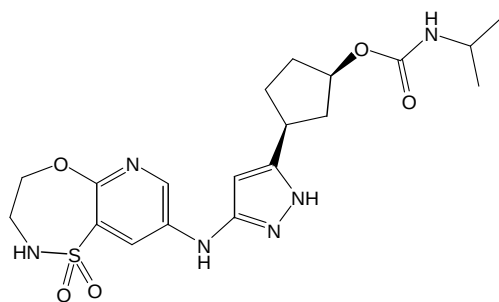
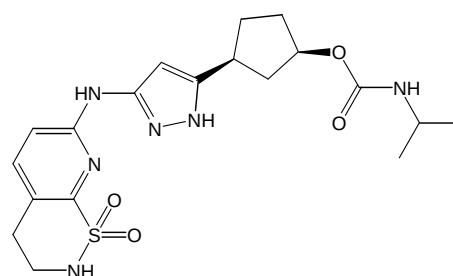
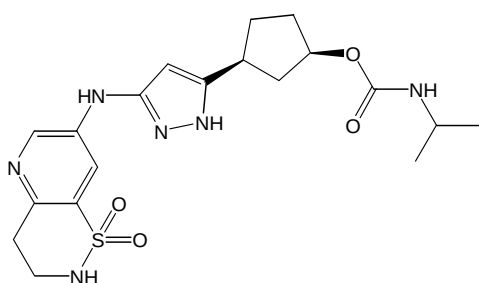
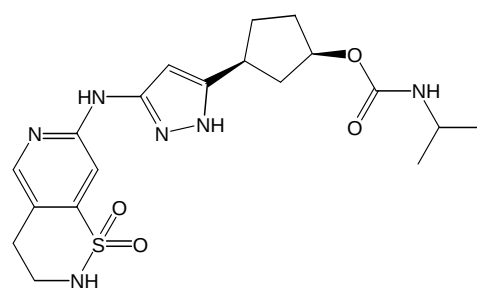
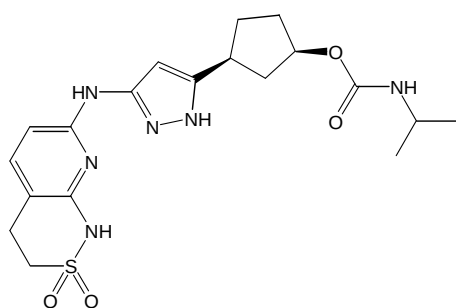
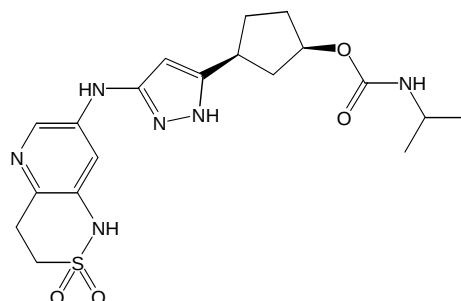
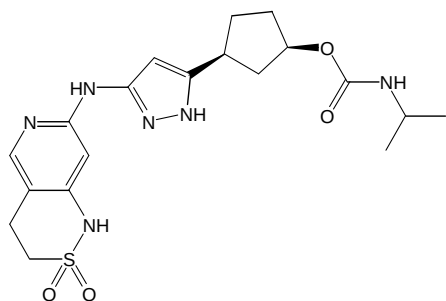
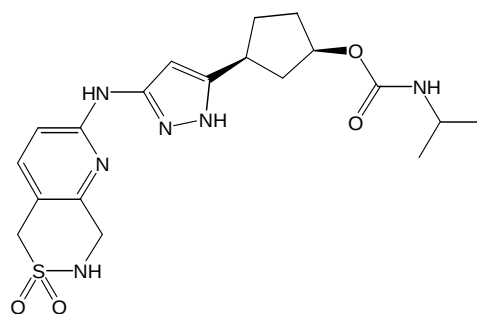
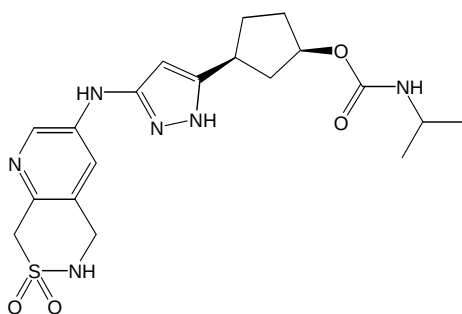


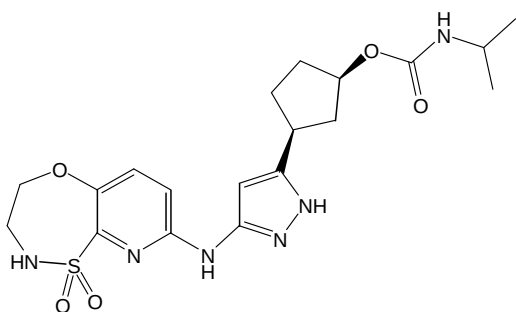




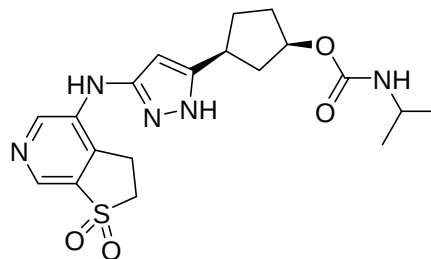
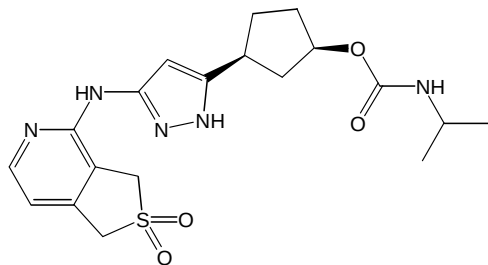
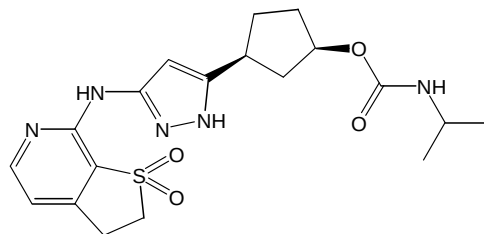
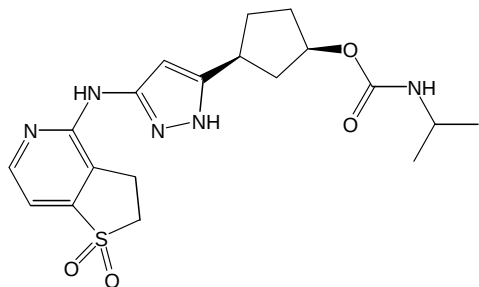
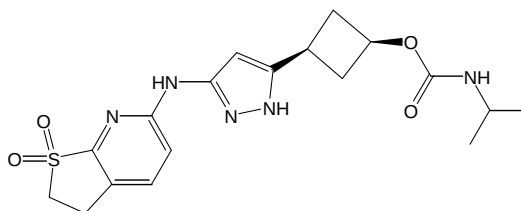
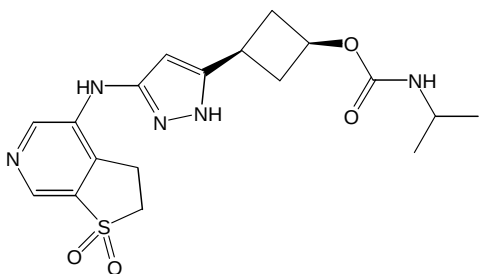
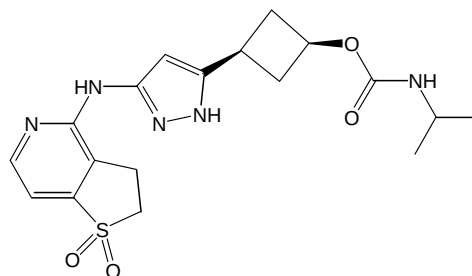
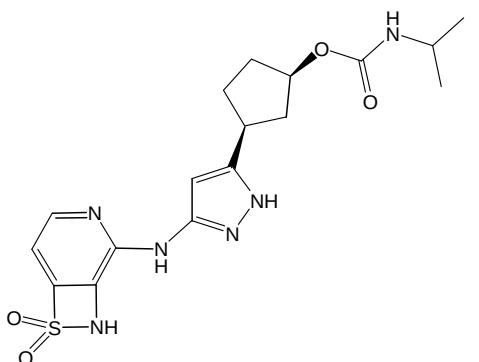


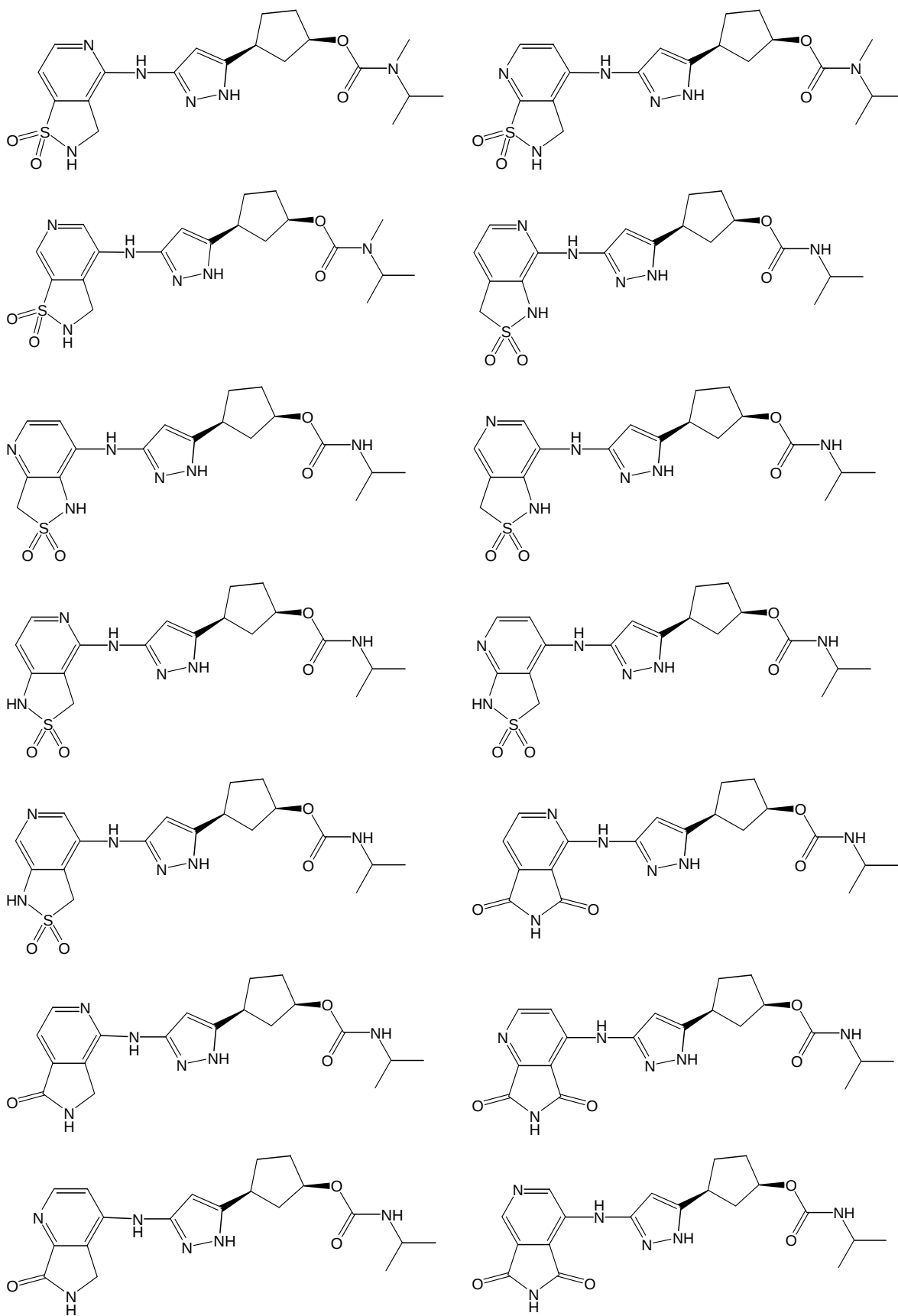


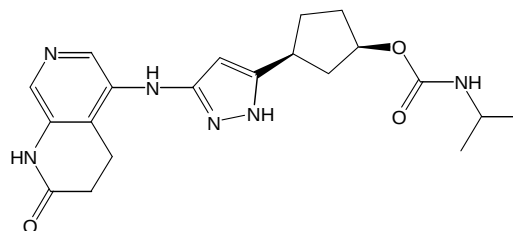
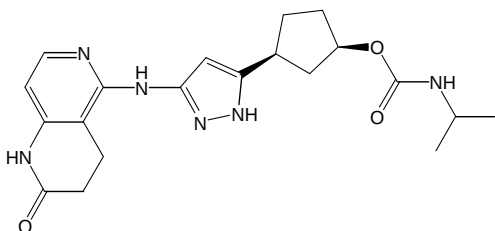
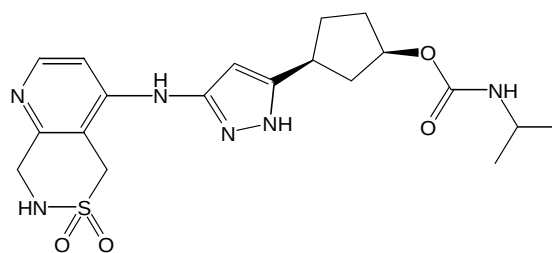
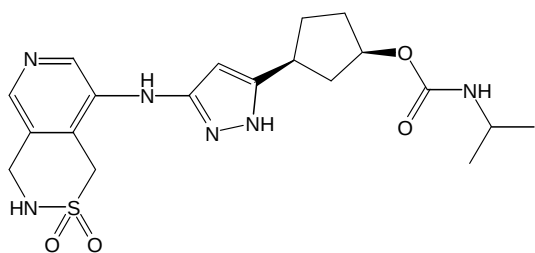
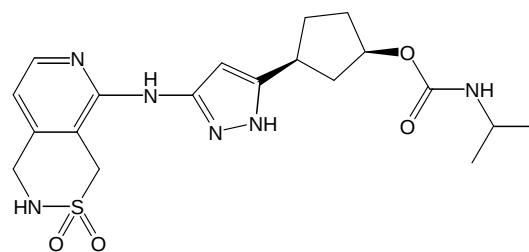
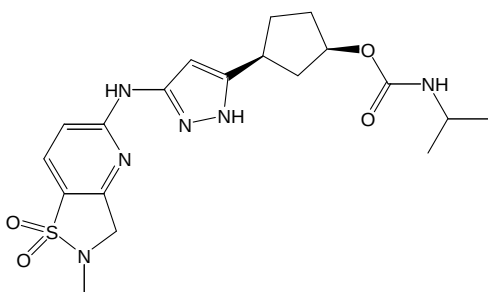
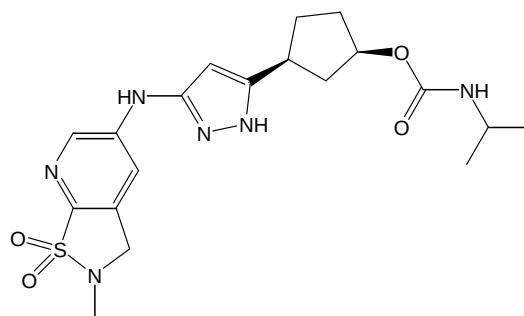
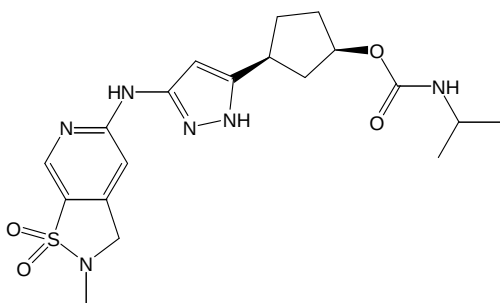
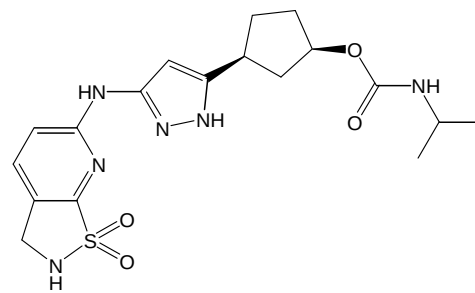
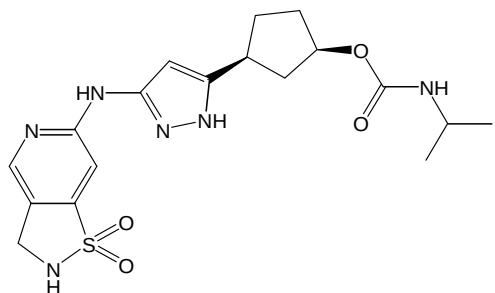
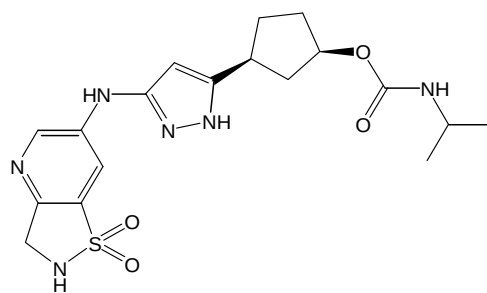
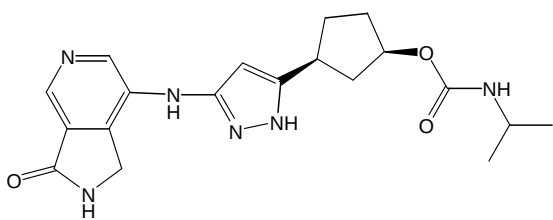


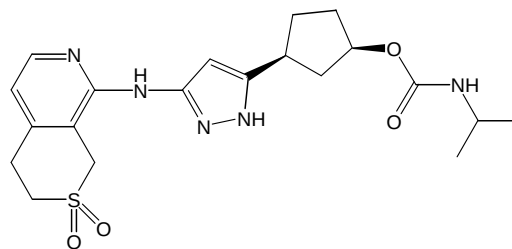
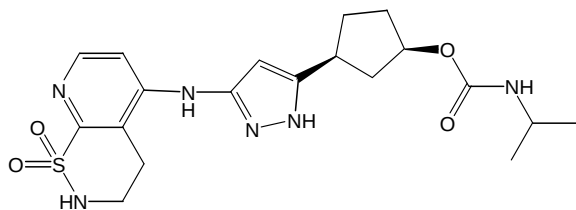
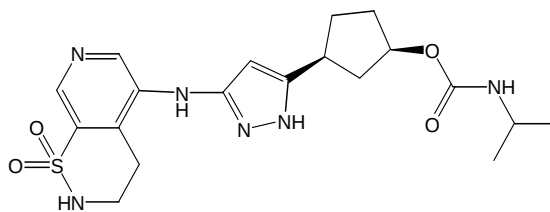
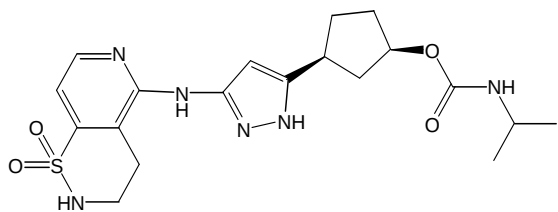
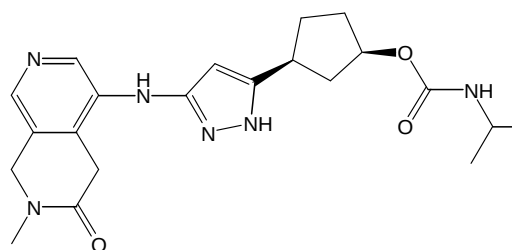
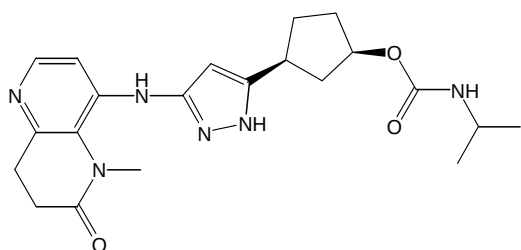
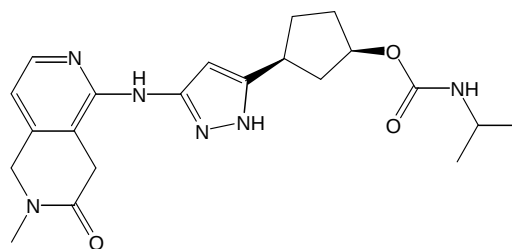
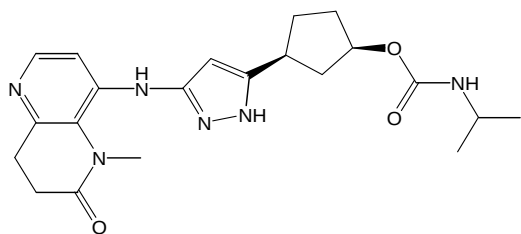
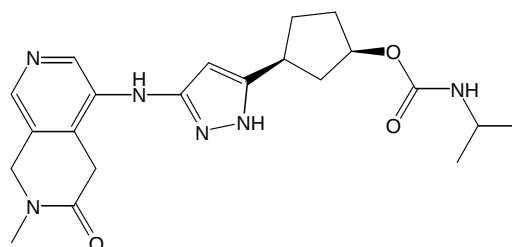
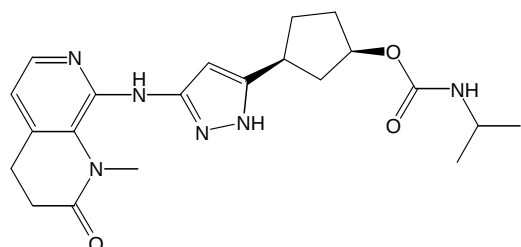
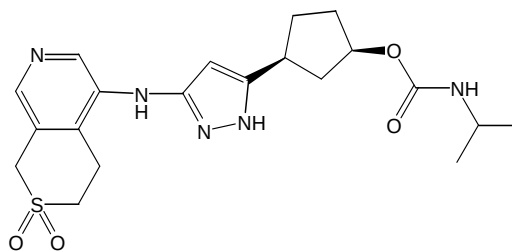
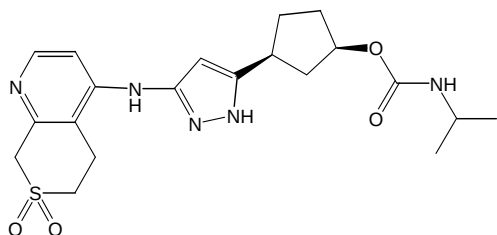
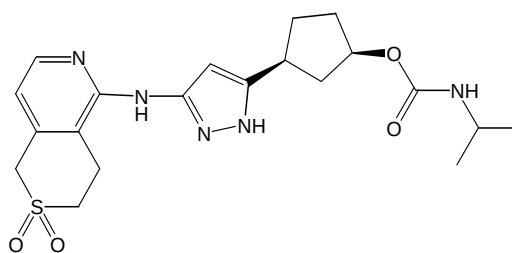
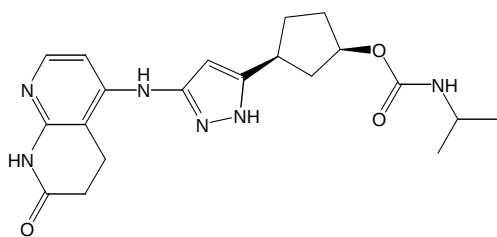


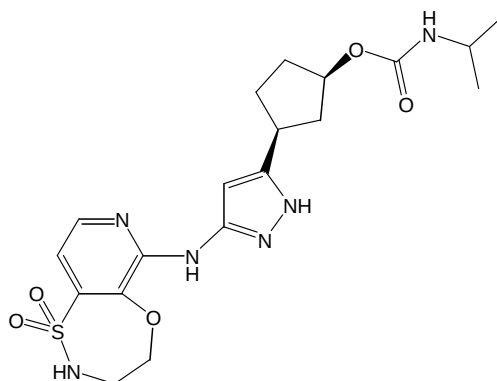
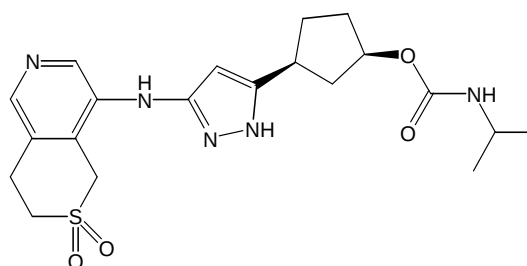
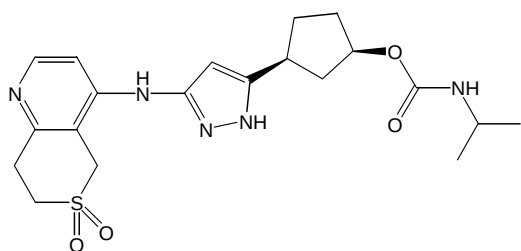
[00128] Los compuestos de ejemplo de la invención incluyen:











[00129] Los compuestos de la invención incluyen versiones deuteradas de los compuestos descritos, por ejemplo, que tienen uno o más átomos de deuterio en lugar de hidrógeno.

[00130] En determinadas modalidades, el compuesto tiene un átomo de deuterio en lugar de un átomo de hidrógeno.

- 5 [00131] En otro aspecto, la invención hace referencia, en términos generales, a una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente memoria y un excipiente, portador o diluyente aceptable desde un punto de vista farmacéutico.

[00132] En determinadas modalidades, la composición farmacéutica es adecuada para la administración por vía oral.

- 10 [00133] En otro aspecto más, la invención hace referencia, en términos generales, a una forma farmacéutica unitaria que comprende una composición farmacéutica descrita en la presente memoria.

[00134] En determinadas modalidades, se presenta en forma de comprimido. En determinadas modalidades, tiene forma de cápsula.

- 15 [00135] En otro aspecto más, la invención hace referencia, en términos generales, a un método para tratar o reducir el cáncer, o una enfermedad o trastorno relacionado, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz desde un punto de vista farmacéutico de un compuesto descrito en la presente memoria.

[00136] En determinadas modalidades, al sujeto que se está tratando se le administra además uno o más de los siguientes tratamientos: quimioterapia, radioterapia, terapia dirigida, inmunoterapia y terapia hormonal.

- 20 [00137] En determinadas modalidades, el método conduce a uno o más de: inhibir la proliferación

de células cancerosas; inhibir la invasividad de las células cancerosas; inducir la apoptosis de las células cancerosas; inhibir la metástasis de las células cancerosas; e inhibir la angiogénesis.

[00138] En determinadas modalidades, la invención hace referencia a un método para inhibir la proliferación de células cancerosas en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto de la invención, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, en una cantidad eficaz para inhibir la proliferación celular.

[00139] En determinadas modalidades, la invención hace referencia a un método para inhibir la agresividad de células cancerosas en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto de la invención, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, en una cantidad eficaz para inhibir la agresividad celular.

[00140] En determinadas modalidades, la invención hace referencia a un método para inducir la apoptosis en las células cancerosas en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto de la invención, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, en una cantidad eficaz para inducir la apoptosis.

[00141] En determinadas modalidades, la invención hace referencia a un método para inhibir la metástasis de células cancerosas en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto de la invención, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, en una cantidad eficaz para inhibir la metástasis.

[00142] En determinadas modalidades, la invención hace referencia a un método para inhibir la angiogénesis en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto de la invención, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, en una cantidad eficaz para inhibir la angiogénesis.

[00143] Los ejemplos de enfermedades o trastornos que pueden tratarse o reducirse mediante composiciones o métodos de la invención incluyen, de modo no taxativo tumores, cánceres, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias y similares.

[00144] En determinadas modalidades, el compuesto con la fórmula I se administra para tratar uno o más de cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer de útero, cáncer de próstata, cáncer de pulmón (lo que incluye CPCNP, CCP, carcinoma de células escamosas o adenocarcinoma), cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal, cáncer de riñón (lo que incluye CCR), cáncer de hígado (lo que incluye CHC), cáncer de páncreas, cáncer de estómago (es decir, gástrico) o cáncer de tiroides.

[00145] En determinadas modalidades, el cáncer es cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer de útero, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de esófago, cáncer de hígado, cáncer de páncreas o cáncer de estómago.

[00146] En determinadas modalidades, el compuesto con la fórmula I se administra para tratar el cáncer de mama, lo que incluye, p. ej., el cáncer de mama ER-positivo/HR-positivo, HER2-negativo; el cáncer de mama ER-positivo/HR-positivo, HER2-positivo; el cáncer de mama triple negativo (TNBC); o el cáncer de mama inflamatorio.

- 5 [00147] En determinadas modalidades, el cáncer de mama es cáncer de mama resistente endocrino, cáncer de mama resistente al trastuzumab o cáncer de mama que demuestra resistencia primaria o adquirida a la inhibición de CDK4/CDK6.

[00148] En algunas modalidades, el cáncer de mama es avanzado o cáncer de mama metastásico.

- 10 [00149] En determinadas modalidades, el cáncer de mama se caracteriza por la amplificación o sobreexpresión de CCNE1 y/o CCNE2.

[00150] En determinadas modalidades, el crecimiento celular anómalo se caracteriza por la amplificación o sobreexpresión de CCNE1 y/o CCNE2.

- [00151] En determinadas modalidades de los métodos proporcionados en la presente memoria,
15 se identifica que el sujeto tiene un cáncer caracterizado por la amplificación o sobreexpresión de CCNE1 y/o CCNE2.

[00152] En algunas modalidades, el cáncer se selecciona del grupo que consta de cáncer pulmonar, cáncer pancreático y cáncer de mama.

- [00153] En determinadas modalidades referida, el cáncer es cáncer de mama o cáncer de ovario
20 se caracteriza por la amplificación o sobreexpresión de CCNE1 y/o CCNE2.

[00154] En determinadas modalidades, el cáncer es (a) cáncer de mama o cáncer de ovario; (b) caracterizado por la amplificación o sobreexpresión de ciclina E1 (CCNE1) o ciclina E2 (CCNE2); o (c) tanto (a) como (b). En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de ovario.

- [00155] En otro aspecto más, la invención se relaciona en general con el uso de un compuesto
25 descrito en la presente memoria, y un excipiente, portador o diluyente aceptable desde un punto de vista farmacéutico, en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno.

- [00156] Los portadores, adyuvantes y vehículos aceptables desde un punto de vista farmacéutico que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen, de modo no taxativo intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico,
30 sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras,

polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

[00157] Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen aquellas adecuadas para administración por vía oral, rectal, nasal, tópica (lo que incluye bucal y sublingual), vaginal o parenteral (lo que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica). En determinadas modalidades, el compuesto de las fórmulas de la presente memoria se administra por vía transdérmica (p. ej., mediante el uso de un parche transdérmico). Otras formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma farmacéutica unitaria, p. ej., comprimidos y cápsulas de liberación sostenida, y en liposomas, y pueden prepararse mediante cualquier método bien conocido en la técnica de la farmacia. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Filadelfia, PA (17.^a ed., 1985).

[00158] Dichos métodos preparatorios incluyen el paso de poner en asociación con la molécula que se va a administrar ingredientes tales como el portador que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima los ingredientes activos con portadores líquidos, liposomas o portadores sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto.

[00159] Las formas farmacéuticas sólidas para administración por vía oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas farmacéuticas sólidas, los compuestos descritos en la presente memoria o sus derivados se mezclan con al menos un excipiente inerte habitual (o portador) como citrato de sodio o fosfato dicálcico o (i) rellenos o extensores, como p. ej., almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, (ii) aglutinantes, como p. ej., carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga, (iii) humectantes, como p. ej., glicerol, (iv) agentes desintegrantes, como p. ej., agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos complejos y carbonato de sodio, (v) retardadores de solución, como p. ej., parafina, (vi) aceleradores de absorción, como p. ej., compuestos de amonio cuaternario, (vii) agentes humectantes, como p. ej., alcohol cetílico y monoestearato de glicerol. (viii) adsorbentes, como p. ej., caolín y bentonita, y (ix) lubricantes, como p. ej., talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio o mezclas de estos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas también pueden comprender agentes tampón. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas de gelatina blandas y duras mediante el uso de excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas farmacéuticas sólidas, como comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas, como recubrimientos entéricos y otros conocidos en la técnica.

[00160] Las formas farmacéuticas líquidas para la administración por vía oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires aceptables desde un punto de vista farmacéutico. Además de los compuestos activos, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica, tales como agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, como, por ejemplo, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites, en particular, aceite de semilla de algodón, aceite de maní, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de sésamo, glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, o mezclas de estas sustancias, y similares. Además de dichos diluyentes inertes, la composición también puede incluir agentes adicionales, tales como agentes humectantes, emulsionantes, suspensores, edulcorantes, aromatizantes o perfumantes.

[00161] La cantidad del compuesto activo administrado dependerá del sujeto a tratar, la gravedad del trastorno o afección, la vía de administración, la disposición del compuesto y la discreción del médico prescriptor. En algunos casos, los niveles de dosis por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos se pueden utilizar dosis aún mayores sin causar ningún efecto secundario dañino, y dichas dosis mayores generalmente se dividen en varias dosis más pequeñas para su administración a lo largo del día.

[00162] Se puede emplear cualquier vía de administración adecuada, por ejemplo, administración por vía oral, intramuscular, intravenosa, transdérmica, subcutánea, sublingual, parenteral, nasal, pulmonar, inhalatoria, bucal, intraperitoneal, rectal, intrapleural e intratecal. Los medios de administración más adecuados para un paciente en particular dependerán de la naturaleza y gravedad de la enfermedad o afección que se esté tratando o de la naturaleza de la terapia que se esté mediante el uso de y de la naturaleza del compuesto activo.

[00163] En determinadas modalidades preferidas, el compuesto se administra por vía oral. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración por vía oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, sobres o comprimidos, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite, o envasadas en liposomas y como un bolo, etc. Las cápsulas de gelatina blanda pueden ser útiles para contener dichas suspensiones, lo que puede aumentar beneficiosamente la velocidad de absorción del compuesto.

[00164] Se puede fabricar una tableta por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más

ingredientes accesorios. Los comprimidos comprimibles se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma de flujo libre como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente tensioactivo o dispersante. Las tabletas moldeadas se pueden fabricar moldeando en una máquina

5 adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden estar opcionalmente recubiertos o ranurados y pueden formularse de manera que proporcionen una liberación lenta o controlada del ingrediente activo que contienen. Los métodos para formular dichas composiciones de liberación lenta o controlada de ingredientes
10 compuestos conocidos en la técnica, son conocidos en la técnica y se describen en varias patentes estadounidenses emitidas, algunas de las cuales incluyen, de modo no taxativo las patentes estadounidenses n.º 4,369,172; y 4,842,866, y las referencias citadas en ellas. Los recubrimientos se pueden utilizar para administrar compuestos al intestino (véanse, p. ej., las patentes estadounidenses n.º 6,638,534, 5,217,720, y 6,569,457, 6,461,631, 6,528,080, 6,800,663 y las
15 referencias citadas en ellas). Una formulación útil para los compuestos de esta invención es la forma de pellets entéricos cuya capa entérica comprende acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa.

[00165] En el caso de comprimidos para uso oral, los portadores que se utilizan habitualmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Normalmente también se añaden agentes lubricantes, como el estearato de magnesio. Para la administración por vía oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles
20 incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se administran suspensiones acuosas por vía oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y suspensores. Si se desea, se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes y/o saborizantes y/o colorantes.

[00166] Las composiciones adecuadas para administración tópica incluyen pastillas que comprenden los ingredientes en una base saborizada, normalmente sacarosa y goma arábica o tragacanto; y pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, como gelatina y
25 glicerina, o sacarosa y goma arábica.

[00167] Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles isotónicas acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, amortiguadores, bacteriostáticos y solutos que convierten a la formulación isotónica con la sangre
30 del receptor deseado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizantes y conservantes. Las formulaciones pueden presentarse en envases de dosis unitarias o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en estado liofilizado, requiriendo únicamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Se

pueden preparar soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

[00168] Estas soluciones inyectables pueden presentarse, por ejemplo, en forma de suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. La suspensión se puede formular de acuerdo con las técnicas conocidas mediante el uso de agentes dispersantes o agentes humectantes (como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión adecuados. Una preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el manitol, el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, puede usarse convencionalmente aceites fijos estériles empleados como un disolvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluidos los monoglicérido o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, como el ácido oleico y sus derivados glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, al igual que los aceites naturales aceptables desde un punto de vista farmacéutico, como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones de aceite también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga.

[00169] Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de liposomas. Como se sabe en la técnica, los liposomas generalmente se derivan de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas están formados por cristales líquidos hidratados mono o multilamelares que se encuentran dispersos en un medio acuoso. Se puede utilizar cualquier lípido no tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable, capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposomas pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, estabilizantes, conservantes, excipientes y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos y las fosfatidilcolinas (lecitinas), tanto naturales como sintéticas. En la técnica se conocen métodos para formar liposomas. Véase, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, volumen XIV, Academic Press, Nueva York, NY (1976), pág. 33 y siguientes.

[00170] Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Estas composiciones se pueden preparar mezclando un compuesto de esta invención con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto, se derretirá en el recto para liberar los componentes activos. Dichos materiales incluyen, entre otros, manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

[00171] Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse mediante

aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica.

[00172] La administración tópica de las composiciones farmacéuticas de esta invención es especialmente útil cuando el tratamiento deseado involucra áreas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica. Para aplicación tópica sobre la piel, la composición farmacéutica debe formularse con un ungüento adecuado que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en un portador. Los portadores para la administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, de modo no taxativo aceite mineral, petróleo líquido, petróleo blanco, propilenglicol, compuesto de polioxietileno polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, la composición farmacéutica puede formularse con una loción o crema adecuada que contenga el compuesto activo suspendido o disuelto en un vehículo. Los portadores adecuados incluyen, de modo no taxativo aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden aplicarse tópicamente en el tracto intestinal inferior mediante una formulación de supositorio rectal o en una formulación de enema adecuada. Los parches transdérmicos tópicos y la administración ionoforética también se incluyen en esta invención.

[00173] Los métodos de tratamiento descritos en la presente memoria pueden emplearse en combinación con otras terapias o además de estas. En determinadas modalidades, al sujeto que se está tratando se le administra además uno o más de quimioterapia, radioterapia, terapia dirigida, inmunoterapia y terapia hormonal.

[00174] Los agentes terapéuticamente activos adicionales de ejemplo incluyen, de modo no taxativo pequeñas moléculas orgánicas tales como compuestos farmacológicos, p. ej., compuestos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. (FDA) según lo dispuesto en el Código de Regulaciones Federales (CFR), péptidos, proteínas, carbohidratos, monosacáridos, oligosacáridos, polisacáridos, nucleoproteínas, mucoproteínas, lipoproteínas, polipéptidos o proteínas sintéticos, pequeñas moléculas ligadas a proteínas, glicoproteínas, esteroides, ácidos nucleicos, ADN, ARN, nucleótidos, nucleósidos, oligonucleótidos, oligonucleótidos antisentido, lípidos, hormonas, vitaminas y células.

[00175] En determinadas modalidades, un compuesto de la invención puede administrarse en combinación con terapia endocrina, p. ej., agentes tales como letrozol, fulvestrant, tamoxifeno,

exemestano o anastrozol.

[00176] En algunas modalidades, un compuesto de la invención puede administrarse en combinación con un agente quimioterapéutico, p. ej., docetaxel, paclitaxel, cisplatino, carboplatino, capecitabina, gemcitabina o vinorelbina. En otras modalidades, un compuesto de la invención puede administrarse en combinación con un agente anti-HER2, p. ej., trastuzumab o pertuzumab.

[00177] En determinadas modalidades, el método descrito en la presente memoria se combina con uno o más del bloqueo de puntos de control inmunológico, coseñalización de linfocitos T y terapias con anticuerpos dirigidos a tumores.

[00178] En determinadas modalidades, el método comprende además la administración de uno o más agentes quimioterapéuticos.

[00179] En determinadas modalidades, el método comprende además una radioterapia al sujeto. En determinadas modalidades, el método comprende además la administración de una terapia dirigida al sujeto. En determinadas modalidades, el método comprende además la administración de una inmunoterapia al sujeto. En determinadas modalidades, el método comprende además la administración de una terapia hormonal al sujeto.

[00180] Como se usa en la presente memoria, la expresión «agente quimioterapéutico» hace referencia a un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer. Entre los agentes quimioterapéuticos se encuentran: erlotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), Sutent (SU11248, Pfizer), letrozol (FEMARA®, Novartis), mesilato de imatinib (GLEEVEC®, Novartis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), oxaliplatino (Eloxatin®, Sanofi), 5-FU (5-fluorouracilo), leucovorina, rapamicina (sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth), lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), lonafarnib (SCH 66336), sorafenib (BAY43-9006, Bayer Labs) y gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), agentes alquilantes como tiotepa y ciclofosfamida CYTOXAN®; sulfonatos de alquilo de Como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas como benzodopa, carboquona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas, incluidas altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida y trimetilomelamina; acetogeninas (especialmente bullatacina y bullatacinona); una camptotecina (incluido el análogo sintético topotecán); briostatina; callistatina; CC-1065 (incluidos sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluidos los análogos sintéticos, KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictina; espongistatina; mostazas nitrogenadas como clorambucilo, clornafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembiquina, fenosterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de

uracilo; nitrosureas como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina y ranimustina; antibióticos como los antibióticos enediinos (p. ej., caliqueamicina, especialmente caliqueamicina gammall y caliqueamicina omegall (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33: 183-186); dinamicina, incluida la dinamicina A; bifosfonatos, como el clodronato; una esperamicina; así como

5 cromóforos de neocarzinostatina y cromóforos antibióticos relacionados con la cromoproteína enediina), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, caminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, ADRIAMYCIN® (doxorubicina), morfolino-doxorrubicina, cianomorfolino-doxorrubicina, 2-pirrolino-doxorrubicina y desoxidoxorrubicina), epirrubicina,

10 esonibicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; antimetabolitos como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos del ácido fólico como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamnirina,

15 tioguanina; análogos de pirimidina como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioanol, mepitioanol, testolactona; antiadrenales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reponedor de ácido fólico como ácido frolínico; aceglatona; glicósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato;

20 defofamina; demecolcina; diaziquona; elformitina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglucida; nitrato de galio; hidroxiaurea; lentinan; lonidainina; maitansinoides como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; loxoxantrona; ácido podofílico; 2-etilhidrazida; procarbazona; complejo de polisacáridos PSK® (JHS Natural Products, Eugene, Oregón); razoxano; rizoxina; sizofurano; espirogermanio; ácido

25 tenuazónico; triaziquona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; tricotecenos (especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gacitosina; arabinósido («Ara-C»); ciclofosfamida; tiotepa; taxoides, p. ej., TAXOL® (paclitaxel; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, NJ), ABRAXANE® (sin Cremofor), formulaciones de nanopartículas de paclitaxel diseñadas con albúmina (American Pharmaceutical

30 Partners, Schaumburg, 111.) y TAXOTERE® (doxetaxel; Rhone-Poulenc Rorer, Antony, Francia); cloranmbucilo; GEMZAR® (gemcitabina); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos del platino como cisplatino y carboplatino; vinblastina; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; NAVELBINE® (vinorelbina); novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (XELODA®); ibandronato; CPT-11; inhibidor de la topoisomerasa RFS

2000; difluorometiltetrahidrofurano (DMFO); retinoides como ácido retinoico; y sales, ácidos y derivados aceptables desde un punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores.

[00181] Los ejemplos del segundo (o adicional) agente o terapia pueden incluir, de modo no taxativo inmunoterapias (p. ej., Inhibidores de PD-1 (pembrolizumab, nivolumab, cemiplimab), inhibidores de PD-L1 (atezolizumab, avelumab, durvalumab), antagonistas de CTLA4, inhibidores de la transducción de señales celulares (p. ej., imatinib, gefitinib, bortezomib, erlotinib, sorafenib, sunitinib, dasatinib, vorinostat, lapatinib, temsirolimus, nilotinib, everolimus, pazopanib, trastuzumab, bevacizumab, cetuximab, ranibizumab, pegaptanib, panitumumab y similares), inhibidores de la mitosis (p. ej., paclitaxel, vincristina, vinblastina y similares), agentes alquilantes (p. ej., cisplatino, ciclofosfamida, cromabucilo, carmustina y similares), antimetabolitos (p. ej., metotrexato, 5-FU y similares), agentes anticancerígenos intercalantes (p. ej., actinomicina, antraciclina, bleomicina, mitomicina-C y similares), inhibidores de la topoisomerasa (p. ej., irinotecán, topotecán, tenipósido y similares), agentes de inmunoterapia (p. ej., interleucina, interferón y similares) y agentes antihormonales (p. ej., tamoxifeno, raloxifeno y similares).

[00182] Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas geométricas o estereoisómeras particulares. La presente invención contempla todos estos compuestos, incluidos los isómeros *cis* y *trans*, los enantiómeros *R* y *S*, los diastereómeros, los isómeros (D), los isómeros (L), las mezclas racémicas de estos y otras mezclas de estos, como incluidos dentro del alcance de la invención. Pueden estar presentes átomos de carbono asimétricos adicionales en un sustituyente como un grupo alquilo. Se pretende incluir en esta invención todos estos isómeros, así como sus mezclas.

[00183] Se pueden utilizar mezclas isoméricas que contengan cualquiera de una variedad de proporciones de isómeros de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, cuando sólo se combinan dos isómeros, la presente invención contempla mezclas que contienen proporciones de isómeros de 50:50, 60:40, 70:30, 80:20, 90:10, 95:5, 96:4, 97:3, 98:2, 99:1 o 100:0. Los expertos en la materia apreciarán fácilmente que se contemplan proporciones análogas para mezclas de isómeros más complejas.

[00184] Si, por ejemplo, se desea un enantiómero particular de un compuesto de la presente invención, se puede preparar mediante síntesis asimétrica o mediante derivación con un auxiliar quiral, donde la mezcla diastereomérica resultante se separa y el grupo auxiliar se escinde obteniéndose los enantiómeros puros deseados. Alternativamente, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico, como amino, o un grupo funcional ácido, como carboxilo, se forman sales diastereoméricas con un ácido o base ópticamente activo apropiado, seguido de la resolución de los diastereómeros así formados mediante cristalización fraccionada o métodos cromatográficos

bien conocidos en la técnica, y la posterior recuperación de los enantiómeros puros.

[00185] Los compuestos marcados isotópicamente también están dentro del alcance de la presente descripción. Como se usa en la presente memoria, un «compuesto marcado isotópicamente» hace referencia a un compuesto actualmente descrito que incluye sales farmacéuticas y profármacos de este, cada uno como se describe en la presente memoria, donde uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico que se encuentran habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos actualmente descritos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , y ^{36}Cl , respectivamente.

[00186] Al marcar isotópicamente los compuestos en la presente memoria descritos, estos pueden ser útiles en ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los compuestos marcados con tritio (^3H) y carbono-14 (^{14}C) son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados como el deuterio (^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor vida media *in vivo* o requisitos de dosis reducidos y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente descritos en la presente memoria, incluidas sus sales farmacéuticas, ésteres y profármacos, se pueden preparar mediante cualquier medio conocido en la técnica.

[00187] Además, la sustitución del hidrógeno normalmente abundante (^1H) por isótopos más pesados como el deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas, p. ej., como resultado de mejores propiedades de absorción, distribución, metabolismo y/o excreción (ADME), creando fármacos con mayor eficacia, seguridad y/o tolerabilidad. También se pueden obtener beneficios al reemplazar el ^{12}C normalmente abundante por ^{13}C . (Véase WO 2007/005643, WO 2007/005644, WO 2007/016361 y WO 2007/016431).

[00188] Los estereoisómeros (p. ej., isómeros cis y trans) y todos los isómeros ópticos de un compuesto descrito actualmente (p. ej., enantiómeros R y S), así como las mezclas racémicas, diastereoméricas y otras mezclas de dichos isómeros están dentro del alcance de la presente descripción.

[00189] Los compuestos de la presente invención, posteriormente a su preparación, se aíslan y purifican preferentemente obteniéndose una composición que contiene una cantidad en peso igual o superior al 95 % («sustancialmente pura»), que luego se usa o formula como se describe en la presente memoria. En determinadas modalidades, los compuestos de la presente invención tienen una pureza superior al 99 %.

[00190] También se contemplan en la presente memoria solvatos y polimorfos de los compuestos de la invención. Los solvatos de los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, hidratos.

[00191] Se puede emplear cualquier vía de administración adecuada, por ejemplo, administración parenteral, intravenosa, subcutánea, intramuscular, intraventricular, intracorpórea, intraperitoneal, rectal o por vía oral. Los medios de administración más adecuados para un paciente en particular dependerán de la naturaleza y gravedad de la enfermedad o afección que se esté tratando o de la naturaleza de la terapia que se esté mediante el uso de y de la naturaleza del compuesto activo.

[00192] Las composiciones para inyección parenteral comprenden soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles aceptables desde un punto de vista farmacéutico, así como polvos estériles para reconstituir en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso. Los ejemplos de vehículos, diluyentes, disolventes o portadores acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), carboximetilcelulosa y mezclas adecuadas de estos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. La fluidez adecuada se puede mantener, p. ej., mediante el uso de materiales de recubrimiento como la lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

[00193] Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos puede garantizarse mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, paragen, clorobutanol, ácido fenol sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos como azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede lograrse mediante la inclusión de agentes que retrasan la absorción, como el monoestearato de aluminio y la gelatina.

[00194] Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de liposomas. Como se sabe en la técnica, los liposomas generalmente se derivan de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas están formados por cristales líquidos hidratados mono o multilamelares que se encuentran dispersos en un medio acuoso. Se puede utilizar cualquier lípido no tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable, capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposomas pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, estabilizantes, conservantes, excipientes y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos y las fosfatidilcolinas (lecitinas), tanto naturales como sintéticas. En la técnica se conocen métodos para formar liposomas. Véase, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*,

volumen XIV, Academic Press, Nueva York, NY (1976), pág. 33 y siguientes.

[00195] La dosis diaria total de las composiciones de la invención que se administrará a un huésped humano u otro mamífero en dosis únicas o divididas puede ser en cantidades, p. ej., de 0,0001 a 300 mg/kg de peso corporal diariamente y más habitualmente de 1 a 300 mg/kg de peso corporal. La dosis de 0,0001 a 300 mg/kg corporal, puede administrarse dos veces al día.

[00196] Los materiales, composiciones y componentes descritos en la presente memoria se pueden utilizar para, se pueden utilizar junto con, se pueden utilizar en la preparación para o son productos de los métodos y composiciones descritos. Se entiende que cuando se divulgan combinaciones, subconjuntos, interacciones, grupos, etc. de estos materiales, si bien es posible que no se divulgue explícitamente una referencia específica de cada una de las diversas combinaciones y permutaciones individuales y colectivas de estos compuestos, cada una de ellas se contempla y describe específicamente en la presente memoria. Por ejemplo, si se divulga y analiza un método y se analizan varias modificaciones que se pueden realizar a varias moléculas incluidas en el método, se contemplan específicamente todas y cada una de las combinaciones y permutaciones del método y las modificaciones que son posibles, a menos que se indique específicamente lo contrario. Asimismo, también se contempla y divulga específicamente cualquier subconjunto o combinación de estos. Este concepto se aplica a todos los aspectos de esta descripción, incluidos, entre otros, los pasos de los métodos que utilizan las composiciones divulgadas. Por lo tanto, si hay una variedad de pasos adicionales que se pueden realizar, se entiende que cada uno de estos pasos adicionales se puede realizar con cualquier paso de método específico o combinación de pasos de método de los métodos divulgados, y que cada una de dichas combinaciones o subconjunto de combinaciones se contempla específicamente y debe considerarse divulgada.

Ejemplos

[00197] Los siguientes ejemplos se dan con el propósito de ilustrar la invención, pero no para limitar el alcance o el espíritu de la invención.

[00198] Los compuestos de la invención, incluidos aquellos específicamente divulgados en la presente memoria anteriormente y en la presente memoria abajo, se pueden preparar como se describe en los siguientes esquemas. Aunque la presente invención se ha descrito en detalle con modalidades preferidas, aquellos con conocimientos ordinarios en la materia deben entender que las modificaciones, variaciones y reemplazos equivalentes realizados a la presente invención dentro del alcance de la presente invención pertenecen a la protección de la presente invención.

Abreviaturas

Abreviatura	Nombre
DCM	Diclorometano
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
EA o EtOAc	Acetato de etilo
HPLC	<i>Cromatografía líquida de alto rendimiento</i>
LCMS	Cromatografía líquida y espectrometría de masas
O/N	Durante la noche
PBS	Solución salina amortiguada con fosfato
Pd2(dba)3	Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio
PE	Éter de petróleo
PMB	p-Metoxibencilo
TA o ta	Temperatura ambiente
SFC	Cromatografía de fluidos supercríticos
TBS	Tert-butildimetilsililo
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de capa fina
Xantphos	(9,9-Dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfano)

Materiales

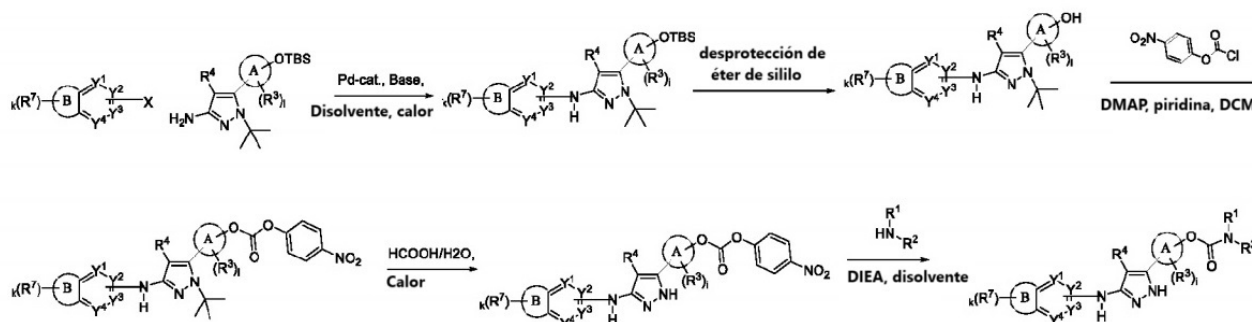
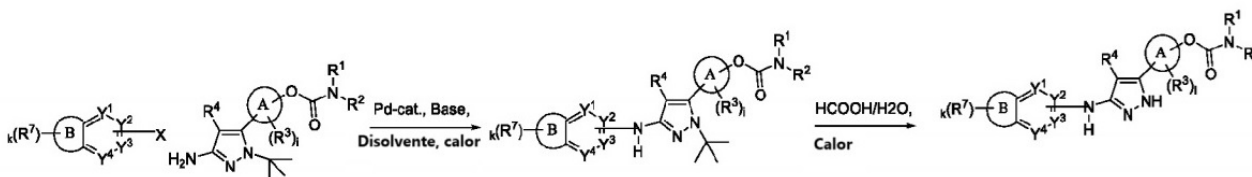
Nombre	Fuente
CDK1/cyclinB	BPS
CDK2/CycA2	Carna
CDK2/CycE1	Carna
Péptido 18	GL
EDTA	Gibco
HEPES, pH 7,5	Gibco
Solución Brij-35	Sigma
MgCl2	Sigma
TDT	Sigma
EGTA	Sigma
Placa de 96 pocillos	Corning
Placa de 384 pocillos	Corning

Método LC-MS:

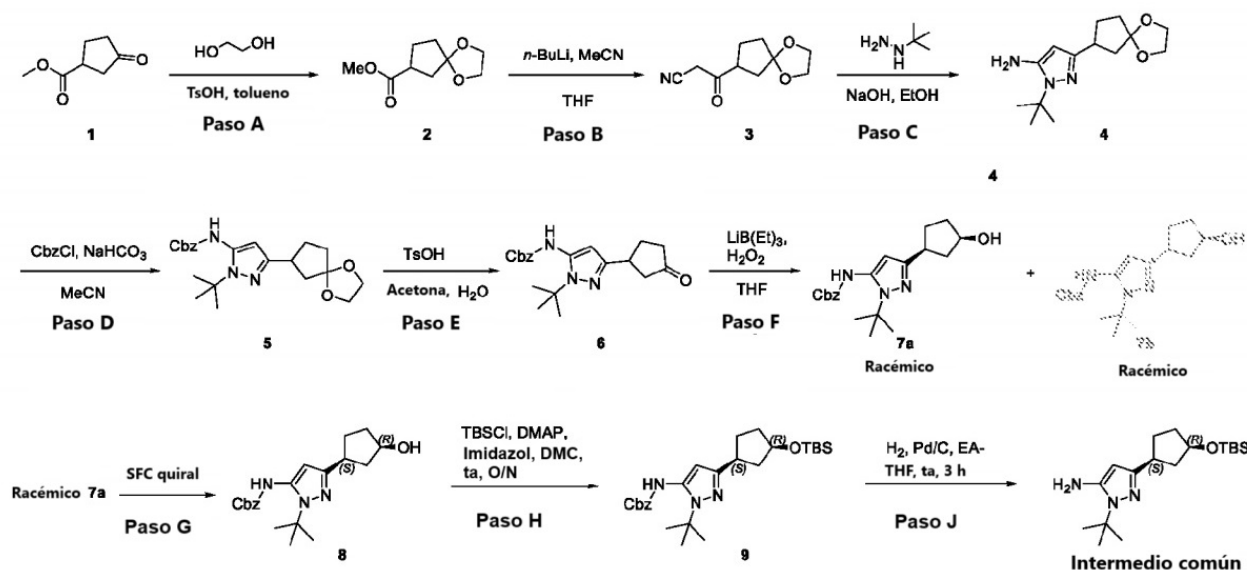
[00199] Shimadzu LCMS2020, columna de fase inversa (Shim-Pack Scepter C18, 33 x 3,0 mm, 3 μ m), elución con A: H₂O/MeCN/FA = 90/10/0,05; B: MeCN; Detección: MS, ELS, UV (100 μ L divididos en MS con detector UV en línea); Método de ionización MS: Electronebulización (ion positivo y negativo). ES-API = ionización por electronebulización-presión atmosférica.

Método de purificación mediante HPLC:

[00200] Instrumento = Shimadzu FRC-40; Shimadzu LH-40; Shimadzu LC-8A; GX-281. Columna = YMC-Triart C18, 250*20 mm, 5 μ m; Welch Ultimate XB-C18, 250*21,2 mm, 5 μ m. Longitud de onda de detección = 220, 254 nM. Caudal = 15 ml/min-20 ml/min; Tiempo de funcionamiento = 8 min; Temperatura de la columna = 25 °C

Síntesis de compuestos**Procedimiento general 1****Procedimiento general 2**

Síntesis del intermedio común 1: 1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-((tert-butildimetilsilil)oxi)ciclopentil)-1H-pirazol-5-amina



[00201] **Paso A. 1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-7-carboxilato de metilo.** A una solución agitada de 3-oxociclopentano-1-carboxilato de metilo (70 g, 492,9 mmol) en tolueno (600 ml) se agregó etano-1,2-diol (61,1 g, 985,8 mmol), tamiz molecular (15 g) y TsOH (8,5 g, 49,3 mmol) a ta. Después de agitar 110 °C O/N, la mezcla enfriada se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-20 %, EtOAc en PE) obteniéndose 1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-7-carboxilato de metilo (34,8 g, 187,1 mmol, 31 %) en forma de aceite incoloro.

[00202] **Paso B. 3-{1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-il}-3-oxopropanonitrilo.** A una solución agitada de *n*-BuLi (90 ml, 224,5 mmol, 2,5 M en hexano) en THF (200 ml) se agregó gota a gota MeCN (15,3 g, 374,2 mmol) a -60 °C. Después de agitar a -70 °C durante 1 h. Se agregó gota a gota una solución de 1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-7-carboxilato de metilo (34,8 g, 187,1 mmol) en THF (50 ml) a -60 °C. Después de agitar a -70 °C durante 2 h, la mezcla de reacción se extinguió con agua (100 ml), se ajustó el pH = 7 con HCl acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo (50 ml*3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida obteniéndose 3-{1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-il}-3-oxopropanonitrilo en bruto (32,8 g, 168,2 mmol, 90 %) en forma de aceite amarillo que se usó en el siguiente paso directamente.

[00203] **Paso C. 1-tert-butil-3-{1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-il}-1H-pirazol-5-amina.** A una solución agitada de hidróxido de sodio (13,5 g, 336,4 mmol) en EtOH (300 ml) se agregó tert-butilhidrazina (31,3 g, 252,3 mmol) a ta. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se agregó 3-{1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-il}-3-oxopropanonitrilo (32,8 g, 168,2 mmol). Después de agitar a 80 °C O/N, la mezcla se filtró. El filtrado se vertió en agua, se ajustó el pH a 6~7 con HCl acuoso 1 M y se extrajo con EtOAc (80 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante

cromatografía (gel de sílice, 0-50 %, EtOAc en PE) obteniéndose 1-tert-butil-3-{1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-il}-1H-pirazol-5-amina (30 g, 113 mmol, 67 %) en forma de aceite amarillo. LCMS: m/z 266 [M+H]⁺.

[00204] **Paso D. N-(1-tert-butil-3-{1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-il}-1H-pirazol-5-il)carbamato**

5 **de bencilo.** A una solución agitada de 1-tert-butil-3-{1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-il}-1H-pirazol-5-amina (30 g, 113 mmol) en MeCN (350 ml) se le agregó NaHCO₃ (47,5 g, 565,3 mmol) y Cbz-Cl (29 g, 169,6 mmol) a 0 °C. Después de agitar a ta O/N, la mezcla se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-40 %, EtOAc en PE) obteniéndose N-(1-tert-butil-3-{1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-il}-1H-pirazol-5-il)carbamato de bencilo (28 g, 70 mmol, 62 %) en
10 forma de aceite amarillo. LCMS: m/z 400 [M+H]⁺.

[00205] **Paso E. N-[1-tert-butil-3-(3-oxociclopentil)-1H-pirazol-5-il]carbamato de bencilo.** A una solución agitada de N-(1-tert-butil-3-{1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-il}-1H-pirazol-5-il)carbamato de bencilo (28 g, 70 mmol) en acetona (150 ml) se le agregó H₂O (150 ml) y TsOH (6 g, 35 mmol) a ta.

15 Después de agitar a 60 °C O/N, la mezcla enfriada se vertió en agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-50 %, EtOAc en PE) obteniéndose N-[1-tert-butil-3-(3-oxociclopentil)-1H-pirazol-5-il]carbamato de bencilo (21 g, 59 mmol, 84 %) en forma de sólido blanco. LCMS: m/z 356 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO)
20 δ 9,07 (s, 1H), 7,36-7,25 (m, 5H), 5,97 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,30 – 3,23 (m, 1H), 2,43-2,33 (m, 1H), 2,27 – 2,20 (m, 1H), 2,19 – 2,10 (m, 3H), 1,90 – 1,81 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).

[00206] **Paso F. N-[1-tert-butil-3-(3-hidroxiciclopentil)-1H-pirazol-5-il]carbamato de bencilo.**

A una solución agitada de N-[1-tert-butil-3-(3-oxociclopentil)-1H-pirazol-5-il]carbamato de bencilo (10 g, 28,134 mmol) en THF (100 ml) se agregó lentamente LiBH(Et)₃ (56 ml, 56 mmol, 1 M en THF)
25 a -65 °C. Después de agitar a -65 °C durante 1,5 h, se agregó NaHCO₃ (ac., 40 ml) a la mezcla a -30 °C (la mezcla se convirtió lentamente en un sólido vítreo), luego se agregó lentamente H₂O₂ (19 g, 562 mmol) a la mezcla desde -10 °C hasta temperatura ambiente (el sólido vítreo se convirtió lentamente en una mezcla normal que se puede agitar fácilmente). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1,5 h más, la siguiente mezcla se vertió lentamente en Na₂S₂O₃ saturado (ac.,
30 100 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La TLC (DCM: MeOH = 10: 1) mostró un punto de baja polaridad, que era el producto cis deseado. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-3 %, MeOH en DCM) obteniéndose el isómero cis del N-[1-tert-butil-3-(3-hidroxiciclopentil)-1H-pirazol-5-il]carbamato de bencilo (6,6 g, 18,5 mmol, 65 %, mancha menos polar) en forma de

sólido blanco. LCMS: m/z 358 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 9,07 (s, 1H), 7,49 – 7,21 (m, 5H), 5,93 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,59 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 10,4, 4,5 Hz, 1H), 2,96 – 2,77 (m, 1H), 2,30 – 2,10 (m, 1H), 1,90 – 1,81 (m, 1H), 1,78 – 1,65 (m, 2H), 1,63 – 1,55 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).

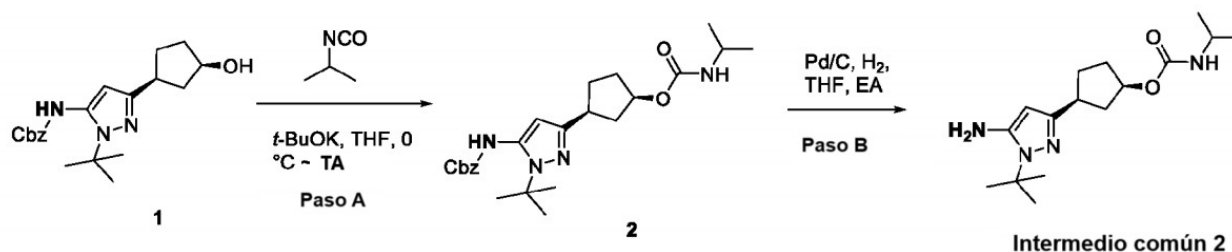
5 [00207] **Paso G. N-{1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-hidrox ciclopentil]-1H-pirazol-5-il}carbamato de bencilo.** Se purificó N-[1-tert-butil-3-(3-hidrox ciclopentil)-1H-pirazol-5-il]carbamato de bencilo (6,6 g, 18,5 mmol) mediante SFC preparativo obteniéndose N-{1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-hidrox ciclopentil]-1H-pirazol-5-il}carbamato de bencilo (3,1 g, 8,6 mmol, 46,7 %) en forma de sólido blanco. LCMS: m/z 358 [M+H]⁺.

10 [00208] **Paso H. (1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-((tert-butildimetilsilil)oxi)ciclopentil)-1H-pirazol-5-il)carbamato de bencilo.** A una solución de N-{1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-hidrox ciclopentil]-1H-pirazol-5-il}carbamato de bencilo (6,2 g, 17,3 mmol) en DCM (100 ml) se agregaron DMAP (0,21 g, 1,73 mmol), 1H-imidazol (2,36 g, 34,7 mmol) y TBSCl (2,61 g, 17,3 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente O/N. La reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EA en PE [gradiente: 0-50 %] obteniéndose el compuesto del título N-{1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-[(tert-butildimetilsilil)oxi]ciclopentil]-1H-pirazol-5-il}carbamato de bencilo (7 g, 14,8 mmol, 85,7 %) en forma de aceite incoloro. LCMS: m/z 472 [M+H]⁺.

15 [00209] **Paso I. 1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-((tert-butildimetilsilil)oxi)ciclopentil)-1H-pirazol-5-amina.** A una solución de N-{1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-[(tert-butildimetilsilil)oxi]ciclopentil]-1H-pirazol-5-il}carbamato de bencilo (7 g, 14,8 mmol) en THF (50 ml) y acetato de etilo (50 ml) se agregó Pd/C al 10 % (0,20 g, 1,86 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h en H₂ mediante el uso de un globo de H₂. La mezcla de reacción se filtró y se concentró obteniéndose el compuesto del título 1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-[(tert-butildimetilsilil)oxi]ciclopentil]-1H-pirazol-5-amina (4,8 g, 14,2 mmol, 96 %) en forma de aceite incoloro. LCMS: m/z 338 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,47 (s, 1H), 4,32 – 4,08 (m, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,98 – 2,80 (m, 1H), 2,34 – 2,19 (m, 1H), 1,98 – 1,89 (m, 1H), 1,85 – 1,75 (m, 2H), 1,72 – 1,64 (m, 1H), 1,63 – 1,59 (m, 10H), 0,90 – 0,88 (m, 9H), 0,05 (d, J = 2 Hz, 6H).

25 **Síntesis intermedia común 2: (1R,3S)-3-[5-amino-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il]ciclopentilo (prop-2-ilamino)metanoato**

30

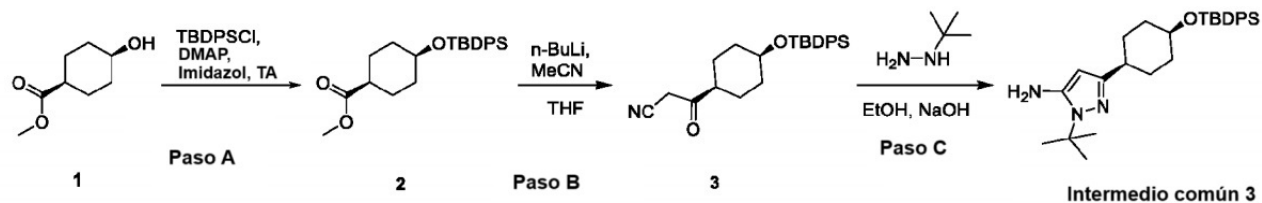


[00210] **Paso A:** **{[2-(2-metilprop-2-il)-5-[(1S,3R)-3-[(prop-2-ilamino)carbonil]oxi]ciclopentil]pirazol-3-il]amino}metanoato de bencilo** A una solución de {[5-[(1S,3R)-3-hidroxyciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il]amino}metanoato de bencilo (1,0 g, 2,8 mmol) en THF (20 ml) se agregaron *t*-BuOK (4,2 ml, 1M en THF) a 0 °C y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Una solución de 2-Isocianatopropano (290 mg, 3,6 mmol) en 5 ml THF se agregó gota a gota en la reacción a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h, la TLC y la LCMS indicaron que la reacción había terminado. La reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con EA (30 ml*3). La capa orgánica combinada se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluido con metanol en diclorometano. (Gradiente: 0~3 %) obteniéndose el compuesto del título {[2-(2-metilprop-2-il)-5-[(1S,3R)-3-[(prop-2-ilamino)carbonil]oxi]ciclopentil]pirazol-3-il]amino}metanoato de bencilo (1,2 g, 2,7 mmol, 96,9 %) en forma de sólido blanco. LCMS: *m/z* 443 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 9,07 (s, 1H), 7,45-7,33 (m, 5H), 6,92 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,97 (s, 1H), 3,60-3,50 (m, 1H), 3,01 – 2,88 (m, 1H), 2,40 – 2,29 (m, 1H), 1,98 – 1,77 (m, 2H), 1,75 – 1,56 (m, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,02 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H).

[00211] **Paso B: (1R,3S)-3-[5-amino-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il]ciclopentilo (prop-2-ilamino)metanoato** Una suspensión de {[2-(2-metilprop-2-il)-5-[(1S,3R)-3-[(prop-2-ilamino)carbonil]oxi]ciclopentil]pirazol-3-il]amino}metanoato de bencilo (1,2 g, 2,7 mmol) y Pd/C al 10 % (290 mg) en THF (10 ml) y EA (10 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de H₂ mediante el uso de un globo durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol en dicloroformo (gradiente: 0~ 6 %) obteniéndose el compuesto del título (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-[5-amino-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il]ciclopentilo (700 mg, 2,2 mmol, 83,7 %) en forma de sólido viscoso. LCMS: *m/z* 309 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 6,88 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,62 – 3,53 (m, 1H), 2,84-2,75 (m, 1H), 2,34 – 2,24 (m, 1H), 1,86-1,76 (m, 2H), 1,68 – 1,53 (m, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,03 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H).

Intermedio común de síntesis 3: 1-(tert-butil)-3-[(1s,4s)-4-((tert-

butildifenilsilil)oxi)ciclohexilo)-1H-pirazol-5-amina



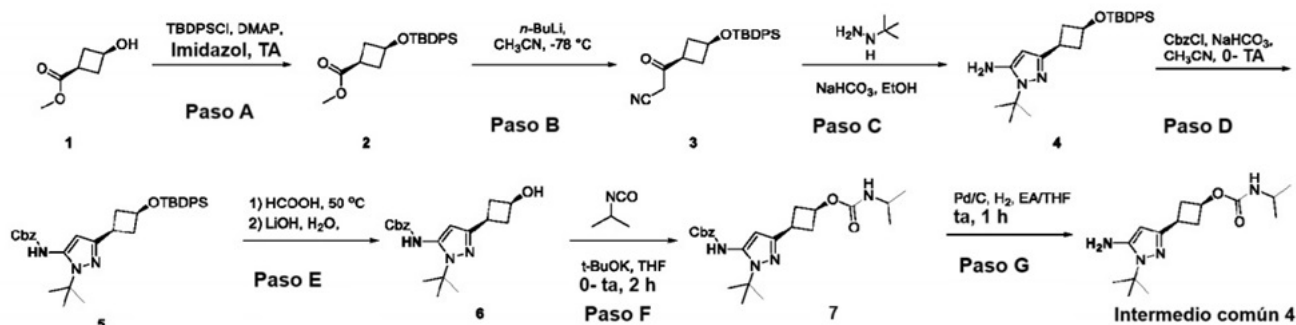
[00212] Paso A: (1s,4s)-4-((tert-butildifenilsilil)oxi)ciclohexano-1-carboxilato de metilo

A una solución de (1s,4s)-4-hidroxyciclohexano-1-carboxilato de metilo (5 g, 31,6 mmol) en DCM (30 ml) se agregaron DMAP (0,39 g, 3,16 mmol), imidazol (6,46 g, 94,8 mmol) y TBDPSCI (9,83 ml, 37,9 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EA en PE [gradiente: 0-50 %] obteniéndose el compuesto del título (1s,4s)-4-[(tert-butildifenilsilil)oxi]ciclohexano-1-carboxilato de metilo (10,1 g, 25,4 mmol, 80,4 %) en forma de aceite incoloro. LCMS: ESI m/z 397 $[M + H]^+$

[00213] Paso B: 3-((1s,4s)-4-((tert-butildifenilsilil)oxi)ciclohexilo)-3-oxopropanonitrilo Una solución de *n*-BuLi (20,0 ml, 50,0 mmol) en THF (60 ml) se enfrió a -65°C . Se agregó ACN (1,48 g, 31,5 mmol) gota a gota a -65°C . La mezcla de reacción se agitó a -65°C durante 1 h. Se agregó gota a gota una solución de (1s,4s)-4-((tert-butildifenilsilil)oxi)ciclohexano-1-carboxilato de metilo (5,00 g, 12,6 mmol) en THF (10 ml) a -65°C . La mezcla resultante se agitó a -65°C durante 1 hora. Después de que la TLC mostró que se había completado, la mezcla de reacción se extinguió con agua (50 ml), se ajustó el pH = 7 con HCl 1 N y se extrajo con EA (50 ml*3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida obteniéndose 3-((1s,4s)-4-((tert-butildifenilsilil)oxi)ciclohexilo)-3-oxopropanonitrilo (5,10 g, 12,6 mmol, 99,8 %) en forma de aceite que se usó directamente para el siguiente paso.

[00214] Paso C: 1-(tert-butil)-3-((1s,4s)-4-((tert-butildifenilsilil)oxi)ciclohexilo)-1H-pirazol-5-amina A una solución de N-tert-butilhidroxilamina (1,91 g, 21,4 mmol) en EtOH (50 ml) se agregó NaOH (0,6 g, 15,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se agregó 3-((1s,4s)-4-((tert-butildifenilsilil)oxi)ciclohexilo)-3-oxopropanonitrilo (5,10 g, 12,6 mmol). La siguiente mezcla se agitó a 80°C durante la noche. La LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción enfriada se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante FC sobre gel de sílice eluyendo con PE/EA 1:1 en forma de sólido amarillo 1-(tert-butil)-3-((1s,4s)-4-((tert-butildifenilsilil)oxi)ciclohexilo)-1H-pirazol-5-amina (4,20 g, 8,83 mmol, 70 %). LC-MS: ESI m/z 476,75 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 7,65-7,57 (m, 4H), 7,48 – 7,39 (m, 6H), 5,25 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,00 (brs, 1H), 2,40 – 2,31 (m, 1H), 1,89 – 1,78 (m, 2H), 1,67-1,59 (m, 2H), 1,58-1,49 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,45 – 1,37 (m, 2H), 1,04 (s, 9H).

Síntesis del intermedio común 4: Isopropilcarbamato de (1s,3s)-3-(5-amino-1-(tert-butil)-1H-pirazol-3-il)ciclobutilo



[00215] Paso A: (1s,3s)-3-((tert-butildifenilsilil)oxi)ciclobutano-1-carboxilato de metilo

5 A una solución de (1s,3s)-3-hidroxiciclobutano-1-carboxilato de metilo (5 g, 31,6 mmol) en DCM (30 ml) se agregó DMAP (0,39 g, 3,16 mmol), Imidazol (6,46 g, 94,8 mmol) y TBDPSCI (9,83 ml, 37,9 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EA en PE [gradiente: 0-50 %] obteniéndose el compuesto del título (1s,3s)-3-((tert-butildifenilsilil)oxi)ciclobutano-1-carboxilato de metilo (14 g, 25,4 mmol, 80,4 %) en forma de aceite incoloro. LCMS: ESI m/z 369,35 [M + H]⁺

10

[00216] Paso B: 3-((1s,3s)-3-((tert-butildifenilsilil)oxi)ciclobutil)-3-oxopropanonitrilo

A una suspensión agitada de *n*-BuLi (10,0 ml, 25,2 mmol) en THF seco (150 ml) que contenía CH₃CN (1,98 ml, 37,8 mmol), a -45 °C en N₂, se agregó (1s,3s)-3-((tert-butildifenilsilil)oxi)ciclobutano-1-carboxilato de metilo (5 g, 12,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -45 °C durante 2 h. La reacción se diluyó con H₂O. La capa acuosa se extrajo con EA. Se combinó la capa de EA y se lavó con solución saturada de NaCl. La capa de EA se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto 3-((1s,3s)-3-((tert-butildifenilsilil)oxi)ciclobutil)-3-oxopropanonitrilo (5 g, 8,62 mmol, 68 %) se obtuvo en forma de sólido amarillo y se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

15

LCMS: ESI m/z 378,20 [M + H]⁺

20

[00217] Paso C: 1-(tert-butil)-3-((1s,3s)-3-((tert-butildifenilsilil)oxi)ciclobutil)-1H-pirazol-5-amina

A una solución de 3-((1s,3s)-3-((tert-butildifenilsilil)oxi)ciclobutil)-3-oxopropanonitrilo (5 g, 12,3 mmol) en EtOH (100 ml) se agregó tert-butilhidrazina (2,17 g, 24,6 mmol) y NaHCO₃ (2,07 g, 24,6 mmol), la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 18 horas. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EA en PE [gradiente: 0-50 %] obteniéndose 1-(tert-butil)-3-((1s,3s)-3-((tert-butildifenilsilil)oxi)ciclobutil)-1H-pirazol-5-amina (2,1 g, 3,73 mmol, 30 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 448,3 [M + H]

25

[00218] Paso D: (1-(tert-butil)-3-((1s,3s)-3-((tert-butildifenilsilil)oxi)ciclobutil)-1H-pirazol-5-il)carbamato de bencilo

A una solución de 1-(tert-butil)-3-((1s,3s)-3-((tert-

butildifenilsilil)oxi)ciclobutil)-1H-pirazol-5-amina (1,50 g, 3,35 mmol) en ACN (15 ml) se agregó CbzCl (0,57 g, 3,35 mmol) y NaHCO₃ (0,28 g, 3,35 mmol) a 0 °C durante 30 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La TLC (PE/EA=5: 1) mostró que el material inicial se consumió y se observó una nueva mancha. La mezcla de reacción se diluyó con agua 50 ml y se extrajo con EA (50 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 15 g) mediante el uso de 0–20 % de EtOAc/hexano obteniéndose (1-(tert-butil)-3-((1s,3s)-3-((tert-butildifenilsilil)oxi)ciclobutil)-1H-pirazol-5-il)carbamato de bencilo (1,2 g, 2,06 mmol, 61 %) en forma de aceite amarillo. LCMS: 582 [M+H]⁺.

[00219] Paso E: (1-(tert-butil)-3-((1s,3s)-3-hidroxiciclobutil)-1H-pirazol-5-il)carbamato de bencilo Una solución de (1-(tert-butil)-3-((1s,3s)-3-((tert-butildifenilsilil)oxi)ciclobutil)-1H-pirazol-5-il)carbamato de bencilo (1,2 g, 2,06 mmol) en HCOOH (10 ml) se agitó a 50 °C durante 5 h. Centrifugar en seco el líquido de reacción enfriado. El residuo se disolvió en MeOH (5 ml) y H₂O (5 ml), se agregó LiOH (0,4 g, 10,3 mmol). La siguiente mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La TLC (PE/EA=1: 1) mostró que el material inicial se consumió y se observó una nueva mancha. La mezcla de reacción se diluyó con agua 50 ml y se extrajo con EA (50 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 15 g) mediante el uso de 0–50 % de EtOAc/hexano obteniéndose (1-(tert-butil)-3-((1s,3s)-3-hidroxiciclobutil)-1H-pirazol-5-il)carbamato de bencilo (670 mg, 1,95 mmol, 95 %) en forma de aceite incoloro. LCMS: 344 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 9,12 (s, 2H), 7,46 – 7,28 (m, 5H), 5,96 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 5,02 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 4,01–3,92 (m, 1H), 3,17 (d, J= 5,2 Hz, 1H), 2,81 – 2,60 (m, 1H), 2,51–2,42 (m, 1H), 1,95–1,80 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

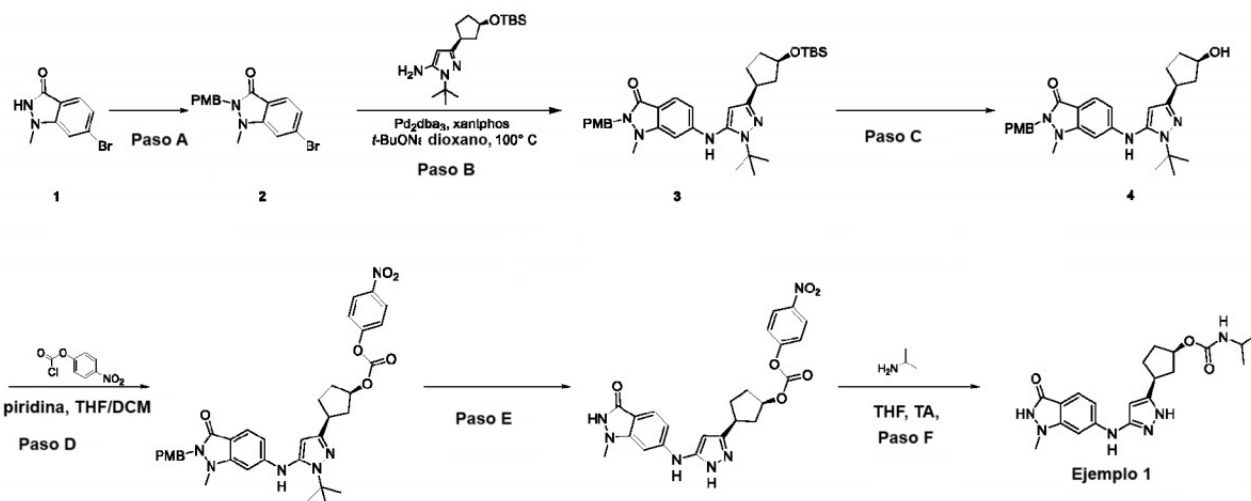
[00220] Paso F: Isopropilcarbamato de (1s,3s)-3-(5-(((benciloxi)carbonil)amino)-1-(tert-butil)-1H-pirazol-3-il)ciclobutilo A una solución de (1-(tert-butil)-3-((1s,3s)-3-hidroxiciclobutil)-1H-pirazol-5-il)carbamato de bencilo (670 mg, 1,95 mmol) en THF (10 ml) se agregó 2-metilpropan-2-olato de potasio (328 mg, 2,92 mmol) y 1-oxo-N-(prop-2-il)metanimimina (249 mg, 2,92 mmol) a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La TLC (PE/EA=1: 1) mostró que el material inicial se consumió y se observó una nueva mancha. La mezcla de reacción se diluyó con agua 50 ml y se extrajo con EA (50 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 15,0 g) mediante el uso de 0–50 % de EtOAc/hexano obteniéndose isopropilcarbamato de (1s,3s)-3-(5-(((benciloxi)carbonil)amino)-1-(tert-butil)-1H-pirazol-3-il)ciclobutilo (530 mg, 1,24 mmol, 63,4 %) en forma de sólido blanco. LCMS: 429 [M+H]⁺. RMN de

^1H (400 MHz, DMSO) δ 9,11 (s, 1H), 7,47 – 7,28 (m, 5H), 7,04 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,81-4,72 (m, 1H), 3,61-3,53 (m, 1H), 2,99-2,91 (m, 1H), 2,67 – 2,53 (m, 2H), 2,13 – 1,93 (m, 2H), 1,49 (d, J = 4,4 Hz, 9H), 1,04 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

[00221] **Paso G: isopropilcarbamato de (1s,3s)-3-(5-amino-1-(tert-butil)-1H-pirazol-3-il)ciclobutilo**

5 **il)ciclobutilo** A una solución de isopropilcarbamato de (1s,3s)-3-(5-(((benciloxi)carbonil)amino)-1-(tert-butil)-1H-pirazol-3-il)ciclobutilo (530 mg, 1,23 mmol) en THF (2,5 ml) y EA (2,5 ml) se agregó Pd/C (100 mg, 0,940 mmol) en protección de H_2 . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La TLC (PE/EA=1: 1) mostró que el material inicial se consumió y se observó una nueva mancha. La mezcla de reacción se diluyó con agua 50 ml y se extrajo con EA (50 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró obteniéndose isopropilcarbamato (1s,3s)-3-(5-amino-1-(tert-butil)-1H-pirazol-3-il)ciclobutilo (350 mg, 1,19 mmol, 96 %) en forma de aceite incoloro. LCMS: 295 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,50 (s, 1H), 4,97 – 4,84 (m, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,84-3,76 (m, 1H), 3,48 (s, 1H), 3,02 – 2,87 (m, 1H), 2,79 – 2,62 (m, 2H), 2,18-2,03 (m, 2H), 1,61 (s, 9H), 1,15 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

15 **Ejemplo 1: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-6-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo**



[00222] **Paso A: 6-bromo-2-(4-metoxibencil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-indazol-3-ona** A una solución de 6-bromo-1-metil-2,3-dihidro-1H-indazol-3-ona (0,5 g, 2,20 mmol) en DMF (10 ml) se le agregó NaH (0,26 g, 6,60 mmol, 60 % en aceite mineral), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de eso se agregó 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (0,360 ml, 2,642 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por otras 2 horas más. La reacción se diluyó con EA y solución saturada de NH_4Cl . La capa orgánica se separó, se lavó con más salmuera y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo (1/2). La capa orgánica se recogió, se concentró

al vacío y se secó obteniéndose el compuesto del título 6-bromo-2-[(4-metoxifenil)metil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-indazol-3-ona (300 mg, 0,864 mmol, 39,2 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: ESI m/z 347, 349 [M + H]⁺

[00223] **Paso B: 6-((1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-((tert-butildimetilsilil)oxi)ciclopentil)-1H-**

5 **pirazol-5-il)amino)-2-(4-metoxibencil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-indazol-3-ona** A una solución de 1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-[(tert-butildimetilsilil)oxi]ciclopentil]-1H-pirazol-5-amina (320,85 mg, 0,950 mmol) en dioxano (5 ml) se agregaron 6-bromo-2-[(4-metoxifenil)metil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-indazol-3-ona (300 mg, 0,864 mmol), [5-(difenilfosfanil)-9,9-dimetil-9H-xanten-4-il]difenilfosfano (99,99 mg, 0,173 mmol), 2-metilpropan-2-olato de sodio (1,72 ml, 1,72 mmol) y Pd₂(dba)₃ (79,1 mg, 0,086 mmol) y la reacción se agitó a 90 °C en N₂ durante 18 h. La reacción se diluyó con EA y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con más salmuera y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo (3/1). La capa orgánica se recogió, se concentró al vacío y se secó obteniéndose el compuesto del título 6-({1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-[(tert-butildimetilsilil)oxi]ciclopentil]-1H-pirazol-5-il}amino)-2-[(4-metoxifenil)metil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-indazol-3-ona (200 mg, 0,331 mmol, 38,3 %) en forma de aceite amarillo. LCMS: ESI m/z 604 [M + H]⁺

[00224] **Paso C: 6-((1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-hidroxiciclopentil)-1H-pirazol-5-il)amino)-2-(4-metoxibencil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-indazol-3-ona** A un matraz que contenía 6-({1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-[(tert-butildimetilsilil)oxi]ciclopentil]-1H-pirazol-5-il}amino)-2-[(4-metoxifenil)metil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-indazol-3-ona (200 mg, 0,331 mmol) se agregó ácido fórmico (10 ml). La mezcla se agitó a ta durante 18 h. La mezcla se concentró al vacío obteniéndose un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con (DCM/MeOH = 3:1) obteniéndose el compuesto del título 6-({1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]-1H-pirazol-5-il}amino)-2-[(4-metoxifenil)metil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-indazol-3-ona (100 mg, 0,204 mmol, 61,7 %) en forma de aceite amarillo. LC/MS (ESI) (m/z): 490 [M+H]⁺.

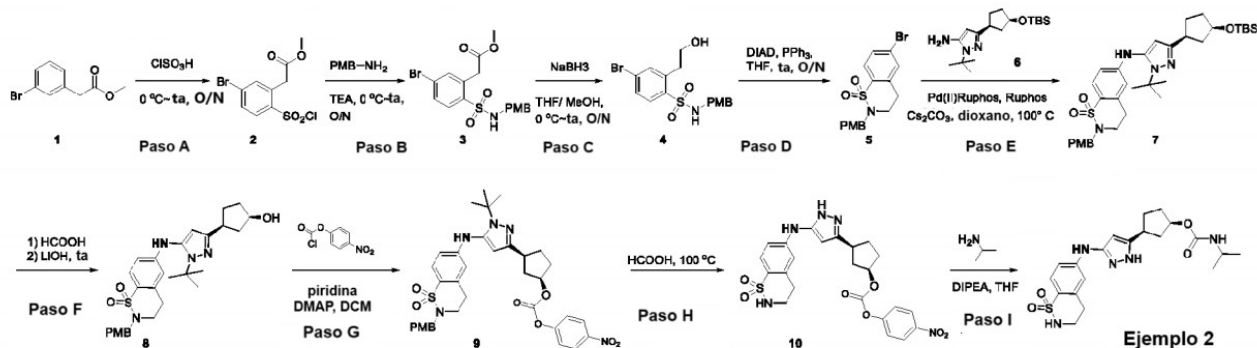
[00225] **Paso D: Carbonato (4-nitrofenil) de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((2-(4-metoxibencil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-6-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo** A un matraz que contiene 6-({1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]-1H-pirazol-5-il}amino)-2-[(4-metoxifenil)metil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-indazol-3-ona (100 mg, 0,204 mmol) se agregó THF (10 ml) y DCM (10 ml) seguido de la adición de cloroformiato de 4-nitrofenilo (82,33 mg, 0,408 mmol) y piridina (0,050 ml, 0,613 mmol). Se agitó la mezcla a ta durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío obteniéndose un residuo, que se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con (PE/EA=1:3) obteniéndose el compuesto del título carbonato de 4-nitrofenilo de (1R,3S)-3-[1-tert-butil-5-({2-[(4-metoxifenil)metil]-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-6-il}amino)-

1H-pirazol-3-il]ciclopentilo (100 mg, 0,153 mmol, 74,8 %) en forma de aceite amarillo. LCMS: ESI m/z 655 [M + H]⁺

[00226] **Paso E: Carbonato (4-nitrofenil) de (1R,3S)-3-(5-((1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-6-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo** A un matraz que contenía carbonato de 4-nitrofenilo de (1R,3S)-3-[1-tert-butil-5-({2-[(4-metoxifenil)metil]-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-6-il)amino)-1H-pirazol-3-il]ciclopentilo (100 mg, 0,153 mmol) se agregó ácido fórmico (5 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h. Una vez completado, el disolvente se eliminó al vacío obteniéndose carbonato de 4-nitrofenilo de (1R,3S)-3-{5-[(1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-6-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (70 mg, 0,146 mmol, 96 %) en forma de aceite amarillo, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS: ESI m/z 479 [M + H]⁺

[00227] **Paso F: Isopropilcarbamato (1R,3S)-3-(3-((1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-6-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo** A una solución de carbonato de (1R,3S)-3-{5-[(1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-6-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo 4-nitrofenilo (70 mg, 0,146 mmol) en propan-2-amina (5 ml), la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. El disolvente se eliminó al vacío obteniéndose un residuo, que se purificó mediante HPLC preparativa (C18, afección FA, ACN al 56 %) obteniéndose N-(propan-2-il)carbamato de (1R,3S)-3-{5-[(1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-6-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (3,7 mg), un sólido blanco. LCMS: ESI m/z 399 [M + H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,59 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,66 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 3,62-3,50 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,13 – 2,99 (m, 1H), 2,55-2,42 (m, 1H), 2,10 – 1,83 (m, 2H), 1,79 – 1,52 (m, 3H), 1,03 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 2: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-6-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo



[00228] **Paso A. 2-(5-bromo-2-(clorosulfonil)fenil)acetato de metilo** Una mezcla de 2-(3-bromofenil)acetato de metilo (3 g, 13,1 mmol) en HSO₃Cl (1,31 g, 13,1 mmol) se agitó a ta durante la noche. La mezcla se vertió en agua con hielo (50 ml) lentamente y se extrajo con EtOAc (20 ml*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró

obteniéndose 2-[5-bromo-2-(clorosulfonil)fenil]acetato de metilo en bruto (1,8 g, 5,52 mmol, 42,2 %) en forma de aceite amarillo. LCMS: m/z 327 [M+H]⁺.

[00229] **Paso B. 2-(5-bromo-2-(N-(4-metoxibencil)sulfamoil)fenil)acetato de metilo** A una mezcla agitada de 2-[5-bromo-2-(clorosulfonil)fenil]acetato de metilo (1,8 g, 5,49 mmol) en DCM (15 ml) se agregó (4-metoxifenil)metanamina (0,75 g, 5,49 mmol) y TEA (1,11 g, 10,9 mmol) lentamente a 0 °C. Después se agitó a ta durante 2 h, la mezcla se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con DCM (20 ml*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-35 %, EtOAc en PE) obteniéndose 2-(5-bromo-2-[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil)fenil)acetato de metilo (800 mg, 1,86 mmol, 33,9 %) en forma de sólido marrón. LCMS: m/z 429 [M+H]⁺.

[00230] **Paso C. 4-bromo-2-(2-hidroxietil)-N-(4-metoxibencil)bencenosulfonamida** A una mezcla agitada de 2-(5-bromo-2-[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil)fenil)acetato de metilo (800 mg, 1,86 mmol) en THF (10 ml)/MeOH (2 ml) se agregó NaBH₄ (189 mg, 5,60 mmol) lentamente a 0 °C. Después se agitó a ta durante 1 h, la mezcla se vertió en agua con hielo (30 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró obteniéndose 4-bromo-2-(2-hidroxietil)-N-[(4-metoxifenil)metil]benceno-1-sulfonamida en bruto (700 mg, 1,74 mmol, 93,6 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: m/z 401 [M+H]⁺.

[00231] **Paso D. 1,1-dióxido de 6-bromo-2-(4-metoxibencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazina** A una mezcla agitada de 4-bromo-2-(2-hidroxietil)-N-[(4-metoxifenil)metil]benceno-1-sulfonamida (700 mg, 1,74 mmol) en THF (20 ml) se agregó DIAD (0,693 ml, 3,49 mmol) y PPh₃ (917 mg, 3,49 mmol) a ta. Después se agitó a ta durante la noche, la mezcla se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-50 %, EtOAc en PE) obteniéndose 6-bromo-2-[(4-metoxifenil)metil]-3,4-dihidro-2H-1λ⁶,2-benzotiazina-1,1-diona (400 mg, 1,04 mmol, 59,8 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: m/z 383 [M+H]⁺.

[00232] **Paso E. 1,1-dióxido de 6-((1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-((tert-butildimetilsilil)oxi)ciclopentil)-1H-pirazol-5-il)amino)-2-(4-metoxibencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazina** A una mezcla agitada de 6-bromo-2-[(4-metoxifenil)metil]-3,4-dihidro-2H-1λ⁶,2-benzotiazina-1,1-diona (400 mg, 1,04 mmol) en dioxano (15 ml) se agregó 1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-[(tert-butildimetilsilil)oxi]ciclopentil]-1H-pirazol-5-amina (353 mg, 1,04 mmol), RuPhos Pd G2 (81,2 mg, 0,105 mmol), RuPhos (97,6 mg, 0,209 mmol) y Cs₂CO₃ (852, mg, 2,61 mmol) a temperatura ambiente. Después se agitó a 100 °C durante la noche, la mezcla se purgó en agua

(30 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-60 %, EtOAc en PE) obteniéndose 6-({1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-[(tert-butildimetilsilil)oxi]ciclopentil]-1H-pirazol-5-il}amino)-2-[(4-metoxifenil)metil]-3,4-dihidro-2H-1 λ ^6,2-benzotiazina-1,1-diona

5 (400 mg, 0,626 mmol, 60 %) en forma de sólido marrón. LCMS: m/z 640 [M+H]⁺.

[00233] **Paso F. 1,1-dióxido de 6-((1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-hidroxiciclopentil)-1H-pirazol-5-il)amino)-2-(4-metoxibencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazina** Una mezcla de 6-({1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-[(tert-butildimetilsilil)oxi]ciclopentil]-1H-pirazol-5-il}amino)-2-[(4-metoxifenil)metil]-3,4-dihidro-2H-1 λ ^6,2-benzotiazina-1,1-diona (400 mg, 0,626 mmol) en HCOOH (10 ml) se agitó a TA
10 durante 1 h, luego se concentró a presión reducida. El residuo se trató con una mezcla de LiOH (0,174 ml, 6,26 mmol) en EtOH (5 ml)/H₂O (5 ml). El residuo se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La mezcla se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-8 %, MeOH en DCM)
15 obteniéndose 6-({1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]-1H-pirazol-5-il}amino)-2-[(4-metoxifenil)metil]-3,4-dihidro-2H-1 λ ^6,2-benzotiazina-1,1-diona (300 mg, 0,572 mmol, 91,3 %) en forma de sólido blanco. LCMS: m/z 526 [M+H]⁺.

[00234] **Paso G. Carbonato (4-nitrofenil) de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((2-(4-metoxibencil)-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-6-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo** A una
20 solución agitada de 6-({1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]-1H-pirazol-5-il}amino)-2-[(4-metoxifenil)metil]-3,4-dihidro-2H-1 λ ^6,2-benzotiazina-1,1-diona (180 mg, 0,343 mmol) en DCM (5 ml)/THF (5 ml) se agregó cloroformiato de 4-nitrofenilo (138 mg, 0,686 mmol), piridina (0,083 ml, 1,02 mmol) y DMAP (12,5 mg, 0,103 mmol) a ta. Después se agitar a ta durante 3 h, la mezcla se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml*3). La fase orgánica combinada se lavó con
25 salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-10 %, MeOH en DCM) obteniéndose carbonato de 4-nitrofenilo de (1R,3S)-3-[1-tert-butil-5-({2-[(4-metoxifenil)metil]-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-1 λ ^6,2-benzotiazin-6-il}amino)-1H-pirazol-3-il]ciclopentilo (100 mg, 0,145 mmol, 42,2 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: m/z 691 [M+H]⁺.

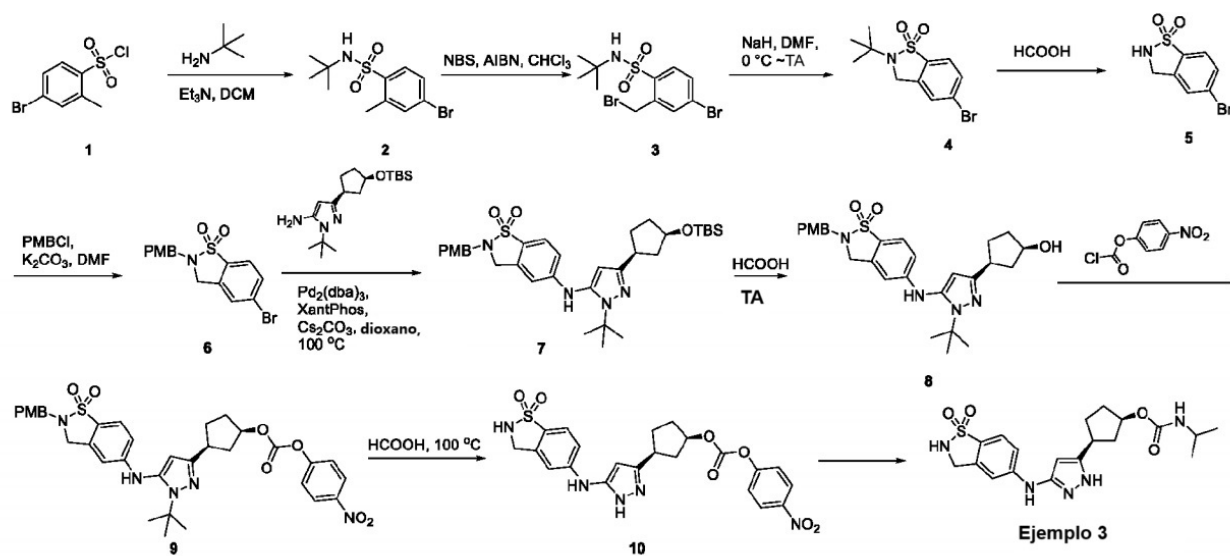
30 [00235] **Paso H. Carbonato (4-nitrofenil) de (1R,3S)-3-(5-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-6-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo** Una mezcla de carbonato de 4-nitrofenilo de (1R,3S)-3-[1-tert-butil-5-({2-[(4-metoxifenil)metil]-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-1 λ ^6,2-benzotiazin-6-il}amino)-1H-pirazol-3-il]ciclopentilo (100 mg, 0,145 mmol) en HCOOH (5 ml) se agitó a 100 °C durante la noche, luego se concentró a presión reducida obteniéndose carbonato de 4-

nitrofenilo de (1R,3S)-3-{5-[(1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-1 λ ⁶,2-benzotiazin-6-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (70 mg, 0,136 mmol, 94,0 %) en forma de aceite marrón. LCMS: m/z 515 [M+H]⁺.

[00236] **Paso I. Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-6-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo**

A una solución agitada de carbonato de 4-nitrofenil de (1R,3S)-3-{5-[(1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-1 λ ⁶,2-benzotiazin-6-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (70 mg, 0,136 mmol) en THF (5 ml) se agregó DIPEA (35,1 mg, 0,272 mmol) y propan-2-amina (0,058 ml, 0,680 mmol) lentamente, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, MeCN al 40~90 % en H₂O con HCOOH al 0,1 %) obteniéndose N-(propan-2-il) carbamato de (1R,3S)-3-{3-[(1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-1 λ ⁶,2-benzotiazin-6-il)amino]-1H-pirazol-5-il}ciclopentilo (22,8 mg, 0,053 mmol, 38,9 %) en forma de sólido blanco. LCMS: m/z 434 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,82 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26-7,14 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,95 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 3,65-3,50 (m, 1H), 3,50 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,11 – 2,99 (m, 1H), 2,81 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,49-2,33 (m, 1H), 2,12-1,98 (m, 1H), 1,94 – 1,85 (m, 1H), 1,83-1,67 (m, 2H), 1,65-1,54 (m, 1H), 1,03 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 3: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((1,1-dióxido-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol-5-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo



[00237] **Paso A: 4-bromo-N-(tert-butyl)-2-metilbencenosulfonamida** A una solución de cloruro de 4-bromo-2-metilbenceno-1-sulfonilo (5 g, 18,5 mmol) en DCM (20 ml) se agregaron trietilamina (7,73 ml, 55,6 mmol), 2-metilpropan-2-amina (3,93 ml, 37,1 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con [gradiente: 0-50 %]

obteniéndose el compuesto del título 4-bromo-N-tert-butil-2-metilbenceno-1-sulfonamida (5 g, 16,3 mmol, 88,0 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 306 [M + H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,65 – 7,49 (m, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,06 (s, 9H).

[00238] **Paso B: 4-bromo-2-(bromometil)-N-(tert-butil)bencenosulfonamida** A una solución de

5 4-bromo-N-tert-butil-2-metilbenceno-1-sulfonamida (5 g, 16,3 mmol) en CHCl₃ (10 ml) se agregaron AIBN (268 mg, 1,63 mmol), DIEA (0,448 ml, 2,71 mmol) y NBS (2,91 g, 16,3 mmol), y la reacción se agitó a 60 °C durante la noche. La reacción se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con [gradiente: 0-30 %] obteniéndose el compuesto del título 4-bromo-2-(bromometil)-N-tert-butilbenceno-1-sulfonamida (1,9 g, 4,9 mmol, 30,2 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 384 [M + H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,91 – 7,86 (m, 2H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,74 – 7,68 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 1,13 (s, 9H).

[00239] **Paso C: 1,1-dióxido de 5-bromo-2-(tert-butil)-2,3-dihidrobencotiazol** A una

solución de 4-bromo-2-(bromometil)-N-tert-butilbenceno-1-sulfonamida (1,4 g, 3,63 mmol) en MeOH (20 ml) y H₂O (5 ml) se agregó NaOH (0,44 g, 10,9 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EA en PE [gradiente: 0-80 %] obteniéndose el compuesto del título 5-bromo-2-tert-butil-2,3-dihidro-1λ⁶,2-benzotiazol-1,1-diona (900 mg, 2,95 mmol, 81,4 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 304 [M + H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,83 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,77 (dt, J = 14,4, 4,8 Hz, 2H), 4,55 (s, 2H), 1,46 (s, 9H).

20 [00240] **Paso D: 1,1-dióxido de 5-bromo-2,3-dihidrobencotiazol** A una solución de 5-bromo-2-tert-butil-2,3-dihidro-1λ⁶,2-benzotiazol-1,1-diona (900 mg, 2,95 mmol) en HCOOH (10 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró y se agregaron MeOH (10 ml), y LiOH (496 mg, 11,8 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se diluyó con H₂O. La capa acuosa se extrajo con EA. Se combinó la capa de EA y se lavó con solución saturada de NaCl. La capa de EA se secó mediante Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con [gradiente: 0-100 %] obteniéndose el compuesto del título 5-bromo-2,3-dihidro-1λ⁶,2-benzotiazol-1,1-diona (600 mg, 2,41 mmol, 81,7 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 248 [M + H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,92 (s, 1H), 7,85 – 7,73 (m, 3H), 4,40 (s, 2H).

30 [00241] **Paso E: 1,1-dióxido de 5-bromo-2-(4-metoxibencil)-2,3-dihidrobencotiazol** A una solución de 5-bromo-2,3-dihidro-1λ⁶,2-benzotiazol-1,1-diona (500 mg, 2,01 mmol) en DMF (10 ml) se agregaron 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (0,412 ml, 3,023 mmol), y Cs₂CO₃ (1,97 g, 6,04 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con H₂O. La capa acuosa se extrajo con EA. Se combinó la capa de EA y se lavó con solución

saturada de NaCl. La capa de EA se secó mediante Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice con [gradiente: 0-30 %] obteniéndose el compuesto del título 5-bromo-2-[(4-metoxifenil)metil]-2,3-dihidro-1 λ ⁶,2-benzotiazol-1,1-diona (350 mg, 0,950 mmol, 47,1 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 368 [M + H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,90 – 7,82 (m, 2H), 7,80 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,42-7,32 (m, 2H), 6,99 – 6,91 (m, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,76 (s, 3H).

[00242] **Paso F: 1,1-dióxido de 5-((1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-((tert-butildimetilsilil)oxi)ciclopentil)-1H-pirazol-5-il)amino)-2-(4-metoxibencil)-2,3-**

dihidrobenczo[d]isotiazol A una solución de 5-bromo-2-[(4-metoxifenil)metil]-2,3-dihidro-1 λ ⁶,2-benzotiazol-1,1-diona (350 mg, 0,950 mmol) dioxano (10 ml) se agregaron 1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-[(tert-butildimetilsilil)oxi]ciclopentil]-1H-pirazol-5-amina (353 mg, 1,04 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (87,1 mg, 95,1 μmol), Xantphos (110 mg, 0,190 mmol) y Cs_2CO_3 (619 mg, 1,90 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 6 h. La reacción se diluyó con EA y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con solución saturada de NaCl y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluido con acetato de etilo en éter de petróleo (gradiente: 0-50 %) obteniéndose el compuesto del título 5-({1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-[(tert-butildimetilsilil)oxi]ciclopentil]-1H-pirazol-5-il}amino)-2-[(4-metoxifenil)metil]-2,3-dihidro-1 λ ⁶,2-benzotiazol-1,1-diona (500 mg, 0,800 mmol, 84,2 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 625 [M + H]⁺

[00243] **Paso G: 1,1-dióxido de 5-((1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-hidroxiciclopentil)-1H-pirazol-5-il)amino)-2-(4-metoxibencil)-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol** Una solución de 5-({1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-[(tert-butildimetilsilil)oxi]ciclopentil]-1H-pirazol-5-il}amino)-2-[(4-metoxifenil)metil]-2,3-dihidro-1 λ ⁶,2-benzotiazol-1,1-diona (500 mg, 0,800 mmol) en HCOOH (10 ml) se agitó a ta durante 1 h. La LCMS mostró que la reacción se completó. El disolvente se quitó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) obteniéndose 5-({1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]-1H-pirazol-5-il}amino)-2-[(4-metoxifenil)metil]-2,3-dihidro-1 λ ⁶,2-benzotiazol-1,1-diona (400 mg, 0,697 mmol, 87,1 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: ESI m/z 511 [M + H]⁺

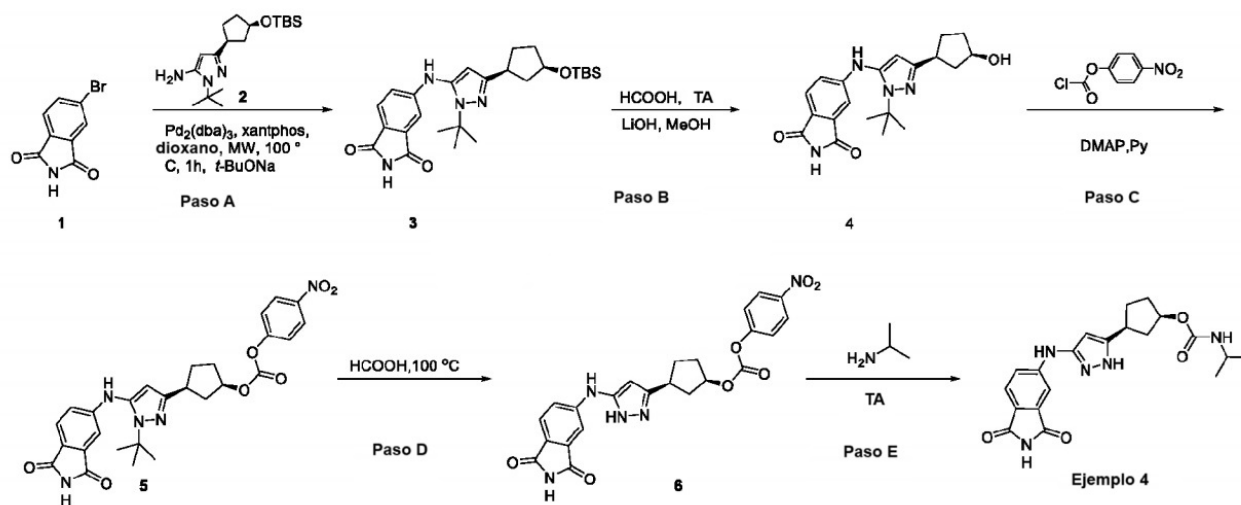
[00244] **Paso H: Carbonato (4-nitrofenil) de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((2-(4-metoxibencil)-1,1-dióxido-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo** A una solución de 5-({1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]-1H-pirazol-5-il}amino)-2-[(4-metoxifenil)metil]-2,3-dihidro-1 λ ⁶,2-benzotiazol-1,1-diona (400 mg, 0,783 mmol) en THF/DCM(1:1) (12 ml) se agregó piridina (0,190 ml, 2,35 mmol), DMAP (9,57 mg, 78,1 μmmol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (316 mg, 1,57 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Los disolventes se

quitaron al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo (5 ml*3) y se lavó NaCl saturado acuoso, secado con sulfato de sodio, se filtró, concentró y purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) obteniéndose carbonato de 4-nitrofenilo de (1R,3S)-3-[1-tert-butil-5-({2-[(4-metoxifenil)metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ ⁶,2-benzotiazol-5-il}amino)-1H-pirazol-3-il]ciclopentilo (300 mg, 0,444 mmol, 56,7 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: ESI m/z 676 [M + H]⁺

[00245] **Paso I: Carbonato (4-nitrofenil) de (1R,3S)-3-(5-((1,1-dióxido-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo** Una solución de carbonato de 4-nitrofenilo de (1R,3S)-3-[1-tert-butil-5-({2-[(4-metoxifenil)metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ ⁶,2-benzotiazol-5-il}amino)-1H-pirazol-3-il]ciclopentilo (300 mg, 0,444 mmol) en HCOOH (8 ml) se agitó a 90 °C durante la noche. La reacción se completó y se detectó mediante LCMS. El residuo se concentró obteniéndose carbonato de 4-nitrofenilo de (1R,3S)-3-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ ⁶,2-benzotiazol-5-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (150 mg, 0,300 mmol, 67,6 %) en forma de aceite amarillo. LCMS: ESI m/z 500 [M + H]⁺.

[00246] **Paso J: (1R,3S)-3-(3-((1,1-dióxido-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol-5-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo isopropilcarbamato** Una solución de (1R,3S)-3-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ ⁶,2-benzotiazol-5-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo carbonato de 4-nitrofenilo (150 mg, 0,300 mmol) en propan-2-amina (10 ml, 117 mmol) se agitó a ta durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa obteniéndose N-(propan-2-il)carbamato de (1R,3S)-3-{3-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ ⁶,2-benzotiazol-5-il)amino]-1H-pirazol-5-il}ciclopentilo (30 mg, 72,2 μ mmol, 23,8 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: ESI m/z 420 [M + H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 9,02 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,30 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,62-3,48 (m, 1H), 3,15 – 2,96 (m, 1H), 2,48 – 2,40 (m, 1H), 2,08-1,94 (m, 1H), 1,93-1,81 (m, 1H), 1,78-1,66 (m, 2H), 1,65-1,52 (m, 1H), 1,03 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 4: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((1,3-dioxoisindolin-5-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo



[00247] **Paso A:** **5-((1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-((tert-butildimetilsilil)oxi)ciclopentil)-1H-pirazol-5-il)amino)isoindolina-1,3-diona** A una solución de 1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-[(tert-butildimetilsilil)oxi]ciclopentil]-1H-pirazol-5-amina (300 mg, 0,889 mmol) en dioxano (2 ml) se agregaron 5-bromo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (200 mg, 0,889 mmol), Xant-PHOS (102 mg, 0,178 mmol), 2-metilpropan-2-olato de sodio (1,77 ml, 1,778 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (81,4 mg, 0,089 mmol). La reacción se agitó a 100 °C en N_2 mediante el uso de M.W durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EA en PE [gradiente: 0-100 %]. La capa orgánica se recogió, se concentró al vacío y se secó obteniéndose el compuesto del título 5-({1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-[(tert-butildimetilsilil)oxi]ciclopentil]-1H-pirazol-5-il}amino)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (240 mg, 0,497 mmol, 55,9 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 483 $[\text{M} + \text{H}]^+$

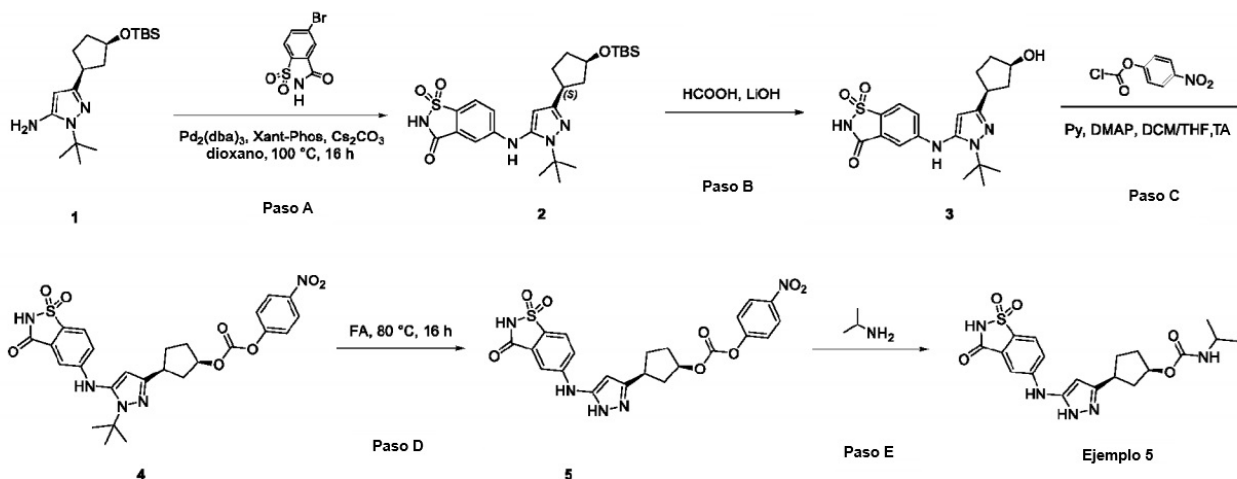
[00248] **Paso B:** **5-((1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-hidroxiciclopentil)-1H-pirazol-5-il)amino)isoindolina-1,3-diona** Una solución de 5-({1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-[(tert-butildimetilsilil)oxi]ciclopentil]-1H-pirazol-5-il}amino)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (240 mg, 0,497 mmol) en HCOOH (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró y se agregaron MeOH (3 ml), y LiOH (41,7 mg, 0,994 mmol). La siguiente mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se diluyó con H_2O . La capa acuosa se extrajo con EA. Se combinó la capa de EA y se lavó con solución saturada de NaCl. La capa de EA se secó mediante Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con [gradiente: 0-100 %] obteniéndose el compuesto del título 5-({1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]-1H-pirazol-5-il}amino)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (50 mg, 0,136 mmol, 27,2 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 387 $[\text{M} + \text{H}]^+$

[00249] **Paso C: (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((1,3-dioxoisindolin-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo (4-nitrofenil)carbonato** A una solución de 5-({1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]-1H-pirazol-5-il}amino)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (50 mg, 0,136 mmol) en DCM (2 ml) se agregaron cloroformiato de 4-nitrofenilo (41, mg, 0,204 mmol), DMAP (1,66 mg, 0,014 mmol), piridina (0,022 ml, 0,271 mmol). La reacción se agitó a 40 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EA en PE [Gradiente: 0-100 %] obteniéndose el compuesto del título carbonato de 4-nitrofenilo de (1R,3S)-3-{1-tert-butil-5-[(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (27 mg, 0,051 mmol, 37,2 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 534 [M + H]⁺

[00250] **Paso D: Carbonato (4-nitrofenil) de (1R,3S)-3-(5-((1,3-dioxoisindolin-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo** Una solución de carbonato de 4-nitrofenilo de (1R,3S)-3-{1-tert-butil-5-[(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (27 mg, 0,051 mmol) en HCOOH (3 ml) se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se concentró al vacío obteniéndose el compuesto del título carbonato de 4-nitrofenilo de (1R,3S)-3-{5-[(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (20 mg, 0,042 mmol, 82,8 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 478 [M + H]⁺

[00251] **Paso E: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((1,3-dioxoisindolin-5-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo** Una solución de carbonato de 4-nitrofenilo de (1R,3S)-3-{5-[(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (20 mg, 0,042 mmol) en propan-2-amina (2 ml) se agitó a TA durante 2 h. La reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa obteniéndose el compuesto del título 5-({3-[(1S,3R)-3-[(propan-2-il)amino]oxi}ciclopentil]-1H-pirazol-5-il}amino)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (3,2 mg, 0,009 mmol, 20,7 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: ESI m/z 398 [M + H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12,01 (s, 1H), 10,86 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 29,2, 8,4 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,01 (s, 1H), 3,75-3,53 (m, 1H), 3,12 – 3,04 (m, 1H), 2,09 – 2,00 (m, 1H), 1,96 – 1,86 (m, 1H), 1,82-1,64 (m, 2H), 1,64-1,53 (m, 1H), 1,24 (s, 1H), 1,04 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 5: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(5-((1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobencod[*d*]isotiazol-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo



[00252] **Paso A: 1,1-dióxido de 5-((1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-((tert-butildimetilsilil)oxi)ciclopentil)-1H-pirazol-5-il)amino)benzo[d]isotiazol-3(2H)-ona** A una solución de 1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-[(tert-butildimetilsilil)oxi]ciclopentil]-1H-pirazol-5-amina (500 mg, 1,48 mmol) en dioxano (2 ml) se agregaron 5-bromo-2,3-dihidro-1 λ ⁶,2-benzotiazol-1,1,3-triona (582 mg, 2,22 mmol), Xant-PHOS (171 mg, 0,296 mmol), Cs₂CO₃ (482 mg, 1,481 mmol) y Pd₂(dba)₃ (135 mg, 0,148 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C en N₂ durante 16 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EA y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con más salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo (3/1). La capa orgánica se recogió, se concentró al vacío y se secó obteniéndose el compuesto del título 5-({1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-[(tert-butildimetilsilil)oxi]ciclopentil]-1H-pirazol-5-il}amino)-2,3-dihidro-1 λ ⁶,2-benzotiazol-1,1,3-triona (500 mg, 0,964 mmol, 65,0 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: ESI 519 [M+H]⁺

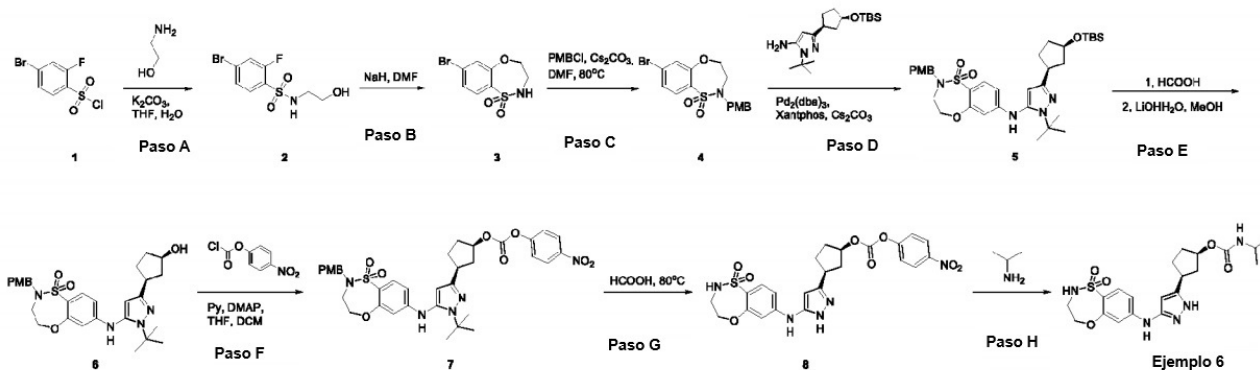
[00253] **Paso B: 1,1-dióxido de 5-((1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-hidroxiciclopentil)-1H-pirazol-5-il)amino)benzo[d]isotiazol-3(2H)-ona** Una solución de 5-({1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-[(tert-butildimetilsilil)oxi]ciclopentil]-1H-pirazol-5-il}amino)-2,3-dihidro-1 λ ⁶,2-benzotiazol-1,1,3-triona (500 mg, 0,964 mmol) en HCOOH (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró y se agregaron MeOH (50 ml) y LiOH (161 mg, 3,85 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se diluyó con H₂O. La capa acuosa se extrajo con EA. Se combinó la capa de EA y se lavó con salmuera. La capa de EA se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con [gradiente: 0-100 %] obteniéndose el compuesto del título 5-({1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]-1H-pirazol-5-il}amino)-2,3-dihidro-1 λ ⁶,2-benzotiazol-1,1,3-triona (300 mg, 0,742 mmol, 76,9 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 405 [M + H]⁻

[00254] **Paso C: Carbonato (4-nitrofenil) de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((1,1-dióxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo** A una solución de 5-({1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]-1H-pirazol-5-il}amino)-2,3-dihidro-1 λ ⁶,2-benzotiazol-1,1,3-triona (300 mg) en THF (10 ml) y DCM (10 ml) se agregó cloroformiato de 4-nitrofenilo (568 mg, 2,82 mmol) y piridina (0,456 ml, 5,64 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 30 min. La reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EA en PE [gradiente: 80-100 %] obteniéndose el compuesto del título carbonato de 4-nitrofenilo (1R,3S)-3-{1-tert-butil-5-[(1,1,3-trioxo-2,3-dihidro-1 λ ⁶,2-benzotiazol-5-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (200 mg, 0,351 mmol, 18,7 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 570 [M + H]⁺

[00255] **Paso D: Carbonato (4-nitrofenil) de (1R,3S)-3-(5-((1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo** Una solución de carbonato de 4-nitrofenilo de (1R,3S)-3-{1-tert-butil-5-[(1,1,3-trioxo-2,3-dihidro-1 λ ⁶,2-benzotiazol-5-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (200 mg) en HCOOH (5 ml) se agitó a 80 °C durante la noche. La reacción se concentró al vacío obteniéndose el compuesto del título carbonato (4-nitrofenil) de (1R,3S)-3-(5-((1,1-dióxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo de 4-nitrofenilo (100 mg) en forma de sólido blanco, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS: ESI m/z 514 [M + H]⁺

[00256] **Paso E: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(5-((1,1-dióxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo** A una solución de carbonato de (1R,3S)-3-{5-[(1,1,3-trioxo-2,3-dihidro-1 λ ⁶,2-benzotiazol-5-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo de 4-nitrofenilo (100 mg, 0,195 mmol) en THF (2 ml) se agregó propan-2-amina (0,167 ml, 1,95 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante 2 h. La reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (TFA al 0,1 %) obteniéndose el compuesto del título N-(propan-2-il)carbamato de (1R,3S)-3-{5-[(1,1,3-trioxo-2,3-dihidro-1 λ ⁶,2-benzotiazol-5-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (10,4 mg) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 434 [M + H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,05 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 3,11 – 3,04 (m, 1H), 2,13 – 1,55 (m, 6H), 1,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 6H).

Ejemplo 6: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-7-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo



[00257] **Paso A: 4-bromo-2-fluoro-N-(2-hidroxietil)bencenosulfonamida** A una solución de 2-aminoetan-1-ol (2,2 ml, 36,6 mmol), K₂CO₃ (5,05 g, 36,5 mmol) en THF (200 ml) y H₂O (50 ml) se agregó cloruro de 4-bromo-2-fluorobenceno-1-sulfonilo (10 g, 36,6 mmol) en porción. La mezcla se agitó a ta durante 2 h y luego se diluyó con EA y NaCl acuoso. La capa orgánica se separó, se lavó con más salmuera y se concentró al vacío obteniéndose el compuesto del título S-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-hidroxietano-1-sulfonamido (10 g, 33,5 mmol, 91,7 %) en forma de sólido blanco.

[00258] **Paso B: 1,1-dióxido de 7-bromo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina** A una solución de S-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-hidroxietano-1-sulfonamido (5 g, 16,8 mmol) en DMF (50 ml) se agregó NaH (1,48 g, 0,370 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0 °C. La reacción se agitó a TA durante la noche. La reacción se diluyó con EA y H₂O, se ajustó el pH=6 con HCl 1M. La capa orgánica se separó, se lavó con más salmuera y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EA en PE [Gradiente: 0-50 %]obteniéndose el compuesto del título 7-bromo-3,4-dihidro-2H-5,1^Λ6,2-benzoxatiazepina-1,1-diona (1,3 g, 4,67 mmol, 27,9 %) en forma de aceite incoloro. LCMS: ESI m/z 280 [M +2+ H]⁺

[00259] **Paso C: 1,1-dióxido de 7-bromo-2-(4-metoxibencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina** A una solución de 7-bromo-3,4-dihidro-2H-5,1^Λ6,2-benzoxatiazepina-1,1-diona (690 mg, 2,48 mmol) y Cs₂CO₃ (1,62 g, 4,96 mmol) en DMF (10 ml) se agregó 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (0,5 ml, 3,72 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 80 °C durante 3 h. La reacción se diluyó con EA y H₂O. La capa orgánica se separó, se lavó con más salmuera y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EA en PE [Gradiente: 0-50 %] obteniéndose el compuesto del título 7-bromo-2-[(4-metoxifenil)metil]-3,4-dihidro-2H-5,1^Λ6,2-benzoxatiazepina-1,1-diona (900 mg, 2,26 mmol, 91,1 %) en forma de aceite incoloro.

[00260] **Paso D: 1,1-dióxido de 7-((1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-((tert-butildimetilsilil)oxi)ciclopentil)-1H-pirazol-5-il)amino)-2-(4-metoxibencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina** A una solución de 7-bromo-2-[(4-metoxifenil)metil]-3,4-dihidro-2H-

5,1 λ ⁶,2-benzoxatiazepina-1,1-diona (650 mg, 1,63 mmol) en dioxano (15 ml) se agregaron 1-tert-butil-3-[(3R)-3-[(tert-butildimetilsilil)oxi]ciclopentil]-1H-pirazol-5-amina (551 mg, 1,63 mmol), Pd₂(dba)₃ (149 mg, 0,163 mmol), Xantphos (189 mg, 0,326 mmol) y Cs₂CO₃ (1,60 g, 4,90 mmol). La reacción se agitó a 100 °C en N₂ durante la noche. La reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EA en PE[Gradiente: 0-50 %] obteniéndose el compuesto 7-({1-tert-butil-3-[(3R)-3-[(tert-butildimetilsilil)oxi]ciclopentil]-1H-pirazol-5-il)amino)-2-[(4-metoxifenil)metil]-3,4-dihidro-2H-5,1 λ ⁶,2-benzoxatiazepina-1,1-diona (900 mg, 1,37 mmol, 84,2 %) en forma de sólido marrón. LCMS: ESI m/z 655 [M + H]⁺

[00261] Paso E: 1,1-dióxido de 7-((1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-hidroxiciclopentil)-1H-pirazol-5-il)amino)-2-(4-metoxibencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina Una solución de 7-[(1-tert-butil-3-{3-[(tert-butildimetilsilil)oxi]ciclopentil}-1H-pirazol-5-il)amino]-2-[(4-metoxifenil)metil]-3,4-dihidro-2H-5,1 λ ⁶,2-benzoxatiazepina-1,1-diona (900 mg, 1,37 mmol) en HCOOH (6 ml) se agitó a ta durante 1 h. La reacción se concentró y agregó MeOH (10 ml) y LiOH (2 ml, 4,12 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 30 min. La reacción se diluyó con H₂O, la capa acuosa se extrajo con EA. Se combinó la capa de EA y se lavó con solución saturada de NaCl. La capa de EA se secó mediante Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con[gradiente: 0-100 %]obteniéndose el compuesto del título 7-[[1-tert-butil-3-(3-hidroxiciclopentil)-1H-pirazol-5-il]amino]-2-[(4-metoxifenil)metil]-3,4-dihidro-2H-5,1 λ ⁶,2-benzoxatiazepina-1,1-diona (700 mg, 1,30 mmol, 94,2 %) en forma de sólido blanco.

[00262] Paso F: Carbonato (4-nitrofenil) de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((2-(4-metoxibencil)-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-7-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo A una solución de 7-[[1-tert-butil-3-(3-hidroxiciclopentil)-1H-pirazol-5-il]amino]-2-[(4-metoxifenil)metil]-3,4-dihidro-2H-5,1 λ ⁶,2-benzoxatiazepina-1,1-diona (400 mg, 0,740 mmol) en THF (5 ml) y DCM (5 ml) se agregaron Py (117 mg, 1,48 mmol), DMAP (0,900 mg, 7 μ mol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (194 mg, 0,962 mmol). La reacción se agitó a ta durante 3 h. La reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EA en PE[gradiente: 0-100 %] obteniéndose el compuesto del título carbonato de 4-nitrofenilo de 3-[1-tert-butil-5-({2-[(4-metoxifenil)metil]-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-5,1 λ ⁶,2-benzoxatiazepin-7-il)amino)-1H-pirazol-3-il]ciclopentilo (450 mg, 0,638 mmol, 86,2 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 706 [M + H]⁺

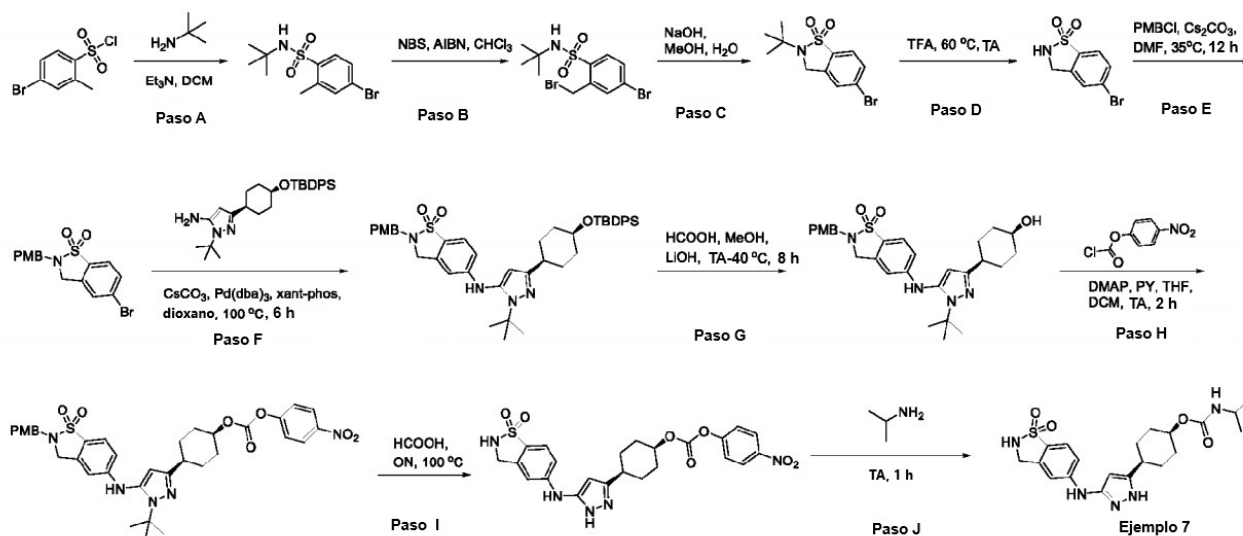
[00263] Paso G: (1R,3S)-3-(5-((1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-7-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo (4-nitrofenil)carbonato Una solución de 7-[[1-tert-butil-3-(3-hidroxiciclopentil)-1H-pirazol-5-il]amino]-2-[(4-metoxifenil)metil]-3,4-dihidro-2H-5,1 λ ⁶,2-

benzoxatiazepin-1,1-diona (400 mg, 0,740 mmol) en HCOOH (10 ml) se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se concentró al vacío obteniéndose el compuesto del título Carbonato de 4-nitrofenilo de 3-{5-[(1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-5,1 λ ^6,2-benzoxatiazepin-7-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (250 mg, 0,472 mmol, 83,3 %) en forma de sólido marrón.

- 5 [00264] **Paso H: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-{3-[(1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-7-il)amino]-1H-pirazol-5-il}ciclopentilo** Una solución de carbonato de 4-nitrofenilo de 3-{5-[(1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-5,1 λ ^6,2-benzoxatiazepin-7-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (250 mg, 0,472 mmol) en isopropilamina (5 ml) se agitó a 50 °C durante 2 h. La reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa obteniéndose el compuesto del título N-(propan-2-il)carbamato de 3-{5-[(1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-5,1 λ ^6,2-benzoxatiazepin-7-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (100 mg, 0,222 mmol, 47,1 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 450 [M + H]⁺

[00265] RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 11,89 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,57 (s, 1H), 3,37 (s, 2H), 3,05 (s, 1H), 2,48 – 2,37 (m, 1H), 2,25-1,80 (m, 2H), 1,71 (s, 2H), 1,60 (s, 1H), 1,03 (d, J = 4,8 Hz, 6H).

Ejemplo 7: N-(propan-2-il)carbamato de (1s,4s)-4-{3-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ ^6,2-benzotiazol-5-il)amino]-1H-pirazol-5-il}ciclohexilo



- 20 [00266] **Paso A: 4-bromo-N-(tert-butil)-2-metilbencenosulfonamida** A una solución de cloruro de 4-bromo-2-metilbenceno-1-sulfonilo (5 g, 18,5 mmol) en DCM (20 ml) se agregaron trietilamina (7,73 ml, 55,6 mmol), 2-metilpropan-2-amina (3,93 ml, 37,1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con [gradiente: 0-50 %] obteniéndose el compuesto del título 4-bromo-N-tert-butil-2-metilbenceno-1-sulfonamida (5 g, 16,3
- 25

mmol, 88,0 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 306 $[M + H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 7,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,65 – 7,49 (m, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,06 (s, 9H).

[00267] **Paso B: 4-bromo-2-(bromometil)-N-(tert-butil)bencenosulfonamida** A una solución de 4-bromo-N-tert-butil-2-metilbenceno-1-sulfonamida (5 g, 16,3 mmol) en $CHCl_3$ (10 ml) se agregaron AIBN (268 mg, 1,63 mmol), DIEA (0,448 ml, 2,71 mmol), y NBS (2,91 g, 16,3 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante la noche. La reacción se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con [gradiente: 0-30 %] obteniéndose el compuesto del título 4-bromo-2-(bromometil)-N-tert-butilbenceno-1-sulfonamida (1,9 g, 4,9 mmol, 30,2 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 384 $[M + H]^+$.

[00268] **Paso C: 1,1-dióxido de 5-bromo-2-(tert-butil)-2,3-dihidrobencotiazol** A una solución de 4-bromo-2-(bromometil)-N-tert-butilbenceno-1-sulfonamida (1,4 g, 3,63 mmol) en MeOH (20 ml) y H_2O (5 ml) se agregó NaOH (0,44 g, 10,9 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EA en PE [gradiente: 0-80 %] obteniéndose el compuesto del título 5-bromo-2-tert-butil-2,3-dihidro-1 λ ⁶,2-benzotiazol-1,1-diona (900 mg, 2,95 mmol, 81,4 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 304 $[M + H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 7,83 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,85-7,63 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 1,46 (s, 9H).

[00269] **Paso D: 5-bromo-2,3-dihidro-1 λ ⁶,2-benzotiazol-1,1-diona** Una solución de 5-bromo-2-tert-butil-2,3-dihidro-1 λ ⁶,2-benzotiazol-1,1-diona (3 g, 9,86 mmol) en TFA (50 ml) se agitó a 60 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se ajustó a un valor de pH de 7-8 con solución acuosa de NaOH 1 N (3 ml). La siguiente mezcla se diluyó con EA y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo (gradiente: 0-50 %) obteniéndose el compuesto del título 5-bromo-2,3-dihidro-1 λ ⁶,2-benzotiazol-1,1-diona (2,1 g, 8,46 mmol, 85,8 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 248,10 $[M + H]^+$

[00270] **Paso E: 5-bromo-2-[(4-metoxifenil)metil]-2,3-dihidro-1 λ ⁶,2-benzotiazol-1,1-diona** A una solución de 5-bromo-2,3-dihidro-1 λ ⁶,2-benzotiazol-1,1-diona (2,1 g, 8,46 mmol) en DMF (20 ml) se agregaron 4-Metoxibencilcloruro (1,99 g, 12,7 mmol) y Cs_2CO_3 (5,52 g, 16,9 mmol). La reacción se agitó a 35 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo (gradiente: 0-20 %) obteniéndose el compuesto del título 5-bromo-2-[(4-metoxifenil)metil]-2,3-dihidro-1 λ ⁶,2-benzotiazol-1,1-diona (2,45 g, 6,65 mmol, 78,6 %) en forma de

sólido blanco. LCMS: ESI m/z 368,25 [M + H]⁺

[00271] **Paso F: 5-({1-tert-butil-3-[(1s,4s)-4-[(tert-butildifenilsilil)oxi]ciclohexilo]-1H-pirazol-5-il}amino)-2-[(4-metoxifenil)metil]-2,3-dihidro-1 λ ^6,2-benzotiazol-1,1-diona** A una solución de 5-bromo-2-[(4-metoxifenil)metil]-2,3-dihidro-1 λ ^6,2-benzotiazol-1,1-diona (500 mg, 1,36 mmol) en dioxano (10 ml) se agregaron 1-tert-butil-3-[(1s,4s)-4-[(tert-butildifenilsilil)oxi]ciclohexilo]-1H-pirazol-5-amina (775 mg, 1,63 mmol), Cs₂CO₃ (1,32 g, 4,07 mmol), Pd₂(dba)₃ (124 mg, 0,136 mmol) y Xant-PHOS (157 mg, 0,272 mmol). La reacción se agitó a 100 °C en N₂ durante 6 h. La reacción se diluyó con EA y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluido con acetato de etilo en éter de petróleo (gradiente: 0-50 %) obteniéndose el compuesto del título 5-({1-tert-butil-3-[(1s,4s)-4-[(tert-butildifenilsilil)oxi]ciclohexilo]-1H-pirazol-5-il}amino)-2-[(4-metoxifenil)metil]-2,3-dihidro-1 λ ^6,2-benzotiazol-1,1-diona (700 mg, 0,917 mmol, 67,6 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 763,09 [M + H]⁺

[00272] **Paso G: 5-({1-tert-butil-3-[(1s,4s)-4-hidroxiciclohexilo]-1H-pirazol-5-il}amino)-2-[(4-metoxifenil)metil]-2,3-dihidro-1 λ ^6,2-benzotiazol-1,1-diona** A una solución de 5-({1-tert-butil-3-[(1s,4s)-4-[(tert-butildifenilsilil)oxi]ciclohexilo]-1H-pirazol-5-il}amino)-2-[(4-metoxifenil)metil]-2,3-dihidro-1 λ ^6,2-benzotiazol-1,1-diona (700 mg, 0,917 mmol) en TBAF (20 ml, 1 M en THF) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con EA y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con solución saturada de NaCl y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo en éter de petróleo (gradiente: 0-30 %) obteniéndose el compuesto del título 5-({1-tert-butil-3-[(1s,4s)-4-hidroxiciclohexilo]-1H-pirazol-5-il}amino)-2-[(4-metoxifenil)metil]-2,3-dihidro-1 λ ^6,2-benzotiazol-1,1-diona (400 mg, 0,762 mmol, 83,1 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 524,69 [M + H]⁺

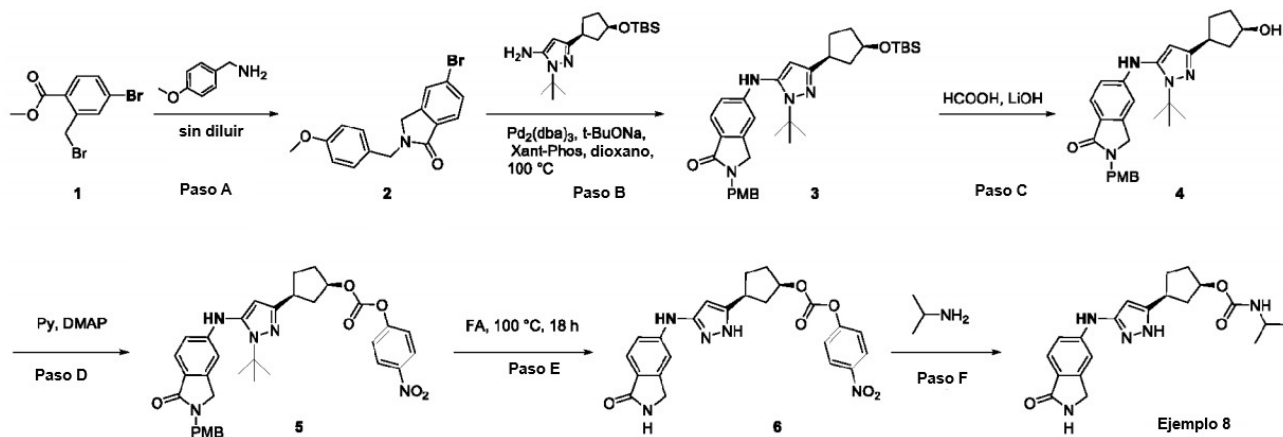
[00273] **Paso H: Carbonato de 4-nitrofenilo de (1s,4s)-4-[1-tert-butil-5-({2-[(4-metoxifenil)metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ ^6,2-benzotiazol-5-il}amino)-1H-pirazol-3-il]ciclohexilo** A una solución de 5-({1-tert-butil-3-[(1s,4s)-4-hidroxiciclohexilo]-1H-pirazol-5-il}amino)-2-[(4-metoxifenil)metil]-2,3-dihidro-1 λ ^6,2-benzotiazol-1,1-diona (400 mg, 0,762 mmol) en THF (5 ml) y DCM (5 ml) se agregaron cloroformiato de 4-nitrofenilo (230 mg, 1,14 mmol), DMAP (9,31 mg, 0,076 mmol) y Py (0,123 ml, 1,53 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente en N₂ durante 3 h. La reacción se diluyó con EA y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluido con acetato de etilo en éter de petróleo (gradiente: 0-50 %) obteniéndose el compuesto del título carbonato de 4-nitrofenilo (1s,4s)-4-[1-tert-butil-5-({2-

[(4-metoxifenil)metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ 6,2-benzotiazol-5-il]amino)-1H-pirazol-3-il]ciclohexilo (250 mg, 0,362 mmol, 47,5 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 689,79 [M + H]⁺

[00274] **Paso I: Carbonato de 4-nitrofenilo de (1s,4s)-4-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ 6,2-benzotiazol-5-il)amino]-1H-pirazol-3-il]ciclohexilo** Una solución de carbonato de (1s,4s)-4-[1-tert-butil-5-({2-[(4-metoxifenil)metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ 6,2-benzotiazol-5-il]amino)-1H-pirazol-3-il]ciclohexilo de 4-nitrofenilo (70 mg, 0,101 mmol) en ácido fórmico (5 ml) se agitó a 100 °C durante la noche. La reacción se concentró al vacío obteniéndose el compuesto del título carbonato de 4-nitrofenilo (1s,4s)-4-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ 6,2-benzotiazol-5-il)amino]-1H-pirazol-3-il]ciclohexilo (50 mg, 0,097 mmol, 96,0 %) en forma de sólido marrón. LCMS: ESI m/z 513,53 [M + H]⁺

[00275] **Paso J: N-(propan-2-il)carbamato de (1s,4s)-4-{3-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ 6,2-benzotiazol-5-il)amino]-1H-pirazol-5-il]ciclohexilo** A una solución de carbamato de (1s,4s)-4-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ 6,2-benzotiazol-5-il)amino]-1H-pirazol-3-il]ciclohexilo de 4-nitrofenilo (50 mg, 0,097 mmol) en isopropilamina (3 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se purificó mediante HPLC preparativa (C18, 0~50 % acetonitrilo en H₂O) obteniéndose el compuesto del título N-(propan-2-il)carbamato de (1s,4s)-4-{3-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ 6,2-benzotiazol-5-il)amino]-1H-pirazol-5-il]ciclohexilo (14,5 mg, 0,033 mmol, 34,4 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 433,53 [M + H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 11,89 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,57 – 7,26 (m, 4H), 6,88 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,60 (s, 1H), 2,68 (s, 1H), 1,85-1,59 (m, 8H), 1,05 (d, J = 5,2 Hz, 6H).

Ejemplo 8: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((1-oxoisoindolin-5-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo



[00276] **Paso A: 5-bromo-2-(4-metoxibencil)isoindolin-1-ona** A una solución de 4-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo (4,50 g, 14,6 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se agregó (4-metoxifenil)metanamina (2,20 g, 16,0 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla

enfriada se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con acetato de etilo al 0-50 % en éter de petróleo obteniéndose 5-bromo-2-[(4-metoxifenil)metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (2 g, 6,02 mmol, 41,2 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI 332,4, 334,4 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, metilsulfóxido-d₆) δ 7,81 (s, 1H), 7,72 - 7,61 (m, 2H), 7,25 - 7,17 (m, 2H), 6,95 - 6,86 (m, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,73 (s, 3H).

[00277] **Paso B: 5-((1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-((tert-butildimetilsilil)oxi)ciclopentil)-1H-pirazol-5-il)amino)-2-(4-metoxibencil)isoindolin-1-ona** A una solución de 1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-[(tert-butildimetilsilil)oxi]ciclopentil]-1H-pirazol-5-amina (500 mg, 1,48 mmol) en dioxano (5 ml) se agregaron 5-bromo-2-[(4-metoxifenil)metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (737 mg, 2,22 mmol), [5-(difenilfosfanil)-9,9-dimetil-9H-xanten-4-il]difenilfosfano (171 mg, 0,296 mmol), 2-metilpropan-2-olato de sodio (2,96 ml, 2,96 mmol) y Pd₂(dba)₃ (135 mg, 0,148 mmol). La reacción se agitó a 90 °C en N₂ durante 18 h. La reacción se diluyó con EA y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con más salmuera y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo (3/1). La capa orgánica se recolectó, concentró al vacío y se secó obteniéndose el compuesto del título 5-({1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-[(tert-butildimetilsilil)oxi]ciclopentil]-1H-pirazol-5-il}amino)-2-[(4-metoxifenil)metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (500 mg, 57 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo. LCMS: ESI m/z 589 [M + H]⁺

[00278] **Paso C: 5-((1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-hidroxiciclopentil)-1H-pirazol-5-il)amino)-2-(4-metoxibencil)isoindolin-1-ona** A una solución de 5-({1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-[(tert-butildimetilsilil)oxi]ciclopentil]-1H-pirazol-5-il}amino)-2-[(4-metoxifenil)metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (500 mg, 0,85 mmol) en HCOOH (5 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró y se agregaron MeOH (5 ml), y LiOH (142 mg, 3,39 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo con EA. Se combinó la capa de EA y se lavó con solución saturada de NaCl. La capa de EA se secó mediante Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con [gradiente: 0-100 %] obteniéndose el compuesto del título 5-({1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]-1H-pirazol-5-il}amino)-2-[(4-metoxifenil)metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (300 mg, 74 % de rendimiento) en forma de aceite amarillo. LCMS: ESI m/z 475 [M + H]⁺

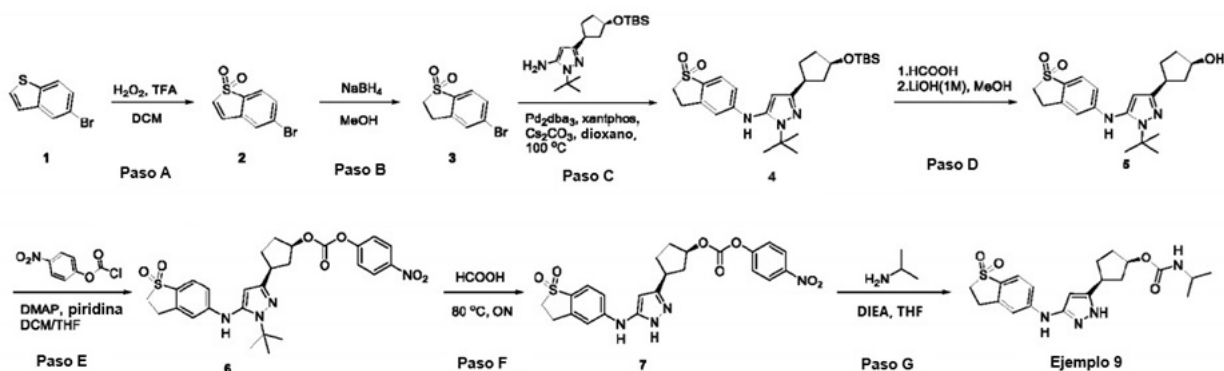
[00279] **Paso D: Carbonato (4-nitrofenil) de (3S,5S)-1-acetil-5-(1-(tert-butil)-5-(3-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-3-ilo** A una solución de 5-({1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]-1H-pirazol-5-il}amino)-2-[(4-metoxifenil)metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (300 mg, 0,632 mmol) en THF (10 ml) y DCM (10 ml) se agregaron

cloroformiato de 4-nitrofenilo (191 mg, 0,948 mmol), piridina (0,153 ml, 1,896 mmol). La reacción se agitó a 30 °C durante 30 min. La reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EA en PE [gradiente: 0-100 %] obteniéndose el compuesto del título carbonato de 4-nitrofenilo de (1R,3S)-3-[1-tert-butil-5-({2-[(4-metoxifenil)metil]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}amino)-1H-pirazol-3-il]ciclopentilo (300 mg, 75 % de rendimiento) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 640 [M + H]⁺

[00280] Paso E: Carbonato de ((1R,3S)-3-(3-((1-oxoisoindolin-5-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo de 4-nitrofenilo Una solución de carbonato de 4-nitrofenilo de (1R,3S)-3-[1-tert-butil-5-({2-[(4-metoxifenil)metil]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}amino)-1H-pirazol-3-il]ciclopentilo (300 mg, 0,469 mmol) en HCOOH (5 ml) se agitó a 100 °C durante la noche. La reacción se concentró al vacío obteniéndose el compuesto del título carbonato de (1R,3S)-3-{5-[(1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo de 4-nitrofenilo (300 mg, bruto) en forma de sólido blanco, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS: ESI m/z 464 [M + H]⁺

[00281] Paso F: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((1-oxoisoindolin-5-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo A una solución de (1R,3S)-3-{5-[(1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo de 4-nitrofenilo (300 mg, 0,647 mmol) en THF (2 ml) se agregó propan-2-amina (0,555 ml, 6,47 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 2 h. La reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (TFA al 0,1 %) obteniéndose el compuesto del título N-(propan-2-il)carbamato de (1R,3S)-3-{5-[(1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (4,8 mg, 1,9 % de rendimiento) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 384 [M + H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,78 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,11-3,03 (m, 1H), 2,11 – 1,52 (m, 6H), 1,03 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 9: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((1,1-dioxido-2,3-dihidrobenczo[b]tiofen-5-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo



[00282] **Paso A: 5-bromo-1 λ ^6-benzotiofeno-1,1-diona** A una solución de 5-bromo-1-benzotiofeno (1 g, 4,69 mmol) en DCM (8 ml) se agregó H₂O₂ (2 ml, 19,6 mmol, 30 % en H₂O) y TFA (2 ml, 26,92 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con DCM 0 ml, 25,2 mmol) en THF seco (150 ml) que contenía (30 ml x 3). La fase orgánica se lavó con Na₂S₂O₃ acuoso, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 10 g) mediante el uso de 0–30 % de EtOAc/hexano obteniéndose 5-bromo-1 λ ^6-benzotiofeno-1,1-diona (700 mg, 2,85 mmol, 60,8 %) en forma de aceite marrón.

[00283] **Paso B: 5-bromo-2,3-dihidro-1 λ ^6-benzotiofeno-1,1-diona** A una solución de 5-bromo-1 λ ^6-benzotiofeno-1,1-diona (700 mg, 2,85 mmol) en MeOH (30 ml) se agregó NaBH₄ (221 mg, 5,71 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. Se agregó H₂O (0,5 ml) para inactivarlo. La siguiente mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (columna de 10 g) mediante el uso de 0–30 % EtOAc/hexano obteniéndose 5-bromo-2,3-dihidro-1 λ ^6-benzotiofeno-1,1-diona (540 mg, 2,18 mmol, 76,5 %) en forma de aceite marrón. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,84 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 3,66-3,54 (m, 2H), 3,42-3,28 (m, 2H).

[00284] **Paso C: 5-({1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-[(tert-butildimetilsilil)oxi]ciclopentil]-1H-pirazol-5-il}amino)-2,3-dihidro-1 λ ^6-benzotiofeno-1,1-diona** A una solución de 5-bromo-2,3-dihidro-1 λ ^6-benzotiofeno-1,1-diona (100 mg, 0,40 mmol) y 1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-[(tert-butildimetilsilil)oxi]ciclopentil]-1H-pirazol-5-amina (150 mg, 0,44 mmol) en dioxano (5 ml) se agregó Cs₂CO₃ (263 mg, 0,81 mmol), Pd₂(dba)₃ (37,0 mg, 0,04 mmol) y Xant-PHOS (23,4 mg, 0,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C en N₂ durante 5 horas. La mezcla se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (columna de 2 g) mediante el uso de 0–50 % de EtOAc/hexano. Las fracciones que contenían el producto se concentraron obteniéndose 5-({1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-[(tert-butildimetilsilil)oxi]ciclopentil]-1H-pirazol-5-il}amino)-2,3-dihidro-1 λ ^6-benzotiofeno-1,1-diona (160 mg, 0,32 mmol, 78,5 %) en forma de sólido marrón. LCMS: ESI m/z 504,3 [M + H]⁺

[00285] **Paso D: 5-({1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]-1H-pirazol-5-il}amino)-2,3-dihidro-1 λ ^6-benzotiofeno-1,1-diona** Una solución de 5-({1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-[(tert-butildimetilsilil)oxi]ciclopentil]-1H-pirazol-5-il}amino)-2,3-dihidro-1 λ ^6-benzotiofeno-1,1-diona (160 mg, 0,32 mmol) en ácido fórmico (4 ml) se agitó a 20 °C durante 30 min. La mezcla se concentró al vacío para quitar el ácido fórmico obteniéndose un bruto, que se agregó MeOH (3 ml) y LiOH (100 mg) se agitó a 20 °C durante 30 min. La mezcla se concentró al vacío y se vertió en EA (30 ml), se extrajo con agua. La capa orgánica se concentró obteniéndose 5-({1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]-1H-pirazol-5-il}amino)-2,3-dihidro-1 λ ^6-benzotiofeno-1,1-diona (120 mg,

0,31 mmol, 97,0 %) en forma de sólido marrón. LCMS: ESI m/z 390,1 [M + H]⁺

[00286] **Paso E: 4-nitrobenzoato de (1R,3S)-3-{1-tert-butil-5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ ⁶-benzotiofen-5-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo** A una solución de 5-({1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-hidroxíciclopentil]-1H-pirazol-5-il}amino)-2,3-dihidro-1 λ ⁶-benzotiofen-1,1-diona (120 mg,

0,31 mmol) en DCM (2 ml) y THF (2 ml) se agregó cloroformiato de 4-nitrofenilo (93,14 mg, 0,46 mmol), piridina (0,05 ml, 0,62 mmol) y DMAP (3,76 mg, 0,03 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 2 g) mediante el uso de 0 - 50 % de EtOAc/hexano obteniéndose 4-nitrobenceno de (1R,3S)-3-{1-tert-butil-5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ ⁶-benzotiofen-5-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (130 mg, 0,24 mmol, 78,3 %) en forma de sólido marrón. LCMS: ESI m/z 555,2 [M + H]⁺

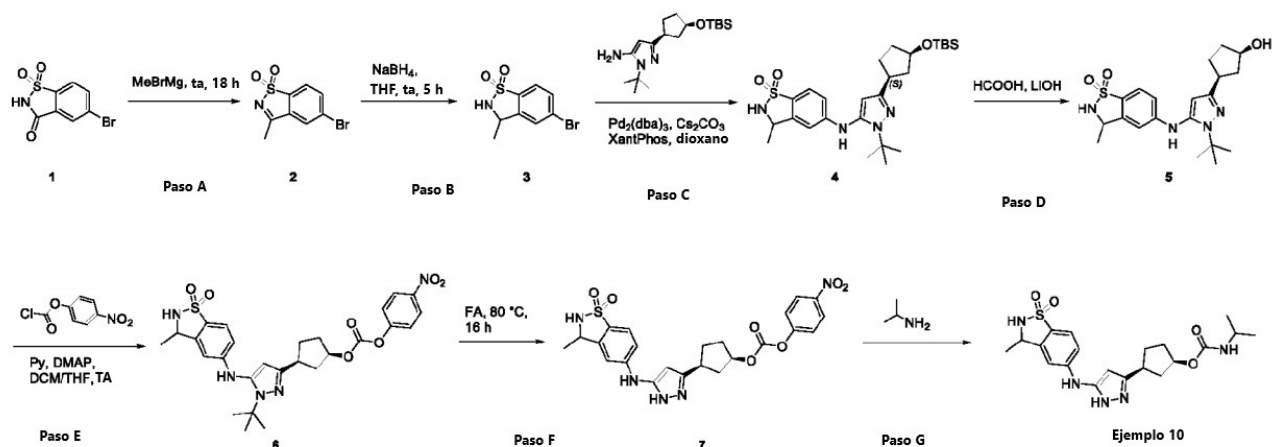
[00287] **Paso F: Carbonato de 4-nitrofenilo de (1R,3S)-3-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ ⁶-benzotiofen-5-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo** Una solución de carbonato de 4-nitrofenilo de (1R,3S)-3-{1-tert-butil-5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ ⁶-benzotiofen-5-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (130 mg, 0,23 mmol) en ácido fórmico (4 ml) se agitó a 100 °C durante 12 horas. La

mezcla enfriada se concentró al vacío obteniéndose Carbonato de 4-nitrofenilo de (1R,3S)-3-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ ⁶-benzotiofen-5-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (110 mg, 0,2 mmol, 84,7 %) en forma de sólido marrón. El producto bruto se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS: ESI m/z 499,1 [M + H]⁺

[00288] **Paso G: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((1,1-dióxido-2,3-dihidrobenczo[b]tiofen-5-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo** A una solución de carbonato de 4-nitrofenilo de (1R,3S)-3-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ ⁶-benzotiofen-5-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (110 mg, 0,2 mmol) en THF (5 ml) se agregó etildiisopropilamina (0,11 ml, 0,66 mmol). Luego se agregó

propan-2-amina (0,09 ml, 1,10 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por TLC preparativa (EA) obteniéndose isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((1,1-dióxido-2,3-dihidrobenczo[b]tiofen-5-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo (14,7 mg, 0,035 mmol, 16 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 419,1 [M + H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 11,92 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 7,52-7,40 (m, 2H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 3,64-3,52 (m, 1H), 3,48 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,24 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,12 – 3,01 (m, 1H), 2,49 – 2,42 (m, 1H), 2,03 (dd, J = 15,6, 7,6 Hz, 1H), 1,94-1,82 (m, 1H), 1,78-1,64 (m, 2H), 1,63-1,52 (m, 1H), 1,04 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 10: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(5-((3-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo



[00289] **Paso A: 1,1-dióxido de 5-bromo-3-metilbenzo[d]isotiazol** Una solución de 5-bromo-2,3-dihidro-1 λ ⁶,2-benzotiazol-1,1,3-triona (500 mg, 1,91 mmol) en THF (0,1 M) se trató con MeMgBr (5,7 ml, 5,72 mmol, 1 M en THF) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se enfrió con agua y se extrajo con EtOAc (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EA=2:1) obteniéndose el producto puro 5-bromo-3-metil-1 λ ⁶,2-benzotiazol-1,1-diona (400 mg, 1,54 mmol, 80,6 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI 259,9, 261,9 [M+H]⁺

[00290] **Paso B: 1,1-dióxido de 5-bromo-3-metil-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol** A una solución de 5-bromo-3-metil-1 λ ⁶,2-benzotiazol-1,1-diona (400 mg, 1,54 mmol) en THF (20 ml) se agregó NaBH₄ (104 mg, 3,07 mmol), después de lo cual la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 5 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl (ac.) 2 ml. La reacción se diluyó con EA y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con más salmuera y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con PE/EA = 1: 3. La capa orgánica se recogió, se concentró al vacío y se secó obteniéndose el compuesto del título 5-bromo-3-metil-2,3-dihidro-1 λ ⁶,2-benzotiazol-1,1-diona (350 mg, 1,33 mmol, 86,8 %) en forma de aceite incoloro. LCMS: ESI m/z 261,9, 263,9 [M + H]⁺

[00291] **Paso C: 1,1-dióxido de 5-((1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-((tert-butildimetilsilil)oxi)ciclopentil)-1H-pirazol-5-il)amino)-3-metil-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol** A una solución de 1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-[(tert-butildimetilsilil)oxi]ciclopentil]-1H-pirazol-5-amina (350 mg, 1,04 mmol) en dioxano (2 ml) se agregaron 5-bromo-3-metil-2,3-dihidro-1 λ ⁶,2-benzotiazol-1,1-diona (300 mg, 1,14 mmol), [5-(difenilfosfanil)-9,9-dimetil-9H-xanten-4-il]difenilfosfano (120 mg, 0,207 mmol), Cs₂CO₃ (675 mg, 2,074 mmol) y Pd₂(dba)₃ (95 mg, 0,104 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 18 h. La reacción se diluyó con EA y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con más salmuera y se concentró al vacío. El residuo se

purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo (3/1) obteniéndose el compuesto del título 5-({1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-[(tert-butildimetilsilil)oxi]ciclopentil]-1H-pirazol-5-il)amino)-3-metil-2,3-dihidro-1 λ ⁶,2-benzotiazol-1,1-diona (200 mg, 0,386 mmol, 37,2 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: ESI m/z 519,2 [M + H]⁺

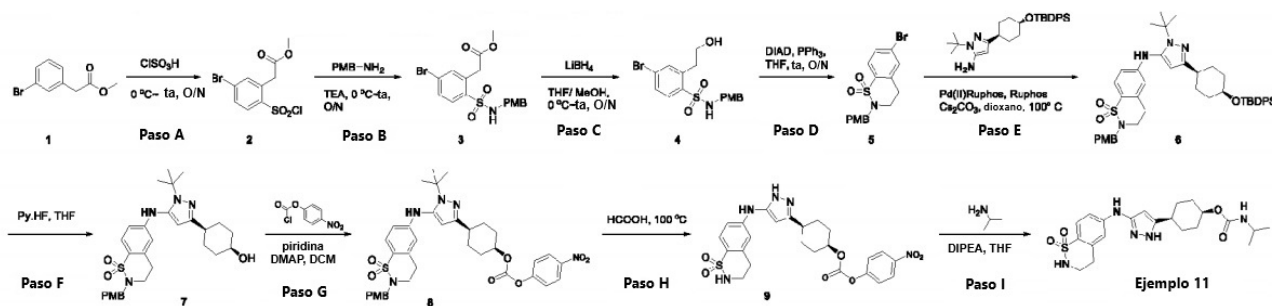
5 [00292] **Paso D: 1,1-dióxido de 5-((1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-hidroxiciclopentil)-1H-pirazol-5-il)amino)-3-metil-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol** Una solución de 5-({1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-[(tert-butildimetilsilil)oxi]ciclopentil]-1H-pirazol-5-il)amino)-3-metil-2,3-dihidro-1 λ ⁶,2-benzotiazol-1,1-diona (200 mg, 0,386 mmol) en HCOOH (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró y se agregaron MeOH (50 ml) y LiOH (64,7 mg, 1,54 mmol) y la reacción se
10 agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se diluyó con H₂O. La siguiente muestra se extrajo con EA. Se combinó la capa de EA y se lavó con solución saturada de NaCl. La capa de EA se secó mediante Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con [gradiente: 80-100 %] obteniéndose el compuesto del título 5-({1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]-1H-pirazol-5-il)amino)-3-metil-
15 2,3-dihidro-1 λ ⁶,2-benzotiazol-1,1-diona (120 mg, 0,297 mmol, 76,9 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 405 [M + H]⁺

[00293] **Paso E: Carbonato (4-nitrofenil) de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((3-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo.** A una solución de 5-({1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]-1H-pirazol-5-il)amino)-3-metil-2,3-dihidro-1 λ ⁶,2-
20 benzotiazol-1,1-diona (120 mg, 0,297 mmol) en THF (10 ml) y DCM (10 ml) se agregaron cloroformiato de 4-nitrofenilo (89,7 mg, 0,445 mmol), piridina (0,072 ml, 0,890 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 30 min. La reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EA en PE [gradiente: 70-90 %] obteniéndose el compuesto del título Carbonato de 4-nitrofenilo de (1R,3S)-3-{1-tert-butil-5-[(3-metil-
25 1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ ⁶,2-benzotiazol-5-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (100 mg, 0,176 mmol, 59,2 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 570,1 [M + H]⁺

[00294] **Paso F: Carbonato (4-nitrofenilo) de (1R,3S)-3-(5-((3-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo** Una solución de carbonato de 4-nitrofenilo de (1R,3S)-3-{1-tert-butil-5-[(3-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ ⁶,2-benzotiazol-5-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (100 mg, 0,176 mmol) en HCOOH (5 ml) se agitó a 80 °C
30 durante la noche. La reacción se concentró al vacío obteniéndose el compuesto del título Carbonato de 4-nitrofenilo de (1R,3S)-3-{5-[(3-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ ⁶,2-benzotiazol-5-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (80 mg, 0,156 mmol, 88,9 %) en forma de sólido blanco, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS: ESI m/z 514 [M + H]⁺.

[00295] **Paso G: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(5-((3-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo** A una solución de carbonato de 4-nitrofenilo de (1R,3S)-3-{5-[(3-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ ^6,2-benzotiazol-5-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (80 mg, 0,156 mmol) en THF (2 ml) se agregó propan-2-amina (0,133 ml, 1,558 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante 2 h. La reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (afección FA) obteniéndose el compuesto del título N-(propan-2-il)carbamato de (1R,3S)-3-{5-[(3-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ ^6,2-benzotiazol-5-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (2,4 mg, 3,55 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 434 [M + H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,92 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,06 – 4,94 (m, 1H), 4,67 – 4,54 (m, 1H), 3,65 – 3,53 (m, 1H), 3,13 – 2,98 (m, 1H), 2,48 – 2,40 (m, 1H), 2,06 – 1,97 (m, 1H), 1,95-1,82 (m, 1H), 1,79 – 1,53 (m, 3H), 1,39 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,03 (d, *J* = 8 Hz, 6H).

Ejemplo 11: N-(propan-2-il)carbamato de (1s,4s)-4-{3-[(1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-1 λ ^6,2-benzotiazin-6-il)amino]-1H-pirazol-5-il}ciclohexilo



[00296] **Paso A. 2-(5-bromo-2-(clorosulfonil)fenil)acetato de metilo** Una mezcla de reacción de 2-(3-bromofenil)acetato de metilo (10 g, 43,8 mmol) en HSO₃Cl (5,10 g, 43,8 mmol) se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo lentamente y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró obteniéndose 2-[5-bromo-2-(clorosulfonil)fenil]acetato de metilo en bruto (3 g, 9,2 mmol, 21 %) en forma de aceite amarillo. LCMS: m/z 327 [M+H]⁺.

[00297] **Paso B. 2-(5-bromo-2-(N-(4-metoxibencil)sulfamoil)fenil)acetato de metilo** A una mezcla agitada de 2-[5-bromo-2-(clorosulfonil)fenil]acetato de metilo (3 g, 9,2 mmol) en DCM (30 ml) se agregó (4-metoxifenil)metanamina (1,26 g, 9,2 mmol) y TEA (1,86 g, 18,4 mmol) lentamente a 0 °C. Después se agitó a ta durante la noche, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-35 %, EtOAc en PE) obteniéndose 2-(5-bromo-2-{[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}fenil)acetato de metilo (2 g, 4,65 mmol, 33,9 %) en forma de sólido marrón. LCMS: m/z 429 [M+H]⁺.

[00298] **Paso C. 4-bromo-2-(2-hidroxietil)-N-(4-metoxibencil)bencenosulfonamida**

A una mezcla agitada de 2-(5-bromo-2-[(4-metoxifenil)metil]sulfamoi}fenil)acetato de metilo (2,5 g, 5,84 mmol) en THF (30 ml) se agregó boranuro iónico de litio(1+) (5,84 ml, 11,6 mmol) lentamente a 0 °C. Después se agitó a ta durante la noche, la mezcla se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida al vacío obteniéndose 4-bromo-2-(2-hidroxietil)-N-[(4-metoxifenil)metil]benceno-1-sulfonamida (1,5 g, 3,75 mmol, 64,2 %) en forma de aceite incoloro. LCMS: m/z 401 [M+H]⁺.

[00299] **Paso D. 1,1-dióxido de 6-bromo-2-(4-metoxibencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazina**

A una mezcla agitada de 4-bromo-2-(2-hidroxietil)-N-[(4-metoxifenil)metil]benceno-1-sulfonamida (700 mg, 1,749 mmol) en THF (10 ml) se agregó trifenilfosfano (917 mg, 3,49 mmol) y (E)-N-[(propan-2-iloxi)carbonil]imino}(propan-2-iloxi)formamida (0,69 ml, 3,49 mmol) a ta. Después se agitó a ta durante la noche, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía obteniéndose 6-bromo-2-[(4-metoxifenil)metil]-3,4-dihidro-2H-1λ⁶,2-benzotiazina-1,1-diona (300 mg, 0,785 mmol, 44,9 %) en forma de sólido blanco. LCMS: m/z 383 [M+H]⁺.

[00300] **Paso E. 6-({1-tert-butil-3-[(1s,4s)-4-[(tert-butildifenilsilil)oxi]ciclohexilo]-1H-pirazol-5-il}amino)-2-[(4-metoxifenil)metil]-3,4-dihidro-2H-1λ⁶,2-benzotiazina-1,1-diona**

A una mezcla agitada de 6-bromo-2-[(4-metoxifenil)metil]-3,4-dihidro-2H-1λ⁶,2-benzotiazina-1,1-diona (600 mg, 1,570 mmol) en dioxano (10 ml) se agregó 1-tert-butil-3-[(1s,4s)-4-[(tert-butildifenilsilil)oxi]ciclohexilo]-1H-pirazol-5-amina (746 mg, 1,570 mmol), Cs₂CO₃ (1,28 g, 3,92 mmol), RuPhos (146 mg, 0,314 mmol) y 2-(2-aminofenil)bencen-1-ida; cloropaladioilio; {2-[2,6-bis(propan-2-iloxi)fenil]fenil}diciclohexilofosfano (122 mg, 0,157 mmol) a ta. Después se agitó a 100 °C durante la noche, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía obteniéndose 6-({1-tert-butil-3-[(1s,4s)-4-[(tert-butildifenilsilil)oxi]ciclohexilo]-1H-pirazol-5-il}amino)-2-[(4-metoxifenil)metil]-3,4-dihidro-2H-1λ⁶,2-benzotiazina-1,1-diona (600 mg, 0,772 mmol, 49,2 %) en forma de aceite incoloro. LCMS: m/z 777 [M+H]⁺.

[00301] **Paso F. 6-({1-tert-butil-3-[(1s,4s)-4-hidroxiciclohexilo]-1H-pirazol-5-il}amino)-2-[(4-metoxifenil)metil]-3,4-dihidro-2H-1λ⁶,2-benzotiazina-1,1-diona**

Una mezcla de 6-({1-tert-butil-3-[(1s,4s)-4-[(tert-butildifenilsilil)oxi]ciclohexilo]-1H-pirazol-5-il}amino)-2-[(4-metoxifenil)metil]-3,4-dihidro-2H-1λ⁶,2-benzotiazina-1,1-diona (450 mg, 0,579 mmol) en THF (10 ml) se agregó

hidrofluoruro de piridina (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante la noche. La mezcla se ajustó a pH a 8 mediante NaHCO₃ (acuoso) y se extrajo con. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluido con acetato de etilo en éter de petróleo obteniéndose el compuesto del título 6-({1-tert-butil-3-[(1s,4s)-4-hidrox ciclohexilo]-1H-pirazol-5-il}amino)-2-[(4-metoxifenil)metil]-3,4-dihidro-2H-1 λ ⁶,2-benzotiazina-1,1-diona (130 mg, 0,241 mmol, 41,6 %) en forma de aceite incoloro. LCMS: m/z 539 [M+H]⁺.

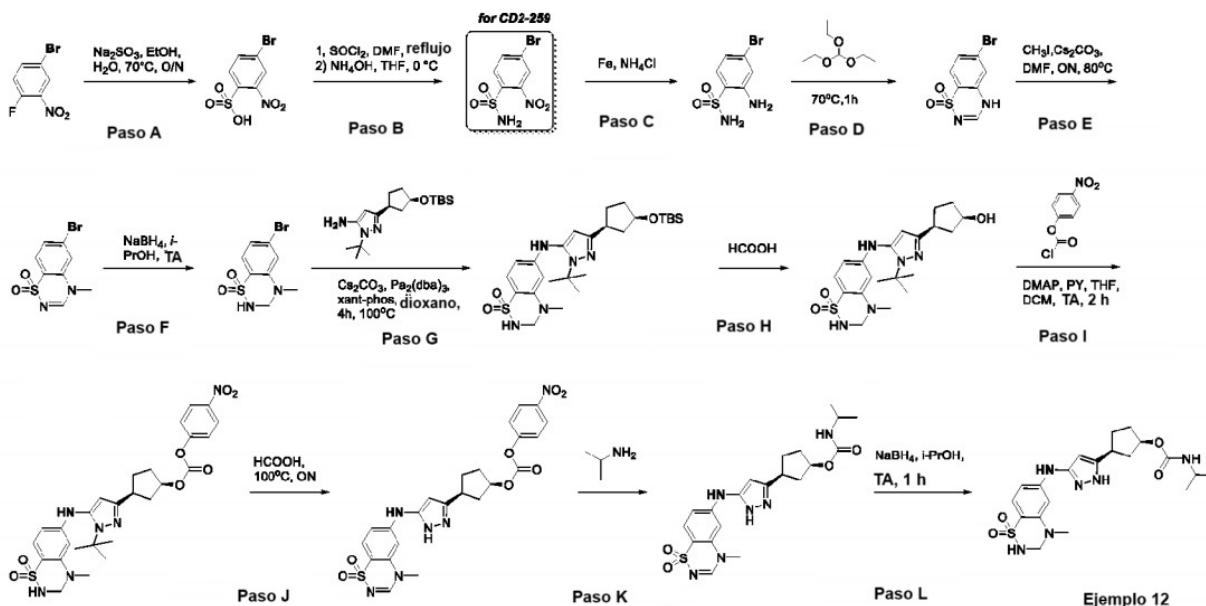
[00302] **Paso G. Carbonato de (1s,4s)-4-[1-tert-butil-5-({2-[(4-metoxifenil)metil]-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-1 λ ⁶,2-benzotiazin-6-il}amino)-1H-pirazol-3-il]ciclohexilo de 4-nitrofenilo** A una solución agitada de 6-({1-tert-butil-3-[(1s,4s)-4-hidrox ciclohexilo]-1H-pirazol-5-il}amino)-2-[(4-metoxifenil)metil]-3,4-dihidro-2H-1 λ ⁶,2-benzotiazina-1,1-diona (130 mg, 0,241 mmol) en DCM (2 ml)/THF (2 ml) se agregó cloroforniato de 4-nitrofenilo (145 mg, 0,724 mmol), Py (0,039 ml, 0,483 mmol) y DMAP (2,95 mg, 0,024 mmol) a ta. Después se agitó a ta durante 3 h, la mezcla se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-10 %, MeOH en DCM) obteniéndose carbamato de (1s,4s)-4-[1-tert-butil-5-({2-[(4-metoxifenil)metil]-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-1 λ ⁶,2-benzotiazin-6-il}amino)-1H-pirazol-3-il]ciclohexilo de 4-nitrofenilo (70 mg, 0,099 mmol, 41,2 %) en forma de sólido marrón. LCMS: m/z 704 [M+H]⁺.

[00303] **Paso H. Carbonato de (1s,4s)-4-{5-[(1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-1 λ ⁶,2-benzotiazin-6-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclohexilo de 4-ntirofenilo** Una mezcla de carbonato de (1s,4s)-4-[1-tert-butil-5-({2-[(4-metoxifenil)metil]-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-1 λ ⁶,2-benzotiazin-6-il}amino)-1H-pirazol-3-il]ciclohexilo de 4-nitrofenilo (70 mg, 0,099 mmol) en ácido fórmico (3 ml) se agitó a 100 °C durante la noche, luego se concentró a presión reducida obteniéndose carbonato de (1s,4s)-4-{5-[(1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-1 λ ⁶,2-benzotiazin-6-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclohexilo de 4-nitrofenilo (60 mg, 0,097 mmol, 97,2 %) en forma de aceite marrón. LCMS: m/z 528 [M+H]⁺.

[00304] **Paso I. N-(propan-2-il)carbamato de (1s,4s)-4-{3-[(1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-1 λ ⁶,2-benzotiazin-6-il)amino]-1H-pirazol-5-il}ciclohexilo** A una solución agitada de carbonato de 4-nitrofenilo de (1s,4s)-4-{5-[(1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-1 λ ⁶,2-benzotiazin-6-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclohexilo (60 mg, 0,114 mmol) en THF (3 ml) se agregó propan-2-amina (0,019 ml, 0,227 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa obteniéndose N-(propan-2-il)carbamato de (1s,4s)-4-{3-[(1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-1 λ ⁶,2-benzotiazin-6-il)amino]-1H-pirazol-5-il}ciclohexilo (46,4 mg, 0,104 mmol, 91,1 %) en forma de sólido marrón. LCMS: m/z 448 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 11,86 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,34 – 7,19 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 6,88

(d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,64 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 3,65 – 3,55 (m, 1H), 3,50 (dd, $J = 12,8, 6,4$ Hz, 2H), 2,83-2,77 (m, 2H), 2,73-2,65 (m, 1H), 1,82-1,75 (m, 4H), 1,75-1,62 (m, 4H), 1,05 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H).

Ejemplo 12: N-(propan-2-il)carbamato de (1R,3S)-3-{3-[(4-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-1 λ^6 ,2,4-benzotiadiazin-6-il)amino]-1H-pirazol-5-il}ciclopentilo



5

[00305] Paso A: Ácido 4-bromo-2-nitrobenceno-1-sulfónico A una solución de 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno (2,80 ml, 22,7 mmol) en EtOH (60 ml) se agregó una suspensión de Na_2SO_3 (2,72 ml, 56,8 mmol) en EtOH (100 ml) y H_2O (125 ml) gota a gota. La reacción se agitó a 70°C durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se acidificó con HCl (2N) a PH 2. La reacción se diluyó con EA y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con solución saturada de NaCl , y se concentró al vacío obteniéndose el compuesto del título ácido 4-bromo-2-nitrobenceno-1-sulfónico (12,4 g, 44,0 mmol, 100 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 282,07 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

10

[00306] Paso B: 4-bromo-2-nitrobenceno-1-sulfonamida A una solución de ácido 4-bromo-2-nitrobenceno-1-sulfónico (10 g, 35,5 mmol) en SOCl_2 (20 ml) se agregó DMF (0,5 ml). La reacción se agitó a 90°C durante 2 h. La mezcla de reacción enfriada se concentró al vacío. El residuo se azeotropizó con cloroformo. El residuo se disuelve en tetrahidrofurano. La siguiente solución se agregó gota a gota en NH_4OH (40 ml) a 0°C . La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h y luego se acidificó con HCl (2N) a PH 7. La siguiente mezcla se diluyó con EA y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se concentró al vacío obteniéndose el compuesto del título 4-bromo-2-nitrobenceno-1-sulfonamida (4,57 g, 16,3 mmol, 45,9 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 281,09 $[\text{M} + \text{H}]^+$

15

20

[00307] Paso C: 2-amino-4-bromobenceno-1-sulfonamida A una solución de 4-bromo-2-nitrobenceno-1-sulfonamida (4,57 g, 16,3 mmol) en EtOH (10 ml) y H_2O (10 ml) se agregaron NH_4Cl

(4,35 g, 81,3 mmol) y Fe (4,54 g, 81,3 mmol). La reacción se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción enfriada se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluido con metanol en dicloroformo (gradiente: 0-10 %) obteniéndose el compuesto del título 2-amino-4-bromobenceno-1-sulfonamida (3,02 g, 12,0 mmol, 74,0 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 251,0 [M + H]⁺

[00308] **Paso D: 6-bromo-4H-1 λ ^6,2,4-benzotiadiazina-1,1-diona** Una mezcla de reacción de 2-amino-4-bromobenceno-1-sulfonamida (400 mg, 1,593 mmol) en (dietoximetoxi)etano (10 ml) se agitó a 70 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y luego se filtró. La torta de filtración se lavó con MTBE y se secó al vacío obteniéndose el compuesto del título 6-bromo-4H-1 λ ^6,2,4-benzotiadiazina-1,1-diona (350 mg, 1,34 mmol, 84,2 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 261,10 [M + H]⁺

[00309] **Paso E: 6-bromo-4-metil-4H-1 λ ^6,2,4-benzotiadiazina-1,1-diona** A una solución de 6-bromo-4H-1 λ ^6,2,4-benzotiadiazina-1,1-diona (1,2 g, 4,60 mmol) en DMF (5 ml) se agregaron CH₃I (0,98 g, 6,89 mmol) y Cs₂CO₃ (2,99 g, 9,19 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante la noche. La reacción se diluyó con EA y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluido con acetato de etilo en éter de petróleo (gradiente: 0-80 %) obteniéndose el compuesto del título 6-bromo-4-metil-4H-1 λ ^6,2,4-benzotiadiazina-1,1-diona (370 mg, 1,35 mmol, 29,3 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 275,13 [M + H]⁺

[00310] **Paso F: 6-bromo-4-metil-3,4-dihidro-2H-1 λ ^6,2,4-benzotiadiazina-1,1-diona** A una solución de 6-bromo-4-metil-4H-1 λ ^6,2,4-benzotiadiazina-1,1-diona (370 mg, 1,35 mmol) en alcohol isoproílico (20 ml) se agregó NaBH₄ (182 mg, 5,38 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con EA y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluido con acetato de etilo en éter de petróleo (gradiente: 0-50 %) obteniéndose el compuesto del título 6-bromo-4-metil-3,4-dihidro-2H-1 λ ^6,2,4-benzotiadiazina-1,1-diona (340 mg, 1,27 mmol, 91,2 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 277,14 [M + H]⁺

[00311] **Paso G: 6-({1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-[(tert-butildimetilsilil)oxi]ciclopentil]-1H-pirazol-5-il}amino)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1 λ ^6,2,4-benzotiadiazina-1,1-diona** A una solución de 6-bromo-4-metil-3,4-dihidro-2H-1 λ ^6,2,4-benzotiadiazina-1,1-diona (340 mg, 1,23 mmol) en dioxano (10 ml) se agregaron 1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-[(tert-butildimetilsilil)oxi]ciclopentil]-1H-pirazol-5-amina (414 mg, 1,23 mmol), Cs₂CO₃ (1,20 g, 3,68 mmol), Pd₂(dba)₃ (112 mg, 0,123 mmol) y Xant-PHOS (142 mg, 0,245 mmol). La reacción se agitó a 100 °C en N₂ durante 3 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EA y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se concentró

al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluido con metanol en DCM (gradiente: 0-10 %) obteniéndose el compuesto del título 6-({1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-[(tert-butildimetilsilil)oxi]ciclopentil]-1H-pirazol-5-il}amino)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1 λ ⁶,2,4-benzotiadiazina-1,1-diona (320 mg, 0,599 mmol, 48,9 %) en forma de aceite amarillo.

5 LCMS: ESI m/z 533,82 [M + H]⁺

[00312] **Paso H: 6-({1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]-1H-pirazol-5-il}amino)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1 λ ⁶,2,4-benzotiadiazina-1,1-diona** Una solución de 6-({1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-[(tert-butildimetilsilil)oxi]ciclopentil]-1H-pirazol-5-il}amino)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1 λ ⁶,2,4-benzotiadiazina-1,1-diona (320 mg, 0,599 mmol) en ácido fórmico (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego se concentró al vacío. El residuo se disolvió con metanol y se ajustó a un valor de pH de 12-13 con LiOH (2M en H₂O). La reacción se diluyó con EA y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluido con metanol en dicloroformo (gradiente: 0-10 %) obteniéndose el compuesto del título 6-({1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]-1H-pirazol-5-il}amino)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1 λ ⁶,2,4-benzotiadiazina-1,1-diona (90 mg, 0,215 mmol, 35,8 %) en forma de aceite amarillo. LCMS: ESI m/z 419,55 [M + H]⁺

[00313] **Paso I: Carbonato de 4-nitrofenilo de (1R,3S)-3-{1-tert-butil-5-[(4-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-1 λ ⁶,2,4-benzotiadiazin-6-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo** A una solución de 6-({1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]-1H-pirazol-5-il}amino)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1 λ ⁶,2,4-benzotiadiazina-1,1-diona (90 mg, 0,215 mmol) en THF (5 ml) y DCM (5 ml) se agregaron cloroformiato de 4-nitrofenilo (64,7 mg, 0,322 mmol), DMAP (2,62 mg, 0,021 mmol) y Py (33,9 mg, 0,429 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se diluyó con EA y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con solución saturada de NaCl y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna en gel de sílice eluido con acetato de etilo en éter de petróleo (gradiente: 0-50 %) obteniéndose el compuesto del título Carbonato de 4-nitrofenilo de (1R,3S)-3-{1-tert-butil-5-[(4-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-1 λ ⁶,2,4-benzotiadiazin-6-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (40 mg, 0,068 mmol, 31,9 %) en forma de sólido marrón. LCMS: ESI m/z 584,65 [M + H]⁺

[00314] **Paso J: Carbonato de 4-nitrofenilo de (1R,3S)-3-{5-[(4-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-1 λ ⁶,2,4-benzotiadiazin-6-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo** A una solución de carbonato de 4-nitrofenilo de (1R,3S)-3-{1-tert-butil-5-[(4-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-1 λ ⁶,2,4-benzotiadiazin-6-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (40 mg, 0,068 mmol) en ácido fórmico (5 ml). La reacción se agitó a 100 °C durante la noche. La reacción se concentró al vacío obteniéndose el compuesto del título Carbonato de 4-nitrofenilo de (1R,3S)-3-{5-[(4-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-

1 λ ⁶,2,4-benzotiadiazin-6-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (30 mg, 0,057 mmol, 82,9 %) en forma de sólido marrón. LCMS: ESI m/z 528,55 [M + H]⁺

[00315] **Paso K: N-(propan-2-il)carbamato de (1R,3S)-3-{5-[(4-metil-1,1-dioxo-4H-1 λ ⁶,2,4-benzotiadiazin-6-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo** A una solución de carbonato de 4-

5 nitrofenilo de (1R,3S)-3-{5-[(4-metil-1,1-dioxo-4H-1 λ ⁶,2,4-benzotiadiazin-6-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (40 mg, 0,076 mmol) en propan-2-amina (5 ml, 58,4 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró al vacío obteniéndose el compuesto del título N-(propan-2-il)carbamato de (1R,3S)-3-{5-[(4-metil-1,1-dioxo-4H-1 λ ⁶,2,4-benzotiadiazin-6-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (30 mg, 0,067 mmol, 88,4 %) en forma de aceite amarillo.

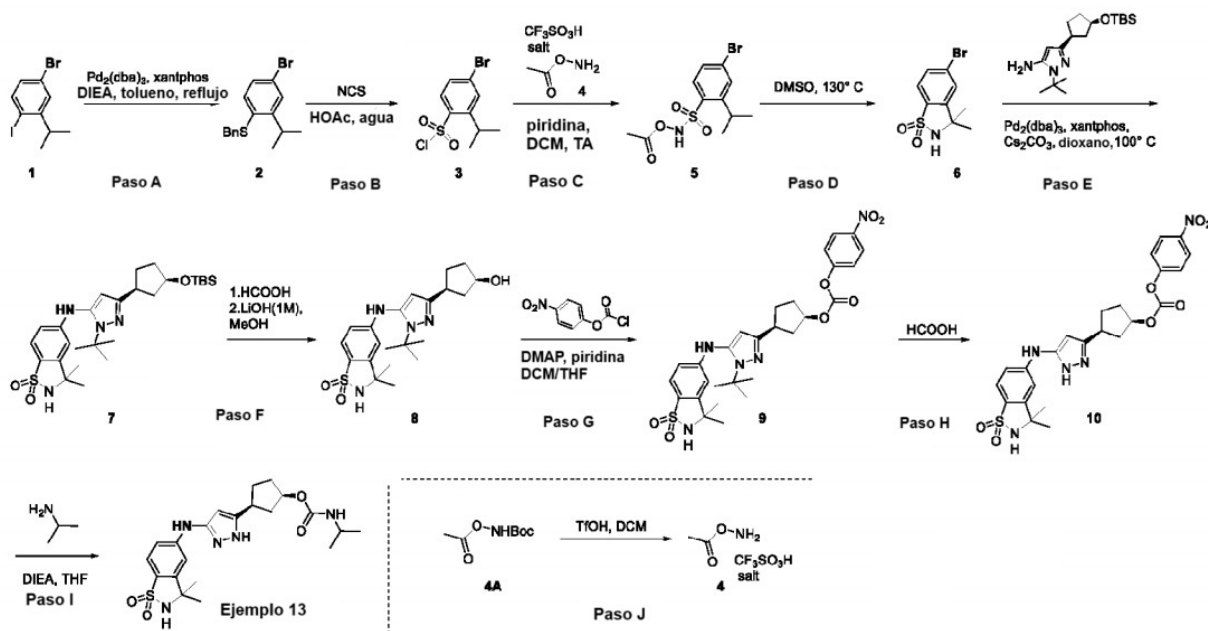
10 LCMS: ESI m/z 446,53 [M + H]⁺

[00316] **Paso L: N-(propan-2-il)carbamato de (1R,3S)-3-{3-[(4-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-1 λ ⁶,2,4-benzotiadiazin-6-il)amino]-1H-pirazol-5-il}ciclopentilo** A una solución de N-(propan-2-

15 il)carbamato de (1R,3S)-3-{5-[(4-metil-1,1-dioxo-4H-1 λ ⁶,2,4-benzotiadiazin-6-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (20 mg, 0,045 mmol) en alcohol isopropílico (5 ml) se agregó NaBH₄ (6,06 mg, 0,179 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, acetonitrilo al 0~50 % en H₂O) obteniéndose El compuesto del título N-(propan-2-il)carbamato de (1R,3S)-3-{3-[(4-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-1 λ ⁶,2,4-benzotiadiazin-6-il)amino]-1H-pirazol-5-il}ciclopentilo (2,8 mg, 0,006 mmol, 14,0 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 448,55 [M + H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO)

20 δ 11,88 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,76 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,95 (s, 2H), 6,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,60 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,63-3,53 (m, 1H), 3,11-3,01 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,08-1,88 (m, 2H), 1,85-1,66 (m, 2H), 1,65 – 1,55 (m, 1H), 1,04 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 13: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((3,3-dimetil-1,1-dioxido-2,3-dihidrobencod]isotiazol-5-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo



[00317] **Paso A: 1-(benzilsulfanil)-4-bromo-2-(propan-2-il)benceno** A una solución de 4-bromo-1-yodo-2-(propan-2-il)benceno (4 g, 12,3 mmol) en tolueno (100 ml) se agregó Xant-PHOS (0,71 g, 1,23 mmol), DIEA Etildiisopropilamina (4,06 ml, 24,6 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,13 g, 1,23 mmol) y fenilmetanotiol (1,53 g, 1,44 ml, 12,3 mmol). La mezcla se agitó a 100°C en N_2 durante 12 horas. La mezcla de reacción enfriada se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (columna de 20 g) usando 0 – 5 % EtOAc/hexano obteniéndose 1-(benzilsulfanil)-4-bromo-2-(propan-2-il)benceno (2,66 g, 8,27 mmol, 67,3 %) en forma de aceite marrón.

[00318] **Paso B: Cloruro de 4-bromo-2-(propan-2-il)benceno-1-sulfonilo** A una solución de 1-(benzilsulfanil)-4-bromo-2-(propan-2-il)benceno (2,67 g, 8,31 mmol) en HOAc (15 ml) y agua (7,5 ml) se agregó NCS (3,33 g, 24,9 mmol). La mezcla se agitó a 20°C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua 50 ml, se extrajo con EA (50 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (columna de 15 g) mediante el uso de 0 – 5 % EtOAc/hexano obteniéndose cloruro de 4-bromo-2-(propan-2-il)benceno-1-sulfonilo (2,4 g, 8,06 mmol, 97,0 %) en forma de sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 7,90 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,52 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,05-3,98 (m, 1H), 1,35 (d, $J = 8,0$ Hz, 6H).

[00319] **Paso C: Acetato de 4-bromo-2-(propan-2-il)bencenosulfonamido** A una solución de cloruro de 4-bromo-2-(propan-2-il)benceno-1-sulfonilo (2,4 g, 8,06 mmol) en DCM (30 ml) se agregó piridina (1,95 ml, 24,1 mmol) y acetato de amino (0,61 g, 8,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (50 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 10 g) mediante el uso de 0–30 % de

EtOAc/hexano obteniéndose acetato de 4-bromo-2-(propan-2-il)bencenosulfonamido (900 mg, 2,67 mmol, 33,2 %) en forma de aceite marrón. LCMS: ESI m/z 338,0 [M + H]⁺.

[00320] **Paso D: Acetato 5-bromo-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1 λ ⁶,2-benzotiazol-1,1-diona** Una solución de 4-bromo-2-(propan-2-il)bencenosulfonamido (500 mg, 1,48 mmol) en DMSO (5 ml) se agitó a 130 °C en N₂ durante 3 horas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EA (50 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 5 g) mediante el uso de 0–50 % de EtOAc/hexano obteniéndose 5-bromo-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1 λ ⁶,2-benzotiazol-1,1-diona (270 mg, 0,978 mmol, 65,7 %) en forma de aceite transparente. LCMS: ESI m/z 277,9 [M + H]⁺.

[00321] **Paso E: ({1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-[(tert-butildimetilsilil)oxi]ciclopentil]-1H-pirazol-5-il}amino)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1 λ ⁶,2-benzotiazol-1,1-diona** A una solución de 5-bromo-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1 λ ⁶,2-benzotiazol-1,1-diona (270 mg, 0,978 mmol) y 1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-[(tert-butildimetilsilil)oxi]ciclopentil]-1H-pirazol-5-amina (330 mg, 0,978 mmol) en dioxano (5 ml) se agregó Cs₂CO₃ (637 mg, 1,95 mmol), Xant-PHOS (56,5 mg, 0,098 mmol) y Pd₂(dba)₃ (89,5 mg, 0,098 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C en N₂ durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 5 g) mediante el uso de 0–50 % EtOAc/hexano obteniéndose 5-({1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-[(tert-butildimetilsilil)oxi]ciclopentil]-1H-pirazol-5-il}amino)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1 λ ⁶,2-benzotiazol-1,1-diona (500 mg, 0,938 mmol, 95,9 %) en forma de aceite marrón. LCMS: ESI m/z 533,4 [M + H]⁺.

[00322] **Paso F: 5-({1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]-1H-pirazol-5-il}amino)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1 λ ⁶,2-benzotiazol-1,1-diona** Una solución de 5-({1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-[(tert-butildimetilsilil)oxi]ciclopentil]-1H-pirazol-5-il}amino)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1 λ ⁶,2-benzotiazol-1,1-diona (500 mg, 0,938 mmol) en ácido fórmico (7 ml) se agitó a 20 °C durante 30 min. La mezcla se concentró al vacío obteniéndose 5-({1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]-1H-pirazol-5-il}amino)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1 λ ⁶,2-benzotiazol-1,1-diona (370 mg, 0,884 mmol, 94,2 %) en forma de aceite amarillo, que se usó para el siguiente paso sin purificación. LCMS: ESI m/z 419,2 [M + H]⁺.

[00323] **Paso G: Carbonato de 4-nitrofenilo de (1R,3S)-3-{1-tert-butil-5-[(3,3-dimetil-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ ⁶,2-benzotiazol-5-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo** A una solución de 5-({1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]-1H-pirazol-5-il}amino)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1 λ ⁶,2-benzotiazol-1,1-diona (370 mg, 0,884 mmol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (267 mg, 1,32 mmol) en THF (5 ml) y DCM (5 ml) se agregó piridina (0,143 ml, 1,76 mmol) y DMAP (21,6 mg, 0,177 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 hora. La mezcla se concentró y el residuo se purificó

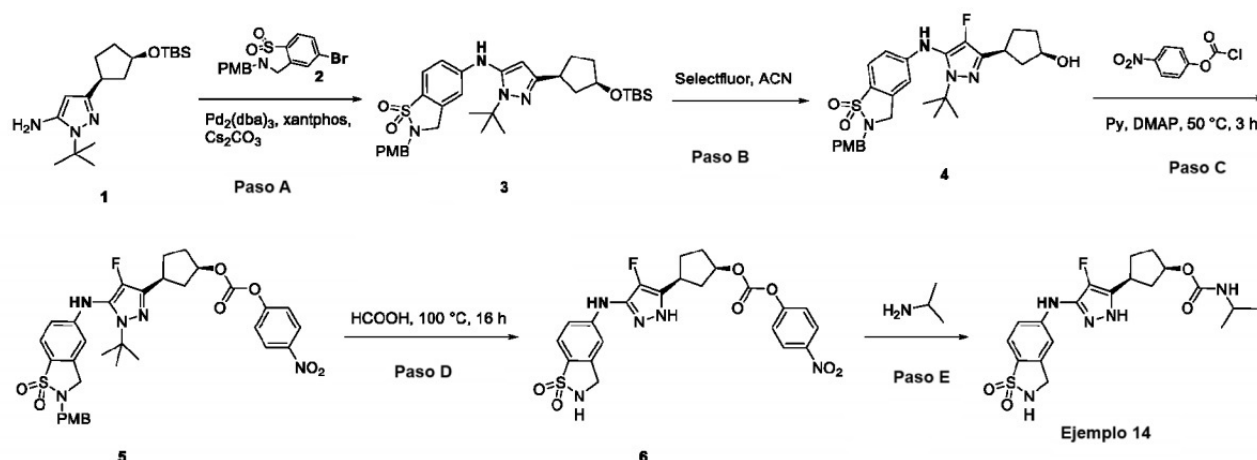
mediante cromatografía de gel de sílice (columna de 2 g) mediante el uso de 0 - 50 % EtOAc/hexano obteniéndose Carbonato de 4-nitrofenilo de (1R,3S)-3-{1-tert-butil-5-[(3,3-dimetil-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ ⁶,2-benzotiazol-5-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (380 mg, 0,651 mmol, 73,6 %) en forma de sólido marrón. LCMS: ESI m/z 584,2 [M + H]⁺.

- 5 [00324] **Paso H: Carbonato de 4-nitrofenilo de (1R,3S)-3-{5-[(3,3-dimetil-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ ⁶,2-benzotiazol-5-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo** Una solución de carbonato de 4-nitrofenilo de (1R,3S)-3-{1-tert-butil-5-[(3,3-dimetil-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ ⁶,2-benzotiazol-5-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (380 mg, 0,651 mmol) en ácido fórmico (10 ml) se agitó a 100 °C durante 10 horas. La mezcla enfriada se concentró al vacío obteniéndose carbonato de 4-nitrofenilo de (1R,3S)-3-{5-[(3,3-dimetil-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ ⁶,2-benzotiazol-5-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (340 mg, 0,644 mmol, 98,9 %) en forma de sólido marrón, que se usó para el siguiente paso sin purificación. LCMS: ESI m/z 528,2 [M + H]⁺.

- [00325] **Paso I: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((3,3-dimetil-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol-5-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo** A una solución de carbonato de 4-nitrofenilo de (1R,3S)-3-{5-[(3,3-dimetil-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ ⁶,2-benzotiazol-5-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (150 mg, 0,284 mmol) en THF (10 ml) se agregó DIEA (0,141 ml, 0,853 mmol) y propan-2-amina (25,2 mg, 0,037 ml, 0,426 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 30 min y luego se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (EA) obteniéndose isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((3,3-dimetil-1,1-dióxido-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol-5-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo (46,1 mg, 0,103 mmol, 36,2 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 448,2 [M + H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 11,98 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,53 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 3,58 (dd, J = 13,2, 6,4 Hz, 1H), 3,13 – 2,99 (m, 1H), 2,49-2,44 (m, 1H), 2,02 (dd, J = 15,6, 7,6 Hz, 1H), 1,96 – 1,83 (m, 1H), 1,78-1,70 (m, 2H), 1,68-1,59 (m, 1H), 1,47 (s, 6H), 1,03 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

- 25 [00326] **Paso J: Acetato de amino** A una solución de acetato de [(tert-butoxi)carbonil]amino (1,1 g, 6,27 mmol) en DCM (4 ml) se agregó ácido trifluorometanosulfónico (0,558 ml, 6,28 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío obteniéndose acetato de amino (500 mg, 5,99 mmol, 95,4 %) en forma de sólido marrón, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación.

- 30 **Ejemplo 14. Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((1,1-dioxido-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol-5-il)amino)-4-fluoro-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo**



[00327] **Paso A: 1,1-dióxido de 5-((1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-((tert-butildimetilsilil)oxi)ciclopentil)-1H-pirazol-5-il)amino)-2-(4-metoxibencil)-2,3-**

dihidrobenczo[d]isotiazol A una solución de 1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-[(tert-butildimetilsilil)oxi]ciclopentil]-1H-pirazol-5-amino (300 mg, 0,889 mmol) en dioxano (2 ml) se agregaron 5-bromo-2-[(4-metoxifenil)metil]-2,3-dihidro-1 λ ^6,2-benzotiazol-1,1-diona (392 mg, 1,06 mmol), [5-(difenilfosfanil)-9,9-dimetil-9H-xanten-4-il]difenilfosfano (103 mg, 0,178 mmol), Cs_2CO_3 (290 mg, 0,889 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (81,3 mg, 0,089 mmol) y la reacción se agitó a 90 °C en N_2 durante 18 h. La reacción se diluyó con EA y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con más salmuera y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo (3/1) La capa orgánica se recolectó, concentró al vacío y se secó obteniéndose el compuesto del título 5-([1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-[(tert-butildimetilsilil)oxi]ciclopentil]-1H-pirazol-5-il]amino)-2-[(4-metoxifenil)metil]-2,3-dihidro-1 λ ^6,2-benzotiazol-1,1-diona (500 mg, 0,8 mmol, 90 %) en forma de aceite amarillo. LC-MS (ESI): m/z 625,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00328] **Paso B: 1,1-dióxido de 5-((1-(tert-butil)-4-fluoro-3-((1S,3R)-3-hidroxiciclopentil)-1H-pirazol-5-il)amino)-2-(4-metoxibencil)-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol** A una solución de 5-([1-tert-butil-3-[(1S,3R)-3-[(tert-butildimetilsilil)oxi]ciclopentil]-1H-pirazol-5-il]amino)-2-[(4-metoxifenil)metil]-2,3-dihidro-1 λ ^6,2-benzotiazol-1,1-diona (300 mg, 0,48 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se agregó selectfluor (170 mg, 0,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 hora. Una vez completado, el disolvente se eliminó al vacío obteniéndose un residuo, que se purificó mediante columna flash (PE/EA=5:1) obteniéndose el título 5-([1-tert-butil-4-fluoro-3-[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]-1H-pirazol-5-il]amino)-2-[(4-metoxifenil)metil]-2,3-dihidro-1 λ ^6,2-benzotiazol-1,1-diona (40 mg, 0,076 mmol, 15,8 %) en forma de sólido amarillo. LC-MS (ESI): m/z 529,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

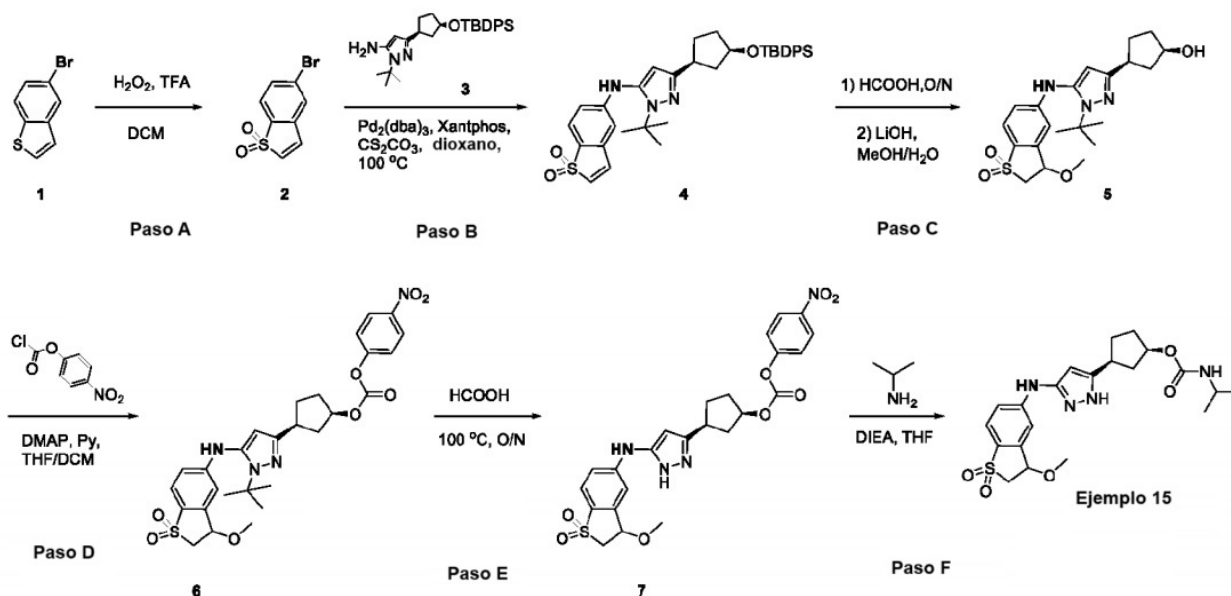
[00329] **Paso C: Carbonato (4-nitrofenil) de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-4-fluoro-5-((2-(4-metoxibencil)-1,1-dióxido-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo**

A una solución de 5-({1-tert-butil-4-fluoro-3-[(1S,3R)-3-hidrox ciclopentil]-1H-pirazol-5-il}amino)-2-[(4-metoxifenil)metil]-2,3-dihidro-1 λ 6,2-benzotiazol-1,1-diona (40 mg, 0,076 mmol) en piridina (5 ml) se agregó cloroformiato de 4-nitrofenilo (23 mg, 0,113 mmol), la reacción se agitó a 50 °C durante 3 horas. La reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EA en PE [gradiente: 0-100 %] obteniéndose el compuesto del título Carbonato de 4-nitrofenilo de (1R,3S)-3-[1-tert-butil-4-fluoro-5-({2-[(4-metoxifenil)metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ 6,2-benzotiazol-5-il}amino)-1H-pirazol-3-il]ciclopentilo (40 mg, 0,06 mmol, 80,0 %) en forma de sólido blanco. LC-MS (ESI): m/z 694,2 [M+H]⁺.

[00330] **Paso D: Carbonato (4-nitrofenilo) de (1R,3S)-3-(5-((1,1-dioxido-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol-5-il)amino)-4-fluoro-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo.** Una solución de carbonato de 4-nitrofenilo de (1R,3S)-3-[1-tert-butil-4-fluoro-5-({2-[(4-metoxifenil)metil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ 6,2-benzotiazol-5-il}amino)-1H-pirazol-3-il]ciclopentilo (40 mg, 0,06 mmol) en HCOOH (10 ml) se agitó a 100 °C durante la noche. La reacción se concentró al vacío obteniéndose el compuesto del título carbonato de 4-nitrofenilo de (1R,3S)-3-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ 6,2-benzotiazol-5-il)amino]-4-fluoro-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (30 mg, 0,06 mmol, en bruto) en forma de sólido blanco. LC-MS (ESI): m/z 518 [M+H]⁺.

[00331] **Paso E: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((1,1-dioxido-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol-5-il)amino)-4-fluoro-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo** A una solución de carbonato de 4-nitrofenilo de (1R,3S)-3-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ 6,2-benzotiazol-5-il)amino]-4-fluoro-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (30 mg, 0,06 mmol) en THF (2 ml) se agregó propan-2-amina (300 mg, 5,08 mmol) y la reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (afección FA) obteniéndose el compuesto del título N-(propan-2-il)carbamato de (1R,3S)-3-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ 6,2-benzotiazol-5-il)amino]-4-fluoro-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (1,2 mg, 4,0 %) en forma de sólido blanco. LC-MS (ESI): m/z 438,2 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (s, 2H), 5,10 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,79 – 3,62 (m, 1H), 3,25-3,15 (m, 1H), 2,61-2,52 (m, 1H), 2,23 – 1,80 (m, 5H), 1,31 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 1,11 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 15: (1R,3S)-3-{5-[(3-metoxi-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ 6-benzotiofen-5-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo (prop-2-ilamino)metanoato



[00332] **Paso A: 5-bromo-1λ6-benzotiofeno-1,1-diona** A una solución agitada de 5-bromobenzotiofeno (2 g, 9,39 mmol) en DCM (16 ml) se agregó H_2O_2 (4 ml, 39,2 mmol, 30 % en H_2O) y TFA (4 ml, 53,8 mmol) a ta. Después de agitarse a ta durante 5 h, la mezcla se vertió en $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso y se extrajo con DCM (30 ml $\times$ 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-40 %, EA en PE) obteniéndose 5-bromo-1λ6-benzotiofeno-1,1-diona (1,7 g, 6,94 mmol, 73,9 %) en forma de sólido blanco.

[00333] **Paso B: 5-[[2-(2-metilprop-2-il)-5-[(1S,3R)-3-[[2-(2-metilprop-2-il)difenilsilil]oxi]ciclopentil]pirazol-3-il]amino]-1λ6-benzotiofeno-1,1-diona** A una solución de 5-[(1S,3R)-3-[[dimetil(2-metilprop-2-il)silil]oxi]ciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-amino (300 mg, 0,889 mmol) se agregó 5-bromo-1λ6-benzotiofeno-1,1-diona (191 mg, 0,779 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (59,4 mg, 0,065 mmol), Xantphos (75,1 mg, 0,130 mmol) y Cs_2CO_3 (529 mg, 1,62 mmol). La reacción se purgó con N_2 y se agitó a 100°C en N_2 durante 1,5 h. La reacción se diluyó con EA y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con más salmuera y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo (2/1). La capa orgánica se recogió, se concentró al vacío y se secó obteniéndose el compuesto del título 5-[[2-(2-metilprop-2-il)-5-[(1S,3R)-3-[[2-(2-metilprop-2-il)difenilsilil]oxi]ciclopentil]pirazol-3-il]amino]-1λ6-benzotiofeno-1,1-diona (350 mg, 0,559 mmol, 86,2 %) en forma de aceite amarillo. LCMS: ESI m/z 626 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[00334] **Paso C: 5-([5-[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il]amino)-3-metoxi-2,3-dihidro-1λ6-benzotiofeno-1,1-diona** Una mezcla de 5-[[2-(2-metilprop-2-il)-5-[(1S,3R)-3-[[2-(2-metilprop-2-il)difenilsilil]oxi]ciclopentil]pirazol-3-il]amino]-1λ6-benzotiofeno-1,1-diona (350 mg,

0,559 mmol) en HCOOH (4 ml) se agitó a TA durante la noche y luego se concentró a presión reducida. El residuo se trató con una mezcla de LiOH-H₂O (0,062 ml, 2,24 mmol) en MeOH (2 ml)/H₂O (2 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h y luego se concentró a presión reducida. La siguiente mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-80 %, EA en PE) obteniéndose 5-({5-[(1S,3R)-3-hidrox ciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-3-metoxi-2,3-dihidro-1λ⁶-benzotiofeno-1,1-diona (220 mg, 0,524 mmol, 93,8 %) en forma de sólido blanco. LCMS: m/z 420 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,24 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,07 (dd, J = 6,8, 3,6 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,19-4,13 (m, 1H), 3,87 (dd, J = 13,6, 6,8 Hz, 1H), 3,47 (dd, J = 13,6, 3,6 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,99 – 2,89 (m, 1H), 2,25-2,18 (m, 1H), 1,90 – 1,83 (m, 1H), 1,77 – 1,68 (m, 2H), 1,65 – 1,50 (m, 1H), 1,50 (s, 9H),.

[00335] **Paso D: [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(3-metoxi-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶-benzotiofen-5-il)amino]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclopentilo** A una solución de 5-({5-[(1S,3R)-3-hidrox ciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-3-metoxi-2,3-dihidro-1λ⁶-benzotiofeno-1,1-diona (220 mg, 0,524 mmol) en THF (3 ml) y DCM (3 ml) se agregaron clorometanoato de 4-nitrofenilo (317 mg, 1,58 mmol), DMAP (6,41 mg, 0,052 mmol) y Py (0,127 ml, 1,57 mmol), la reacción se agitó durante 2 h. La reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EA en PE [gradiente: 0-50 %]. obteniéndose el compuesto del título [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(3-metoxi-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶-benzotiofen-5-il)amino]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclopentilo (210 mg, 0,359 mmol, 68,5 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI 585 [M + H]⁺

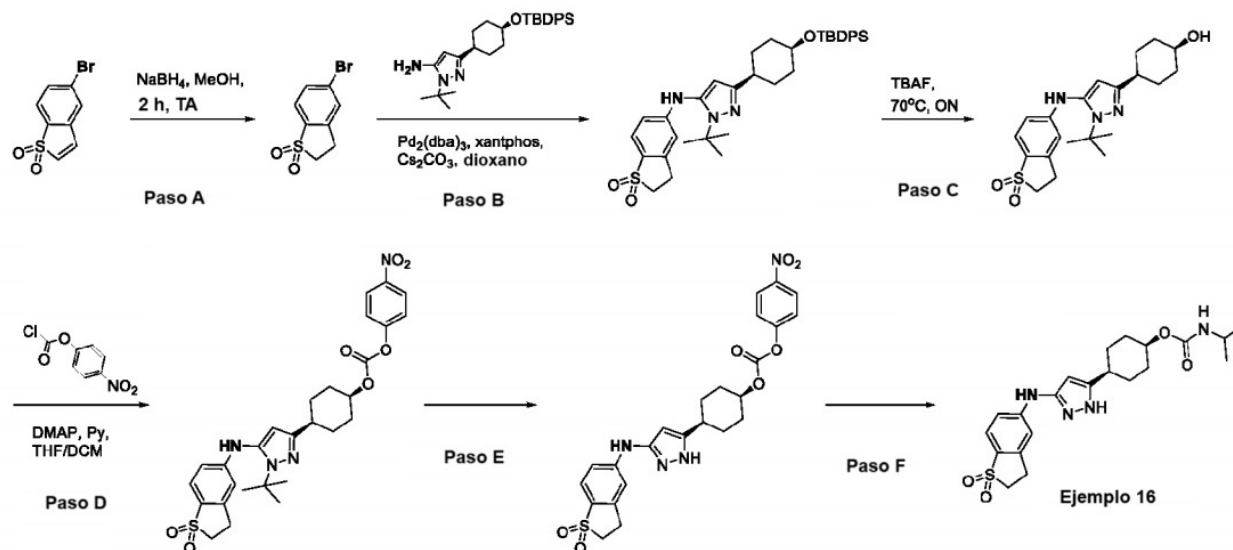
[00336] **Paso E: [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(3-metoxi-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶-benzotiofen-5-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo** Una solución de [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(3-metoxi-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶-benzotiofen-5-il)amino]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclopentilo (100 mg, 0,171 mmol) en HCOOH (2 ml) se agitó a 100 °C durante la noche. La reacción se concentró al vacío obteniéndose el compuesto del título [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(3-metoxi-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶-benzotiofen-5-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (88 mg, 0,166 mmol, 97,4 %) en forma de aceite amarillo, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS: ESI m/z 529 [M + H]⁺

Paso F: (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(3-metoxi-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶-benzotiofen-5-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo

[00337] A una solución de [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(3-metoxi-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶-benzotiofen-5-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (88 mg, 0,166 mmol) en THF (2 ml) se

agregó isopropilamina (0,043 ml, 0,499 mmol) y DIPEA (64,6 mg, 0,499 mmol) a ta. Después de agitar a ta durante 30 min, la mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, MeCN al 20~95 % en H₂O con HCOOH al 0,1 %) a (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(3-metoxi-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶-benzotiofen-5-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo (37,6 mg, 0,084 mmol, 50,4 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 449,2 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 11,96 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,10 (dd, J = 6,8, 3,6 Hz, 1H), 5,00 (s, 1H), 3,88 (dd, J = 13,6, 6,8 Hz, 1H), 3,63-3,55 (m, 1H), 3,48 (dd, J = 13,6, 3,6 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,10 – 3,00 (m, 1H), 2,48 – 2,42 (m, 1H), 2,02 (dd, J = 15,2, 7,6 Hz, 1H), 1,96 – 1,85 (m, 1H), 1,76-1,53 (m, 3H), 1,03 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 16: (1s,4s)-4-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶-benzotiofen-5-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclohexilo (prop-2-ilamino)metanoato



Paso A: 5-bromo-2,3-dihidro-1λ⁶-benzotiofeno-1,1-diona A una solución de 5-bromo-1λ⁶-benzotiofeno-1,1-diona (1,1 g, 4,49 mmol) en MeOH (50 ml) se agregó NaBH₄ (0,30 g, 8,98 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se diluyó con EA y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluido con acetato de etilo en éter de petróleo (gradiente: 0-30 %) obteniéndose el compuesto del título 5-bromo-2,3-dihidro-1λ⁶-benzotiofeno-1,1-diona (1,1 g, 4,45 mmol, 99,2 %) en forma de sólido blanco. LCMS: m/z 247,11 [M+H]⁺.

Paso B: 5-{5-[(1s,4s)-4-[(2-metilprop-2-il)difenilsilil]oxi]ciclohexilo}-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il]amino)-2,3-dihidro-1λ⁶-benzotiofeno-1,1-diona A una solución de 5-bromo-2,3-dihidro-1λ⁶-benzotiofeno-1,1-diona (200 mg, 0,809 mmol) en dioxano (10 ml) se agregaron 5-

[(1s,4s)-4-[[[(2-metilprop-2-il)difenilsilil]oxi]ciclohexilo]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-amina (385 mg, 0,809 mmol), Cs₂CO₃ (791 mg, 2,43 mmol), Pd₂(dba)₃ (74,1 mg, 0,081 mmol) y Xant-PHOS (93,7 mg, 0,162 mmol). La reacción se agitó a 100 °C en N₂ durante 3 h. La reacción enfriada se diluyó con EA y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluido con acetato de etilo en éter de petróleo (gradiente: 0-30 %) obteniéndose el compuesto del título 5-({5-[(1s,4s)-4-[[[(2-metilprop-2-il)difenilsilil]oxi]ciclohexilo]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il]amino)-2,3-dihidro-1λ6-benzotiofeno-1,1-diona (240 mg, 0,374 mmol, 46,2 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: m/z 641,95 [M+H]⁺.

[00340] Paso C: 5-({5-[(1s,4s)-4-hidroxiciclohexilo]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il]amino)-2,3-dihidro-1λ6-benzotiofeno-1,1-diona Una solución de 5-({5-[(1s,4s)-4-[[[(2-metilprop-2-il)difenilsilil]oxi]ciclohexilo]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il]amino)-2,3-dihidro-1λ6-benzotiofeno-1,1-diona (240 mg, 0,374 mmol) en TBAF (5 ml, 1M en THF) se agitó 70 °C durante la noche. La reacción enfriada se diluyó con EA y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice con metanol en dicloroformo (gradiente: 0-10 %) obteniéndose el compuesto del título 5-({5-[(1s,4s)-4-hidroxiciclohexil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il]amino)-2,3-dihidro-1λ6-benzotiofeno-1,1-diona (150 mg, 0,372 mmol, 99,4 %) en forma de aceite amarillo. LCMS: m/z 403,0 [M+H]⁺.

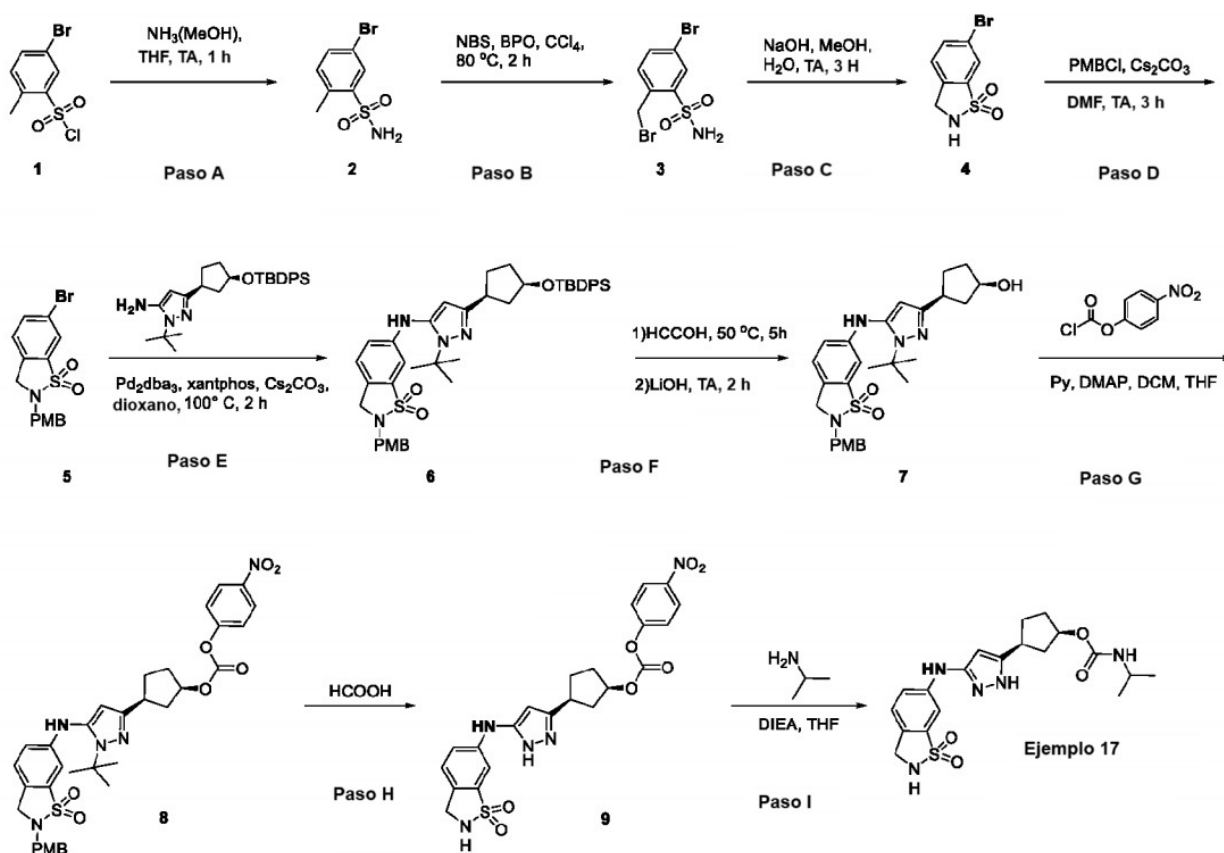
[00341] Paso D: (1s,4s)-4-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ6-benzotiofen-5-il)amino]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclohexilo [(4-nitrofenil)oxi]metanoato A una solución de 5-({5-[(1s,4s)-4-hidroxiciclohexilo]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il]amino)-2,3-dihidro-1λ6-benzotiofeno-1,1-diona (180 mg, 0,446 mmol) en THF (5 ml) y DCM (5 ml) se agregaron clorometanoato de 4-nitrofenilo (135 mg, 0,669 mmol), DMAP (5,45 mg, 0,045 mmol) y Py (70,6 mg, 0,892 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con EA y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con solución saturada de NaCl y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluido con acetato de etilo en éter de petróleo (gradiente: 0-30 %) obteniéndose el compuesto del título [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1s,4s)-4-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ6-benzotiofen-5-il)amino]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclohexilo (120 mg, 0,211 mmol, 47,3 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: m/z 568,64 [M+H]⁺.

[00342] Paso E: (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(4-metil-1,1-dioxo-4H-1λ6-benzo[2,1-e][1,2,4]tiadiazin-6-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo Una solución de [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1s,4s)-4-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ6-benzotiofen-5-il)amino]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclohexilo (60 mg, 0,106 mmol) en ácido fórmico (5 ml) se agitó a 100 °C

durante la noche. La reacción se concentró al vacío obteniéndose el compuesto del título [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1s,4s)-4-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ6-benzotiofen-5-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclohexilo (50 mg, 0,098 mmol, 92,5 %) en forma de aceite amarillo. LCMS: m/z 512,54 [M+H]⁺.

- 5 [00343] **Paso F: (1s,4s)-4-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ6-benzotiofen-5-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclohexilo (prop-2-ilamino)metanoato** Una solución de (1s,4s)-4-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ6-benzotiofen-5-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclohexilo [(4-nitrofenil)oxi]metanoato (50 mg, 0,098 mmol) en propan-2-amina (3 ml, 35,0 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, 0~70 % acetronitrilo en H₂O) obteniéndose el compuesto del título (prop-2-ilamino)metanoato de (1s,4s)-4-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ6-benzotiofen-5-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclohexilo (20,9 mg, 0,048 mmol, 49,5 %) en forma de sólido blanco. LCMS: m/z 432,54 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 11,90 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 3,63-3,50 (m, 1H), 3,47 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,24 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,68 (s, 1H), 1,83-1,75 (m, 4H), 1,75-1,58 (m, 4H), 1,05 (d, J = 6,4 Hz, 6H).
- 15

Ejemplo 17: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-((1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol-6-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo



[00344] **Paso A: 5-bromo-2-metilbencenosulfonamida** A una solución de cloruro de 5-bromo-

2-metilbencenosulfonilo (3,70 g, 13,7 mmol) en THF (50 ml) se agregó $\text{NH}_3 \cdot \text{MeOH}$ (2 mol/l, 108 ml, 216 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se completó y se detectó mediante LCMS. La mezcla de reacción se concentró obteniéndose 5-bromo-2-metilbencenosulfonamida (3,30 g, 13,2 mmol, 96,0 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 251,12 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00345] **Paso B: 5-bromo-2-(bromometil)bencenosulfonamida** A una solución de 5-bromo-2-metilbencenosulfonamida (3,30 g, 13,2 mmol) en CCl_4 (40 ml) se agregó NBS (3,52 g, 19,7 mmol) y BPO (1,60 g, 6,60 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La reacción se completó y se detectó mediante TLC. La mezcla de reacción se disolvió en EA (50 ml), se lavó con H_2O (20 ml) y salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con EA al 0~30 % en PE) obteniéndose 5-bromo-2-(bromometil)bencenosulfonamida (2,90 g, 8,81 mmol, 67,6 %) en forma de sólido blanco.

[00346] **Paso C: 1,1-dióxido de 6-bromo-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol** A una solución de 5-bromo-2-(bromometil)bencenosulfonamida (2,90 g, 8,81 mmol) en MeOH (45 ml) y H_2O (11,3 ml) se agregó NaOH (0,710 g, 17,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se completó y se detectó mediante LCMS. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con EA al 0~50 % en PE) obteniéndose 1,1-dióxido de 6-bromo-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol (880 mg, 3,55 mmol, 40,2 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 248,10 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[00347] **Paso D: 6-bromo-2-(4-metoxibencil)-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol 1,1-dióxido** A una solución de 6-bromo-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol 1,1-dióxido (450 mg, 1,81 mmol) en DMF (10 ml) se agregó PMBCl (426 mg, 2,72 mmol) y Cs_2CO_3 (1,18 mg, 3,63 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se completó y se detectó mediante LCMS. La mezcla de reacción se disolvió en EA (50 ml), se lavó con H_2O (10 ml) y salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con EA al 0~80 % en PE) obteniéndose 1,1-dióxido 6-bromo-2-(4-metoxibencil)-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol (250 mg, 0,679 mmol, 37,4 %) en forma de sólido amarillo pálido. LCMS: ESI m/z 368,25 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[00348] **Paso E: 1,1-dióxido de 6-((1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-((tert-butildifenilsilil)oxi)ciclopentil)-1H-pirazol-5-il)amino)-2-(4-metoxibencil)-2,3-**

dihidrobenczo[d]isotiazol A una solución de 1,1-dióxido de 6-bromo-2-(4-metoxibencil)-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol (250 mg, 0,679 mmol) en dioxano (8 ml) se agregó 1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-((tert-butildifenilsilil)oxi)ciclopentil)-1H-pirazol-5-amina (150 mg, 0,325 mmol), Cs_2CO_3 (317 mg, 0,975 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (29,8 mg, 0,0320 mmol) y Xantphos (37,6 mg, 0,065 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C en atmósfera de N_2 durante 1 h. La reacción se completó y se detectó

mediante LCMS. La mezcla de reacción enfriada se disolvió en EA (50 ml), se lavó con H₂O (20 ml) y salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con EA al 0~80 % en PE) obteniéndose 6-((1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-((tert-butildifenilsilil)oxi)ciclopentil)-1H-pirazol-5-il)amino)-2-(4-metoxibencil)-2,3-

5 dihidrobenzo[d]isotiazol 1,1-dióxido (150 mg, 0,200 mmol, 61,6 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 749,06 [M + H]⁺.

[00349] **Paso F: 1,1-dióxido de 6-((1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-hidroxiciclopentil)-1H-pirazol-5-il)amino)-2-(4-metoxibencil)-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol** Una solución de 1,1-dióxido de 6-((1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-((tert-butildifenilsilil)oxi)ciclopentil)-1H-pirazol-5-il)amino)-2-(4-

10 metoxibencil)-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol (150 mg, 0,200 mmol) en ácido fórmico (2 ml) se agitó a 50 °C durante 5 h. La reacción se completó y se detectó mediante TLC. Los disolventes se quitaron al vacío. Luego se agregó EtOH (2 ml), H₂O (2 ml) e hidróxido de litio monohidrato (25,2 mg, 0,601 mmol) hasta alcanzar un pH alcalino. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se disolvió en EA
15 (50 ml), se lavó con H₂O (10 ml) y salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con EA al 0~80 % en PE) obteniéndose 1,1-dióxido de 6-((1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-hidroxiciclopentil)-1H-pirazol-5-il)amino)-2-(4-metoxibencil)-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol (100 mg, 0,196 mmol, 97,8 %) en forma de aceite amarillo pálido. LCMS: ESI m/z 511,65 [M + H]⁺.

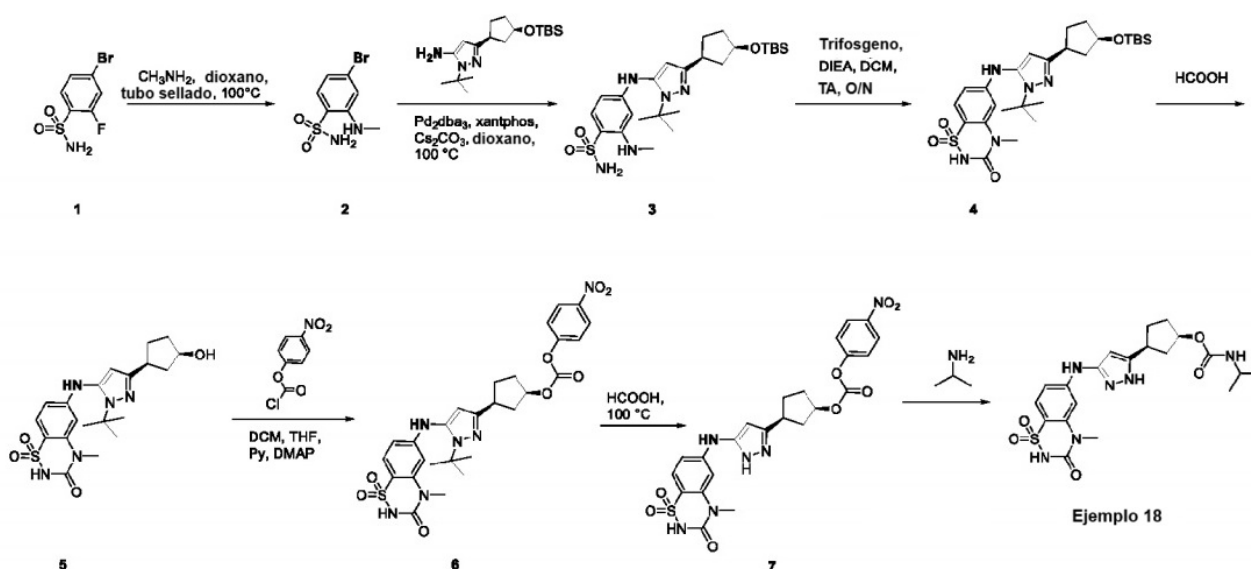
20 [00350] **Paso G: Carbonato (4-nitrofenil) de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((2-(4-metoxibencil)-1,1-dióxido-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol-6-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo** Una suspensión de 1,1-dióxido de 6-((1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-hidroxiciclopentil)-1H-pirazol-5-il)amino)-2-(4-metoxibencil)-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol (100 mg, 0,196 mmol), DMAP (2,39 mg, 0,0200 mmol), Py (0,0480 ml, 0,588 mmol) y clorometanoato de 4-nitrofenilo (198 mg, 0,980 mmol)
25 en DCM (2 ml) y THF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Los disolventes se quitaron al vacío. El residuo se disolvió en EA (50 ml), se lavó con H₂O (5 ml) y salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con EA al 0~80 % en PE) obteniéndose carbonato (4-nitrofenil) de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((2-(4-metoxibencil)-1,1-dióxido-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol-6-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo (100 mg, 0,148 mmol, 75,6 %) en forma de aceite amarillo pálido. LCMS: ESI m/z
30 676,76 [M+H]⁺.

[00351] **Paso H: Carbonato (4-nitrofenilo) de (1R,3S)-3-(5-((1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol-6-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo.** Una solución de carbonato (4-nitrofenilo) de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((2-(4-metoxibencil)-1,1-dioxido-2,3-

dihidrobencodisotiazol-6-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo (100 mg, 0,148 mmol) se disolvió en ácido fórmico (2 ml) y se agitó a 100 °C durante la noche. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción enfriada se concentró obteniéndose carbonato (4-nitrofenilo) de (1R,3S)-3-(5-((1,1-dióxido-2,3-dihidrobencodisotiazol-6-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo (70,0 mg, 0,140 mmol, 94,7 %) en forma de aceite amarillo. LCMS: ESI m/z 500,50 [M+H]⁺.

[00352] Paso I: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((1,1-dióxido-2,3-dihidrobencodisotiazol-6-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo A una suspensión de carbonato (4-nitrofenilo) de (1R,3S)-3-(5-((1,1-dióxido-2,3-dihidrobencodisotiazol-6-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo (70,0 mg, 0,140 mmol) en THF (2 ml) se agregó propan-2-amina (0,0360 ml, 0,420 mmol) y DIEA (0,0690 ml, 0,420 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se disolvió en EA (50 ml), se lavó con H₂O (10 ml) y salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con MeOH al 12 % en DCM) y pre-HPLC (C18, de MeCN al 15~95 % en H₂O con FA al 0,1 %) obteniéndose (1R,3S)-3-(3-((1,1-dióxido-2,3-dihidrobencodisotiazol-6-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo isopropilcarbamato (2,00 mg, 0,00500 mmol, 3,40 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 420,50 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,90 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,62 (s ancho, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,11 – 3,05 (m, 1H), 2,48 – 2,40 (m, 1H), 2,04 – 1,89 (m, 2H), 1,77 - 1,53 (m, 3H), 1,04 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

Ejemplo 18: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((4-metil-1,1-dióxido-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2,4]tiadiazin-6-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo



[00353] Paso A: 4-bromo-2-(metilamino)benceno-1-sulfonamida A una solución de 4-bromo-

2-fluorobenceno-1-sulfonamida (300 mg, 1,2 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) se agregaron CH_3NH_2 (3 ml, 2M en THF). La reacción se agitó a 100 °C en un tubo sellado durante 18 h. La TLC y la LCMS indicaron que la reacción se terminó. La mezcla de reacción enfriada se concentró y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice eluido con acetato de etilo en éter de petróleo (gas: 0~30 %) obteniéndose el compuesto del título 4-bromo-2-(metilamino)benceno-1-sulfonamida (260 mg, 1,0 mmol, 83,0 %) en forma de sólido amarillo. LCMS m/z: 266 $[\text{M} + \text{H}]^+$

[00354] **Paso B:** 4-({5-[(1S,3R)-3-[[dimetil(2-metilprop-2-il)silil]oxi]ciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-2-(metilamino)benceno-1-sulfonamida A una solución de 4-bromo-2-(metilamino)benceno-1-sulfonamida (210 mg, 0,792 mmol), 5-[(1S,3R)-3-[[dimetil(2-metilprop-2-il)silil]oxi]ciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-amina (268 mg, 0,8 mmol), Xantphos (68 mg, 0,12 mmol) y Cs_2CO_3 (774 mg, 2,4 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se agregó $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (72 mg, 0,08 mmol). La reacción se agitó a 100 °C en atmósfera de N_2 durante 5 h. La TLC y la LCMS indicaron que la reacción se terminó. La mezcla de reacción enfriada se vertió en agua con hielo, se ajustó el pH a 5~6 con HCl 1N, se extrajo con EA (20 ml*3), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de sílice eluido con PE: EA (gradiente: 0~ 50 %) obteniéndose el producto deseado 4-({5-[(1S,3R)-3-[[dimetil(2-metilprop-2-il)silil]oxi]ciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-2-(metilamino)benceno-1-sulfonamida (130 mg, 0,25 mmol, 31 %) en forma de sólido amarillo. LCMS m/z: 522 $[\text{M} + \text{H}]^+$

[00355] **Paso C:** 6-({5-[(1S,3R)-3-[[dimetil(2-metilprop-2-il)silil]oxi]ciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-4-metil-3,4-oxo-3,4-dihidro-2H-1 λ 6-benzo[2,1-e][1,2,4]tiadiazina-1,1-diona A una solución de 4-({5-[(1S,3R)-3-[[dimetil(2-metilprop-2-il)silil]oxi]ciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-2-(metilamino)benceno-1-sulfonamida (430 mg, 0,8 mmol) en DMF (10 ml) se agregó NaH (165 mg, 4,1 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0 °C y la reacción se agitó durante 30 min. Trifosgeno (244 mg, 0,8 mmol) se agregó en la reacción y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en agua con hielo y se ajustó el pH a 5~6 con HCl 1N, se extrajo con EA, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluido con metanol en dicloroformo (gradiente: 0~10 %) obteniéndose el compuesto del título 6-({5-[(1S,3R)-3-[[dimetil(2-metilprop-2-il)silil]oxi]ciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1 λ 6-benzo[2,1-e][1,2,4]tiadiazina-1,1-diona (280 mg, 0,5 mmol, 62 %) en forma de sólido gris. LCMS m/z: 548 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[00356] **Paso D:** 6-({5-[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1 λ 6-benzo[2,1-e][1,2,4]tiadiazina-1,1-diona Una solución de 4-metil-

6-[[2-(2-metilprop-2-il)-5-[(1S,3R)-3-[(2-metilprop-2-il)difenilsilil]oxi]ciclopentil]pirazol-3-il]amino}-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1λ6-benzo[2,1-e][1,2,4]tiadiazina-1,1-diona (300 mg, 0,45 mmol) en HCOOH (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se concentró y el residuo se disolvió en 10 ml de THF y H₂O (1: 1). Se agregó LiOH y se agitó durante otros 30 minutos. La reacción se ajustó el pH a 5~6 con HCl 1N y se extrajo con EA. La capa orgánica combinada se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluido con metanol en dicloroformo (gradiente: 0~10 %) obteniéndose el compuesto del título 6-({5-[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1λ6-benzo[2,1-e][1,2,4]tiadiazina-1,1-diona (180 mg, 0,4 mmol, 93 %) en forma de sólido gris. LCMS m/z: 434 [M + H]⁺.

[00357] **Paso E: [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-[1-(2-metilprop-2-il)-5-[(4-metil-1,1,3-trioxo-3,4-dihidro-2H-1λ6-benzo[2,1-e][1,2,4]tiadiazin-6-il)amino]pirazol-3-il]ciclopentilo**

A una solución de 6-({5-[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1λ6-benzo[2,1-e][1,2,4]tiadiazina-1,1-diona (200 mg, 0,46 mmol) y DMAP (6 mg, 0,05 mmol) en piridina (4 ml) se agregaron cloroformiato de 4-Nitrofenilo (139 mg, 0,7 mmol) y la reacción se agitó a 60 °C durante 18 h. La TLC y la LCMS indicaron que la reacción se terminó. La mezcla de reacción enfriada se concentró. El residuo se disolvió en EA, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluido con metanol en dicloroformo (gradiente: 0~ 10 %) obteniéndose el compuesto del título [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-[1-(2-metilprop-2-il)-5-[(4-metil-1,1,3-trioxo-3,4-dihidro-2H-1λ6-benzo[2,1-e][1,2,4]tiadiazin-6-il)amino]pirazol-3-il]ciclopentilo (80 mg, 0,13 mmol, 29 %) en forma de sólido gris. Análisis LCMS m/z: 599 [M + H]⁺.

[00358] **Paso F: (1R,3S)-3-{5-[(4-metil-1,1,3-trioxo-3,4-dihidro-2H-1λ6-benzo[2,1-e][1,2,4]tiadiazin-6-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentil[(4-nitrofenil)oxi]metanoato**

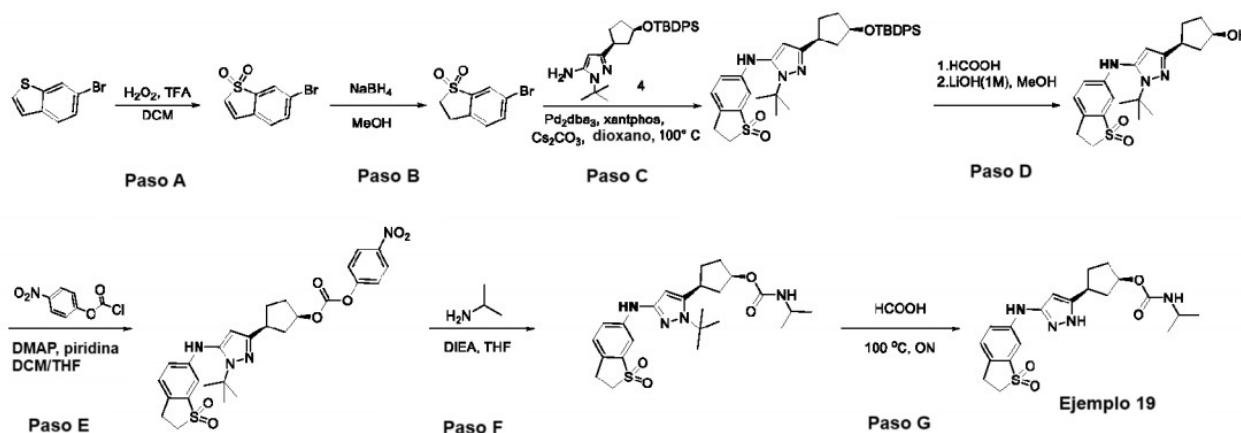
Una solución de [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-[1-(2-metilprop-2-il)-5-[(4-metil-1,1,3-trioxo-3,4-dihidro-2H-1λ6-benzo[2,1-e][1,2,4]tiadiazin-6-il)amino]pirazol-3-il]ciclopentilo (80 mg, 0,13 mmol) en HCOOH (5 ml) se agitó a 100 °C en atmósfera de N₂ durante 16 h. La LCMS mostró que estaba bien. La solución de reacción se concentró obteniéndose [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(4-metil-1,1,3-trioxo-3,4-dihidro-2H-1λ6-benzo[2,1-e][1,2,4]tiadiazin-6-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (60 mg, 0,11 mmol, 83 %) en forma de sólido amarillo que se usó directamente para el siguiente paso sin purificación. LCMS m/z: 543 [M + H]⁺.

[00359] **Paso G: (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(4-metil-1,1,3-trioxo-3,4-dihidro-2H-1λ6-benzo[2,1-e][1,2,4]tiadiazin-6-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo**

A una solución de [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(4-metil-1,1,3-trioxo-3,4-dihidro-2H-1λ6-

benzo[2,1-e][1,2,4]tiadiazin-6-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (100 mg, 0,18 mmol) en THF (3 ml) se agregó isopropilamina (3 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa obteniéndose el compuesto del título (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(4-metil-1,1,3-trioxo-3,4-dihidro-
 5 2H-1λ6-benzo[2,1-e][1,2,4]tiadiazin-6-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (10,4 mg, 0,02 mmol, 12 %) en forma de sólido blanquecino. LCMS m/z: 463 [M + H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 11,99 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,31 – 6,92 (m, 4H), 5,74 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 3,64 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,15 – 3,05 (m, 1H), 2,52 – 2,44 (m, 1H), 2,10-2,05 (m, 1H), 2,01 – 1,90 (m, 1H), 1,80-1,65 (m, 3H), 1,09 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

10 **Ejemplo 19: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((1,1-dioxido-2,3-dihidrobenczo[b]tiofen-6-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo**



[00360] **Paso A: 1,1-dióxido de 6-bromobenzo[b]tiofeno** A una solución de 6-bromobenzotiofeno (2,0 g, 9,39 mmol) en DCM (15 ml) se agregó H₂O₂ (4 ml, 39,2 mmol, 30 % en
 15 H₂O) y TFA (4 ml, 53,8 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 5 horas. La mezcla se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (columna de 20 g) mediante el uso de 0–30 % de EtOAc/hexano. Las fracciones que contenían el producto se concentraron obteniéndose 1,1-dióxido de 6-bromobenzo[b]tiofeno (2,1 g, 8,57 mmol, 91 %) en forma de sólido blanco.

[00361] **Paso B: 1,1-dióxido de 6-bromo-2,3-dihidrobenczo[b]tiofeno** A una solución de 6-bromo-1λ⁶-benzotiofeno-1,1-diona (1,0 g, 4,08 mmol) en MeOH (30 ml) se agregó NaBH₄ (300 mg, 8,98 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (columna de 10 g) mediante el uso de 0–40 % de EtOAc/hexano. Las fracciones que contenían el producto se concentraron obteniéndose 1,1-dióxido de 6-bromo-2,3-dihidrobenczo[b]tiofeno (900 mg, 3,64 mmol, 89 %) en forma de sólido blanco.

25 [00362] **Paso C: 1,1-dióxido de 6-((1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-((tert-butildifenilsilil)oxi)ciclopentil)-1H-pirazol-5-il)amino)-2,3-dihidrobenczo[b]tiofeno** A una

solución de 6-bromo-2,3-dihidro-1 λ^6 -benzotiofeno-1,1-diona (300 mg, 1,214 mmol) y 2-(2-metilprop-2-il)-5-[(1S,3R)-3-[(2-metilprop-2-il)difenilsilil]oxi]ciclopentil]pirazol-3-amina (616 mg, 1,34 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se agregó Cs₂CO₃ (791 mg, 2,43 mmol). Luego Pd₂(dba)₃ (111 mg, 0,121 mmol) y Xantphos (140 mg, 0,24 mmol) se agregó a la mezcla y la mezcla se agitó a 100 °C en N₂ durante 5 horas. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 2 g) mediante el uso de 0–50 % de EtOAc/hexano. Las fracciones que contenían el producto se concentraron obteniéndose 1,1-dióxido de 6-((1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-((tert-butildifenilsilil)oxi)ciclopentil)-1H-pirazol-5-il)amino)-2,3-dihidrobenczo[b]tiofeno (530 mg, 0,84 mmol, 69 %) en forma de sólido marrón. LCMS: ESI m/z 628,4 [M + H]⁺

[00363] Paso D: 1,1-dióxido de 6-((1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-hidroxíciclopentil)-1H-pirazol-5-il)amino)-2,3-dihidrobenczo[b]tiofeno Una solución de 6-{[2-(2-metilprop-2-il)-5-[(1S,3R)-3-[(2-metilprop-2-il)difenilsilil]oxi]ciclopentil]pirazol-3-il]amino}-2,3-dihidro-1 λ^6 -benzotiofeno-1,1-diona (520 mg, 0,83 mmol) en ácido fórmico (4 ml) se agitó a 20 °C durante 30 min. La mezcla se concentró al vacío para quitar el ácido fórmico obteniéndose un bruto, que se agregó MeOH (3 ml) y LiOH (100 mg) se agitó a 20 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se vertió en EA (30 ml), se extrajo con agua. La capa orgánica se concentró obteniéndose 1,1-dióxido de 6-((1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-hidroxíciclopentil)-1H-pirazol-5-il)amino)-2,3-dihidrobenczo[b]tiofeno (270 mg, 0,69 mmol, 84 %) en forma de sólido marrón. LCMS: ESI m/z 390,2 [M + H]⁺

[00364] Paso E: Carbonato (4-nitrofenilo) de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((1,1-dioxido-2,3-dihidrobenczo[b]tiofen-6-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo A una solución de 6-({5-[(1S,3R)-3-hidroxíciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-2,3-dihidro-1 λ^6 -benzotiofeno-1,1-diona (270 mg, 0,69 mmol) en DCM (3 ml) y THF (3 ml) se agregó clorometanoato de 4-nitrofenilo (210 mg, 1,04 mmol). Luego se agregó piridina (0,11 ml, 1,39 mmol) y DMAP (17 mg, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (columna de 2 g) mediante el uso de 0–50 % de EtOAc/hexano. Las fracciones que contenían el producto se concentraron obteniéndose carbonato (4-nitrofenilo) de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((1,1-dioxido-2,3-dihidrobenczo[b]tiofen-6-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo (160 mg, 0,29 mmol, 42 %) en forma de sólido marrón. LCMS: ESI m/z 555,2 [M + H]⁺

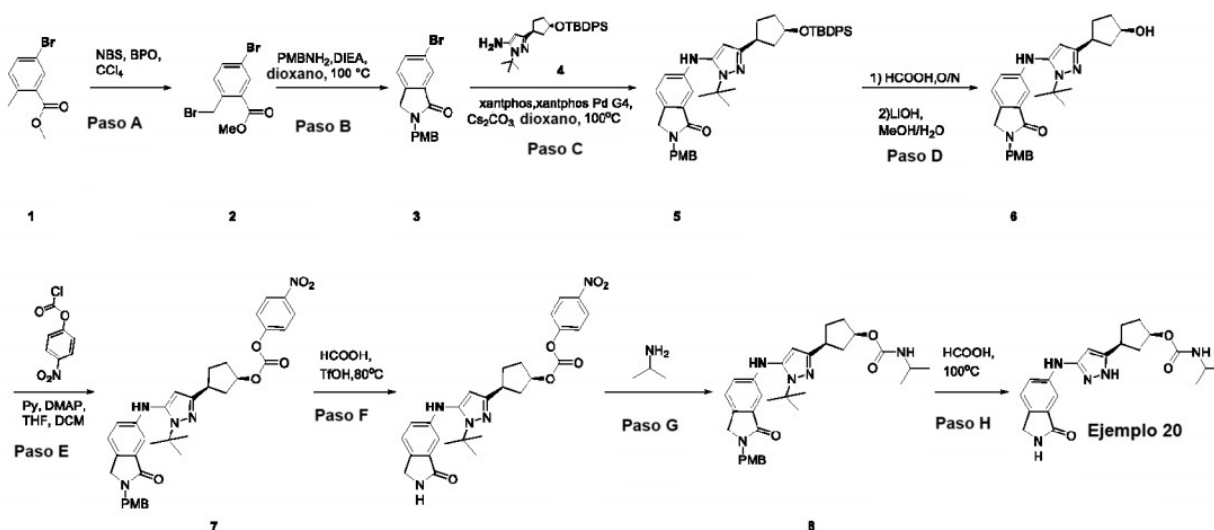
[00365] Paso F: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-3-((1,1-dioxido-2,3-dihidrobenczo[b]tiofen-6-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo A una solución de [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 -benzo[b]tiofen-6-il)amino]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclopentilo (100 mg, 0,18 mmol) en THF (5 ml) se agregó DIEA (0,045 ml, 0,27 mmol). Luego se agregó propan-2-amina (0,09 ml, 1,10 mmol) en la mezcla gota a gota y la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas y luego se concentró. El residuo se purificó mediante

cromatografía de gel de sílice obteniéndose isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-3-((1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-6-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo (70 mg, 0,15 mmol, 82 %) en forma de aceite amarillo. LCMS: ESI m/z 475,2 [M + H]⁺

[00366] **Paso G: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-6-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo**

Una solución de (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶-benzo[b]tiofen-6-il)amino]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclopentilo (70 mg, 0,15 mmol) en ácido fórmico (4 ml) se agitó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa obteniéndose isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-6-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo (16,3 mg, 0,04 mmol, 26 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 419,2 [M + H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 11,81 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,07 – 4,93 (m, 1H), 3,64 – 3,55 (m, 1H), 3,52 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,20 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,12 – 2,99 (m, 1H), 2,48 – 2,40 (m, 1H), 2,07 – 1,97 (m, 1H), 1,97 – 1,84 (m, 1H), 1,80 – 1,66 (m, 2H), 1,66 – 1,53 (m, 1H), 1,03 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 20: (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo



[00367] **Paso A: 5-bromo-2-(bromometil)benzoato** A una solución de 5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (3 g, 13,1 mmol) en CCl₄ (30 ml) se agregó NBS (3,50 g, 19,6 mmol) y BPO (1,59 g, 6,55 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 6 h. La mezcla de reacción enfriada se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con acetato de etilo al 0-10 % en éter de petróleo obteniéndose 5-bromo-2-

(bromometil)benzoato de metilo bruto (3 g, 9,74 mmol, 74,4 %) en forma de sólido blanco.

Paso B: 6-bromo-2-[(4-metoxifenil)metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

[00368] A una solución de 5-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo (3 g, 9,74 mmol) en THF (30 ml) se agregó (4-metoxifenil)metanamina (1,40 ml, 10,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción enfriada se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con acetato de etilo al 0-50 % en éter de petróleo obteniéndose 6-bromo-2-[(4-metoxifenil)metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (2 g, 6,02 mmol, 61,8 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 332 [M + H]⁺

[00369] **Paso C: 2-[(4-metoxifenil)metil]-6-{[2-(2-metilprop-2-il)-5-[(1S,3R)-3-[(2-metilprop-2-il)difenilsilil]oxi]ciclopentil]pirazol-3-il]amino}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona** A una solución de 6-bromo-2-[(4-metoxifenil)metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (258 mg, 0,779 mmol) en dioxano (10 ml) se agregó 2-(2-metilprop-2-il)-5-[(1S,3R)-3-[(2-metilprop-2-il)difenilsilil]oxi]ciclopentil]pirazol-3-amina (300 mg, 0,650 mmol), Cs₂CO₃ (529 mg, 1,62 mmol), Xantphos (75,2 mg, 0,130 mmol) y Xantphos Pd G₄ (62,6 mg, 0,065 mmol) y la reacción se purgó con N₂ y se agitó a 100 °C en N₂ durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EA y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con más salmuera y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo (2/1) La capa orgánica se recolectó, se concentró al vacío y se secó obteniéndose el compuesto del título 2-[(4-metoxifenil)metil]-6-{[2-(2-metilprop-2-il)-5-[(1S,3R)-3-[(2-metilprop-2-il)difenilsilil]oxi]ciclopentil]pirazol-3-il]amino}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (420 mg, 0,589 mmol, 90,7 %) en forma de aceite amarillo. LCMS: ESI m/z 713 [M + H]⁺.

[00370] **Paso D: 6-({5-[(1S,3R)-3-hidroxyciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-2-[(4-metoxifenil)metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona** Una mezcla de 2-[(4-metoxifenil)metil]-6-{[2-(2-metilprop-2-il)-5-[(1S,3R)-3-[(2-metilprop-2-il)difenilsilil]oxi]ciclopentil]pirazol-3-il]amino}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (420 mg, 0,589 mmol) en HCOOH (6 ml) se agitó a TA durante la noche y luego se concentró a presión reducida. El residuo se trató con una mezcla de LiOH-H₂O (0,065 ml, 2,36 mmol) en MeOH (3 ml)/H₂O (3 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h y luego se concentró a presión reducida. La siguiente mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-70 %, EA en PE) obteniéndose 6-({5-[(1S,3R)-3-hidroxyciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-2-[(4-metoxifenil)metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (210 mg, 0,442 mmol, 75,1 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 475 [M + H]⁺.

[00371] **Paso E: [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-[5-({2-[(4-metoxifenil)metil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}amino)-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il]ciclopentilo** A una solución de 6-({5-[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-2-[(4-metoxifenil)metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (210 mg, 0,442 mmol) en THF (2,5 ml) y DCM (2,5 ml) se agregaron
 5 clorometanoato de 4-nitrofenilo (267 mg, 1,33 mmol), DMAP (5,40 mg, 0,044 mmol) y Py (0,107 ml, 1,326 mmol), la reacción se agitó a ta durante 2 h. La reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EA en PE [gradiente: 0-50 %] obteniéndose el compuesto del título [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-[5-({2-[(4-metoxifenil)metil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}amino)-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-
 10 il]ciclopentilo (160 mg, 0,250 mmol, 56,5 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI 640[M + H]⁺

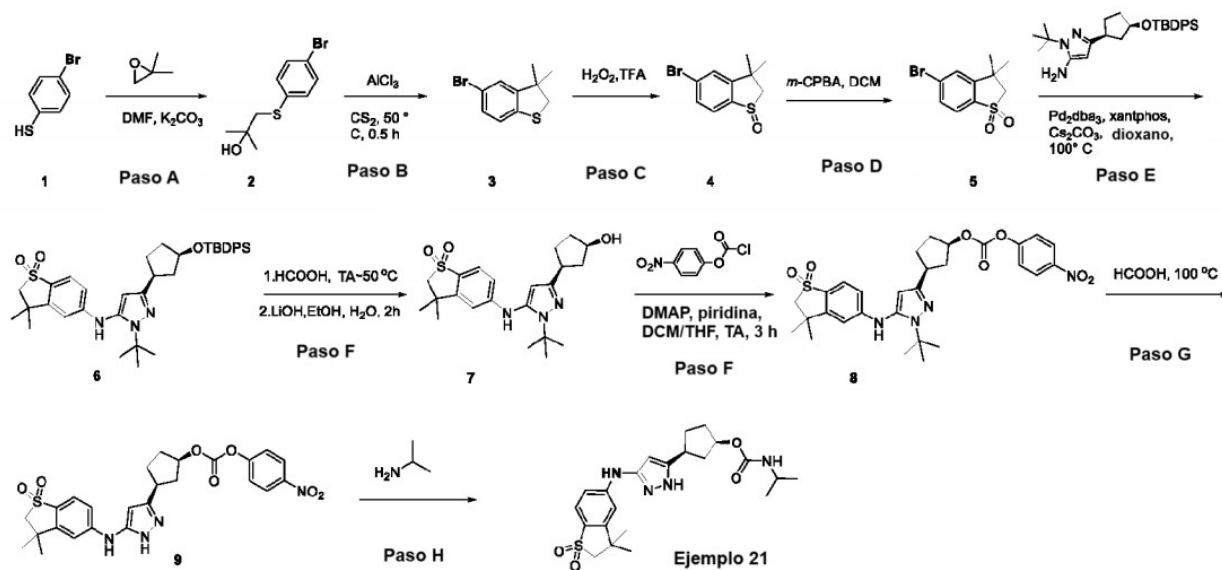
[00372] **Paso F: [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-[1-(2-metilprop-2-il)-5-[(3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino]pirazol-3-il]ciclopentilo** Una solución de [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-[5-({2-[(4-metoxifenil)metil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}amino)-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il]ciclopentilo (60 mg, 0,09 mmol) en HCOOH (4 ml) y TfOH
 15 (0,4 ml) se agitó a 80 °C en atmósfera de N₂ durante 2 horas. La LCMS mostró que se encontró el 50 % del producto deseado. La reacción se concentró obteniéndose un producto deseado en bruto (1R,3S)-3-[1-(2-metilprop-2-il)-5-[(3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino]pirazol-3-il]ciclopentilo [(4-nitrofenil)oxi]metanoato (60 mg, 0,08 mmol, ~50 % de pureza, 61 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo gris que se usó directamente para el siguiente paso sin purificación. LCMS: ESI 520
 20 [M + H]⁺

[00373] **Paso G: (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-[1-(2-metilprop-2-il)-5-[(3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino]pirazol-3-il]ciclopentilo** A una solución de [(4-nitrofenil)oxi]metanoato ((1R,3S)-3-[1-(2-metilprop-2-il)-5-[(3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino]pirazol-3-il]ciclopentilo (80 mg, 0,125 mmol) en THF (3 ml) se agregó isopropilamina (3 ml).
 25 La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluido con EA en PE [gradiente: 0-100 %] obteniéndose (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-[1-(2-metilprop-2-il)-5-[(3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino]pirazol-3-il]ciclopentilo (40 mg, 0,09 mmol, 72,8 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: ESI 440 [M + H]⁺

[00374] **Paso H: (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-[5-[(3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino]-2H-pirazol-3-il]ciclopentilo** Una solución de (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-[1-(2-metilprop-2-il)-5-[(3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino]pirazol-3-il]ciclopentilo (40 mg, 0,09 mmol) en HCOOH (4 ml) se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción enfriada se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa obteniéndose el compuesto del título

(prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo (1,3 mg, 0,003 mmol, 3,7 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI 384[M + H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 11,73 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,63 (s, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,63-3,55 (m, 1H), 3,11-3,03 (m, 1H), 2,51-2,43 (m, 1H), 2,08-1,97 (m, 1H), 1,97-1,84 (m, 1H), 1,84-1,61 (m, 3H), 1,04 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 21: (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(3,3-dimetil-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶-benzotiofen-5-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo



[00375] Paso A: 1-[(4-bromofenil)sulfanil]-2-metilpropan-2-ol A una solución del compuesto 4-bromobenceno-1-tiol (10 g, 52,9 mmol) en DMF (100 ml) se agregó 2,2-dimetiloxirano (5,19 ml, 58,2 mmol) y K₂CO₃ (10,9 g, 79,3 mmol). La solución de reacción resultante se agitó a 20 °C durante 0,5 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución saturada de cloruro de sodio (500 ml) y luego se extrajo con acetato de etilo (300 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas y se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (100 ml x 3), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida obteniéndose un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 100-0 %) obteniéndose el compuesto 1-[(4-bromofenil)sulfanil]-2-metilpropan-2-ol (10 g, 38,288 mmol, 72,39 %) en forma de aceite incoloro. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,68 (s, 1H), 3,04 (s, 2H), 1,19 (s, 6H).

[00376] Paso B: 5-bromo-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzotiofeno A una suspensión de cloruro de aluminio (7,66 g, 57,432 mmol) en disulfuro de carbono (100 ml) se agregó una solución de 1-[(4-bromofenil)sulfanil]-2-metilpropan-2-ol (5 g, 19,144 mmol) en 100 ml de una solución de disulfuro de carbono a -10 °C. La solución de reacción resultante se agitó a 50 °C durante 0,5 horas y luego se

enfrió a 0 °C. Se agregó ácido clorhídrico diluido 1 N al sistema de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida obteniéndose un residuo. El residuo se separó y se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 100-0 %) obteniéndose el compuesto 5-bromo-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzotiofeno (1,2 g, 4,935 mmol, 25,78 %) en forma de aceite amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,24 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,20 (s, 2H), 1,39 (d, J = 4,4 Hz, 6H).

[00377] **Paso C: 5-bromo-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1 λ^4 -benzotiofen-1-ona** A una solución de 5-bromo-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzotiofeno (1 g, 4,1 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) se agregó lentamente ácido acético (0,825 ml, 14,4 mmol) y H_2O_2 (1 ml, 30 % en peso en H_2O , 9,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 3,5 horas. Se agregó agua con hielo a la mezcla de reacción, y luego se agregó $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (acuoso). La siguiente mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa de carbonato de sodio dos veces, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida a 5-bromo-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1 λ^4 -benzotiofen-1-ona (500 mg, 1,929 mmol, 46,91 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 259 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[00378] **Paso D: 5-bromo-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1 λ^6 -benzotiofeno-1,1-diona** A una solución de 5-bromo-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1 λ^4 -benzotiofen-1-ona (500 mg, 1,929 mmol) en DCM (10 ml) se agregó 85 % de ácido 3-clorobenceno-1-carboperoxoico (832 mg, 4,82 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 5-15 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice obteniéndose el compuesto del título 5-bromo-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1 λ^6 -benzotiofeno-1,1-diona (300 mg, 1,09 mmol, 56,5 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 275 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[00379] **Paso E: 3,3-dimetil-5-[[2-(2-metilprop-2-il)-5-[(1S,3R)-3-[[2-(2-metilprop-2-il)difenilsilil]oxi]ciclopentil]pirazol-3-il]amino]-2,3-dihidro-1 λ^6 -benzotiofeno-1,1-diona** A una solución de 5-bromo-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1 λ^6 -benzotiofeno-1,1-diona (300 mg, 1,090 mmol) en dioxano (10 ml) se agregaron 2-(2-metilprop-2-il)-5-[(1S,3R)-3-[[2-(2-metilprop-2-il)difenilsilil]oxi]ciclopentil]pirazol-3-amina (503 mg, 1,09 mmol), Cs_2CO_3 (710,47 mg, 2,18 mmol), Xant-PHOS (126 mg, 0,218 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (99,8 mg, 0,109 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C en N_2 durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EA y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo obteniéndose el compuesto del título 3,3-dimetil-5-[[2-(2-metilprop-2-il)-5-[(1S,3R)-3-

{[(2-metilprop-2-il)difenilsilil]oxi}ciclopentil]pirazol-3-il]amino}-2,3-dihidro-1 λ^6 -benzotiofeno-1,1-diona (500 mg, 0,762 mmol, 69,9 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: ESI m/z 656 [M + H]⁺.

[00380] Paso F: 5-({5-[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il]amino)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1 λ^6 -benzotiofeno-1,1-diona Una mezcla de 3,3-dimetil-5-[[2-(2-metilprop-

2-il)-5-[(1S,3R)-3-[[2-(2-metilprop-2-il)difenilsilil]oxi]ciclopentil]pirazol-3-il]amino}-2,3-dihidro-1 λ^6 -benzotiofeno-1,1-diona (500 mg, 0,762 mmol) en ácido fórmico (3 ml) se agitó a TA durante 1 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se trató con una mezcla de hidrato de hidróxido de litio (31,98 mg, 0,762 mmol) en MeOH (3,00 ml)/H₂O (0,30 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía obteniéndose 5-({5-[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il]amino)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1 λ^6 -benzotiofeno-1,1-diona (280 mg, 0,671 mmol, 87,97 %) en forma de aceite incoloro. LCMS: ESI m/z 418 [M + H]⁺.

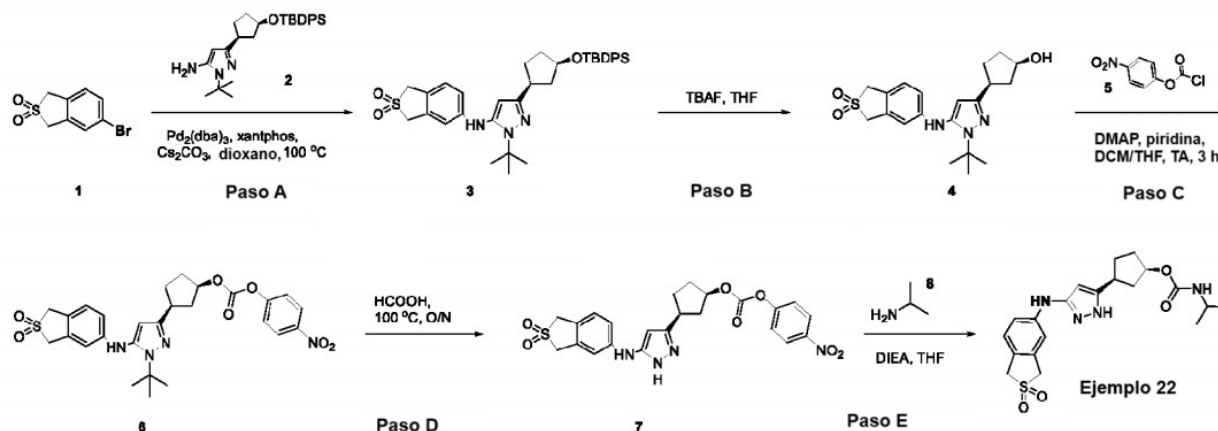
[00381] Paso G: [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(3,3-dimetil-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 -benzotiofen-5-il)amino]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclopentilo A una solución de 5-({5-[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il]amino)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1 λ^6 -benzotiofeno-1,1-diona (300 mg, 0,718 mmol) en DCM (5 ml) y THF (5 ml) se agregaron clorometanoato de 4-nitrofenilo (289 mg, 1,44 mmol), Py (0,174 ml, 2,15 mmol) y DMAP (8,78 mg, 0,072 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La solución de reacción se diluyó con EA, se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida obteniéndose [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(3,3-dimetil-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 -benzotiofen-5-il)amino]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclopentilo (350 mg, 0,601 mmol, 83,6 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: ESI m/z 583 [M + H]⁻.

[00382] Paso H: [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(3,3-dimetil-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 -benzotiofen-5-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo A una solución de [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(3,3-dimetil-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 -benzotiofen-5-il)amino]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclopentilo (350 mg, 0,601 mmol) en ácido fórmico (5 ml) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante la noche. El FA se eliminó al vacío obteniéndose [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(3,3-dimetil-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 -benzotiofen-5-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (280 mg, 0,532 mmol, 88,5 %) en forma de aceite amarillo. LCMS: ESI m/z 527 [M + H]⁺.

Paso I: (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(3,3-dimetil-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 -benzotiofen-5-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo

[00383] A una solución de [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(3,3-dimetil-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶-benzotiofen-5-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (280 mg, 0,532 mmol) en THF (5 ml) se agregó propan-2-amina (0,091 ml, 1,064 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa obteniéndose el compuesto del título (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(3,3-dimetil-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶-benzotiofen-5-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo (83,5 mg, 0,187 mmol, 35,2 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 447 [M + H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 9,03 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 3,39 (s, 2H), 3,13 – 3,02 (m, 1H), 2,51-2,43 (m, 1H), 2,07 – 1,83 (m, 2H), 1,76-1,54 (m, 3H), 1,42 (s, 6H), 1,03 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 22: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((2,2-dioxido-1,3-dihidrobenczo[c]tiofen-5-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo



[00384] **Paso A: 2,2-dióxido de 5-((1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-((tert-butildifenilsilil)oxi)ciclopentil)-1H-pirazol-5-il)amino)-1,3-dihidrobenczo[c]tiofeno** A una solución de 2,2-dióxido de 5-bromo-1,3-dihidrobenczo[c]tiofeno (460 mg, 1,86 mmol) en dioxano (15 ml) se agregó 1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-((tert-butildifenilsilil)oxi)ciclopentil)-1H-pirazol-5-amina (250 mg, 0,541 mmol), Cs₂CO₃ (529 mg, 1,62 mmol), Pd₂(dba)₃ (49,6 mg, 0,0540 mmol) y Xantphos (62,7 mg, 0,108 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h en atmósfera de N₂. La reacción se completó y se detectó mediante LCMS. La mezcla de reacción enfriada se disolvió en EA (10 ml*3), se lavó con H₂O (20 ml) y salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con EA al 0~50 % en PE) obteniéndose 2,2-dióxido de 5-((1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-((tert-butildifenilsilil)oxi)ciclopentil)-1H-pirazol-5-il)amino)-1,3-dihidrobenczo[c]tiofeno (300 mg, 0,478 mmol, 88,2 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 628,92 [M + H]⁺.

[00385] **Paso B: 2,2-dióxido de 5-((1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-hidroxiciclopentil)-1H-pirazol-5-**

il)amino)-1,3-dihidrobenzo[c]tiofeno Una solución de 2,2-dióxido de 5-((1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-((tert-butildifenilsilil)oxi)ciclopentil)-1H-pirazol-5-il)amino)-1,3-dihidrobenzo[c]tiofeno (300 mg, 0,478 mmol) en ácido fórmico (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se completó y se detectó mediante LCMS. Los disolventes se quitaron al vacío. Luego se agrega EtOH (3 ml), H₂O (3 ml) y monohidrato de hidróxido de litio (120 mg, 2,87 mmol) al pH alcalino. La mezcla se agito a temperatura ambiente durante 1 h. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se disolvió en EA (50 ml), se lavó con H₂O (10 ml) y salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con EA al 0~50 % en PE) obteniéndose 2,2-dióxido de 5-((1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-hidroxíciclopentil)-1H-pirazol-5-il)amino)-1,3-dihidrobenzo[c]tiofeno (260 mg, 0,668 mmol, 69,9 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: ESI m/z 390,51 [M + H]⁺.

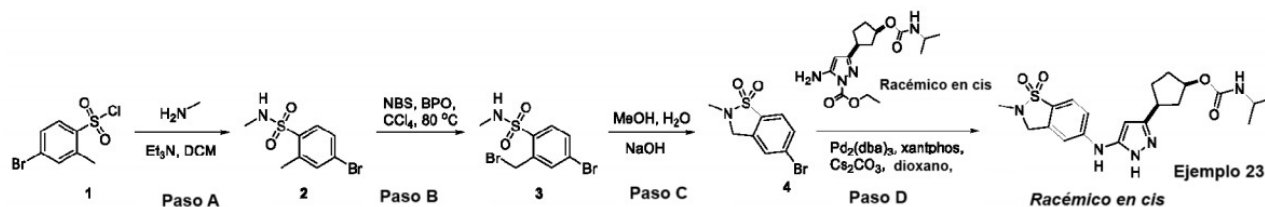
[00386] **Paso C: Carbonato (4-nitrofenil) de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((2,2-dióxido-1,3-dihidrobenzo[c]tiofen-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo** Una suspensión de 2,2-dióxido de 5-((1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-hidroxíciclopentil)-1H-pirazol-5-il)amino)-1,3-dihidrobenzo[c]tiofeno (120 mg, 0,308 mmol), DMAP (3,76 mg, 0,0310 mmol), Py (0,0750 ml, 0,924 mmol) y clorometanoato de 4-nitrofenilo (310 mg, 1,54 mmol) en DCM (3 ml) y THF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los disolventes se quitaron al vacío. El residuo se disolvió en EA (50 ml), se lavó con H₂O (50 ml) y salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con EA al 0~50 % en PE) obteniéndose (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((2,2-dióxido-1,3-dihidrobenzo[c]tiofen-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo (4-nitrofenilo) carbonato (120 mg, 0,216 mmol, 70,2 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: ESI m/z 555,62 [M+H]⁺.

[00387] **Paso D: Carbonato (4-nitrofenil) de (1R,3S)-3-(5-((2,2-dióxido-1,3-dihidrobenzo[c]tiofen-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo** Una solución de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((2,2-dióxido-1,3-dihidrobenzo[c]tiofen-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo (4-nitrofenil)carbonato (120 mg, 0,216 mmol) en ácido fórmico (2 ml) se agitó a 100 °C durante la noche. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción enfriada se concentró obteniéndose carbonato (4-nitrofenilo) de (1R,3S)-3-(5-((2,2-dióxido-1,3-dihidrobenzo[c]tiofen-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo en bruto (105 mg, 0,211 mmol, 97,4 %) en forma de aceite amarillo. LCMS: ESI m/z 499,51 [M+H]⁺.

[00388] **Paso E: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((2,2-dióxido-1,3-dihidrobenzo[c]tiofen-5-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo** Una suspensión de carbonato (4-nitrofenil) de (1R,3S)-3-(5-((2,2-dióxido-1,3-dihidrobenzo[c]tiofen-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo (105 mg, 0,211 mmol) en THF (2 ml) y propan-2-amina (0,0540 ml, 0,632 mmol) y DIEA (0,104 ml, 0,632

mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. LCMS mostró que la reacción se completó. La reacción se disolvió en EA (50 ml), se lavó con H₂O (10 ml) y salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con MeOH al 0~12 % en DCM) y HPLC preparativa (C18, MeCN al 15~95 % en H₂O con NH₄OH al 0,1 %) obteniéndose isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-((2,2-dióxido-1,3-dihidrobenzo[c]tiofen-5-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo (21,8 mg, 0,0520 mmol, 24,7 %) en forma de sólido blanco. LCMS: 419.51 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 11,74 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,23 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,64 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,58 (s, 1H), 3,05 (s, 1H), 2,50-2,42 (m, 1H), 2,06-1,88 (m, 2H), 1,79-1,56 (m, 3H), 1,04 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

Ejemplo 23: Isopropilcarbamato de 3-((5-((2-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo racémico en cis



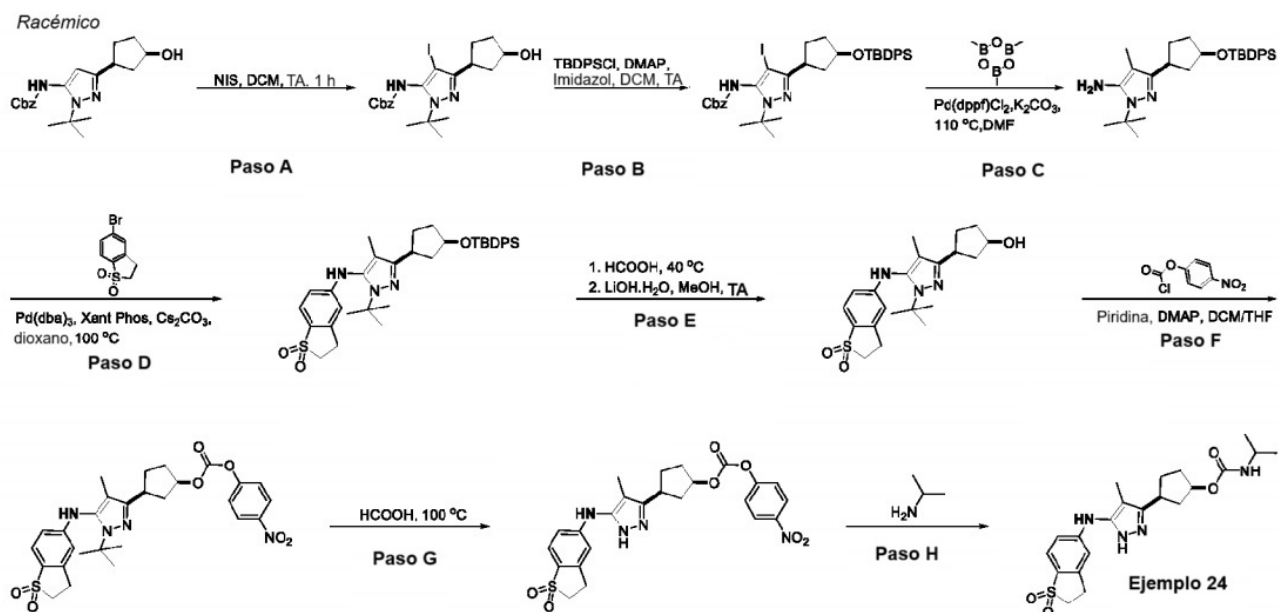
[00389] Paso A: 4-bromo-2,N-dimetilbencenosulfonamida A una solución de cloruro de 4-bromo-2-metilbencenosulfonilo (5 g, 18,6 mmol) en DCM (20 ml) se agregó metanamina-THF (5 ml, 10 mmol, 2M en THF) y Et₃N (7,74 ml, 55,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se disolvió en EA (50 ml), se lavó con H₂O (20 ml) y salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con EA al 0~50 % en PE) obteniéndose 4-bromo-2,N-dimetilbencenosulfonamida (2,3 g, 8,71 mmol, 46,9 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 266 [M+H]⁺

[00390] Paso B: 4-bromo-2-(bromometil)-N-metilbencenosulfonamida A una solución de 4-bromo-2,N-dimetilbencenosulfonamida (1,8 g, 6,82 mmol) en tetraclorometano (15 ml) se le agregó BPO (0,33 g, 1,36 mmol) y NBS (1,33 g, 7,50 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se concentró. La siguiente mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EA en PE [gradiente: 0-30 %] obteniéndose el compuesto del título 4-bromo-2-(bromometil)-N-metilbencenosulfonamida (970 mg, 2,83 mmol, 41,5 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI 343 [M + H]⁺.

[00391] **Paso C: 5-bromo-2-metil-2,3-dihidro-1λ6-benzo[2,1-d][1,2]tiazol-1,1-diona** A una solución de 4-bromo-2-(bromometil)-N-metilbencenosulfonamida (970 mg, 2,83 mmol) en H₂O (2 ml) y MeOH (8 ml) se agregó NaOH (226 mg, 5,66 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. La siguiente mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EA en PE [gradiente: 0-30 %] obteniéndose el compuesto del título 5-bromo-2-metil-2,3-dihidro-1λ6-benzo[2,1-d][1,2]tiazol-1,1-diona (390 mg, 1,49 mmol, 52,6 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI 262 [M + H]⁺.

[00392] **Paso D: Isopropilcarbamato 3-(5-((2-metil-1,1-dióxido-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo racémico en cis** A una solución de 5-bromo-2-metil-2,3-dihidro-1λ6-benzo[2,1-d][1,2]tiazol-1,1-diona (16,2 mg, 0,062 mmol) en dioxano (6 ml) se agregó 5-amino-3-(3-((isopropilcarbamoil)oxi)ciclopentil)-1H-pirazol-1-carboxilato de etilo racémico en cis (10 mg, 0,031 mmol), Xantphos (3,59 mg, 0,006 mmol), Pd₂(dba)₃ (2,84 mg, 0,003 mmol) y Cs₂CO₃ (25,2 mg, 0,077 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C en atmósfera de N₂ durante 1,5 h. La reacción se completó detectado mediante LCMS. La mezcla de reacción enfriada se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, MeCN al 10~95 % en H₂O con HCOOH al 0,1 %) obteniéndose isopropilcarbamato de 3-(5-((2-metil-1,1-dióxido-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo racémico en cis (2 mg, 0,005 mmol, 14,8 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 434,2 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 11,93 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,64-3,55 (m, 1H), 3,10 – 3,02 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,50-2,43 (m, 1H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,96 – 1,86 (m, 1H), 1,79-1,69 (m, 2H), 1,68-1,58 (m, 1H), 1,03 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 24: 3-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ6-benzotiofen-5-il)amino]-4-metil-1H-pirazol-3-il}ciclopentil(prop-2-ilamino)metanoato racémico en cis



[00393] **Paso A:** **{[5-(3-hidroxiciclopentil)-4-yodo-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il]amino}metanoato bencilo racémico en cis** A una solución de (1-(tert-butil)-3-(3-hidroxiciclopentil)-1H-pirazol-5-il)carbamato de cis bencilo racémico (4 g, 11,2 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se agregó 1-yodotetrahidropirrol-2,5-diona (2,52 g, 11,2 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se diluyó con DCM (100 ml) y agua (200 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo (1 %~20 %) obteniéndose el compuesto del título {[5-(3-hidroxiciclopentil)-4-yodo-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il]amino}metanoato de bencilo en cis (5,2 g, 10,7 mmol, 96,1 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: 484,1 [M+H]⁺.

[00394] **Paso B:** **{[4-yodo-2-(2-metilprop-2-il)-5-(3-[[2-(2-metilprop-2-il)difenilsilil]oxi]ciclopentil)pirazol-3-il]amino}metanoato de bencilo racémico en cis** A una solución de {[5-(3-hidroxiciclopentil)-4-yodo-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il]amino}metanoato de bencilo en cis (5,2 g, 10,7 mmol) en DCM (60 ml) se agregaron DMAP (1,31 g, 10,7 mmol), 1H-imidazol (2,20 g, 32,2 mmol) y cloruro de TBDPS (3,34 g, 12,9 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La solución de reacción se disolvió en EtOAc (100 ml), se lavó con H₂O (200 ml) y salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 60 % en éter de petróleo) obteniéndose {[4-yodo-2-(2-metilprop-2-il)-5-(3-[[2-(2-metilprop-2-il)difenilsilil]oxi]ciclopentil)pirazol-3-il]amino}metanoato de bencilo (5,0 g, 6,93 mmol, 64,4 %) en forma de aceite blanco. LCMS: ESI m/z 720,0 [M-H]⁻.

[00395] **Paso C:** **4-metil-2-(2-metilprop-2-il)-5-(3-[[2-(2-metilprop-2-il)**

il)difenilsilil]oxi}ciclopentil)pirazol-3-amina racémica en cis A una mezcla de {[4-yodo-2-(2-metilprop-2-il)-5-(3-[(2-metilprop-2-il)difenilsilil]oxi}ciclopentil)pirazol-3-il]amino}metanoato de bencilo en cis (800 mg, 1,11 mmol) y 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (2,53 ml, 8,86 mmol) en DMF (10 ml) se agregaron K₂CO₃ (459 mg, 3,33 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (81,1 mg, 0,111 mmol). La reacción se agitó a 110 °C durante 3 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua y se extrajo con EA (50 ml*3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con PE/EA (100/1~12/1) obteniéndose el compuesto del título cis 4-metil-2-(2-metilprop-2-il)-5-(3-[(2-metilprop-2-il)difenilsilil]oxi}ciclopentil)pirazol-3-amina en cis (140 mg, 0,294 mmol, 26,5 %) en forma de aceite rosa. LCMS: 476,3 [M+H]⁺

[00396] Paso D: 1,1-dióxido de 5-((1-(tert-butil)-3-(3-((tert-butildifenilsilil)oxi)ciclopentil)-4-metil-1H-pirazol-5-il)amino)-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno racémico en cis A una mezcla agitada de 4-metil-2-(2-metilprop-2-il)-5-(3-[(2-metilprop-2-il)difenilsilil]oxi}ciclopentil)pirazol-3-amina en cis (140 mg, 0,294 mmol) en dioxano (10 ml) se agregó 5-bromo-2,3-dihidro-1λ6-benzotiofeno-1,1-diona (109,08 mg, 0,441 mmol), Xant-PHOS (34,05 mg, 0,059 mmol), Cs₂CO₃ (191 mg, 0,589 mmol) y Pd₂(dba)₃ (26,9 mg, 0,029 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C en N₂ durante 3 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua y se extrajo con EA (20 ml*3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con PE/EA (100/1~3/1) obteniéndose el compuesto del título cis 5-((1-(tert-butil)-3-(3-((tert-butildifenilsilil)oxi)ciclopentil)-4-metil-1H-pirazol-5-il)amino)-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno 1,1-dióxido racémico (110 mg, 0,171 mmol, 58,2 %) en forma de aceite verde amarillento. LCMS: 642,5 [M+H]⁺

[00397] Paso E: 5-[[5-(3-hidroxíciclopentil)-4-metil-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il]amino]-2,3-dihidro-1λ6-benzotiofeno-1,1-diona racémica en cis Una solución de 1,1-dióxido de 5-((1-(tert-butil)-3-(3-((tert-butildifenilsilil)oxi)ciclopentil)-4-metil-1H-pirazol-5-il)amino)-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno en cis (150 mg, 0,234 mmol) en HCOOH (5 ml) se agitó a 40 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió con metanol y se ajustó a un valor de pH de 12-13 con solución acuosa de hidróxido de litio 2 N. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 minutos y luego se diluyó con EA y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con PE/EA (100/1~1/100) obteniéndose el compuesto del título 5-[[5-(3-hidroxíciclopentil)-4-metil-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il]amino]-2,3-dihidro-1λ6-benzotiofeno-1,1-diona en cis (90 mg, 0,223 mmol, 95,4 %) en forma de aceite amarillo. LCMS: 404,3 [M+H]⁺

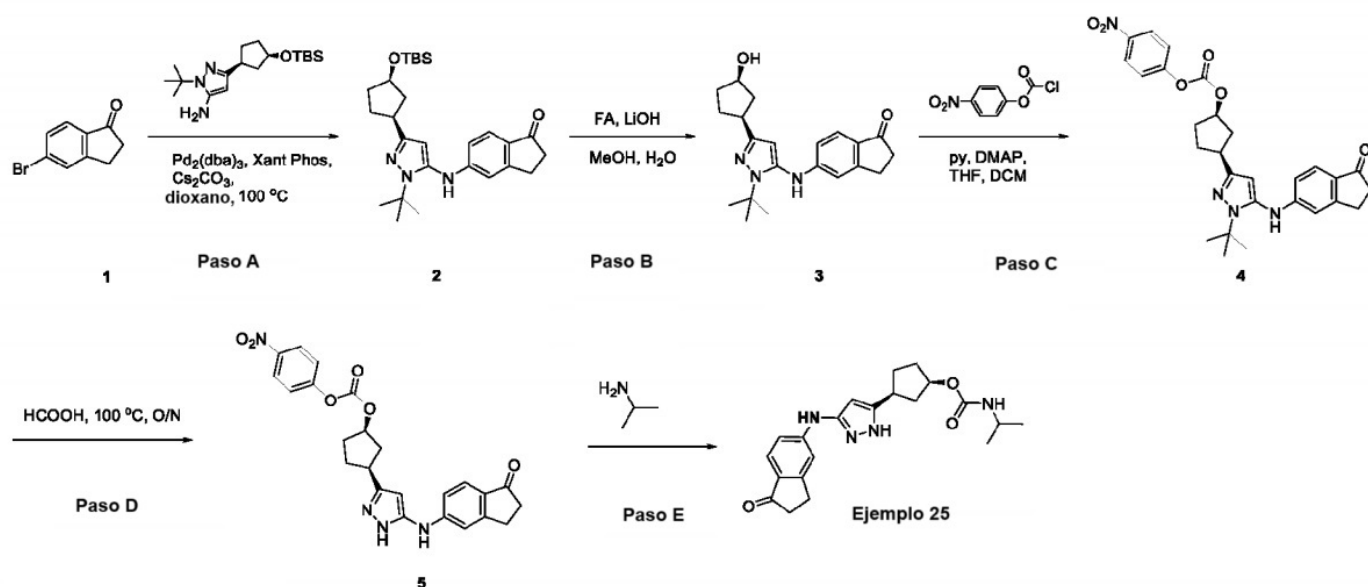
[00398] Paso F: [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de 3-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ6-benzotiofen-

5-il)amino]-4-metil-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclopentilo racémico en cis Una suspensión de cis 5-{[5-(3-hidroxiciclopentil)-4-metil-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il]amino}-2,3-dihidro-1λ6-benzotiofen-1,1-diona (90 mg, 0,223 mmol), piridina (0,054 ml, 0,669 mmol), DMAP (2,72 mg, 0,022 mmol) y clorometanoato de 4-nitrofenilo (89,9 mg, 0,446 mmol) en THF (5 ml) y DCM (5 ml) se agitó a 50 °C durante la noche. Los disolventes se quitaron al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml), se lavó con salmuera (100 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 100 % en éter de petróleo) obteniéndose [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de 3-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ6-benzotiofen-5-il)amino]-4-metil-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclopentilo en cis (50 mg, 0,088 mmol, 39,4 %) en forma de sólido blanco. LCMS: 569,3 [M+H]⁺.

[00399] **Paso G: [(4-nitrofenil)oxi]metanoato 3-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ6-benzotiofen-5-il)amino]-4-metil-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo racémico en cis** Una solución de [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de 3-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ6-benzotiofen-5-il)amino]-4-metil-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclopentilo en cis (50 mg, 0,088 mmol) en HCOOH (5 ml) se agitó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción enfriada se concentró al vacío obteniéndose el compuesto del título [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de 3-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ6-benzotiofen-5-il)amino]-4-metil-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo en cis (50 mg, 0,073 mmol, 83,2 %) en forma de aceite amarillo. LCMS: 513,2 [M+H]⁺

[00400] **Paso H: (prop-2-ilamino)metanoato de 3-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ6-benzotiofen-5-il)amino]-4-metil-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo racémico en cis** Una solución de [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de 3-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ6-benzotiofen-5-il)amino]-4-metil-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo en cis (50 mg, 0,073 mmol) en propan-2-amina (5 ml, 58,366 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, MeCN al 5 %-95 % en H₂O con HCOOH al 0,1 %) obteniéndose (prop-2-ilamino)metanoato de 3-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ6-benzotiofen-5-il)amino]-4-metil-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo en cis (18,9 mg, 0,044 mmol, 59,7 %) en forma de sólido blanco. LCMS: 433 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 11,82 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,29-7,19 (m, 2H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,99 (s, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 3,46 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,21 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,15 – 3,02 (m, 1H), 2,44 – 2,35 (m, 1H), 2,03 – 1,91 (m, 2H), 1,88 (s, 3H), 1,83-1,63 (m, 3H), 1,04 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 25: (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo



[00401] **Paso A:** 5-({5-[(1S,3R)-3-[[dimetil(2-metilprop-2-il)silil]oxi]ciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona A una solución de 5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (0,169 ml, 0,948 mmol) en dioxano (10 ml) se agregaron 5-[(1S,3R)-3-[[dimetil(2-metilprop-2-il)silil]oxi]ciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-amina (319 mg, 0,948 mmol), Cs_2CO_3 (617 mg, 1,89 mmol), Xant-PHOS (109 mg, 0,190 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (86,7 mg, 0,095 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C en N₂ durante 3 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EA y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con más salmuera y se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo obteniéndose el compuesto del título 5-({5-[(1S,3R)-3-[[dimetil(2-metilprop-2-il)silil]oxi]ciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (200 mg, 0,428 mmol, 45,1 %) en forma de aceite amarillo. LCMS: ESI m/z 468 [M + H]⁺.

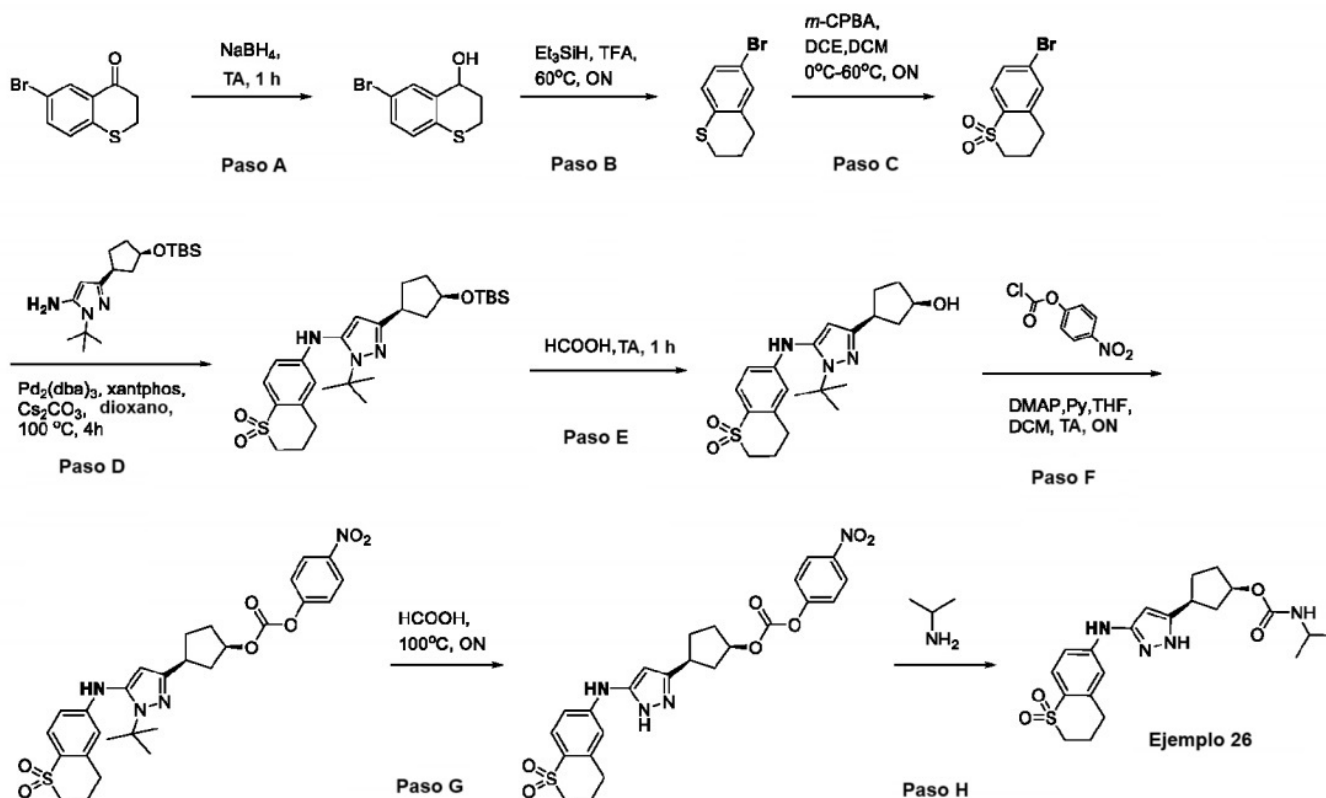
[00402] **Paso B:** 5-({5-[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona Una mezcla de 5-({5-[(1S,3R)-3-[[dimetil(2-metilprop-2-il)silil]oxi]ciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (150 mg, 0,321 mmol) en ácido fórmico (6 ml) se agitó a TA durante 1 h, luego se concentró a presión reducida. El residuo se trató con una mezcla de hidrato de hidróxido de litio (26,9 mg, 0,642 mmol) en MeOH (9 ml)/H₂O (3 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía obteniéndose 5-({5-[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (80 mg, 0,226 mmol, 70,5 %) en forma de aceite incoloro. LCMS: ESI m/z 354 [M + H]⁺.

[00403] **Paso C: [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-[1-(2-metilprop-2-il)-5-[(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)amino]pirazol-3-il]ciclopentilo** A una solución de 5-({5-[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (100 mg, 0,283 mmol) en DCM (3 ml) y THF (3 ml) se agregaron clorometanoato de 4-nitrofenilo (114 mg, 0,566 mmol), Py (0,046 ml, 0,566 mmol) y DMAP (3,46 mg, 0,028 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La solución de reacción se diluyó con EA, se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida obteniéndose (1R,3S)-3-[1-(2-metilprop-2-il)-5-[(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)amino]pirazol-3-il]ciclopentilo [(4-nitrofenil)oxi]metanoato (100 mg, 0,193 mmol, 68,1 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: ESI m/z 519 [M + H]⁻.

[00404] **Paso D: [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo** Una solución de [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-[1-(2-metilprop-2-il)-5-[(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)amino]pirazol-3-il]ciclopentilo (100 mg, 0,193 mmol) en ácido fórmico (5 ml) se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se concentró obteniéndose [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (70 mg, 0,151 mmol, 78,5 %) en forma de aceite amarillo. LCMS: ESI m/z 463 [M + H]⁺.

[00405] **Paso E: (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo** A una solución de [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (70 mg, 0,151 mmol) en THF (5 ml) se agregó propan-2-amina (0,026 ml, 0,303 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa obteniéndose el compuesto del título (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo (53 mg, 0,139 mmol, 91,5 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 383 [M + H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 11,94 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,00 (s, 1H), 3,63-3,53 (m, 1H), 3,13 – 3,01 (m, 1H), 3,00 – 2,93 (m, 2H), 2,48 – 2,42 (m, 1H), 2,008-1,97 (m, 1H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,81-1,68 (m, 2H), 1,68-1,58 (m, 1H), 1,03 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 26: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((1,1-dioxidotiocroman-6-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo



[00406] **Paso A: 6-bromo-3,4-dihidro-2H-1-benzotiín-4-ol** A una solución de 6-bromo-3,4-dihidro-2H-1-benzotiín-4-ona (1 g, 4,11 mmol) en MeOH (5 ml) se agregó NaBH_4 (0,28 g, 8,23 mmol). La mezcla se agitó de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se diluyó con EA y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se concentró al vacío obteniéndose el compuesto del título 6-bromo-3,4-dihidro-2H-1-benzotiín-4-ol (900 mg, 3,67 mmol, 89,3 %) en forma de aceite marrón. LCMS: m/z 245,13 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00407] **Paso B: 6-bromo-3,4-dihidro-2H-1-benzotiina** A una solución de 6-bromo-3,4-dihidro-2H-1-benzotiín-4-ol (900 mg, 3,67 mmol) en TFA (10 ml) se agregó Et_3SiH (2,97 ml, 18,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EA y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluido con acetato de etilo en éter de petróleo (gradiente: 0-1 %) obteniéndose el compuesto del título 6-bromo-3,4-dihidro-2H-1-benzotiina (840 mg, 3,67 mmol, 99,9 %) en forma de aceite incoloro. LCMS: m/z 229,13 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00408] **Paso C: 1,1-dióxido de 6-bromotiocromano** A una solución de 6-bromo-3,4-dihidro-2H-1-benzotiina (900 mg, 3,93 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) se agregó ácido 3-cloroperoxibenzoico (2,39 g, 11,8 mmol). La reacción se agitó a 60°C durante la noche. La reacción se diluyó con EA y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con solución saturada de NaHCO_3 y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluido

con acetato de etilo en éter de petróleo (gradiente: 0-30 %) obteniéndose el compuesto del título 1,1-dióxido de 6-bromotiocromano (780 mg, 2,99 mmol, 76,1 %) en forma de sólido amarillo rosa. LCMS: m/z 261,13 [M+H]⁺.

[00409] **Paso D: 1,1-dióxido de 6-((1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-((tert-**

5 **butildimetilsilil)oxi)ciclopentil)-1H-pirazol-5-il)amino)tiocromano** A una solución agitada de 1,1-dióxido de 6-bromotiocromano (300 mg, 1,15 mmol) en dioxano (10 ml) se agregaron 5-[(1S,3R)-3-{[dimetil(2-metilprop-2-il)silil]oxi}ciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-amina (388 mg, 1,15 mmol), Pd₂(dba)₃ (105 mg, 0,115 mmol), Xant-PHOS (133 mg, 0,230 mmol) y Cs₂CO₃ (1,12 g, 3,48 mmol). La reacción se agitó a 100 °C en N₂ durante 4 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EA y
10 agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluido con acetato de etilo en éter de petróleo (gradiente: 0-30 %) obteniéndose el compuesto del título 1,1-dióxido de 6-((1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-((tert-butildimetilsilil)oxi)ciclopentil)-1H-pirazol-5-il)amino)tiocromano (400 mg, 0,772 mmol, 67,2 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: m/z 517,80 [M+H]⁺.

15 [00410] **Paso E: 6-((1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-hidroxiciclopentil)-1H-pirazol-5-il)amino)tiocromano 1,1-dióxido** Una solución de 6-((1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-((tert-butildimetilsilil)oxi)ciclopentil)-1H-pirazol-5-il)amino)tiocromano 1,1-dióxido (150 mg, 0,240 mmol) en ácido fórmico (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentró al vacío. El residuo se disolvió con metanol y se ajustó el valor de pH 12-13 con solución acuosa de hidróxido
20 de litio 2 N. La reacción se agitó a ta durante 30 min y luego se diluyó con EA y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo en éter de petróleo (gradiente: 0-50 %) obteniéndose el compuesto del título 1,1-dióxido de 6-((1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-hidroxiciclopentil)-1H-pirazol-5-il)amino)tiocromano (90 mg, 0,176 mmol, 73,4 %) en forma de sólido
25 amarillo. LCMS: m/z 510,65 [M+H]⁺.

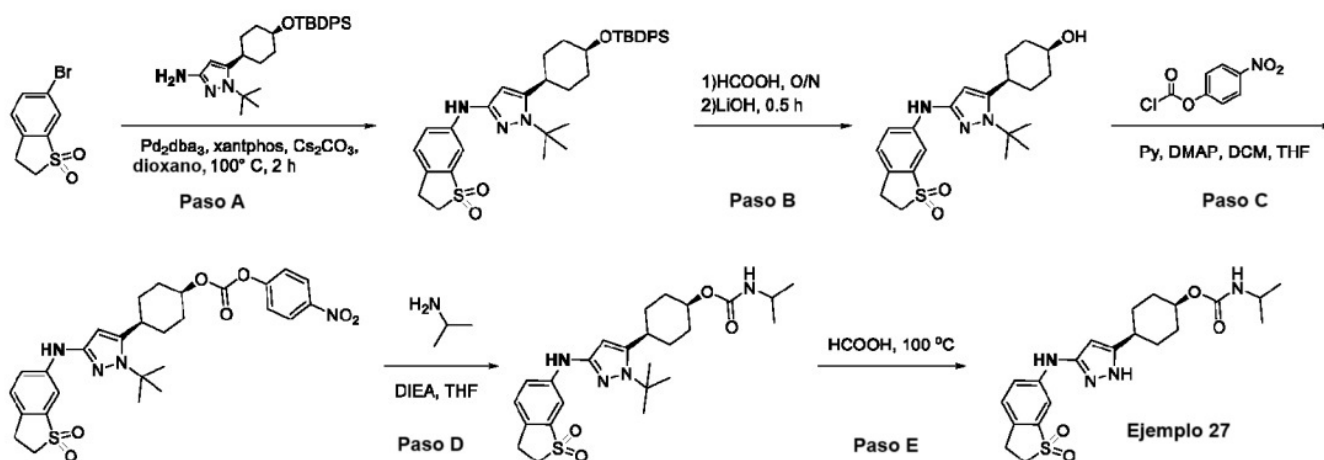
[00411] **Paso F: Carbonato (4-nitrofenil) de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((1,1-dioxidotiocroman-6-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo** A una solución agitada de 6-((1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-hidroxiciclopentil)-1H-pirazol-5-il)amino)tiocromano 1,1-dióxido (300 mg, 0,743 mmol) en THF (5 ml) y DCM (5 ml) se agregaron clorometanoato de 4-nitrofenilo (225 mg, 1,12 mmol), DMAP (9,08 mg, 0,074 mmol) y Py (118 mg, 1,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en
30 columna de gel de sílice eluido con acetato de etilo en éter de petróleo (gradiente: 0-30 %) obteniéndose el compuesto del título carbonato (4-nitrofenil) de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((1,1-

dioxidotiocroman-6-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo (330 mg, 0,580 mmol, 78,1 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: m/z 568,64 [M+H]⁺.

[00412] **Paso G: Carbonato (4-nitrofenil) de (1R,3S)-3-(5-((1,1-dioxidotiocroman-6-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo** Una solución de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((1,1-dioxidotiocroman-6-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo (4-nitrofenil)carbonato (150 mg, 0,264 mmol) en ácido fórmico (5 ml) se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró obteniéndose el compuesto del título de carbonato (4-nitrofenil) de (1R,3S)-3-(5-((1,1-dioxidotiocroman-6-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo (130 mg, 0,254 mmol, 96,2 %) en forma de aceite marrón. LCMS: m/z 512,54 [M+H]⁺.

[00413] **Paso H: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((1,1-dioxidotiocroman-6-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo** Una solución de carbonato (4-nitrofenil) de (1R,3S)-3-(5-((1,1-dioxidotiocroman-6-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo (150 mg, 0,293 mmol) en propan-2-amina (17,3 mg, 0,293 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, acetonitrilo al 0~70 % en H₂O) obteniéndose el compuesto del título isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((1,1-dioxidotiocroman-6-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo (31,1 mg, 0,072 mmol, 24,5 %) en forma de sólido blanco. LCMS: m/z 432,54 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 11,88 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,91 (dd, J = 26,8, 8,0 Hz, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 3,62-3,52 (m, 1H), 3,42 – 3,34 (m, 2H), 3,12 – 2,98 (m, 1H), 2,89 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,48 – 2,40 (m, 1H), 2,27 (dt, J = 12,0, 5,6 Hz, 2H), 2,02-1,82 (m, 2H), 1,75-1,54 (m, 3H), 1,03 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 27: (prop-2-ilamino)metanoato de (1s,4s)-4-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶-benzo[b]tiofen-6-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclohexilo



[00414] **Paso A. 6-({5-[(1s,4s)-4-[(2-metilprop-2-il)difenilsilil]oxi}ciclohexilo)-1-(2-metilprop-**

2-il}pirazol-3-il}amino)-2,3-dihidro-1λ⁶-benzo[b]tiofeno-1,1-diona. A una solución agitada de 6-bromo-2,3-dihidro-1λ⁶-benzo[2,1-b]tiofeno-1,1-diona (104 mg, 0,42 mmol) en dioxano (2 ml) se agregó 5-[(1s,4s)-4-[(2-metilprop-2-il)difenilsilil]oxi]ciclohexilo]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-amina (200 mg, 0,42 mmol), Pd₂(dba)₃ (38 mg, 0,04 mmol), Xant-PHOS (49 mg, 0,08 mmol) y Cs₂CO₃ (342 mg, 1,1 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C en N₂ durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-60 %, EtOAc en PE) obteniéndose 6-({5-[(1s,4s)-4-[(2-metilprop-2-il)difenilsilil]oxi]ciclohexilo}-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-2,3-dihidro-1λ⁶-benzotiofeno-1,1-diona (250 mg, 0,39 mmol, 92 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: m/z 642 [M+H]⁺.

[00415] **Paso B. 6-({5-[(1s,4s)-4-hidroxiciclohexilo]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-2,3-dihidro-1λ⁶-benzo[b]tiofeno-1,1-diona.** Una mezcla de 6-({5-[(1s,4s)-4-[(2-metilprop-2-il)difenilsilil]oxi]ciclohexilo}-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-2,3-dihidro-1λ⁶-benzotiofeno-1,1-diona (260 mg, 0,41 mmol) en HCOOH (5 ml) se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se concentró. Luego se agregó EtOH (1 ml)/ H₂O (3 ml) y LiOH (15 mg, 3,2 mmol). La siguiente mezcla se agitó a ta durante 2 h y luego se diluyó con agua (15 ml), se extrajo con EtOAc (10 ml*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-10 %, MeOH en DCM) obteniéndose 6-({5-[(1s,4s)-4-hidroxiciclohexilo]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-2,3-dihidro-1λ⁶-benzotiofeno-1,1-diona (130 mg, 0,32 mmol, 79 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: m/z 404 [M+H]⁺.

[00416] **Paso C. [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1s,4s)-4-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶-benzo[b]tiofen-6-il)amino]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclohexilo.**

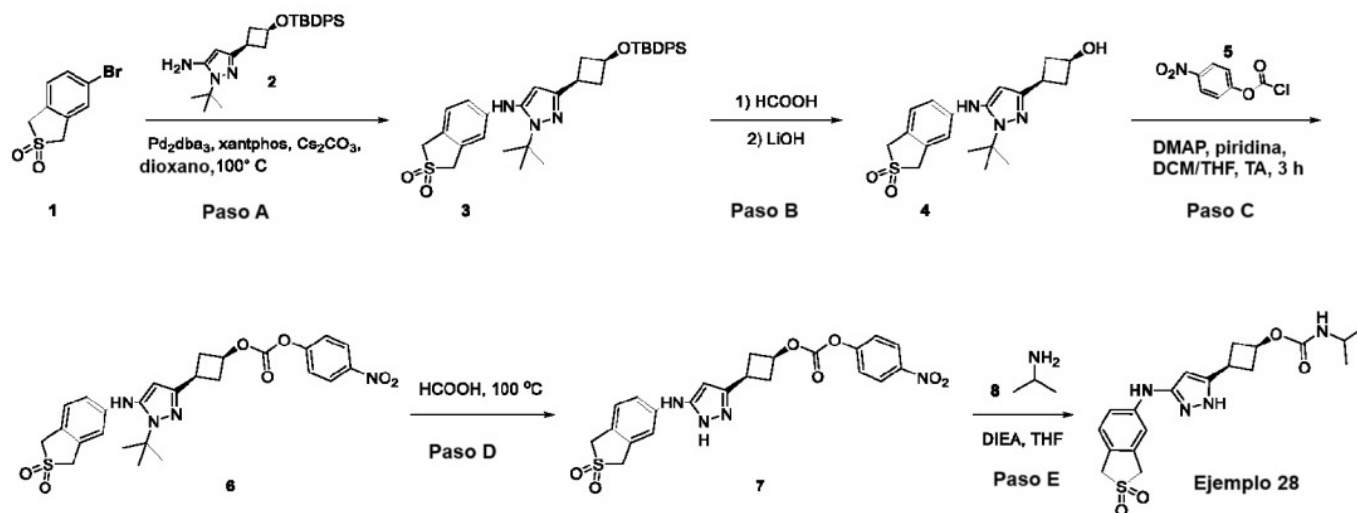
A una solución agitada de 6-({5-[(1s,4s)-4-hidroxiciclohexilo]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-2,3-dihidro-1λ⁶-benzotiofeno-1,1-diona (130 mg, 0,32 mmol) en DCM (3 ml)/THF (3 ml) se agregó clorometanoato de 4-nitrofenilo (324 mg, 1,6 mmol), DMAP (13 mg, 0,11 mmol) y piridina (2 ml, 24 mmol) lentamente a ta. Después de agitarse a ta durante la noche, la mezcla enfriada se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-10 %, MeOH en DCM) obteniéndose (1s,4s)-4-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶-benzotiofen-6-il)amino]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclohexilo [(4-nitrofenil)oxi]metanoato (170 mg, 0,3 mmol, 92 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: m/z 569 [M+H]⁺.

[00417] **Paso D. (prop-2-ilamino)metanoato de (1s,4s)-4-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-**

1λ⁶-benzo[b]tiofen-6-il)amino]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclohexilo. A una solución agitada de [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1s,4s)-4-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶-benzotiofen-6-il)amino]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclohexilo (170 mg, 0,3 mmol) en THF (10 ml) se agregó DIPEA (0,5 ml, 0,2 mmol) y propan-2-amina (0,5 ml, 3 mmol) lentamente a ta. Después de agitarse a ta durante 1 h, la mezcla enfriada se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice 0-10 %, MeOH en DCM) obteniéndose (prop-2-ilamino)metanoato de (1s,4s)-4-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶-benzotiofen-6-il)amino]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclohexilo (130 mg, 0,27 mmol, 89 %) en forma de aceite amarillo. LCMS: m/z 489 [M+H]⁺.

[00418] Paso E. (prop-2-ilamino)metanoato de (1s,4s)-4-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶-benzo[b]tiofen-6-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclohexilo. Una mezcla de (prop-2-ilamino)metanoato de (1s,4s)-4-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶-benzotiofen-6-il)amino]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclohexilo (120 mg, 0,25 mmol) en HCOOH (3 ml) se agitó a 100 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, MeCN al 40~90 % en H₂O con TFA al 0,1 %) y luego mediante TLC preparativa (DCM: MeOH= 10: 1) obteniéndose (prop-2-ilamino)metanoato de (1s,4s)-4-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶-benzotiofen-6-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclohexilo (18 mg, 0,042 mmol, 17 %) en forma de sólido blanco. LCMS: m/z 433,2 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 11,89 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,43 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,65 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 3,71-3,61 (m, 1H), 3,58 (dd, J = 8,8, 4,8 Hz, 2H), 3,26 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,74 (s, 1H), 1,96-1,80 (m, 4H), 1,80-1,60 (m, 4H), 1,11 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 28: Isopropilcarbamato de (1s,3s)-3-(3-((2,2-dioxido-1,3-dihidrobenczo[c]tiofen-5-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclobutilo



[00419] **Paso A: 2,2-dióxido de 5-((1-(tert-butil)-3-((1s,3s)-3-((tert-butildifenilsilil)oxi)ciclobutil)-1H-pirazol-5-il)amino)-1,3-dihidrobenczo[c]tiofeno** A una solución de 2,2-dióxido de 5-bromo-1,3-dihidrobenczo[c]tiofeno (450 mg, 1,82 mmol) en dioxano (15 ml) se agregó 1-(tert-butil)-3-((1s,3s)-3-((tert-butildifenilsilil)oxi)ciclobutil)-1H-pirazol-5-amina (200 mg, 0,447 mmol), Cs₂CO₃ (437 mg, 1,34 mmol), Pd₂(dba)₃ (40,9 mg, 0,0450 mmol) y Xantphos (51,7 mg, 0,089 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C en atmósfera de N₂ durante 1 h. La reacción se completó y se detectó mediante LCMS. La mezcla de reacción enfriada se disolvió en EA (10 ml*3), se lavó con H₂O (20 ml) y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyendo con EA al 0~50 % en PE) obteniéndose 2,2-dióxido 5-((1-(tert-butil)-3-((1s,3s)-3-((tert-butildifenilsilil)oxi)ciclobutil)-1H-pirazol-5-il)amino)-1,3-dihidrobenczo[c]tiofeno (250 mg, 0,407 mmol, 91,2 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: ESI m/z 614,89 [M + H]⁺.

[00420] **Paso B: 2,2-dióxido de 5-((1-(tert-butil)-3-((1s,3s)-3-hidroxiciclobutil)-1H-pirazol-5-il)amino)-1,3-dihidrobenczo[c]tiofeno** Una solución de 5-((1-(tert-butil)-3-((1s,3s)-3-((tert-butildifenilsilil)oxi)ciclobutil)-1H-pirazol-5-il)amino)-1,3-dihidrobenczo[c]tiofeno (245 mg, 0,399 mmol) en ácido fórmico (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se completó y se detectó mediante LCMS. Los disolventes se quitaron al vacío. Luego se agregó EtOH (2,5 ml), H₂O (2,5 ml) y monohidrato de hidróxido de litio (50,2 mg, 1,20 mmol) a pH alcalino. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. LCMS mostró que la reacción se completó. El residuo se disolvió en EA (5 ml*3), se lavó con H₂O (10 ml) y salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con MeOH al 0~12 % en DCM) obteniéndose 2,2-dióxido de 5-((1-(tert-butil)-3-((1s,3s)-3-hidroxiciclobutil)-1H-pirazol-5-il)amino)-1,3-dihidrobenczo[c]tiofeno (130 mg, 0,346 mmol, 86,8 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 376,49 [M + H]⁺.

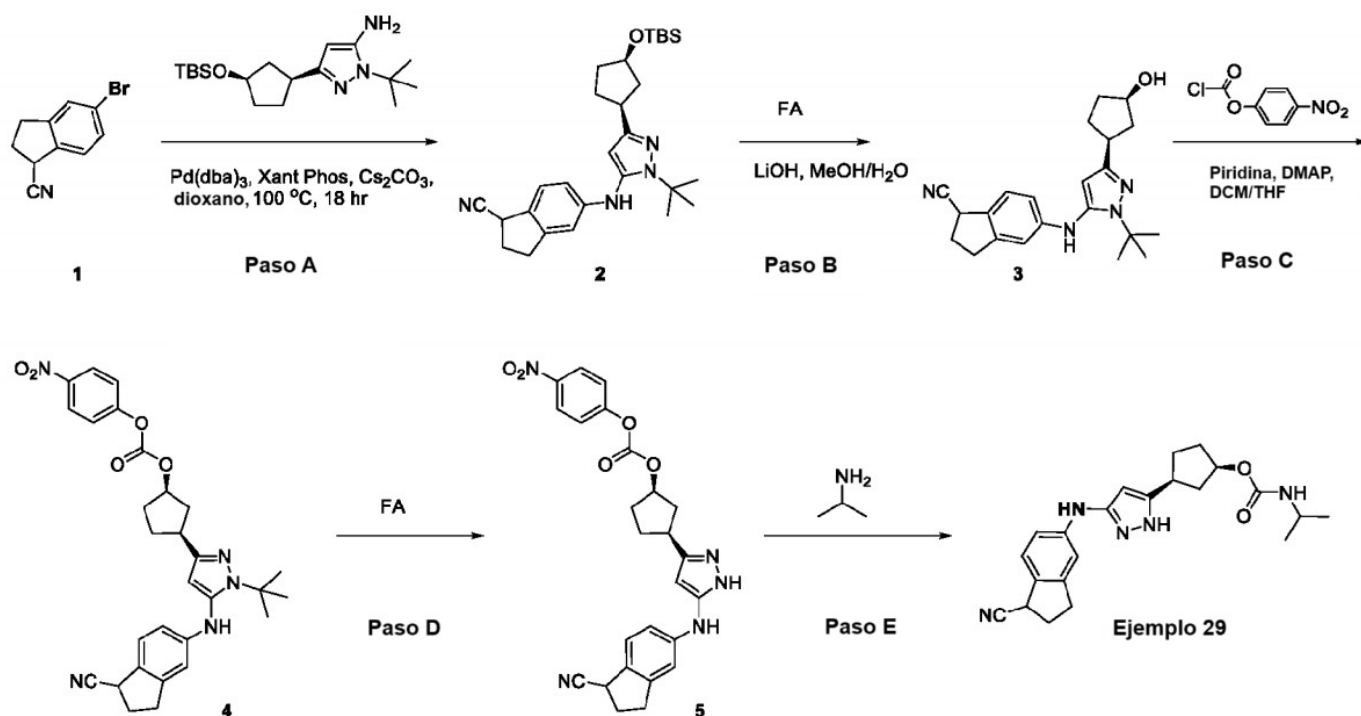
[00421] **Paso C: Carbonato (4-nitrofenil) de (1s,3s)-3-(1-(tert-butil)-5-((2,2-dioxido-1,3-dihidrobenczo[c]tiofen-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclobutilo** Una suspensión de 2,2-dióxido de 5-((1-(tert-butil)-3-((1s,3s)-3-hidroxiciclobutil)-1H-pirazol-5-il)amino)-1,3-dihidrobenczo[c]tiofeno (130 mg, 0,346 mmol), DMAP (4,23 mg, 0,0350 mmol), Py (0,0840 ml, 1,04 mmol) y clorometanoato de 4-nitrofenilo (349 mg, 1,73 mmol) en DCM (3 ml) y THF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se completó mediante LCMS. Los disolventes se quitaron al vacío. El residuo se disolvió en EA (5 ml*3), se lavó con H₂O (5 ml) y salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con MeOH al 0-12 % en DCM) obteniéndose carbonato (4-nitrofenil) de (1s,3s)-3-(1-(tert-butil)-5-((2,2-dióxido-1,3-dihidrobenczo[c]tiofen-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclobutilo (170 mg, 0,314 mmol, 90,8 %) en forma

de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 541,59 [M+H]⁺.

[00422] **Paso D: Carbonato (4-nitrofenil) de (1s,3s)-3-(5-((2,2-dioxido-1,3-dihidrobenczo[c]tiofen-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclobutilo** Una solución de carbonato (4-nitrofenil) de (1s,3s)-3-(1-(tert-butil)-5-((2,2-dioxido-1,3-dihidrobenczo[c]tiofen-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclobutilo (170 mg, 0,314 mmol) en ácido fórmico (4 ml) se agitó a 100 °C durante la noche. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción enfriada se concentró obteniéndose carbonato (4-nitrofenil) de (1s,3s)-3-(5-((2,2-dioxido-1,3-dihidrobenczo[c]tiofen-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclobutilo en bruto (150 mg, 0,310 mmol, 98,4 %) en forma de aceite amarillo. LCMS: ESI m/z 485,48 [M+H]⁺.

[00423] **Paso E: Isopropilcarbamato de (1s,3s)-3-(3-((2,2-dióxido-1,3-dihidrobenczo[c]tiofen-5-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclobutilo** A una suspensión de carbonato de (4-nitrofenil) de (1s,3s)-3-(5-((2,2-dióxido-1,3-dihidrobenczo[c]tiofen-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclobutilo (150 mg, 0,310 mmol) en THF (4 ml) se agregó propan-2-amina (0,133 ml, 1,55 mmol) y DIEA (0,154 ml, 0,929 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. LCMS mostró que la reacción se completó. El residuo se disolvió en EA (5 ml*3), se lavó con H₂O (10 ml) y salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con MeOH al 0~12 % en DCM) y HPLC preparativa (C18, MeCN al 15~95 % en H₂O con FA al 0,1 %) obteniéndose isopropilcarbamato (1s,3s)-3-(3-((2,2-dióxido-1,3-dihidrobenczo[c]tiofen-5-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclobutilo (17,8 mg, 0,0440 mmol, 14,2 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 405,49 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,55 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,21 – 7,13 (m, 2H), 7,06 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,79 (dd, J = 14,8, 7,6 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,54 – 3,52 (m, 1H), 3,12-3,00 (m, 1H), 2,69 – 2,55 (m, 2H), 2,08 (dd, J = 17,6, 9,2 Hz, 2H), 1,04 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 29: (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo



[00424] **Paso A:** 5-({5-[(1S,3R)-3-{[dimetil(2-metilprop-2-il)silil]oxi}ciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-carbonitrilo A una solución de 5-bromo-2,3-dihidro-1H-indeno-1-carbonitrilo (200 mg, 0,901 mmol) en dioxano (10 ml) se agregaron 5-[(1S,3R)-3-{[dimetil(2-metilprop-2-il)silil]oxi}ciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-amina (304 mg, 0,901 mmol), Cs_2CO_3 (586 mg, 1,80 mmol), Xant-PHOS (104 mg, 0,180 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (82,5 mg, 0,090 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120°C en N_2 durante 3 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EA y agua. Las capa orgánica se separó, se lavó con más salmuera y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo obteniéndose el compuesto del título 5-({5-[(1S,3R)-3-{[dimetil(2-metilprop-2-il)silil]oxi}ciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-carbonitrilo (190 mg, 0,397 mmol, 44,0 %) en forma de aceite amarillo. LCMS: ESI m/z 479 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[00425] **Paso B:** 5-({5-[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-carbonitrilo Una mezcla de 5-({5-[(1S,3R)-3-{[dimetil(2-metilprop-2-il)silil]oxi}ciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-carbonitrilo (140 mg, 0,292 mmol) en ácido fórmico (5 ml) se agitó a ta durante 1 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se trató con una mezcla de hidrato de hidróxido de litio (24,5 mg, 0,584 mmol) en MeOH (5 ml)/ H_2O (1 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h y luego se concentró a presión reducida. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó

mediante cromatografía obteniéndose 5-({5-[(1S,3R)-3-hidrox ciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-carbonitrilo (65 mg, 0,178 mmol, 60,9 %) en forma de aceite incoloro. LCMS: ESI m/z 365 [M + H]⁺.

[00426] **Paso C: [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-**

5 **5-il)amino]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclopentilo** A una solución de 5-({5-[(1S,3R)-3-hidrox ciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-carbonitrilo (80 mg, 0,219 mmol) en DCM (2 ml) y THF (2 ml) se agregaron clorometanoato de 4-nitrofenilo (176 mg, 0,878 mmol), Py (0,053 ml, 0,657 mmol) y DMAP (2,68 mg, 0,022 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La solución de reacción se diluyó con EA, se lavó con agua y salmuera, 10 se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida obteniéndose [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)amino]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclopentilo (40 mg, 0,076 mmol, 34,41 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: ESI m/z 530 [M + H]⁺.

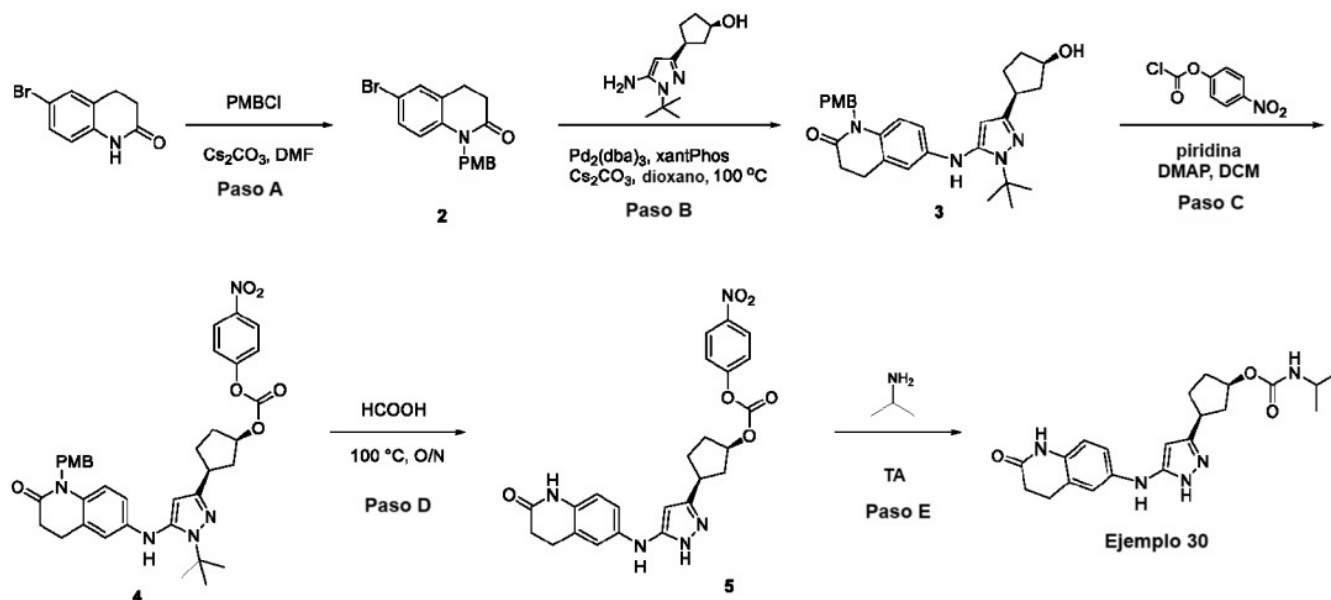
[00427] **Paso D: [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-**

15 **5-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo** A una solución de [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)amino]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclopentilo (40 mg, 0,076 mmol) en ácido fórmico (5 ml) se agitó a 100 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró obteniéndose [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (25 mg, 0,053 mmol, 69,9 %) en forma de sólido amarillo. 20 LCMS: ESI m/z 474 [M + H]⁺.

[00428] **Paso E: (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-**

5-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo A una solución de [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (25 mg, 0,053 mmol) en THF (3 ml) se agregó propan-2-amina (0,014 ml, 0,158 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 1 25 h. La reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa obteniéndose el compuesto del título (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo (1,5 mg, 0,004 mmol, 7,22 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 394 [M + H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 11,68 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,15 (s, 2H), 6,95 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,26 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,64-3,53 (m, 30 1H), 3,08-2,98 (m, 1H), 2,98 – 2,77 (m, 2H), 2,49 – 2,41 (m, 2H), 2,27 – 2,13 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,94 – 1,83 (m, 1H), 1,75-1,52 (m, 3H), 1,03 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 30: (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo



[00429] **Paso A: 6-bromo-1-[(4-metoxifenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona** A una solución de 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona (1000 mg, 4,42 mmol) en DMF (10 ml) se agregaron Cs₂CO₃ (2,88 g, 8,84 mmol), 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (0,9 ml, 6,63 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con H₂O y se extrajo con EA. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice EA en PE [Gradiente: 0-50 %] obteniéndose el compuesto del título 6-bromo-1-[(4-metoxifenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona (1,17 g, 3,37 mmol, 76,4 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 348 [M+H]⁺.

[00430] **Paso B: 6-({5-[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-1-[(4-metoxifenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona** A una solución de (1R,3S)-3-[5-amino-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il]ciclopentan-1-ol (500 mg, 2,24 mmol) en dioxano (10 ml) se agregaron Cs₂CO₃ (1,45 g, 4,48 mmol), 6-bromo-1-[(4-metoxifenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona (1,16 g, 3,36 mmol), Pd₂(dba)₃ (205 mg, 0,22 mmol) y Xant-PHOS (259 mg, 0,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C en N₂ durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con H₂O y se extrajo con EA. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EA en PE [Gradiente: 0-100 %] obteniéndose el compuesto del título 6-({5-[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-1-[(4-metoxifenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona (200 mg, 0,41 mmol, 18,2 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 489 [M+H]⁺.

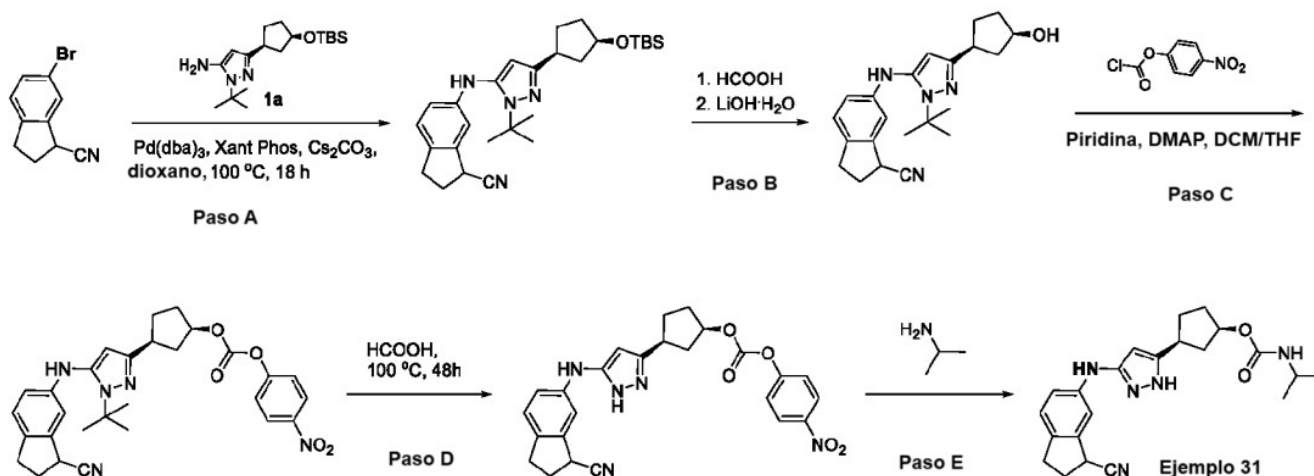
[00431] **Paso C: [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-[5-({1-[(4-metoxifenil)metil]-2-oxo-**

1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il}amino)-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il]ciclopentilo A una solución de 6-({5-[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-1-[(4-metoxifenil)metil]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona (150 mg, 0,307 mmol) en DCM (5 ml) se agregaron clorometanoato de 4-nitrofenilo (92,8 mg, 0,460 mmol), piridina (0,050 ml, 0,614 mmol) y DMAP (3,75 mg, 0,031 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice con EA en PE [Gradiente: 0-100 %] obteniéndose el compuesto del título [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-[5-({1-[(4-metoxifenil)metil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il}amino)-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il]ciclopentilo (125 mg, 0,191 mmol, 62,2 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 654 [M+H]⁺.

[00432] **Paso D: [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il) amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo** Una solución de [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-[5-({1-[(4-metoxifenil) metil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il} amino)-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il]ciclopentilo (125 mg, 0,191 mmol) en HCOOH (3 ml) se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se concentró al vacío obteniéndose el compuesto [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (100 mg bruto) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 478 [M+H]⁺.

[00433] **Paso E: (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo** Una solución de [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (125 mg, 0,262 mmol) en propan-2-amina (3 ml) se agitó a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa obteniéndose el compuesto del título (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (2 mg, 0,075 mmol, 2,88 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 398 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 9,86 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,64 (s, 1H), 5,07 (s, 1H), 3,15-3,05 (m, 2H), 2,86 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,55 – 2,50 (m, 1H), 2,49 – 2,44 (m, 2H), 2,11-2,05 (m, 1H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,85-1,70 (m, 2H), 1,70-1,61 (m, 1H), 1,11 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 31: (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(3-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo



[00434] **Paso A:** **6-({5-[(1S,3R)-3-{[dimetil(2-metilprop-2-il)silil]oxi}ciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-carbonitrilo** A una mezcla agitada de (1R,3S)-3-[5-amino-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il]ciclopentan-1-ol (20 mg, 0,09 mmol) en dioxano (15 ml) se agregó 5-bromo-1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona (26,3 mg, 0,116 mmol), XantPHOS (103 mg, 0,178 mmol), Cs_2CO_3 (579 mg, 1,78 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (81,38 mg, 0,089 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C en N_2 durante 18 h. La reacción se completó y se detectó mediante LCMS. El residuo se disolvió en EA (5 ml*2), se lavó con H_2O (10 ml) y salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) obteniéndose 6-({5-[(1S,3R)-3-{[dimetil(2-metilprop-2-il)silil]oxi}ciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-carbonitrilo (340 mg, 0,497 mmol, 55,9 %) en forma de aceite amarillo. LCMS: ESI m/z 479,6 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[00435] **Paso B:** **6-({5-[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-carbonitrilo** Una solución de 6-({5-[(1S,3R)-3-{[dimetil(2-metilprop-2-il)silil]oxi}ciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-carbonitrilo (340 mg, 0,497 mmol) en HCOOH (5 ml) se agitó a ta 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió con metanol y se ajustó al valor de pH 12-13 con solución ac. de hidróxido de litio 2 N. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h y luego se diluyó con EA y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluido con MeOH y NH_4OH al 1 % en DCM (gradiente: 0-10 %) obteniéndose el compuesto del título 6-({5-[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-carbonitrilo (150 mg, 0,412 mmol, 82,8 %) en forma de aceite amarillo. LCMS: 365,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

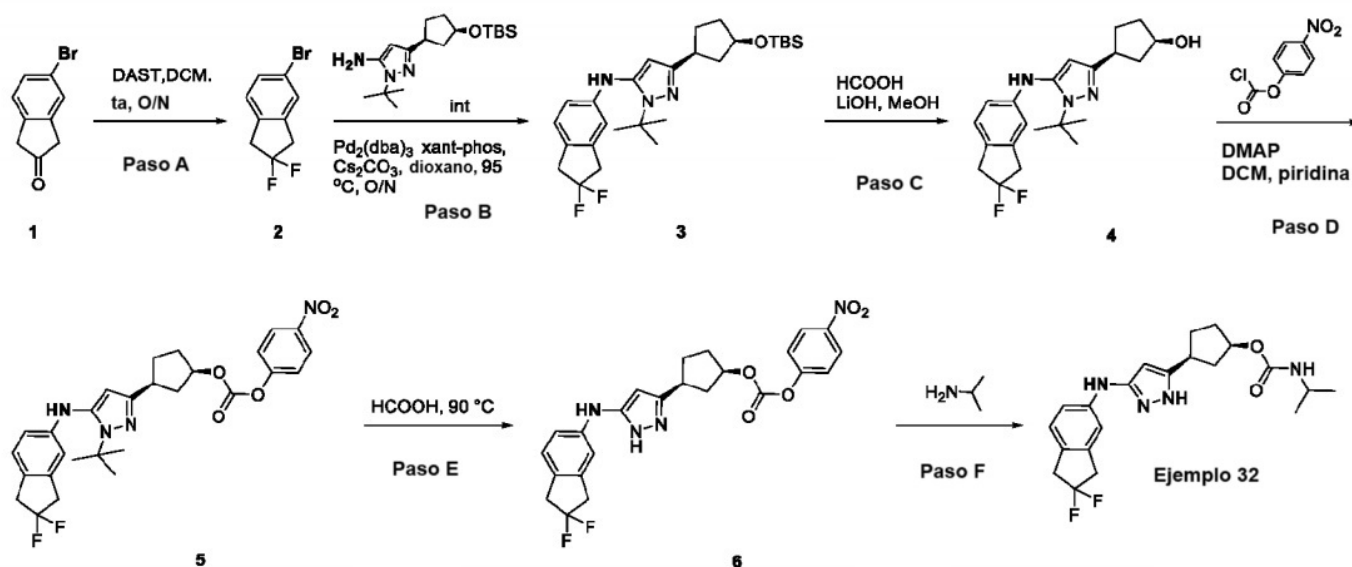
[00436] **Paso C:** **[(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(3-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)amino]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclopentilo** Una suspensión de 6-({5-[(1S,3R)-3-

hidroxíciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-carbonitrilo (100 mg, 0,274 mmol), piridina (6 ml, 74,2 mmol), DMAP (3,35 mg, 0,027 mmol) y clorometanoato de 4-nitrofenilo (277 mg, 1,372 mmol) en THF (3 ml) y DCM (3 ml) se agitó a ta durante la noche. Los disolventes se quitaron al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml*2), se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 100 % en éter de petróleo) obteniéndose (1R,3S)-3-{5-[(3-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)amino]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclopentil[(4-nitrofenil)oxi]metanoato (65 mg, 0,123 mmol, 44,7 %) en forma de sólido blanco. LCMS: 530,4 [M+H]⁺.

10 [00437] **Paso D: [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(3-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo** Una solución de [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(3-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)amino]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclopentilo (80 mg, 0,151 mmol) en HCOOH (8 ml) se agitó a 100 °C durante 18 h. La reacción se concentró al vacío obteniéndose el compuesto del título (1R,3S)-3-{5-[(3-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentil[(4-nitrofenil)oxi]metanoato (50 mg, 0,106 mmol, 69,9 %). LCMS: 474,3 [M+H]⁺

15 [00438] **Paso E: (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(3-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo** Una solución de [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(3-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (50 mg, 0,106 mmol) en propan-2-amina (1,81 ml, 21,1 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de
20 reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, MeCN al 5 %-95 % en H₂O con HCOOH al 0,1 %) obteniéndose (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(3-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo (6 mg, 0,015 mmol, 14,4 %) en forma de sólido blanco. LCMS: m/z 394,1 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,28 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,72-3,62 (m, 1H), 3,25-3,15 (m, 1H),
25 3,08 – 2,99 (m, 1H), 2,94 (dt, J = 16,0, 8,0 Hz, 1H), 2,66 – 2,51 (m, 2H), 2,31 (dq, J = 12,8, 8,0 Hz, 1H), 2,23-2,13 (m, 1H), 2,00 – 1,84 (m, 3H), 1,31 (d, J = 18,4 Hz, 2H), 1,15 – 1,02 (m, 6H).

Ejemplo 32: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((2,2-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo



[00439] **Paso A: 5-bromo-2,2-difluoro-2,3-dihidro-1H-indeno** A una solución de 5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-2-ona (500 mg, 2,37 mmol) en DCM (5 ml) se agregó dietil(trifluoro- λ^4 -sulfanil)amina (1,6 ml, 11,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se filtró. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con salmuera, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) obteniéndose el compuesto del título 5-bromo-2,2-difluoro-2,3-dihidro-1H-indeno (150 mg, 0,65 mmol, 27,2 %) en forma de aceite incoloro. LCMS: 233/235 [M+H]⁺.

[00440] **Paso B: 1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-((tert-butildimetilsilil)oxi)ciclopentil)-N-(2,2-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-1H-pirazol-5-amina** A una solución de 1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-((tert-butildimetilsilil)oxi)ciclopentil)-1H-pirazol-5-amina (70 mg, 0,20 mmol) en dioxano (5 ml) se agregó N-(5-bromo-2-hidroxifenil)-4-metilbencenosulfonamida (41 mg, 0,12 mmol), Pd₂(dba)₃ (19 mg, 0,02 mmol), Xant-PHOS (12,00 mg, 0,021 mmol) y Cs₂CO₃ (168 mg, 0,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 95 °C en atmósfera de N₂ durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EA y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) obteniéndose el compuesto del título 1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-((tert-butildimetilsilil)oxi)ciclopentil)-N-(2,2-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-1H-pirazol-5-amina (100 mg, 0,204 mmol, 98,5 %) en forma de aceite amarillo. LCMS: 490 [M+H]⁺.

[00441] **Paso C: (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((2,2-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentan-1-ol** Una solución de 1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-((tert-butildimetilsilil)oxi)ciclopentil)-N-(2,2-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-1H-pirazol-5-amina (100 mg, 0,20 mmol) en ácido fórmico (3 ml) se agitó a TA durante 2 horas y luego se concentró al vacío. Al

residuo se le agregó MeOH (3 ml)/agua (3 ml) y LiOH (0,13 ml, 4,77 mmol). La mezcla de reacción se agitó a at durante 1 h y luego se diluyó con EA y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) obteniéndose el compuesto del título (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((2,2-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentan-1-ol (60 mg, 0,096 mmol, 46,9 %) en forma de aceite amarillo. LCMS: 376 [M+H]⁺.

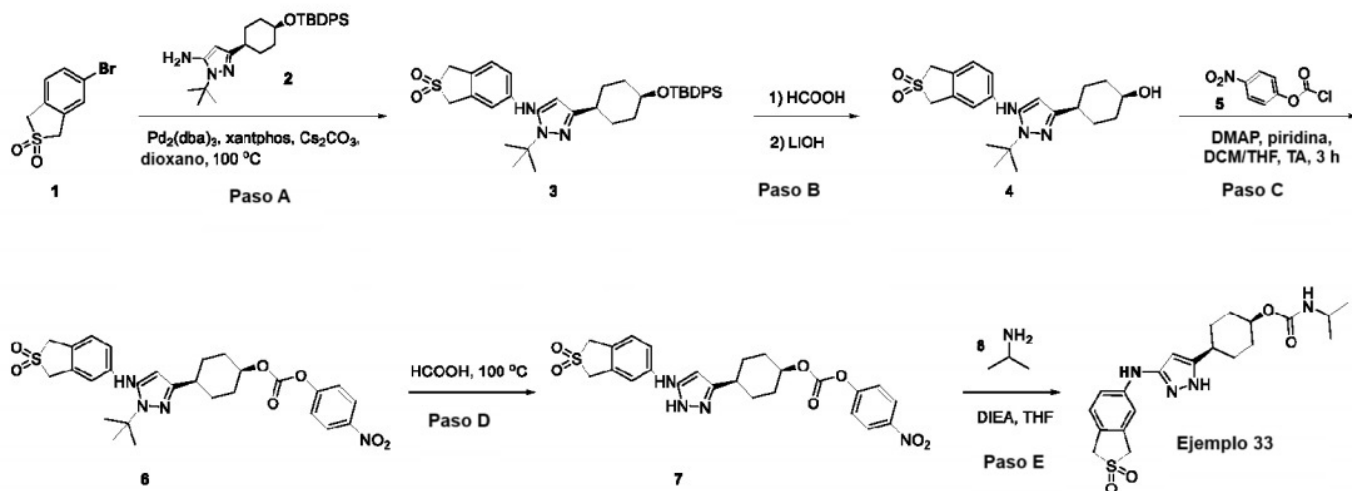
[00442] **Paso D: Carbonato (4-nitrofenil) de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((2,2-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo** A una solución de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((2,2-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentan-1-ol (60 mg, 0,10 mmol) en THF (2 ml) /DCM (2 ml) se agregó DMAP (2 mg, 0,010 mmol)/ piridina (0,025 ml, 0,3 mmol) y clorometanoato de 4-nitrofenilo (194 mg, 0,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a ta. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) obteniéndose el compuesto del título carbonato de (4-nitrofenilo) de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((2,2-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo (30 mg, 0,045 mmol, 46,3 %) en forma de aceite amarillo. LCMS: 571 [M+H]⁺.

[00443] **Paso E: Carbonato de (4-nitrofenilo) de (1R,3S)-3-(5-((2,2-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo** Una solución de carbonato de (4-nitrofenilo) de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((2,2-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo (30 mg, 0,055 mmol) en ácido fórmico(3 ml) se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se concentró obteniéndose el compuesto del título carbonato de (4-nitrofenil) de (1R,3S)-3-(5-((2,2-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo (20 mg, 0,03 mmol, 52,0 %) en forma de aceite amarillo. LCMS: 485 [M+H]⁺.

[00444] **Paso F: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((2,2-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo** Una solución de carbonato de (4-nitrofenil) de (1R,3S)-3-(5-((2,2-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo (20 mg, 0,04 mmol) en propan-2-amina (2 ml, 23,4 mmol) se agitó a ta durante 2 horas. La LCMS mostró menos SM y DP. La reacción se diluyó con EA y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa y se secó obteniéndose el compuesto del título isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((2,2-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo (3 mg, 0,007 mmol, 18,0 %) en forma de aceite amarillo. LCMS: 405 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,26 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,03

(d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 3,61-3,51 (m, 1H), 3,27 (s, 1H), 3,09 – 2,95 (m, 1H), 2,47 – 2,37 (m, 1H), 2,08 – 1,95 (m, 2H), 1,95-1,87 (m, 1H), 1,74-1,55 (m, 3H), 1,24 (s, 2H), 1,03 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H).

5 Ejemplo 33: Isopropilcarbamato de (1s,4s)-4-(3-((2,2-dioxido-1,3-dihidrobenzo[c]tiofen-5-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclohexilo



[00445] **Paso A: 2,2-dióxido de 5-((1-(tert-butil)-3-((1s,4s)-4-((tert-butildifenilsilil)oxi)ciclohexil)-1H-pirazol-5-il)amino)-1,3-dihidrobenzo[c]tiofeno** A una solución de 2,2-dióxido de 5-bromo-1,3-dihidrobenzo[c]tiofeno (450 mg, 1,82 mmol) en dioxano (15 ml) se agregó 1-(tert-butil)-3-((1s,4s)-4-((tert-butildifenilsilil)oxi)ciclohexil)-1H-pirazol-5-amino (250 mg, 0,525 mmol), Cs_2CO_3 (514 mg, 1,58 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (48,1 mg, 0,0530 mmol) y Xantphos (60,8 mg, 0,105 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100°C en atmósfera de N_2 durante 1 h. La reacción se completó y se detectó mediante LCMS. La mezcla de reacción enfriada se disolvió en EA (30 ml), se lavó con H_2O (20 ml) y salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyendo con EA al 20-80 % en PE) obteniéndose 2,2-dióxido de 5-((1-(tert-butil)-3-((1s,4s)-4-((tert-butildifenilsilil)oxi)ciclohexil)-1H-pirazol-5-il)amino)-1,3-dihidrobenzo[c]tiofeno (300 mg, 0,467 mmol, 88,9 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: ESI m/z 642,95 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[00446] **Paso B: 2,2-dióxido de 5-((1-(tert-butil)-3-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)-1H-pirazol-5-il)amino)-1,3-dihidrobenzo[c]tiofeno** Una solución de 2,2-dióxido de 5-((1-(tert-butil)-3-((1s,4s)-4-((tert-butildifenilsilil)oxi)ciclohexil)-1H-pirazol-5-il)amino)-1,3-dihidrobenzo[c]tiofeno (300 mg, 0,467 mmol) en ácido fórmico (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se completó y se detectó mediante LCMS. Los disolventes se quitaron al vacío. Luego se agrega EtOH (2 ml), H_2O (2 ml) y monohidrato de hidróxido de litio (58,8 mg, 1,40 mmol) al pH alcalino. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. LCMS mostró que la reacción se completó. La

mezcla de reacción se disolvió en EA (50 ml), se lavó con H₂O (10 ml) y salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyendo con MeOH al 0-12 % en DCM) obteniéndose 2,2-dióxido de 5-((1-(tert-butil)-3-((1s,4s)-4-hidrox ciclohexil)-1H-pirazol-5-il)amino)-1,3-dihidrobenzo[c]tiofeno (100 mg, 0,248 mmol, 53,0 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 404,54 [M + H]⁺.

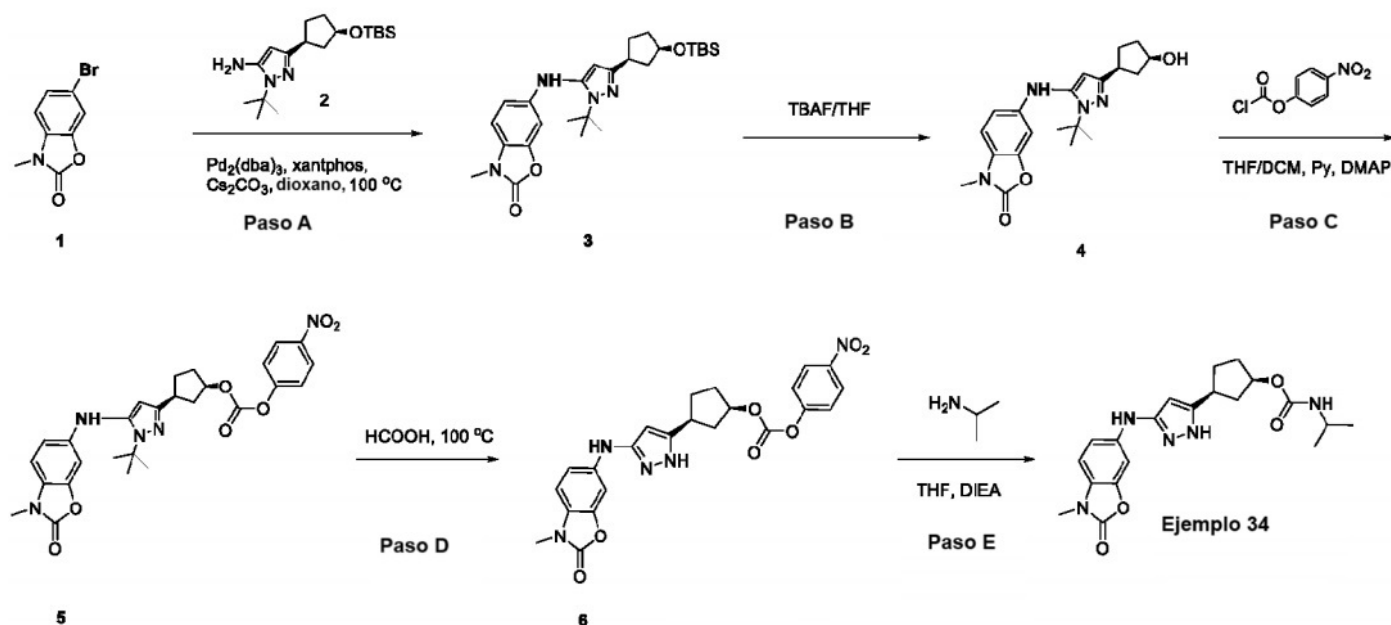
[00447] **Paso C: Carbonato de (4-nitrofenil) de (1s,4s)-4-(1-(tert-butil)-5-((2,2-dioxido-1,3-dihidrobenzo[c]tiofen-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclohexilo** Una suspensión de 2,2-dióxido de 5-((1-(tert-butil)-3-((1s,4s)-4-hidrox ciclohexilo)-1H-pirazol-5-il)amino)-1,3-dihidrobenzo[c]tiofeno (100 mg, 0,248 mmol), DMAP (3,05 mg, 0,0250 mmol), py (0,0600 ml, 0,743 mmol), clorometanoato de 4-nitrofenilo (250 mg, 1,24 mmol) en DCM (3 ml) y THF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se completó mediante LCMS. Los disolventes se retiraron. El residuo se disolvió en EA (50 ml), se lavó con H₂O (5 ml) y salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 0-MeOH al 12 % en DCM) obteniéndose carbonato de (4-nitrofenil) de (1s,4s)-4-(1-(tert-butil)-5-((2,2-dióxido-1,3-dihidrobenzo[c]tiofen-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclohexilo (45,0 mg, 0,0790 mmol, 31,9 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 569,64 [M+H]⁺.

[00448] **Paso D: Carbonato de (4-nitrofenil) de (1s,4s)-4-(5-((2,2-dioxido-1,3-dihidrobenzo[c]tiofen-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclohexilo** Una solución de carbonato de (4-nitrofenil) de (1s,4s)-4-(1-(tert-butil)-5-((2,2-dioxido-1,3-dihidrobenzo[c]tiofen-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclohexilo (45,0 mg, 0,0790 mmol) en ácido fórmico (3 ml) se agitó a 100 °C durante la noche. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla se reacción se concentró obteniéndose carbonato de (4-nitrofenil) de (1s,4s)-4-(5-((2,2-dióxido-1,3-dihidrobenzo[c]tiofen-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclohexilo (40,0 mg, 0,0780 mmol, 98,6 %) en forma de aceite amarillo. LCMS: ESI m/z 513,54 [M+H]⁺.

[00449] **Paso E: Isopropilcarbamato de (1s,4s)-4-(3-((2,2-dioxido-1,3-dihidrobenzo[c]tiofen-5-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclohexilo** A una suspensión de carbonato de (4-nitrofenil) de (1s,4s)-4-(5-((2,2-dioxido-1,3-dihidrobenzo[c]tiofen-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclohexilo (40,0 mg, 0,0780 mmol) en THF (2 ml) se agregó propan-2-amina (0,0330 ml, 0,390 mmol) y DIEA (0,0390 ml, 0,234 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se disolvió en EA (50 ml), se lavó con H₂O (10 ml) y salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, MeCN al 15~95 % en H₂O con FA al 0,1 %) obteniéndose isopropilcarbamato de (1s,4s)-4-(3-((2,2-dióxido-1,3-dihidrobenzo[c]tiofen-5-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclohexilo (2,00 mg, 0,00500 mmol, 5,92 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: 433,54 [M+H]⁺.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 7,43 (s, 1H), 7,30 – 7,20 (m, 2H), 6,94 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,68 – 3,62 (m, 1H), 2,75-2,65 (m, 1H), 1,89-1,65 (m, 8H), 1,10 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 34: (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(3-metil-2-oxobenzo[d][1,3]oxazol-6-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo



[00450] Paso A: 6-({5-[(1S,3R)-3-{[dimetil(2-metilprop-2-il)silil]oxi}ciclopentil]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-3-metil-2,3-dihidrobenzo[d][1,3]oxazol-2-ona A una solución de 6-bromo-3-metil-2,3-dihidrobenzo[d][1,3]oxazol-2-ona (432 mg, 1,90 mmol) en dioxano (15 ml) se agregó 5-[(1S,3R)-3-{[dimetil(2-metilprop-2-il)silil]oxi}ciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-amina (320 mg, 0,948 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (86,8 mg, 0,095 mmol), Xant-PHOS (54,8 mg, 0,095 mmol) y Cs_2CO_3 (772 mg, 2,37 mmol). La mezcla de reacción se purgó con N_2 se agitó a 95 °C en N_2 durante 4 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EA y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con más salmuera y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-60 %, EtOAc en PE) obteniéndose 6-({5-[(1S,3R)-3-{[dimetil(2-metilprop-2-il)silil]oxi}ciclopentil]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-3-metil-2,3-dihidrobenzo[d][1,3]oxazol-2-ona en bruto (440 mg, 0,908 mmol, 95,8 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: ESI m/z 485 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

[00451] Paso B: 6-({3-[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-5-il}amino)-3-metil-2,3-dihidrobenzo[d][1,3]oxazol-2-ona Una solución de 6-({3-[(1S,3R)-3-{[dimetil(2-metilprop-2-il)silil]oxi}ciclopentil]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-5-il}amino)-3-metil-2,3-dihidrobenzo[d][1,3]oxazol-2-ona (400 mg, 0,825 mmol) en TBAF-THF (5 ml, 1M en THF) se agito a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó

mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluido con acetato de etilo en éter de petróleo (gradiente: 0~50 %) obteniéndose el compuesto del título 6-({3-[(1S,3R)-3-hidrox ciclopentil]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-5-il}amino)-3-metil-2,3-dihidrobencod[1,3]oxazol-2-ona (210 mg, 0,567 mmol, 68,7 %) en forma de sólida púrpura. LCMS: m/z 371 [M+H]⁺.

5 [00452] **Paso C:** [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(3-metil-2-oxobencod[1,3]oxazol-6-il)amino]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclopentilo A una solución de 6-({3-[(1S,3R)-3-hidrox ciclopentil]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-5-il}amino)-3-metil-2,3-dihidrobencod[1,3]oxazol-2-ona (190 mg, 0,513 mmol) en DCM (3 ml) y THF (3 ml) se agregó clorometanoato de 4-nitrofenilo (310 mg, 1,54 mmol), DMAP (6,27 mg, 0,051 mmol) y piridina (0,124 ml, 1,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EA en PE [gradiente: 0-50 %] obteniéndose el compuesto del título [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(3-metil-2-oxobencod[1,3]oxazol-6-il)amino]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclopentilo (120 mg, 0,224 mmol, 43,7 %) en forma de sólido amarillo.

10 LCMS: ESI m/z 536 [M + H]⁺.

[00453] **Paso D:** [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(3-metil-2-oxobencod[1,3]oxazol-6-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo Una mezcla de [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(3-metil-2-oxobencod[1,3]oxazol-6-il)amino]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclopentilo (120 mg, 0,224 mmol) en HCOOH (5 ml) se agitó a 100 °C

20 durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se concentró a presión reducida obteniéndose [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(3-metil-2-oxobencod[1,3]oxazol-6-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo en bruto (80 mg, 0,167 mmol, 74,5 %) en forma de aceite marrón. LCMS: m/z 480 [M+ H]⁺.

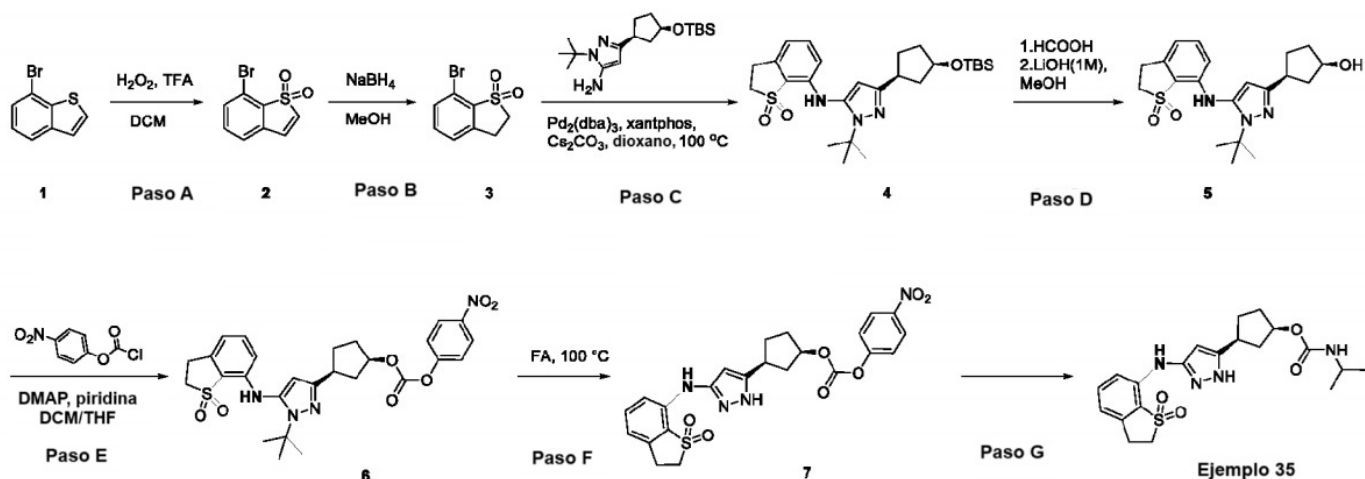
[00454] **Paso E:** (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(3-metil-2-oxobencod[1,3]oxazol-6-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo A una solución de [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(3-metil-2-oxobencod[1,3]oxazol-6-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo (80 mg, 0,167 mmol) en THF (2 ml) se agregó propan-2-amina (0,043 ml, 0,501 mmol) y DIEA Etildiisopropilamina (0,083 ml, 0,501 mmol) a ta. Después de agitarse a ta durante 30 min, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC

25 preparativa obteniéndose (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(3-metil-2-oxobencod[1,3]oxazol-6-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo (10,5 mg, 0,026 mmol, 15,8 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 400 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,42 (s, 1H), 7,01 – 6,94 (m, 2H), 6,85 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,91 (s, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,02 – 2,92 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 1H), 1,97 – 1,88 (m, 1H), 1,86 – 1,76 (m, 1H), 1,72-1,58 (m, 2H), 1,56-1,46 (m,

30

1H), 1,01 – 0,89 (m, 6H).

Ejemplo 35: (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶-benzo[2,1-b]tiofen-7-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo



5 [00455] **Paso A: 7-bromo-1λ⁶-benzotiofeno-1,1-diona** A una solución de 7-bromobenzotiofeno (2 g, 9,38 mmol) en DCM (20 ml) se agregó H₂O₂ (4 ml, 39,2 mmol, 30 % en H₂O) y ácido 2,2,2-trifluoroacético (4 ml, 53,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 5 horas. Se agregó agua con hielo a la mezcla de reacción y luego se agregó Na₂S₂O₃ (acuoso). La siguiente mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa de carbonato de sodio dos veces, se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluido con acetato de etilo en éter de petróleo (0~35 % de gradiente) a 7-bromo-1λ⁶-benzotiofeno-1,1-diona (1,8 g, 7,34 mmol, 78,2 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 245 [M + H]⁺.

15 [00456] **Paso B: 7-bromo-2,3-dihidro-1λ⁶-benzotiofeno-1,1-diona** A una solución de 7-bromo-1λ⁶-benzotiofeno-1,1-diona (1,8 g, 7,34 mmol) en MeOH (40 ml) se agregó NaBH₄ (555 mg, 14,6 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. Después de 2 h, la mezcla de reacción se inactivó con agua (2 ml) y luego se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío obteniéndose 7-bromo-2,3-dihidro-1λ⁶-benzotiofeno-1,1-diona (1,4 g, 5,66 mmol, 77,1 %) en forma de sólido blanco, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS: ESI m/z 247 [M + H]⁺.

20 [00457] **Paso C: 7-{5-[(1S,3R)-3-{[dimetil(2-metilprop-2-il)silil]oxi}ciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-2,3-dihidro-1λ⁶-benzotiofeno-1,1-diona** A una solución de 7-bromo-2,3-dihidro-1λ⁶-benzotiofeno-1,1-diona (300 mg, 1,214 mmol) en dioxano (10 ml) se agregaron 5-[(1S,3R)-3-{[dimetil(2-metilprop-2-il)silil]oxi}ciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-

amina (327 mg, 0,971 mmol), Cs₂CO₃ (791,11 mg, 2,428 mmol), Xant-PHOS (140 mg, 0,243 mmol) y Pd₂(dba)₃ (111 mg, 0,121 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con N₂ se agitó a 100 °C en atmósfera de N₂ durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EA y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con más salmuera y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice (0~50 % de gradiente) obteniéndose el compuesto del título 7-({5-[(1S,3R)-3-[[dimetil(2-metilprop-2-il)silil]oxi]ciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-2,3-dihidro-1λ⁶-benzotiofeno-1,1-diona (400 mg, 0,794 mmol, 65,4 %) en forma de aceite marrón. LCMS: ESI m/z 504 [M + H]⁺.

[00458] **Paso D: 7-({5-[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-2,3-dihidro-1λ⁶-benzotiofeno-1,1-diona** Una mezcla de 7-({5-[(1S,3R)-3-[[dimetil(2-metilprop-2-il)silil]oxi]ciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-2,3-dihidro-1λ⁶-benzotiofeno-1,1-diona (400 mg, 0,794 mmol) en ácido fórmico (6 ml) se agitó a TA durante 1 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se trató con una mezcla de hidrato de hidróxido de hidroxilitio de litio (66,6 mg, 1,58 mmol) en MeOH (6 ml)/H₂O (1 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h, la mezcla se concentró a presión reducida. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía eluido con acetato de etilo en éter de petróleo (0~55 % de gradiente) obteniéndose 7-({5-[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-2,3-dihidro-1λ⁶-benzotiofeno-1,1-diona (280 mg, 0,719 mmol, 90,5 %) en forma de aceite incoloro. LCMS: ESI m/z 390 [M + H]⁺.

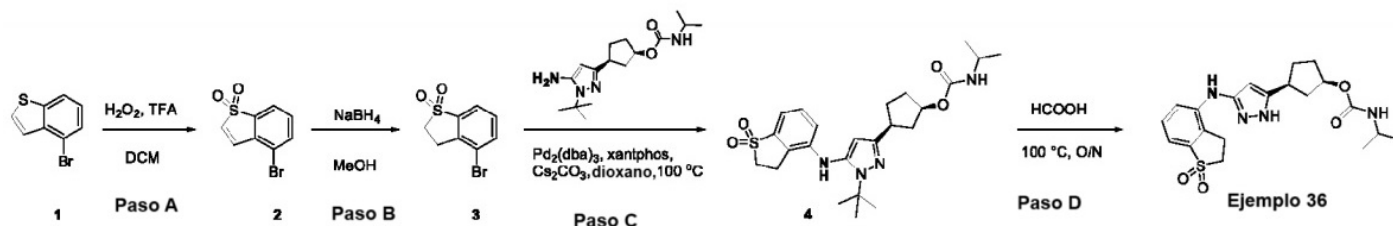
[00459] **Paso E: [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶-benzotiofen-7-il)amino]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclopentilo** A una solución de 7-({5-[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-2,3-dihidro-1λ⁶-benzotiofeno-1,1-diona (280 mg, 0,719 mmol) en DCM (5 ml) y THF (5 ml) se agregaron clormetanoato de 4-nitrofenilo (434 mg, 2,16 mmol), Py (0,174 ml, 2,16 mmol) y DMAP (8,78 mg, 0,072 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La solución de reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida obteniéndose [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶-benzotiofen-7-il)amino]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclopentilo (330 mg, 0,595 mmol, 82,7 %) en forma de aceite incoloro. LCMS: ESI m/z 555 [M + H]⁺.

[00460] **Paso F: [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶-benzo[2,1-b]tiofen-7-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo** Una solución de [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶-benzotiofen-7-il)amino]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclopentilo (100 mg, 0,180 mmol) en ácido fórmico (5 ml) se agitó a 100 °C

durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se concentró obteniéndose [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 -benzo[2,1-b]tiofen-7-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo (100 mg, 0,160 mmol, 89,0 %) en forma de aceite amarillo. LCMS: ESI m/z 499 [M + H]⁺.

- 5 [00461] **Paso G: (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 -benzo[2,1-b]tiofen-7-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo** Una solución de [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 -benzo[2,1-b]tiofen-7-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo (100 mg, 0,160 mmol) en propan-2-amina (3 ml, 35,0 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa
10 obteniéndose el compuesto del título (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 -benzo[2,1-b]tiofen-7-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo (23 mg, 0,055 mmol, 34,2 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 419 [M + H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12,08 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,44 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,96 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,00 (brs, 1H), 3,65-3,51 (m, 3H), 3,27 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,09-3,01 (m, 1H), 2,52-
15 2,43 (m, 1H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,95 – 1,84 (m, 1H), 1,77-1,63 (m, 2H), 1,62-1,54 (m, 1H), 1,06 – 0,99 (m, 6H).

Ejemplo 36: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo



- 20 [00462] **Paso A: 1,1-dióxido de 4-bromobenzo[b]tiofeno** A una solución agitada de 4-bromobenzo[b]tiofeno (2,0 g, 9,4 mmol) en DCM (16 ml) se agregaron H₂O₂ (4 ml, 39,2 mmol, 30 % en H₂O) y TFA (4 ml, 52,3 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 h, la mezcla se vertió en Na₂S₂O₃ (ac.) y se extrajo con DCM. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó
25 mediante cromatografía eluyendo con EA en PE [Gradiente: 10 %] obteniéndose 1,1-dióxido de 4-bromobenzo[b]tiofeno (1,7 g, 7,0 mmol, 74 %) en forma de sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,92 (dd, J = 10,8, 7,6 Hz, 2H), 7,67 – 7,49 (m, 3H).

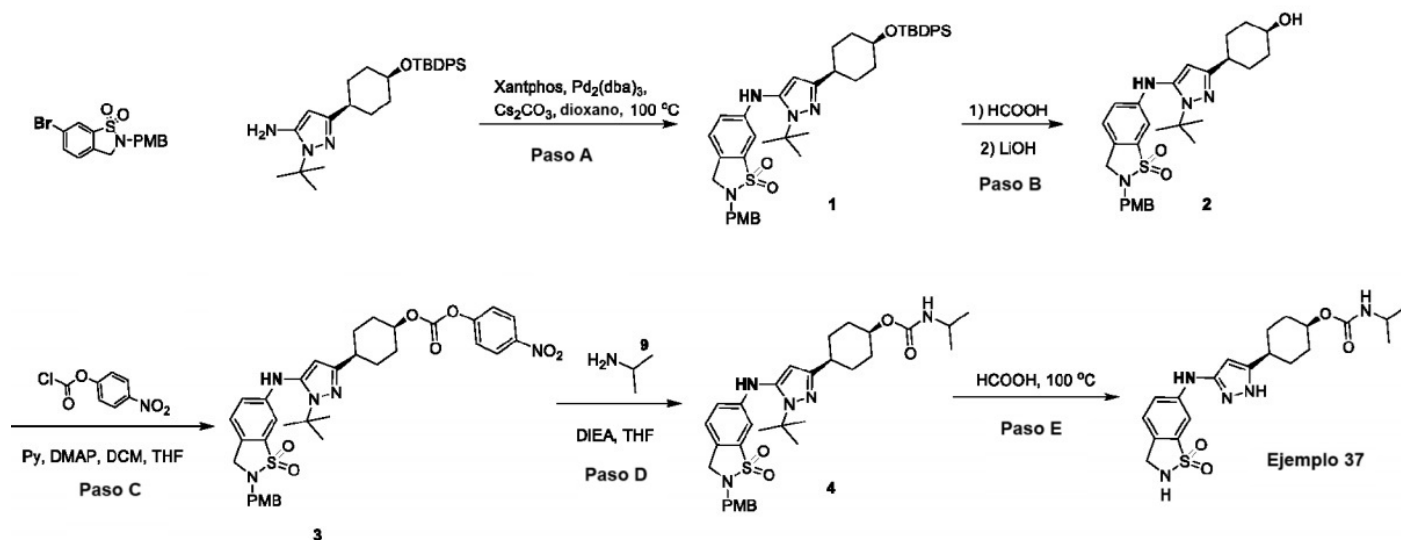
- [00463] **Paso B: 1,1-dióxido de 4-bromo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno** A una solución de 1,1-dióxido de 4-bromobenzo[b]tiofeno (1,7 g, 7,0 mmol) en MeOH (18 ml) se agregó NaBH₄ (0,453 g, 11,97 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se
30

completó mediante detección de LCMS. El residuo se concentró y se disolvió en EA, se lavó con H₂O y salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró, se concentró y purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con EA en PE [Gradiente: 10 %] obteniéndose 1,1-dióxido de 4-bromo-2,3-dihidrobenczo[b]tiofeno (1,70 g, 6,91 mmol, 98,7 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 247 [M+H]⁺.

[00464] **Paso C: (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ6-benzotiofen-4-il)amino]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclopentilo** A una solución de 1,1-dióxido de 4-bromo-2,3-dihidrobenczo[b]tiofeno (52,0 mg, 0,211 mmol) en dioxano (5 ml) se agregaron Cs₂CO₃ (105 mg, 0,322 mmol), (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-[5-amino-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il]ciclopentilo (50 mg, 0,162 mmol), Pd₂(dba)₃ (14,8 mg, 0,016 mmol) y Xant-PHOS (18,7 mg, 0,032 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C en N₂ durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con H₂O y se extrajo con EA. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EA en PE [Gradiente: 70 %] obteniéndose el compuesto del título (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ6-benzotiofen-4-il)amino]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclopentilo (30 mg, 0,063 mmol, 39 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 475 [M+H]⁺.

[00465] **Paso D: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-{3-[(1,1-dioxido-2,3-dihidrobenczo[b]tiofen-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}ciclopentilo** Una solución de (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ6-benzotiofen-4-il)amino]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclopentilo (30 mg, 0,063 mmol) en HCOOH (3 ml) y se agitó 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa obteniéndose el compuesto del título (1R,3S)-3-{3-[(1,1-dióxido-2,3-dihidrobenczo[b]tiofen-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}ciclopentilo isopropilcarbamato (4,2 mg, 0,01 mmol, 16 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 419 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,61 (s, 1H), 7,36 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,09 (s, 1H), 3,75-3,65 (m, 1H), 3,57 – 3,46 (m, 2H), 3,28 – 3,22 (m, 2H), 3,20 – 3,11 (m, 1H), 2,59 – 2,49 (m, 1H), 2,21-2,11 (m, 1H), 1,99 – 1,70 (m, 4H), 1,10 (t, J = 6,0 Hz, 6H).

Ejemplo 37: Isopropilcarbamato de (1s,4s)-4-{3-[(1,1-dioxido-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol-6-il)amino]-1H-pirazol-5-il}ciclohexilo



[00466] **Paso A: 1,1-dióxido de 6-((1-(tert-butil)-3-((1s,4s)-4-((tert-butildifenilsilil)oxi)ciclohexil)-1H-pirazol-5-il)amino)-2-(4-metoxibencil)-2,3-**

dihidrobenzo[d]isotiazol A una solución de 1-(tert-butil)-3-((1s,4s)-4-((tert-butildifenilsilil)oxi)ciclohexil)-1H-pirazol-5-amino (400 mg, 0,841 mmol) en dioxano (20 ml) se agregó 1,1-dióxido de 6-bromo-2-(4-metoxibencil)-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol (400 mg, 1,09 mmol), Cs₂CO₃ (1,06 g, 3,26 mmol), Pd₂(dba)₃ (100 mg, 0,109 mmol) y Xantphos (126 mg, 0,217 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C en N₂ durante 1 h. La reacción se completó y se detectó mediante LCMS. La mezcla de reacción se disolvió en EA (50 ml), se lavó con H₂O (20 ml) y salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con EA al 20~100 % en PE) obteniéndose 1,1-dióxido de 6-((1-(tert-butil)-3-((1s,4s)-4-((tert-butildifenilsilil)oxi)ciclohexil)-1H-pirazol-5-il)amino)-2-(4-metoxibencil)-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol (500 mg, 0,655 mmol, 60,3 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: ESI m/z 763,09 [M + H]⁺.

[00467] **Paso B: 1,1-dióxido de 6-((1-(tert-butil)-3-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexilo)-1H-pirazol-5-il)amino)-2-(4-metoxibencil)-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol** Una solución de 6-((1-(tert-butil)-3-((1s,4s)-4-((tert-butildifenilsilil)oxi)ciclohexil)-1H-pirazol-5-il)amino)-2-(4-metoxibencil)-2,3-

dihidrobenzo[d]isotiazol 1,1-dióxido (500 mg, 0,655 mmol) en ácido fórmico (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se completó y se detectó mediante LCMS. Los disolventes se quitaron al vacío. Luego se agregó EtOH (3 ml), H₂O (3 ml) y monohidrato de hidróxido de litio (3,30 mg, 0,0790 mmol) al pH alcalino. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se disolvió en EA (50 ml), se lavó con H₂O (10 ml) y salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyendo con MeOH

al 0~12 % en DCM) obteniéndose 1,1-dióxido de 6-((1-(tert-butil)-3-((1s,4s)-4-hidrox ciclohexil)-1H-pirazol-5-il)amino)-2-(4-metoxibencil)-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol (100 mg, 0,248 mmol, 53,0 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 525,68 [M + H]⁺.

[00468] **Paso C: Carbonato de (4-nitrofenil) de (1s,4s)-4-(1-(tert-butil)-5-((2-(4-metoxibencil)-**

5 **1,1-dioxido-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol-6-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclohexilo** Una

suspensión de 1,1-dióxido de 6-((1-(tert-butil)-3-((1s,4s)-4-hidrox ciclohexil)-1H-pirazol-5-il)amino)-2-(4-metoxibencil)-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol (200 mg, 0,381 mmol), DMAP (4,66 mg, 0,0380 mmol), piridina (0,0920 ml, 1,14 mmol) y clorometanoato de 4-nitrofenilo (384 mg, 1,91 mmol) en DCM (3 ml) y THF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se completó mediante LCMS. Los disolventes se quitaron al vacío. La mezcla de reacción se disolvió en EA (50 ml), se lavó con H₂O (5 ml) y salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con MeOH al 0~12 % en DCM) obteniéndose carbonato de (4-nitrofenil) de (1s,4s)-4-(1-(tert-butil)-5-((2-(4-metoxibencil)-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol-6-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclohexilo (140 mg, 0,203 mmol, 15 53,3 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 690,78 [M+H]⁺.

[00469] **Paso D: Isopropilcarbamato de (1s,4s)-4-(1-(tert-butil)-5-((2-(4-metoxibencil)-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol-6-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclohexilo** A una suspensión

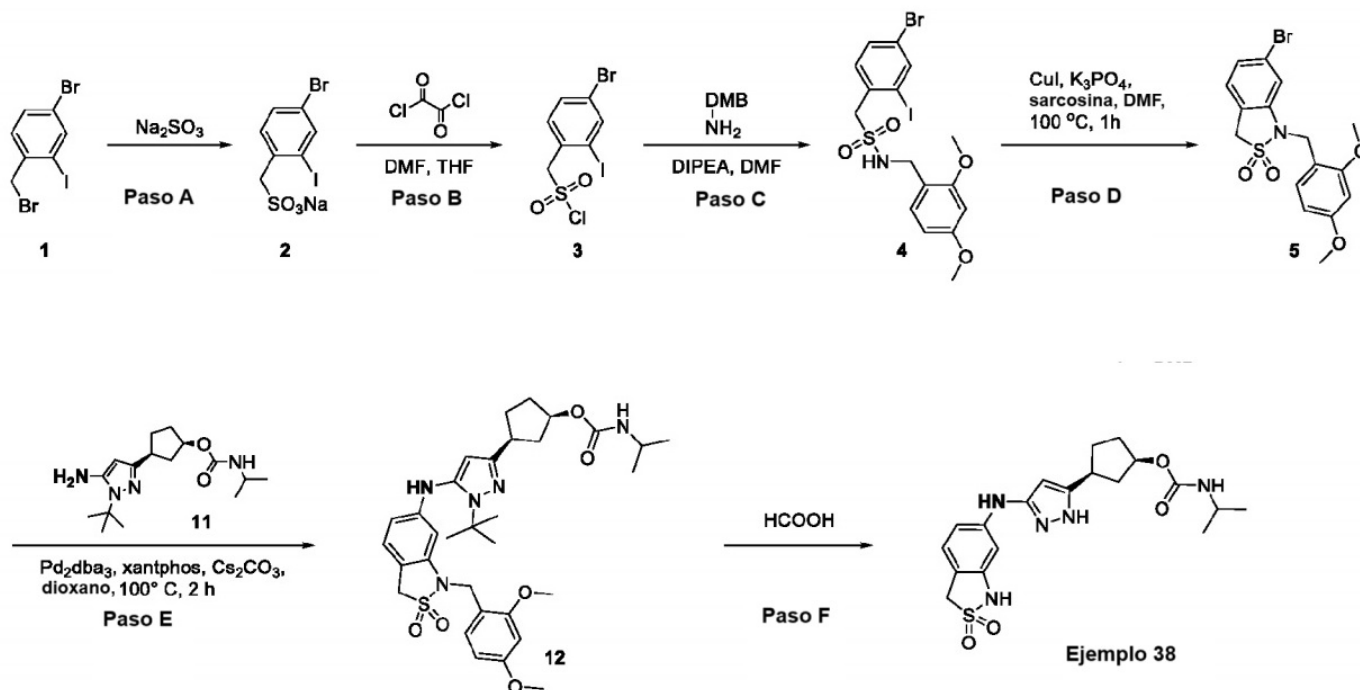
de carbonato de (4-nitrofenil) de (1s,4s)-4-(1-(tert-butil)-5-((2-(4-metoxibencil)-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol-6-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclohexilo (140 mg, 0,203 mmol) en THF (3 ml) se agregó propan-2-amina (0,0870 ml, 1,02 mmol) y DIEA (0,101 ml, 0,609 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se disolvió en EA (50 ml), se lavó con H₂O (10 ml) y salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyendo con MeOH al 0~12 % en DCM) obteniéndose isopropilcarbamato de (1s,4s)-4-(1-(tert-butil)-5-((2-(4-metoxibencil)-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol-6-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclohexilo (100 mg, 0,164 mmol, 80,8 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: 610,79 [M+H]⁺.

[00470] **Paso E: Isopropilcarbamato de (1s,4s)-4-(3-((1,1-dióxido-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol-6-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclohexilo** Una solución de (1s,4s)-4-(1-(tert-butil)-5-((2-(4-metoxibencil)-1,1-dióxido-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol-6-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclohexilo isopropilcarbamato (100 mg, 0,164 mmol) en ácido fórmico (4 ml) se agitó a 100 °C

30 durante la noche. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por pre-HPLC (C18, ACN al 30~95 % en H₂O con TFA al 0,1 %) obteniéndose isopropilcarbamato de (1s,4s)-4-(3-((1,1-dióxido-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol-6-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclohexilo (11,0 mg, 0,0250 mmol, 15,5 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 434,53

$[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,87 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,63 (brs, 1H), 7,38 (dd, $J = 8,4$, 2,0 Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,26 (s, 2H), 2,72-2,66 (m, 1H), 1,85-1,63 (m, 8H), 1,05 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H).

5 Ejemplo: 38 Síntesis de isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((2,2-dióxido-1,3-dihidrobencocisotiazol-6-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo



[00471] **Paso A. Ácido (4-bromo-2-yodofenil)metanosulfónico.** A una solución agitada de 4-bromo-1-(bromometil)-2-yodobenceno (5 g, 13 mmol) en actona (60 ml)/ H_2O (40 ml) se agregó sulfito de sodio (2 g, 16 mmol) a ta. Después de agitar a 90 °C durante la noche, la mezcla enfriada se concentró obteniéndose ácido (4-bromo-2-yodofenil)metanosulfónico en bruto (5,5 g, 11,7 mmol, 88 %) en forma de sólido blanco. LCMS: m/z 375 $[M+H]^+$.

[00472] **Paso B. Cloruro de (4-bromo-2-yodofenil)metanosulfonilo.** A una solución de (4-bromo-2-yodofenil)metanosulfonato de sodio (2,1 g, 5,3 mmol) en THF (40 ml) se agregó DMF (1 ml) y cloruro de 2-cloro-2-oxoacetilo (4,5 ml, 52 mmol) lentamente a -20 °C. Después de agitar a -20 °C durante 2 h, La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (20 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró obteniéndose cloruro de (4-bromo-2-yodofenil)metanosulfonilo en bruto (1,5 g, 3,8 mmol, 72 %) en forma de sólido amarillo LCMS: m/z 494 $[M+H]^+$.

[00473] **Paso C. 1-(4-bromo-2-yodofenil)-N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]metanosulfonamida.** A una solución agitada de cloruro de (4-bromo-2-yodofenil)metanosulfonilo (1,5 g, 3,8 mmol) en DMF (20 ml) se agregó (2,4-dimetoxifenil)metanamina (2,8 ml, 19 mmol) y DIPEA (3,3 ml, 19 mmol) lentamente a ta. Después de agitarse a ta durante 1h, la mezcla de reacción se vertió en agua (30

ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-30 %, EtOAc en PE) obteniéndose 1-(4-bromo-2-yodofenil)-N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]metanosulfonamida (1,2 g, 2,3 mmol, 60 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: m/z 524 [M+H]⁻.

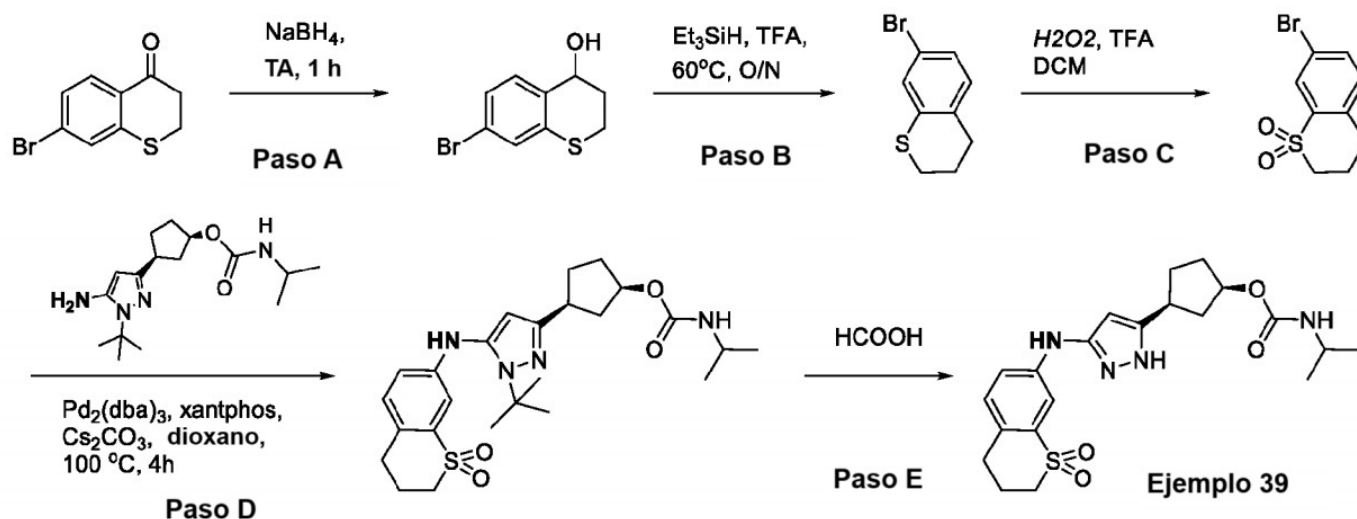
[00474] **Paso D. 6-bromo-1-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-1,3-dihidro-2λ⁶-benzo[2,1-c][1,2]tiazol-2,2-diona.** A una solución agitada de 1-(4-bromo-2-yodofenil)-N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]metanosulfonamida (650 mg, 1,2 mmol) en DMF (3 ml) se agregó CuI (47 mg, 0,25 mmol), sarcosina (22 mg, 0,25 mmol) y K₃PO₄ (1,3 g, 6,2 mmol) a ta. Después de agitarse a 100 °C durante 1 h, la mezcla enfriada se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-40 %, EtOAc en PE) obteniéndose 6-bromo-1-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-1,3-dihidro-2λ⁶-benzo[2,1-c][1,2]tiazol-2,2-diona (420 mg, 1,1 mmol, 85 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: m/z 398 [M+H]⁻.

[00475] **Paso E. Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((1-(2,4-dimetoxibencil)-2,2-dióxido-1,3-dihidrobenzo[c]isotiazol-6-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo.** A una solución agitada de 6-bromo-1-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-1,3-dihidro-2λ⁶-benzo[2,1-c][1,2]tiazol-2,2-diona (90 mg, 0,23 mmol) en dioxano (6 ml) se agregó isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(5-amino-1-(tert-butil)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo (69 mg, 0,23 mmol), Xant-PHOS (26 mg, 0,045 mmol), Pd₂(dba)₃ (20 mg, 0,023 mmol) y Cs₂CO₃ (221 mg, 0,68 mmol) a ta. Después de agitarse a 100 °C en N₂ durante 1 h, la mezcla enfriada se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-60 %, EtOAc en PE) obteniéndose (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-[5-({1-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-2,2-dioxo-1,3-dihidro-2λ⁶-benzo[2,1-c][1,2]tiazol-6-il}amino)-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il]ciclopentilo (130 mg, 0,21 mmol, 92 %) en forma de sólido marrón. LCMS: m/z 626 [M+H]⁺.

[00476] **Paso F. Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((2,2-dióxido-1,3-dihidrobenzo[c]isotiazol-6-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo** Una mezcla de (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-[5-({1-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-2,2-dioxo-1,3-dihidro-2λ⁶-benzo[2,1-c][1,2]tiazol-6-il}amino)-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il]ciclopentilo (120 mg, 0,19 mmol) en HCOOH (1 ml) se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla enfriada se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-10 %, MeOH en DCM) y luego mediante HPLC preparativa (C18, MeCN al 40~90 % en H₂O con 0,1 % NH₃.H₂O) obteniéndose isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((2,2-dióxido-1,3-dihidrobenzo[c]isotiazol-6-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo

(5 mg, 0,012 mmol, 6 %) en forma de sólido blanco. LCMS: m/z 420 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 10,25 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,06 – 6,99 (m, 2H), 6,97 – 6,91 (m, 1H), 6,78 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,61-3,57 (m, 1H), 3,07 – 3,01 (m, 1H), 2,53-2,47 (m, 1H), 2,05 – 1,98 (m, 1H), 1,97-1,89 (m, 1H), 1,76-1,58 (m, 3H), 1,03 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H).

5 **Ejemplo 39: Síntesis de isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((1,1-dioxidotiocroman-7-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo**



[00477] **Paso A: 7-bromo-3,4-dihidro-2H-1-benzotiín-4-ol** A una solución de 7-bromotiocroman-4-ona (900 mg, 3,702 mmol) en MeOH (10 ml) se agregó $NaBH_4$ (0,242 ml, 7,404 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se diluyó con DCM y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con más salmuera y se concentró al vacío obteniéndose el compuesto del título en bruto 7-bromo-3,4-dihidro-2H-1-benzotiín-4-ol (900 mg, 3,672 mmol, 99,2 %) en forma de aceite transparente. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 7,28 (dd, $J = 6,4, 5,2$ Hz, 2H), 7,21 (dd, $J = 8,2, 2,0$ Hz, 1H), 5,44 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,62-4,54 (m, 1H), 3,20 – 3,10 (m, 1H), 3,00 – 2,92 (m, 1H), 2,10 – 2,03 (m, 1H), 2,00 – 1,90 (m, 1H).

[00478] **Paso B: 7-bromo-3,4-dihidro-2H-1-benzotiina** A una solución de 7-bromo-3,4-dihidro-2H-1-benzotiina-4-ol (900 mg, 3,672 mmol) en TFA (10 ml) se agregó trietilsilano (3,56 ml, 22,0 mmol) y la reacción se agitó a $60^\circ C$ durante 18 h. Ajuste el pH de la solución de reacción a 5 con una solución acuosa de hidróxido de sodio 2M. Luego la reacción se diluyó con DCM (100 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con más salmuera y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano al 100 % obteniéndose el compuesto del título 7-bromo-3,4-dihidro-2H-1-benzotiina (700 mg, 3,06 mmol, 83,21 %) en forma de aceite transparente. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,23 (s, 1H), 7,07 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,03 – 2,97 (m, 2H), 2,77 – 2,70

(m, 2H), 2,11 - 2,02 (m, 2H)

[00479] **Paso C: 1,1-dióxido de 7-bromotiocromano** A una solución de 7-bromo-3,4-dihidro-2H-1-benzotiina (70 mg, 0,31 mmol) en DCM (5 ml) se agregaron TFA (0,045 ml, 0,61 mmol) y H₂O₂ (0,1 ml, 0,98 mmol, solución al 30 %), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h.

5 La reacción se diluyó con DCM y solución saturada de Na₂S₂O₃. La capa orgánica se separó, se lavó con más salmuera y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo (0 %~10 %) obteniéndose el compuesto del título 1,1-dióxido de 7-bromotiocromano (50 mg, 0,191 mmol, 62,7 %) en forma de sólido blanco. LCMS: 263,1 [M+H]⁺

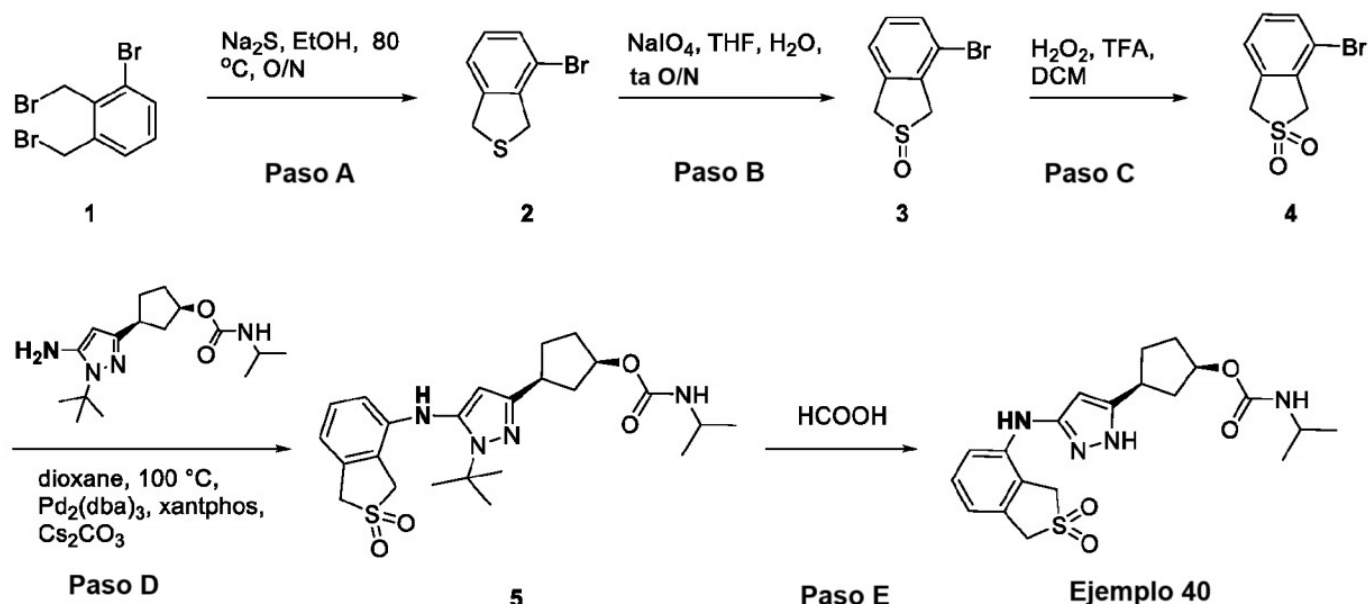
10 [00480] **Paso D: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((1,1-dioxidotiocroman-7-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo** A una solución de 1,1-dióxido de 7-bromotiocromano (50 mg, 0,191 mmol) en dioxano (10 ml) se agregó (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-[5-amino-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il]ciclopentilo (70,87 mg, 0,230 mmol), Xant-PHOS (22,16 mg, 0,038 mmol) y Cs₂CO₃ (124,77 mg, 0,383 mmol). La mezcla de reacción se burbujeó con N₂ durante 5 minutos.

15 Se agregó Pd₂(dba)₃ (17,5 mg, 0,019 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C en N₂ durante 18 h. La mezcla de reacción enfriada se inactivó mediante la adición de solución saturada de NH₄Cl, extraída con EA. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna obteniéndose isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((1,1-dioxidotiocroman-7-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo (50 mg, 0,102 mmol, 53,44 %) en forma de aceite amarillo. LCMS: 489,4 [M+H]⁺

20 [00481] **Paso E: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((1,1-dioxidotiocroman-7-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo** Una solución de isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((1,1-dioxidotiocroman-7-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo (80 mg, 0,164 mmol) en HCOOH (10 ml) se agitó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción enfriada se concentró. El residuo se purificó

25 mediante HPLC preparativa (C18, MeCN al 5 %-95 % en H₂O con HCOOH al 0,1 %) obteniéndose isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((1,1-dioxidotiocroman-7-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo (25 mg, 0,058 mmol, 35,30 %) en forma de sólido blanco. LCMS: 433 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 11,82 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,03 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,95 (brd, J = 7,6 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,02-4,97 (m, 1H), 3,66 – 3,47 (m, 1H), 3,44 – 3,37 (m, 2H), 3,10 – 2,98 (m, 1H), 2,88-2,81 (m, 2H), 2,47 – 2,40 (m, 1H), 2,30-2,22 (m, 2H), 2,06 – 1,96 (m, 1H), 1,95 – 1,83 (m, 1H), 1,77 – 1,66 (m, 2H), 1,65 – 1,52 (m, 1H), 1,03 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 40: (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(2,2-dioxo-1,3-dihidro-2λ⁶-benzo[c]tíofen-4-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo



[00482] **Paso A: 4-bromo-1,3-dihidrobenzo[c]tiofeno** A una solución de 1-bromo-2,3-bis(bromometil)benceno (2 g, 5,83 mmol) en EtOH (5 ml) y H_2O (1 ml) se agregó Na_2S (0,50 g, 6,42 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EA y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluido con acetato de etilo en éter de petróleo (gradiente: 0-5 %) obteniéndose el compuesto del título 4-bromo-1,3-dihidrobenzo[c]tiofeno (550 mg, 2,55 mmol, 43,8 %) en forma de aceite amarillo.

[00483] **Paso B: 4-bromo-1,3-dihidro-2 λ^4 -benzo[c]tiofen-2-ona** A una solución de 4-bromo-1,3-dihidrobenzo[c]tiofeno (250 mg, 1,162 mmol) en THF (12 ml) y H_2O (8,4 ml) se agregó peryodato de sodio (522 mg, 2,44 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante la noche. La TLC mostró que se consumió el material de partida y se observó una nueva mancha. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluido con acetato de etilo en éter de petróleo (gradiente de 0~95 %) obteniéndose 4-bromo-1,3-dihidro-2 λ^4 -benzo[c]tiofen-2-ona (220 mg, 0,952 mmol, 81,9 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: ESI m/z 231 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[00484] **Paso C: 4-bromo-1,3-dihidro-2 λ^6 -benzo[c]tiofen-2,2-diona** A una solución de 4-bromo-1,3-dihidro-2 λ^4 -benzo[c]tiofen-2-ona (120 mg, 0,519 mmol) en DCM (3 ml) se agregó peróxido de hidrógeno (1 ml, 9,8 mmol, 30 % en H_2O) y ácido 2,2,2-trifluoroacético (1 ml, 13,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 3 horas. Se agregó agua con hielo a la mezcla de reacción y luego se agregó $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (acuoso). La siguiente mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución acuosa de carbonato de sodio y salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se

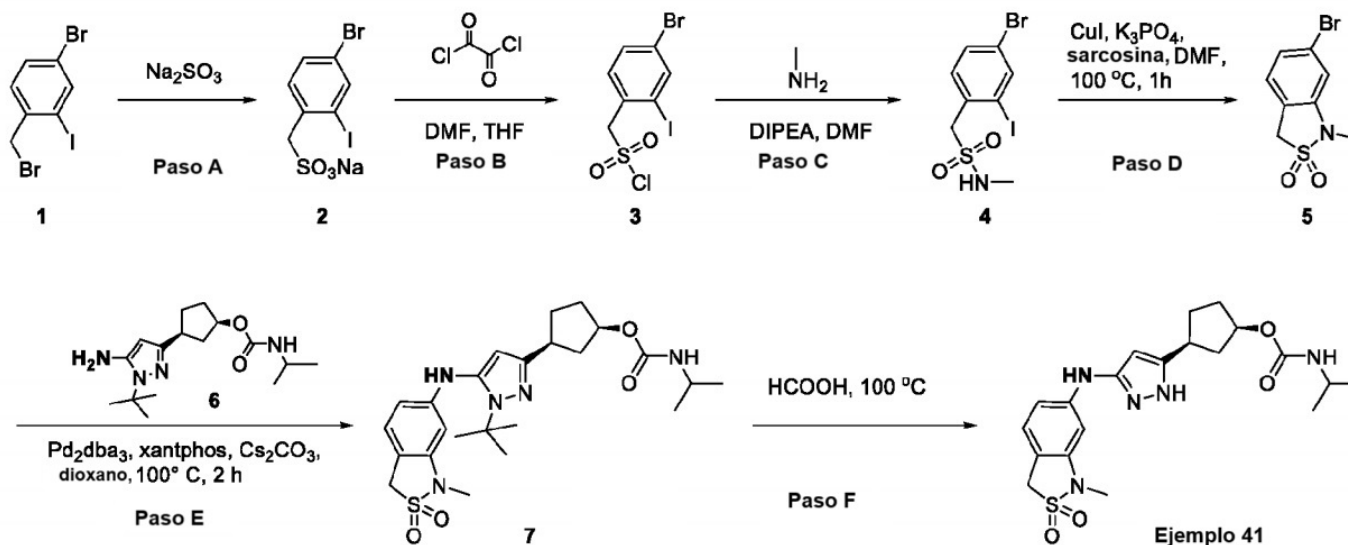
concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía eluido con acetato de etilo en éter de petróleo (0~60 % de gradiente) para 4-bromo-1,3-dihidro-2λ⁶-benzo[c]tiofeno-2,2-diona (45 mg, 0,182 mmol, 35,0 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 247 [M + H]⁺.

[00485] **Paso D: (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(2,2-dioxo-1,3-dihidro-2λ⁶-**

5 **benzo[c]tiofen-4-il)amino]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclopentilo.** A una solución de 4-bromo-1,3-dihidro-2λ⁶-benzo[c]tiofeno-2,2-diona (65 mg, 0,263 mmol) en dioxano (5 ml) se agregaron (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-[5-amino-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il]ciclopentilo (81,1 mg, 0,263 mmol), Cs₂CO₃ (171,41 mg, 0,526 mmol), Xant-PHOS (30,4 mg, 0,053 mmol) y Pd₂(dba)₃ (24,1 mg, 0,026 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con N₂ y se agitó a 100 °C en atmósfera de N₂ durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EA y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluido con acetato de etilo en éter de petróleo (gradiente de 0~40 %) obteniéndose (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(2,2-dioxo-1,3-dihidro-2λ⁶-benzo[c]tiofen-4-il)amino]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclopentilo (100 mg, 0,211 mmol, 80,10 %) en forma de aceite marrón. LCMS: ESI m/z 475 [M + H]⁺.

[00486] **Paso E: (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(2,2-dioxo-1,3-dihidro-2λ⁶-benzo[c]tiofen-4-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo** Una solución de (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(2,2-dioxo-1,3-dihidro-2λ⁶-benzo[c]tiofen-4-il)amino]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclopentilo (100 mg, 0,211 mmol) en ácido fórmico (5 ml) se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa obteniéndose el compuesto del título (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(2,2-dioxo-1,3-dihidro-2λ⁶-benzo[c]tiofen-4-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo (35 mg, 0,084 mmol, 39,69 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 419 [M + H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 11,87 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,94-6,89 (m, 1H), 6,74 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,58-3,52 (m, 1H), 3,12 – 2,99 (m, 1H), 2,51-42 (m, 1H), 2,08 – 1,97 (m, 1H), 1,96 – 1,84 (m, 1H), 1,75-1,67 (m, 2H), 1,66-1,58 (m, 1H), 1,03 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

30 **Ejemplo 41: Síntesis de (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1-metil-2,2-dioxo-1,3-dihidro-2λ⁶-benzo[2,1-c][1,2]tiazol-6-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo**



[00487] **Paso A. (4-bromo-2-yodofenil)metanosulfonato de sodio.** A una mezcla agitada de 4-bromo-1-(bromometil)-2-yodobenceno (3 g, 8 mmol) en actona (60 ml)/ H₂O (40 ml) se agregó sulfito de sodio (1,2 g, 9,579 mmol) a ta. Después de agitarse a 90 °C durante 3 h, la mezcla enfriada se concentró obteniéndose (4-bromo-2-yodofenil)metanosulfonato de sodio (5,5 g, 11 mmol, 88 %) en forma de sólido blanco. LCMS: m/z 375 [M+H]⁻.

[00488] **Paso B. Cloruro de (4-bromo-2-yodofenil)metanosulfonilo.** A una mezcla agitada de (4-bromo-2-yodofenil)metanosulfonato de sodio (500 mg, 1,3 mmol) en THF (20 ml) se agregó DMF (0,1 ml) y cloruro de 2-cloro-2-oxoacetilo (7,6 ml, 88 mmol) lentamente a -20 °C. Después de agitarse a -20 °C durante 2 h, la mezcla se vertió en agua con hielo (20 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró obteniéndose cloruro de (4-bromo-2-yodofenil)metanosulfonilo en bruto (2,5 g, 6,3 mmol, 72 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: m/z 494 [M+H]⁻.

[00489] **Paso C. 1-(4-bromo-2-yodofenil)-N-metilmetanosulfonamida.** A una solución agitada de cloruro de (4-bromo-2-yodofenil)metanosulfonilo (1,5 g, 3,8 mmol) en DMF (20 ml) se agregó metanamina (3,8 ml, 7,6 mmol, 2M en THF) y DIPEA (3,3 ml, 18,9 mmol) lentamente a ta. Después de agitarse a ta durante 1 h, la mezcla se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-30 %, EtOAc en PE) obteniéndose 1-(4-bromo-2-yodofenil)-N-metilmetanosulfonamida (1,2 g, 2,3 mmol, 60 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: m/z 388 [M+H]⁻.

[00490] **Paso D. 6-bromo-1-metil-1,3-dihidro-2λ⁶-benzo[2,1-c][1,2]tiazol-2,2-diona.** A una solución agitada de 1-(4-bromo-2-yodofenil)-N-metilmetanosulfonamida (550 mg, 1,41 mmol) en DMF (6 ml) se agregó CuI (54 mg, 0,28 mmol), sarcosina (25 mg, 0,28 mmol) y K₃PO₄

(1,5 g, 7,1 mmol) a ta. Después de agitarse a 100 °C durante 1 h, la mezcla enfriada se vertió en agua 10 (ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-40 %, EtOAc en PE) obteniéndose 6-bromo-1-metil-1,3-dihidro-2λ⁶-benzo[2,1-c][1,2]tiazol-2,2-diona (350 mg, 1,3 mmol, 94 %) en forma de sólido amarillo. Sin LCMS

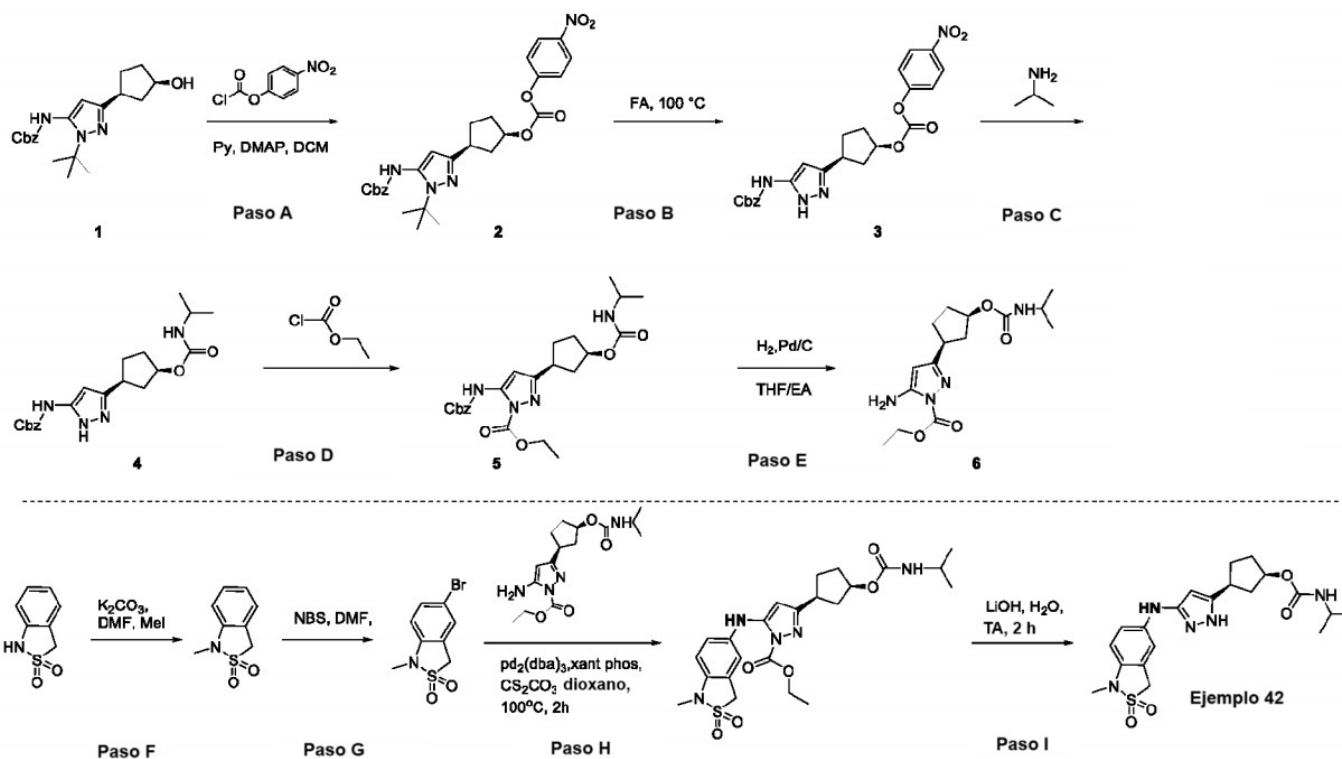
[00491] **Paso E. (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1-metil-2,2-dioxo-1,3-dihidro-2λ⁶-benzo[2,1-c][1,2]tiazol-6-il)amino]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclopentilo.**

A una solución agitada de 6-bromo-1-metil-1,3-dihidro-2λ⁶-benzo[2,1-c][1,2]tiazol-2,2-diona (102 mg, 0,39 mmol) en dioxano (6 ml) se agregó(prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-[5-amino-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il]ciclopentilo (120 mg, 0,39 mmol),Xant-PHOS (45 mg, 0,08 mmol),Pd₂(dba)₃ (35 mg, 0,04 mmol) y Cs₂CO₃ (380 mg, 1,2 mmol)a temperatura ambiente. Después de agitarse a 100 °C durante 1 h, la mezcla enfriada se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-60 %, EtOAc en PE) obteniéndose (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1-metil-2,2-dioxo-1,3-dihidro-2λ⁶-benzo[2,1-c][1,2]tiazol-6-il)amino]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclopentilo (150 mg, 0,3 mmol, 78 %) en forma de sólido marrón. LCMS: m/z 490 [M+H]⁺.

[00492] **Paso F. (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1-metil-2,2-dioxo-1,3-dihidro-2λ⁶-benzo[2,1-c][1,2]tiazol-6-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo**

Una mezcla de (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1-metil-2,2-dioxo-1,3-dihidro-2λ⁶-benzo[2,1-c][1,2]tiazol-6-il)amino]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclopentilo (100 mg, 0,2 mmol) en HCOOH (3 ml) se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-10 %, MeOH en DCM) y luego mediante HPLC preparativa (C18, MeCN al 40~90 % en H₂O con HCOOH al 0,1 %) obteniéndose (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1-metil-2,2-dioxo-1,3-dihidro-2λ⁶-benzo[2,1-c][1,2]tiazol-6-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo (5 mg, 0,01 mmol, 5 %) en forma de sólido blanco. LCMS: m/z 434 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,74 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,72-3,65 (m, 1H), 3,19-3,11 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,56-2,49 (m, 1H), 2,15-2,08 (m, 1H), 1,96-1,72 (m, 3H), 1,10 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

Ejemplo 42 (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1-metil-2,2-dioxo-1,3-dihidro-2λ⁶-benzo[c][1,2]tiazol-5-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo



[00493] **Paso A:** **(1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-(((4-nitrofenoxi)carbonil)oxi)ciclopentil)-1H-pirazol-5-il)carbamato de bencilo** A una solución de (1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-hidroxiciclopentil)-1H-pirazol-5-il)carbamato de bencilo (500 mg, 1,4 mmol) en DCM (17 ml) se agregaron cloroformiato de 4-nitrofenilo (422 mg, 2,1 mmol), DMAP (17 mg, 0,140 mmol), piridina (0,34 ml, 4,2 mmol). La reacción se agitó a 25 °C durante 3 h. La reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EA en PE [Gradiente: 0-100 %] obteniéndose (1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-(((4-nitrofenoxi)carbonil)oxi)ciclopentil)-1H-pirazol-5-il)carbamato de bencilo (500 mg, 0,957 mmol, 68,4 %) en forma de aceite incoloro. LCMS: ESI m/z 523 [M+H]⁺.

[00494] **Paso B:** **(3-((1S,3R)-3-(((4-nitrofenoxi)carbonil)oxi)ciclopentil)-1H-pirazol-5-il)carbamato de bencilo** Una mezcla de (1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-(((4-nitrofenoxi)carbonil)oxi)ciclopentil)-1H-pirazol-5-il)carbamato de bencilo (500 mg, 0,957 mmol) en ácido fórmico (5 ml) se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluido con acetato de etilo en éter de petróleo (gradiente: 0-30 %) obteniéndose (3-((1S,3R)-3-(((4-nitrofenoxi)carbonil)oxi)ciclopentil)-1H-pirazol-5-il)carbamato de bencilo (200 mg, 0,43 mmol, 45 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: ESI m/z 467 [M+H]⁺.

[00495] **Paso C:** **(3-((1S,3R)-3-((isopropilcarbamoil)oxi)ciclopentil)-1H-pirazol-5-il)carbamato de bencilo** A una solución de (3-((1S,3R)-3-(((4-nitrofenoxi)carbonil)oxi)ciclopentil)-1H-pirazol-5-

il)carbamato de bencilo (200 mg, 0,43 mmol) en THF (2 ml) se agregó propan-2-amina (0,07 ml, 0,86 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluido con acetato de etilo en éter de petróleo (gradiente: 0-30 %) obteniéndose (3-((1S,3R)-3-((isopropilcarbamoil)oxi)ciclopentil)-1H-pirazol-5-il)carbamato de bencilo en forma de sólido amarillo. LCMS: ESI m/z 387 [M + H]⁺.

[00496] **Paso D: 5-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-((1S,3R)-3-((isopropilcarbamoil)oxi)ciclopentil)-1H-pirazol-1-carboxilato de etilo** A una solución agitada de (3-((1S,3R)-3-((isopropilcarbamoil)oxi)ciclopentil)-1H-pirazol-5-il)carbamato de bencilo (1,45 g, 3,75 mmol) y diisopropiletilamina (1,45 g, 11,2 mmol) en diclorometano (30 ml) se agregó gota a gota cloroformiato de etilo (970 mg, 8,94 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl (3*5 ml) y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró obteniéndose 5-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-((1S,3R)-3-((isopropilcarbamoil)oxi)ciclopentil)-1H-pirazol-1-carboxilato de etilo en bruto (1,71 g, 100 %) en forma de goma amarilla, que se usó sin purificación adicional. LCMS: ESI m/z 459 [M + H]⁺.

[00497] **Paso E: 5-amino-3-((1S,3R)-3-((isopropilcarbamoil)oxi)ciclopentil)-1H-pirazol-1-carboxilato de etilo** A una solución de 5-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-((1S,3R)-3-((isopropilcarbamoil)oxi)ciclopentil)-1H-pirazol-1-carboxilato de etilo (1,71 g, 3,75 mmol) en THF (20 ml) y acetato de etilo (20 ml) se agregó Pd/C al 10 % (150 mg). La mezcla de reacción se agitó a TA en un globo de H₂ durante 4 h. La LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío obteniéndose 5-amino-3-((1S,3R)-3-((isopropilcarbamoil)oxi)ciclopentil)-1H-pirazol-1-carboxilato de etilo (1,25 g, 100 %) en forma de sólido negro. LCMS: ESI m/z 325 [M + H]⁺.

[00498] **Paso F: 1-metil-1,3-dihidro-2λ6-benzo[c][1,2]tiazol-2,2-diona** A una solución de 1,3-dihidro-2λ6-benzo[c][1,2]tiazol-2,2-diona (900 mg, 5,3 mmol) en DMF (5 ml) se agregaron K₂CO₃ (735 mg, 5,3 mmol) y CH₃I (3,02 g, 21,3 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluido con acetato de etilo en éter de petróleo (gradiente: 0-30 %) obteniéndose el compuesto del título 1-metil-1,3-dihidro-2λ6-benzo[c][1,2]tiazol-2,2-diona (800 mg, 4,4 mmol, 82 %) en forma de sólido blanco. LCMS: m/z 183,22 [M+H]⁺.

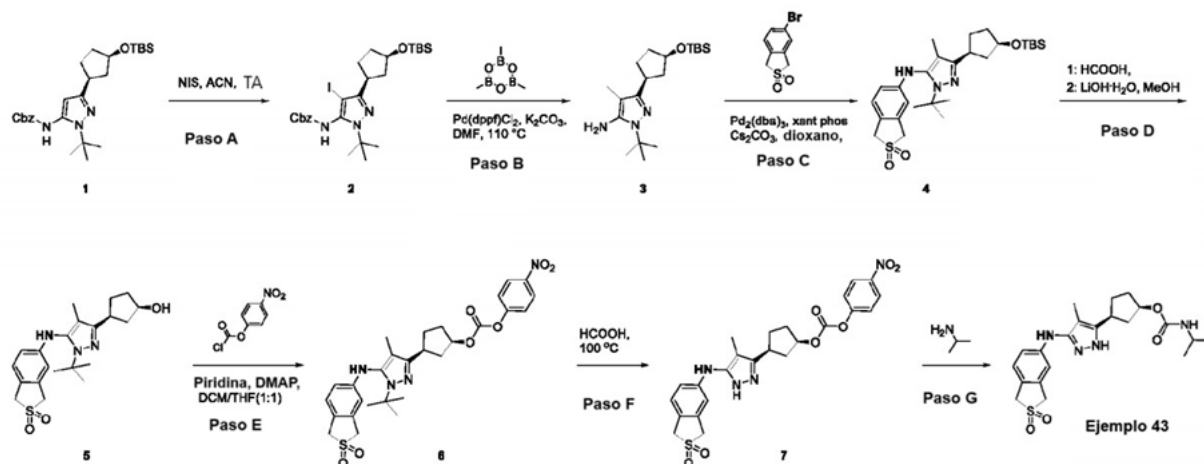
[00499] **Paso G: 5-bromo-1-metil-1,3-dihidro-2λ6-benzo[c][1,2]tiazol-2,2-diona** A una solución de 1-metil-1,3-dihidro-2λ6-benzo[c][1,2]tiazol-2,2-diona (800 mg, 4,4 mmol) en DMF (5 ml) se agregó

NBS (777 mg, 4,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluido con acetato de etilo en éter de petróleo (gradiente: 0-30 %) obteniéndose el compuesto del título 5-bromo-1-metil-1,3-dihidro-2λ6-benzo[c][1,2]tiazol-2,2-diona (1 g, 3,8 mmol, 87 %) en forma de sólido blanco. LCMS: m/z 397,48 [M+H]⁺.

[00500] **Paso H: 3-((1S,3R)-3-((isopropilcarbamoil)oxi)ciclopentil)-5-((1-metil-2,2-dióxido-1,3-dihidrobenczo[c]isotiazol-5-il)amino)-1H-pirazol-1-carboxilato de etilo** A una solución de 5-bromo-1-metil-1,3-dihidro-2λ6-benzo[c][1,2]tiazol-2,2-diona (50 mg, 0,191 mmol) en dioxano (5 ml) se agregaron 5-amino-3-[(1S,3R)-3-[(prop-2-ilamino)carbonil]oxi]ciclopentil]pirazol-1-carboxilato de etilo (47,6 mg, 0,147 mmol), Pd₂(dba)₃ (13,4 mg, 0,015 mmol), Xant-PHOS (17,0 mg, 0,029 mmol) y Cs₂CO₃ (143 mg, 0,440 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción enfriada se concentró al vacío obteniéndose el compuesto del título 3-((1S,3R)-3-((isopropilcarbamoil)oxi)ciclopentil)-5-((1-metil-2,2-dióxido-1,3-dihidrobenczo[c]isotiazol-5-il)amino)-1H-pirazol-1-carboxilato de etilo (20 mg, 0,04 mmol, 31 %) en forma de sólido marrón. LCMS: m/z 509,59 [M+H]⁺.

[00501] **Paso I: (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1-metil-2,2-dioxo-1,3-dihidro-2λ6-benczo[c][1,2]tiazol-5-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo** A una solución de 3-((1S,3R)-3-((isopropilcarbamoil)oxi)ciclopentil)-5-((1-metil-2,2-dióxido-1,3-dihidrobenczo[c]isotiazol-5-il)amino)-1H-pirazol-1-carboxilato de etilo (50 mg, 0,1 mmol) en H₂O (5 ml) se agregó LiOH (4,15 mg, 0,099 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluido con acetato de etilo en éter de petróleo (gradiente: 0-50 %) obteniéndose el compuesto del título (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1-metil-2,2-dioxo-1,3-dihidro-2λ6-benczo[c][1,2]tiazol-5-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo (3 mg, 0,007 mmol, 7 %) en forma de sólido blanco. LCMS: m/z 433,53 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,26 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,15 – 5,01 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,74 – 3,62 (m, 1H), 3,26 – 3,13 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,66 – 2,45 (m, 1H), 2,25 – 2,10 (m, 1H), 2,02 – 1,74 (m, 4H), 1,16-1,02 (m, 6H).

Ejemplo 43 Síntesis de (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(2,2-dioxo-1,3-dihidro-2λ6-benczo[c]tiofen-5-il)amino]-4-metil-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo



[00502] **Paso A:** (**{5-[(1S,3R)-3-[[dimetil(2-metilprop-2-il)silil]oxi]ciclopentil]-4-yodo-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)metanoato de bencilo** A una solución de (**{5-[(1S,3R)-3-[[dimetil(2-metilprop-2-il)silil]oxi]ciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)metanoato de bencilo** (5 g, 10,6 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se agregó 1-yodotetrahidropirrol-2,5-diona (2,62 g, 11,7 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se diluyó con DCM (100*2 ml) y agua (200 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con más salmuera (200 ml), se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo (1 %~20 %) obteniéndose el compuesto del título (**{5-[(1S,3R)-3-[[dimetil(2-metilprop-2-il)silil]oxi]ciclopentil]-4-yodo-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)metanoato de bencilo** (6,3 g, 10,5 mmol, 99,5 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: 598,1 [M+H]⁺

[00503] **Paso B:** **5-[(1S,3R)-3-[[dimetil(2-metilprop-2-il)silil]oxi]ciclopentil]-4-metil-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-amina** A una mezcla de (**{5-[(1S,3R)-3-[[dimetil(2-metilprop-2-il)silil]oxi]ciclopentil]-4-yodo-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)metanoato de bencilo** (2,0 g, 3,35 mmol) y 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (3,78 ml, 26,8 mmol) en DMF (20 ml) se agregaron K₂CO₃ (1,39 g, 10,0 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,24 g, 0,335 mmol). La reacción se agitó a 110 °C en N₂ durante 3 h. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EA (50 ml*3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con PE/EA (100/1~12/1) obteniéndose el compuesto del título **5-[(1S,3R)-3-[[dimetil(2-metilprop-2-il)silil]oxi]ciclopentil]-4-metil-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-amina** (400 mg, 1,14 mmol, 34 %) en forma de aceite rosado. LCMS: 352,4 [M+H]⁺.

[00504] **Paso C:** **5-({5-[(1S,3R)-3-[[dimetil(2-metilprop-2-il)silil]oxi]ciclopentil]-4-metil-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-1,3-dihidro-2λ6-benzo[c]tiofeno-2,2-diona** A una solución agitada de **5-[(1S,3R)-3-[[dimetil(2-metilprop-2-il)silil]oxi]ciclopentil]-4-metil-2-(2-metilprop-2-**

il)pirazol-3-amina (200 mg, 0,569 mmol) en dioxano (10 ml) se agregó 5-bromo-1,3-dihidro-2λ6-benzo[c]tiofeno-2,2-diona (155 mg, 0,626 mmol), Xant-PHOS (65,8 mg, 0,114 mmol) y Cs₂CO₃ (371 mg, 1,14 mmol). La mezcla de reacción se burbujeó con N₂ durante 5 minutos. Se agregó Pd₂(dba)₃ (52,09 mg, 0,057 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C en N₂ durante 3 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (20 ml*3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con PE/EA (100/1~1/1) obteniéndose el compuesto del título 5-({5-[(1S,3R)-3-[[dimetil(2-metilprop-2-il)silil]oxi}ciclopentil]-4-metil-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-1,3-dihidro-2λ6-benzo[c]tiofeno-2,2-diona (80 mg, 0,154 mmol, 27 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: 516,9 [M-H]⁻

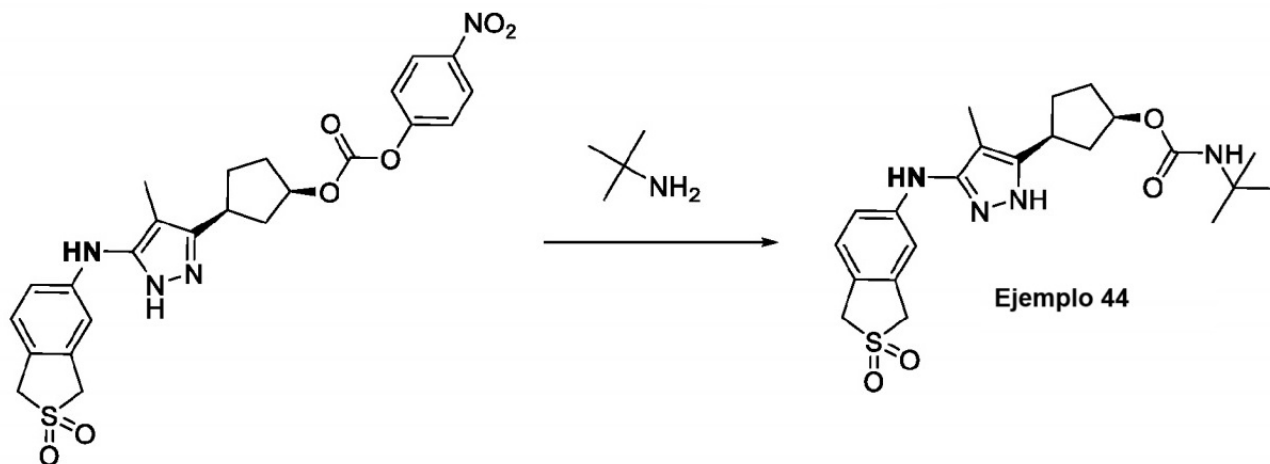
[00505] **Paso D: 5-({5-[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]-4-metil-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-1,3-dihidro-2λ6-benzo[c]tiofeno-2,2-diona** Una solución de 5-({5-[(1S,3R)-3-[[dimetil(2-metilprop-2-il)silil]oxi}ciclopentil]-4-metil-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-1,3-dihidro-2λ6-benzo[c]tiofeno-2,2-diona (80 mg, 0,154 mmol) en HCOOH (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió con metanol y se ajustó al valor de pH 12-13 con solución acuosa de hidróxido de litio 2 N. La reacción se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluido con metanol en DCM (gradiente: 0-10 %) obteniéndose el compuesto del título 5-({5-[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]-4-metil-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-1,3-dihidro-2λ6-benzo[c]tiofeno-2,2-diona (50 mg, 0,124 mmol, 80 %) en forma de sólido blanco. LCMS: 404,3 [M+H]⁺

[00506] **Paso E: [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(2,2-dioxo-1,3-dihidro-2λ6-benzo[c]tiofen-5-il)amino]-4-metil-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclopentilo** Una suspensión de 5-({5-[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]-4-metil-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-1,3-dihidro-2λ6-benzo[c]tiofen-2,2-diona (50 mg, 0,124 mmol), DMAP (1,51 mg, 0,012 mmol), piridina (0,040 ml, 0,496 mmol) y clorometanoato de 4-nitrofenilo (49,95 mg, 0,248 mmol) en DCM (3,00 ml) y THF (3,00 ml) se agitó a 50 °C durante la noche. Los disolventes se quitaron al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (5 ml*2), se lavó con NH₄Cl saturado acuoso (10 ml) y salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) obteniéndose [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(2,2-dioxo-1,3-dihidro-2λ6-benzo[c]tiofen-5-il)amino]-4-metil-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclopentilo (11 mg, 0,019 mmol, 16 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: 569,0 [M+H]⁺

[00507] **Paso F: [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(2,2-dioxo-1,3-dihidro-2λ⁶-benzo[c]tiofen-5-il)amino]-4-metil-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo** Una solución de [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(2,2-dioxo-1,3-dihidro-2λ⁶-benzo[c]tiofen-5-il)amino]-4-metil-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (65 mg, 0,114 mmol) en HCOOH (10 ml) se agitó a 100 °C durante 18 h. La reacción se concentró al vacío obteniéndose el compuesto del título (1R,3S)-3-{5-[(2,2-dioxo-1,3-dihidro-2λ⁶-benzo[c]tiofen-5-il)amino]-4-metil-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo [(4-nitrofenil)oxi]metanoato (50 mg, 0,098 mmol, 85 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: 513,3 [M+H]⁺

[00508] **Paso G: (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(2,2-dioxo-1,3-dihidro-2λ⁶-benzo[c]tiofen-5-il)amino]-4-metil-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo** Una solución de [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(2,2-dioxo-1,3-dihidro-2λ⁶-benzo[c]tiofen-5-il)amino]-4-metil-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (10 mg, 0,020 mmol) en propan-2-amina (1,81 ml, 21,1 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, MeCN al 5 %-95 % en H₂O con HCOOH al 0,1 %) obteniéndose (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(2,2-dioxo-1,3-dihidro-2λ⁶-benzo[c]tiofen-5-il)amino]-4-metil-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo (2 mg, 0,005 mmol, 24 %) en forma de sólido blanco. LCMS: 433,2 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,12 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,91 (d, J= 7,6 Hz, 2H), 5,10 (s, 1H), 4,29 (d, J= 6,8 Hz, 4H), 3,77 – 3,64 (m, 1H), 3,23 – 3,14 (m, 1H), 2,55 – 2,44 (m, 1H), 2,11 – 1,74 (m, 9H), 1,12 (dd, J= 6,8, 2,4 Hz, 6H).

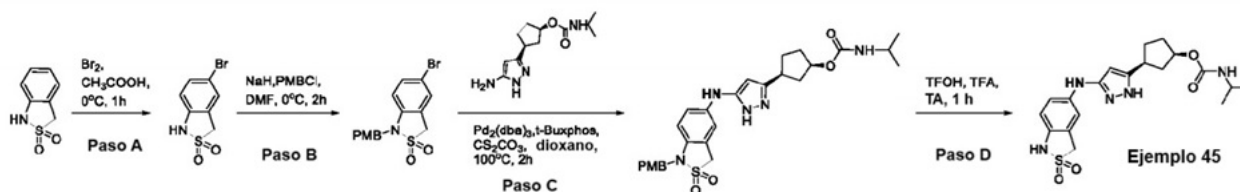
Ejemplo 44: Síntesis de [(2-metilprop-2-il)amino]metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(2,2-dioxo-1,3-dihidro-2λ⁶-benzo[c]tiofen-5-il)amino]-4-metil-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo



[00509] Una solución de [(4-nitrofenil)oxi]metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(2,2-dioxo-1,3-dihidro-2λ⁶-benzo[c]tiofen-5-il)amino]-4-metil-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (50 mg, 0,098 mmol) en 2-metilpropan-2-amina (5 ml, 47,2 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, MeCN al 5 %-95 % en H₂O con HCOOH al 0,1 %) obteniéndose de [(2-metilprop-2-il)amino]metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(2,2-dioxo-

1,3-dihidro-2λ⁶-benzo[c]tiofen-5-il)amino]-4-metil-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo (12 mg, 0,027 mmol, 28 %) en forma de sólido blanco. LCMS: 447,2 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,87 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,79 (s, 1H), 4,97 (brs, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,14 – 3,01 (m, 1H), 2,42 – 2,30 (m, 1H), 1,99 – 1,85 (m, 5H), 1,84 – 1,71 (m, 2H), 1,70-1,62 (sm, 1H), 1,22 (s, 9H).

5 Ejemplo 45: (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(2,2-dioxo-1,3-dihidro-2λ⁶-benzo[c][1,2]tiazol-5-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo



[00510] **Paso A: 5-bromo-1,3-dihidro-2λ⁶-benzo[c][1,2]tiazol-2,2-diona** A una solución agitada de 1,3-dihidro-2λ⁶-benzo[c][1,2]tiazol-2,2-diona (1 g, 5,9 mmol) en ácido acético (10 ml) se agregó gota a gota Br₂ (0,3 ml, 5,9 mmol) en 5 min. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La TLC (PE/EA=5: 1) mostró que el material inicial se consumió y se observó una nueva mancha. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EA (50 ml x 3). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se lavó con Na₂S₂O₃ acuoso, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo en éter de petróleo (gradiente: 0-30 %) obteniéndose el compuesto del título 5-bromo-1,3-dihidro-2λ⁶-benzo[c][1,2]tiazol-2,2-diona (1 g, 4,0 mmol, 68 %) en forma de sólido blanco. LCMS: m/z 248,09 [M+H]⁺.

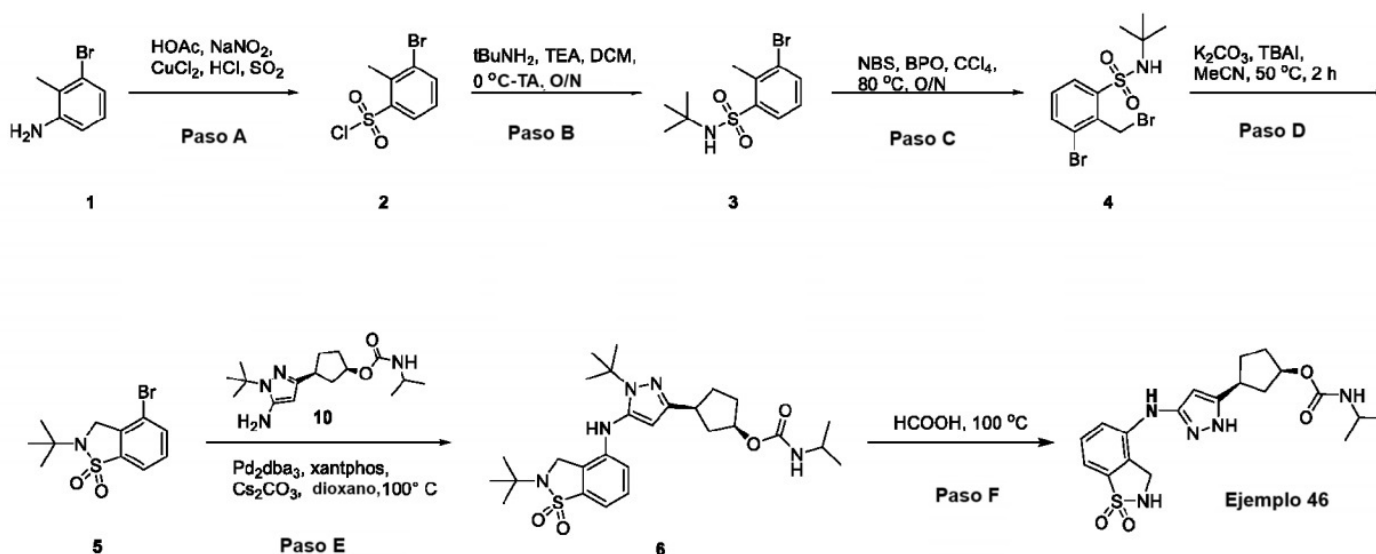
[00511] **Paso B: 5-bromo-1-[(4-metoxifenil)metil]-1,3-dihidro-2λ⁶-benzo[c][1,2]tiazol-2,2-diona** A una solución de 5-bromo-1,3-dihidro-2λ⁶-benzo[c][1,2]tiazol-2,2-diona (1 g, 4,0 mmol) en DMF (10 ml) y H₂O (0,2 ml) se agregaron Cs₂CO₃ (2,63 g, 8,1 mmol) y cloruro de 4-metoxibencilo (0,95 g, 6,1 mmol). La reacción se agitó a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EA y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo en éter de petróleo (gradiente: 0-20 %) obteniéndose el compuesto del título 5-bromo-1-[(4-metoxifenil)metil]-1,3-dihidro-2λ⁶-benzo[c][1,2]tiazol-2,2-diona (1,2 g, 3,3 mmol, 81 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: m/z 368,25 [M+H]⁺.

[00512] **Paso C: (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1-[(4-metoxifenil)metil]-2,2-dioxo-1,3-dihidro-2λ⁶-benzo[c][1,2]tiazol-5-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo** A una solución de 5-bromo-1-[(4-metoxifenil)metil]-1,3-dihidro-2λ⁶-benzo[c][1,2]tiazol-2,2-diona (50 mg, 0,14 mmol) en dioxano (5 ml) se agregaron (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-(5-amino-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo (26 mg, 0,1 mmol), Pd₂(dba)₃ (9,6 mg, 0,010 mmol), *t*-BuXPhos (8,9 mg,

0,02 mmol) y Cs_2CO_3 (102 mg, 0,31 mmol). La reacción se agitó a 100 °C en N_2 durante 2 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluido con metanol en dicloroformo (gradiente: 0-10 %) obteniéndose el compuesto del título (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-[5-({1-[(4-metoxifenil)metil]-2,2-dioxo-1,3-dihidro-2λ6-benzo[c][1,2]tiazol-5-il}amino)-1H-pirazol-3-il]ciclopentilo (20 mg, 0,04 mmol, 36 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: m/z 539,65 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00513] Paso D: (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(2,2-dioxo-1,3-dihidro-2λ6-benzo[c][1,2]tiazol-5-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo A una solución de (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-[5-({1-[(4-metoxifenil)metil]-2,2-dioxo-1,3-dihidro-2λ6-benzo[c][1,2]tiazol-5-il}amino)-1H-pirazol-3-il]ciclopentilo (20 mg, 0,04 mmol) en TFA (5 ml) se agregó ácido trifluorometanosulfónico (0,002 ml, 0,018 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, acetonitrilo al 0~70 % en H_2O) obteniéndose el compuesto del título (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(2,2-dioxo-1,3-dihidro-2λ6-benzo[c][1,2]tiazol-5-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo (2,4 mg, 0,006 mmol, 15 %) en forma de sólido blanco. LCMS: m/z 419,50 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 11,64 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,15 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,63-3,53 (m, 1H), 3,06 – 2,99 (m, 1H), 2,49-2,41 (m, 1H), 2,04 – 1,95 (m, 1H), 1,93 – 1,84 (m, 1H), 1,75 – 1,65 (m, 2H), 1,62-1,52 (m, 1H), 1,03 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H).

Ejemplo 46 Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((1,1-dioxido-2,3-dihidrobencod[isotiazol-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo



[00514] Paso A: Cloruro de 3-bromo-2-metilbencenosulfonilo A una solución de 3-bromo-2-

metilanilina (3,31 ml, 26,9 mmol) en MeCN (100 ml) a 0 °C se agregó HCl concentrado (21,0 ml) seguido de AcOH (21,0 ml, 366 mmol) y una solución de NaNO₂ (2,20 g, 31,9 mmol) en H₂O (6 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se purgó con gas SO₂ durante 15 min y se agregó gota a gota una solución de CuCl₂ (4,55 g, 45,5 mmol) en H₂O (6 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó templar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con 100 ml de agua y se extrajo con 300 ml de EA. Los extractos orgánicos se lavaron con 100 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, 100 ml de salmuera se secaron con sulfato de sodio y se concentraron obteniéndose cloruro de 3-bromo-2-metilbencenosulfonilo en bruto (5,50 g, 20,4 mmol, 75,9 %) en forma de aceite amarillo.

Sin Ms.

[00515] **Paso B: 3-bromo-N-(tert-butil)-2-metilbencenosulfonamida** A una solución de cloruro de 3-bromo-2-metilbencenosulfonilo (5,50 g, 20,4 mmol) en DCM (100 ml) a 0 °C se agregó trietilamina (4,25 ml, 30,6 mmol), seguida de tert-butilamina (3,24 ml, 30,6 mmol). La mezcla de reacción se dejó templar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla se diluyó con 100 ml de agua y se extrajo con 300 ml de DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con 100 ml de agua, 100 ml de salmuera se secaron con sulfato de sodio y se concentraron obteniéndose 3-bromo-N-(tert-butil)-2-metilbencenosulfonamida (5,20 g, 17,0 mmol, 83,2 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: ESI m/z 304,1/306,1 [M-H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,95 (d, J = 8,0, 1H), 7,86 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,32 (dd, J = 8,0, 7,6 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H), 1,11 (s, 9H).

[00516] **Paso C: 3-bromo-2-(bromometil)-N-(tert-butil)bencenosulfonamida** A una solución de 3-bromo-N-(tert-butil)-2-metilbencenosulfonamida (5,00 g, 16,3 mmol) en CCl₄ (100 ml) se agregó NBS (5,81 g, 32,7 mmol) seguido de peróxido de benzoilo (0,790 g, 3,3 mmol). Luego la mezcla se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con 100 ml de agua y se extrajo con 300 ml de DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 100 ml de agua, 100 ml de salmuera se secaron con sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con EA al 0-15 % en PE) obteniéndose 3-bromo-2-(bromometil)-N-(tert-butil)bencenosulfonamida (6,00 g, 15,6 mmol, 95,4 %) en forma de sólido amarillo. Sin MS. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,03 – 7,98 (m, 2H), 7,56 – 7,49 (m, 1H), 5,09 (brs, 2H), 1,23 (s, 9H).

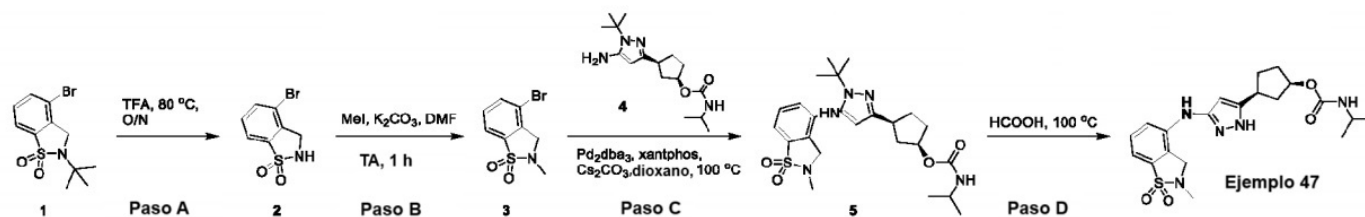
[00517] **Paso D: 1,1-dióxido de 4-bromo-2-(tert-butil)-2,3-dihidrobencotiazol** A una solución de 3-bromo-2-(bromometil)-N-(tert-butil)bencenosulfonamida (3,00 g, 7,8 mmol) en MeCN (150 ml) se agregó K₂CO₃ (2,15 g, 15,6 mmol) seguido de yoduro de tetrabutilamonio (0,580 g, 1,56 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se resuspendió en 50 ml de agua y se extrajo

con 150 ml de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 50 ml de agua, 50 ml de salmuera se secaron con sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0~15 % en PE) obteniéndose 1,1-dióxido de 4-bromo-2-(tert-butil)-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol (2,00 g, 6,58 mmol, 84 %) en forma de sólido amarillo pálido. LCMS: ESI m/z 248,1/250,1 [M + H-tBu]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,96 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 7,6, 7,8 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 1,49 (s, 9H).

[00518] **Paso E: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((2-(tert-butil)-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo** A una solución de 1,1-dióxido de 4-bromo-2-(tert-butil)-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol (130 mg, 0,43 mmol) en dioxano (5 ml) se agregó isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(5-amino-1-(tert-butil)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo (80,0 mg, 0,259 mmol), Cs₂CO₃ (418 mg, 1,28 mmol), Xantphos (49,5 mg, 0,09 mmol) y Pd₂(dba)₃ (39,1 mg, 0,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C en N₂ durante la noche. La reacción se completó en función de solo LCMS. La mezcla de reacción se disolvió en EA (50 ml), se lavó con H₂O (20 ml) y salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con EA al 20~100 % en PE) obteniéndose isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((2-(tert-butil)-1,1-dióxido-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo (150 mg, 0,282 mmol, 66,0 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: ESI m/z 532,72 [M + H]⁺.

[00519] **Paso F: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((1,1-dioxido-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo** Una solución de isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((2-(tert-butil)-1,1-dióxido-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo (75,0 mg, 0,141 mmol) en ácido fórmico (2 ml) se agitó a 100 °C durante 5 h. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyendo con MeOH al 0~12 % en DCM) y HPLC preparativa (C18, ACN al 15~95 % en H₂O con TFA al 0,1 %) obteniéndose isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((1,1-dioxido-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo (9 mg, 0,02 mmol, 15 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 420,5 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,08 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,40 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,10 – 7,08 (m, 1H), 6,97 – 6,90 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,10 – 3,01 (m, 1H), 2,49 – 2,40 (m, 1H), 2,06 – 1,86 (m, 2H), 1,79-1,58 (m, 3H), 1,07 – 0,98 (m, 6H).

Ejemplo 47: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((2-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo



[00520] **Paso A: 1,1-dióxido de 4-bromo-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol** Una solución de 1,1-dióxido de 4-bromo-2-(tert-butil)-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol (300 mg, 0,986 mmol) en TFA (3 ml) se agitó a 80 °C durante la noche. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró obteniéndose 1,1-dióxido de 4-bromo-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol (240 mg, 0,967 mmol, 98,1 %) en forma de sólido de color marrón rojizo. LCMS: ESI m/z 248,09/250,9 [M+H]⁺.

[00521] **Paso B: 1,1-dióxido de 4-bromo-2-metil-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol** A una solución de 1,1-dióxido de 4-bromo-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol (240 mg, 0,967 mmol) en DMF (10 ml) se agregó K₂CO₃ (501 mg, 3,63 mmol) seguido de MeI (0,226 ml, 3,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con 10 ml de agua y se extrajo con 50 ml de EA. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con EA al 0~35 % en PE) obteniéndose 1,1-dióxido de 4-bromo-2-metil-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol (190 mg, 0,725 mmol, 59,9 %) en forma de sólido amarillo pálido. LCMS: ESI m/z 262,12/264,12 [M + H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,06 (d, J = 7,6 Hz, 1H), δ 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 7,6, 8,0 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 2,93 (s, 3H).

[00522] **Paso C: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((2-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo** A una solución de 1,1-dióxido de 4-bromo-2-metil-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol (95,0 mg, 0,362 mmol) en dioxano (5 ml) se agregó isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(5-amino-1-(tert-butil)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo (55,0 mg, 0,178 mmol), Cs₂CO₃ (174 mg, 0,535 mmol), Pd₂(dba)₃ (16,3 mg, 0,0180 mmol) y Xantphos (20,6 mg, 0,0360 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C en N₂ durante la noche. La reacción se completó y se detectó mediante LCMS. La mezcla de reacción se disolvió en EA (50 ml), se lavó con H₂O (20 ml) y salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyendo con EA al 45~80 % en PE) obteniéndose isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((2-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo (65,0 mg, 0,133 mmol, 75 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: ESI m/z 490,63 [M + H]⁺.

[00523] **Paso D: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((2-metil-1,1-dioxido-2,3-**

Ejemplo 48: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((2,2-dioxido-1,3-dihidrobenczo[c]isotiazol-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo



20

25

Na₂SO₃ (653 mg, 5,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se concentró obteniéndose el compuesto del título ({[(2-bromo-6-yodofenil)metil]dioxo-λ⁶-sulfanil}oxi)sodio (2200 mg en bruto) en forma de sólido blanco. Sin MS

[00526] **Paso C: Cloruro de (2-bromo-6-yodofenil)metanosulfonilo** A una solución de ({[(2-bromo-6-yodofenil)metil]dioxo-λ⁶-sulfanil}oxi)sodio (2200 mg, 5,51 mmol) en THF (20 ml) se agregaron DMF (0,128 ml, 1,65 mmol) y cloruro de 2-cloro-2-oxoacetilo (4,73 ml, 55,1 mmol) a -20 °C. La mezcla de reacción se agitó -20 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua con hielo, se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró obteniéndose el compuesto del título cloruro de (2-bromo-6-yodofenil)metanosulfonilo (2000 mg en bruto) en forma de sólido blanco. Sin MS

[00527] **Paso D: 1-(2-bromo-6-yodofenil)-N-(2,4-dimetoxibencil)metanosulfonamida.** A una solución de (2,4-dimetoxifenil)metanamina (1014 mg, 6,06 mmol) en DCM (20 ml) se agregaron DIEA (1,672 ml, 10,1 mmol) y cloruro de (2-bromo-6-yodofenil)metanosulfonilo (2000 mg, 5,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O, se extrajo con DCM, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc en PE [Gradiente: 0-20 %] obteniéndose el compuesto del título 1-(2-bromo-6-yodofenil)-N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]metanosulfonamida (1000 mg, 1,90 mmol, 38 %) en forma de sólido blanco. Sin MS. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,95 (dd, J = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,0, 4,0 Hz, 1H), 7,74 – 7,67 (m, 1H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8,0, 8,4 Hz, 1H), 6,59 – 6,47 (m, 2H), 4,72 (brs, 2H), 4,15 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (s, 3H).

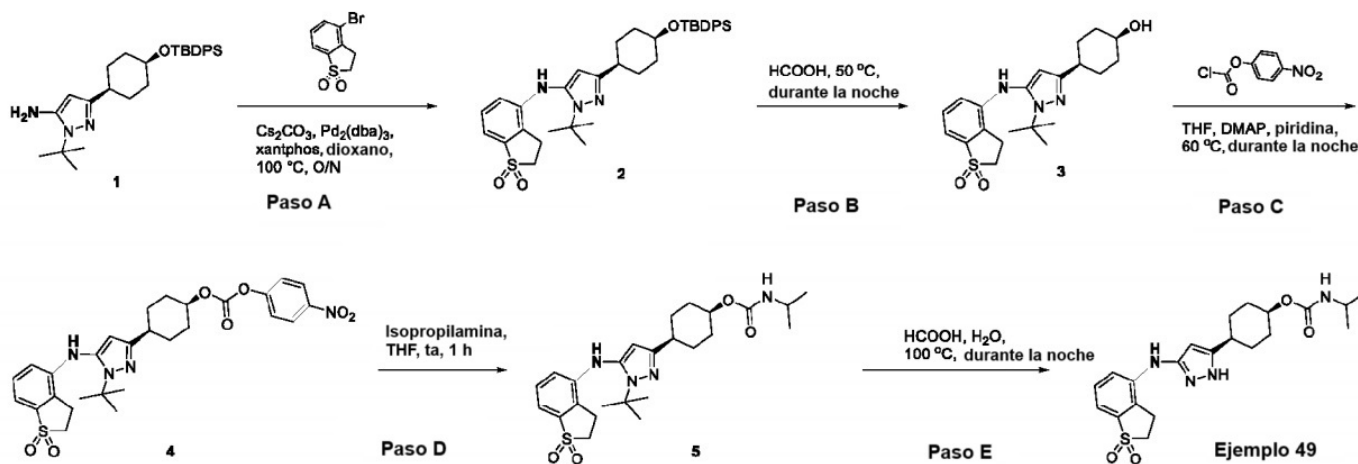
[00528] **Paso E: 2,2-dióxido de 4-bromo-1-(2,4-dimetoxibencil)-1,3-dihidrobenczo[c]isotiazol** A una solución de 1-(2-bromo-6-yodofenil)-N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]metanosulfonamida (500 mg, 0,950 mmol) en tolueno (5 ml) se agregaron CuI (72,3 mg, 0,380 mmol), K₃PO₄ (605 mg, 2,85 mmol) y 2,5-diazaheptano (67 mg, 0,760 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C en N₂ durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con H₂O, se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EA en PE [Gradiente: 0-50 %] obteniéndose el compuesto del título 4-bromo-1-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-1,3-dihidro-2λ⁶-benzo[c][1,2]tiazol-2,2-diona (300 mg, 0,753 mmol, 79,2 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 398 [M + H]⁺

[00529] **Paso F: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(5-((1-(2,4-dimetoxibencil)-2,2-dioxido-1,3-dihidrobenczo[c]isotiazol-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo** A una solución de (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-(5-amino-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo (150 mg, 0,594 mmol) en dioxano (5 ml) se agregaron 4-bromo-1-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-1,3-dihidro-2λ⁶-benzo[c][1,2]tiazol-

2,2-diona (355 mg, 0,892 mmol), Cs_2CO_3 (387 mg, 1,18 mmol), Xantphos (68,8 mg, 0,119 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (54,4 mg, 0,059 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C en N_2 durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con H_2O , se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EA en PE [Gradiente: 0-50 %] obteniéndose el compuesto del título (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-[5-({1-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-2,2-dioxo-1,3-dihidro-2λ⁶-benzo[c][1,2]tiazol-4-il}amino)-1H-pirazol-3-il]ciclopentilo (30 mg, 0,053 mmol, 9 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 571[M + H]⁺.

[00530] **Paso G: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-((2,2-dioxido-1,3-dihidrobenczo[c]isotiazol-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo** Una solución de (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-[5-({1-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-2,2-dioxo-1,3-dihidro-2λ⁶-benzo[c][1,2]tiazol-4-il}amino)-1H-pirazol-3-il]ciclopentilo (30 mg, 0,053 mmol) en CF_3COOH (2 ml) se agitó a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O , se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa obteniéndose el compuesto del título (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(2,2-dioxo-1,3-dihidro-2λ⁶-benzo[c][1,2]tiazol-4-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (0,8 mg, 0,002 mmol, 3,62 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 420[M + H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,15 (dd, J = 8,0, 8,4 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,72-64 (m, 1H), 2,56-2,50 (m, 1H), 2,24 – 2,14 (m, 1H), 2,05 – 1,80 (m, 5H), 1,14-1,07 (m, 6H).

Ejemplo 49: Síntesis de (prop-2-ilamino)metanoato de (1s,4s)-4-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶-benzo[b]tiofen-4-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclohexilo



[00531] **Paso A: 1,1-dióxido de 4-((1-(tert-butil)-3-((1s,4s)-4-((tert-butildifenilsilil)oxi)ciclohexil)-1H-pirazol-5-il)amino)-2,3-dihidrobenczo[b]tiofeno** A una solución de 5-[(1s,4s)-4-[(2-metilprop-2-il)difenilsilil]oxi]ciclohexil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-amina

(500 mg, 1,051 mmol) en dioxano (15 ml) se agregaron 4-bromo-2,3-dihidro-1λ6-benzotiofeno-1,1-diona (311,6 mg, 1,261 mmol), CS₂CO₃ (1,02 g, 3,153 mmol), Xant-PHOS (60,81 mg, 0,5 mmol) y Pd₂(dba)₃ (96,2 mg, 0,105 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C en N₂ durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se concentró, el residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo (gradiente: 0-100 %) obteniéndose 4-((1-(tert-butil)-3-((1s,4s)-4-((tert-butildifenilsilil)oxi)ciclohexilo)-1H-pirazol-5-il)amino)-2,3-dihidrobenczo[b]tiofeno 1,1-dióxido (650 mg, 1,01 mmol, 96 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: 642 [M+H]⁺.

[00532] **Paso B: 1,1-dióxido de 4-((1-(tert-butil)-3-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexilo)-1H-pirazol-5-il)amino)-2,3-dihidrobenczo[b]tiofeno** Una solución de 1,1-dióxido de 4-((1-(tert-butil)-3-((1s,4s)-4-((tert-butildifenilsilil)oxi)ciclohexilo)-1H-pirazol-5-il)amino)-2,3-dihidrobenczo[b]tiofeno (650 mg, 1,255 mmol) en ácido fórmico (10 ml) se agitó a 50 °C durante la noche. La reacción enfriada se diluyó con EA y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo (gradiente: 0-50 %) obteniéndose 1,1-dióxido de 4-((1-(tert-butil)-3-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)-1H-pirazol-5-il)amino)-2,3-dihidrobenczo[b]tiofeno (200 mg, 0,496 mmol, 40 %) en forma de sólido blanco. LCMS: 404 [M+H]⁺.

[00533] **Paso C: Carbonato (4-nitrofenil) de (1s,4s)-4-(1-(tert-butil)-5-((1,1-dioxido-2,3-dihidrobenczo[b]tiofen-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclohexilo** A una solución de 1,1-dióxido de 4-((1-(tert-butil)-3-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)-1H-pirazol-5-il)amino)-2,3-dihidrobenczo[b]tiofeno (150 mg, 0,37 mmol) en piridina (5 ml) se agregaron DMAP (5 mg, 0,04 mmol) y clorometanoato de 4-nitrofenilo (113 mg, 0,56 mmol). La solución resultante se agitó a 60 °C durante la noche. La reacción enfriada se diluyó con EA y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluido con acetato de etilo en éter de petróleo (gradiente: 0-50 %) obteniéndose carbonato (4-nitrofenil) de (1s,4s)-4-(1-(tert-butil)-5-((1,1-dioxido-2,3-dihidrobenczo[b]tiofen-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclohexilo (75 mg, 0,12 mmol, 33 %) en forma de sólido gris. LCMS: 569 [M+H]⁺.

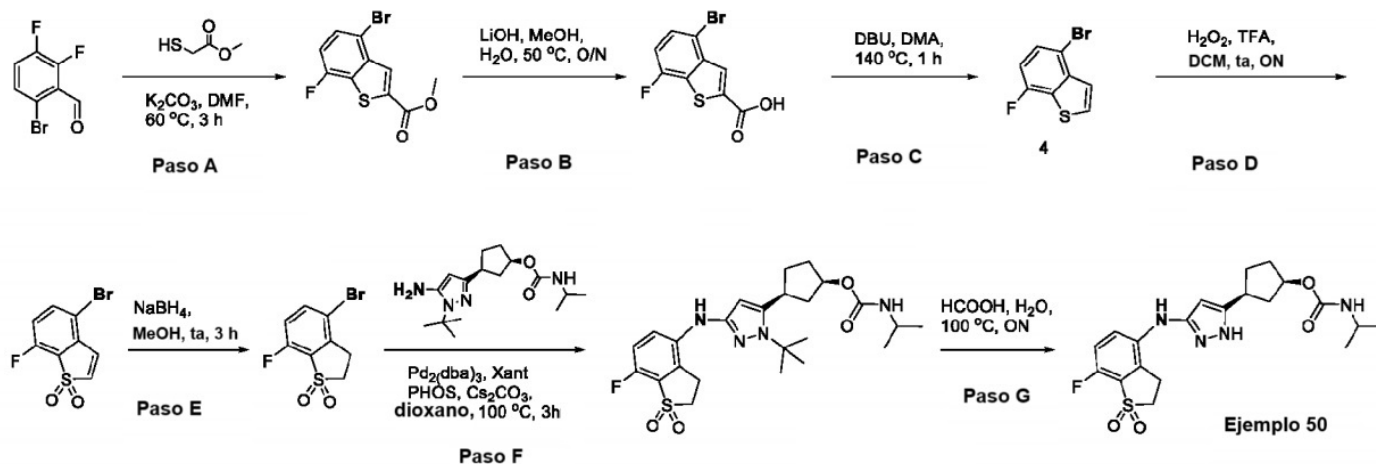
[00534] **Paso D: Isopropilcarbamato de (1s,4s)-4-(1-(tert-butil)-5-((1,1-dioxido-2,3-dihidrobenczo[b]tiofen-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclohexilo** A una solución de carbonato (4-nitrofenil) de (1s,4s)-4-(1-(tert-butil)-5-((1,1-dioxido-2,3-dihidrobenczo[b]tiofen-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclohexilo (100 mg, 0,176 mmol) en THF (2 ml) se agregaron propan-2-amina (2 ml, 23,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter

de petróleo (gradiente: 0-100 %) obteniéndose el isopropilcarbamato de (1s,4s)-4-(1-(tert-butil)-5-((1,1-dióxido-2,3-dihidrobenczo[b]tiofen-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclohexilo (59 mg, 0,121 mmol, 69 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: 489 [M+H]⁺.

[00535] **Paso E: Isopropilcarbamato de (1s,4s)-4-(3-((1,1-dioxido-2,3-dihidrobenczo[b]tiofen-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclohexilo**

Una solución de isopropilcarbamato de (1s,4s)-4-(1-(tert-butil)-5-((1,1-dioxido-2,3-dihidrobenczo[b]tiofen-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclohexilo (59 mg, 0,121 mmol) en H₂O (1 ml) y ácido fórmico (5 ml) se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, acetonitrilo al 0~70 % en H₂O) obteniéndose el compuesto del título isopropilcarbamato de (1s,4s)-4-(3-((1,1-dióxido-2,3-dihidrobenczo[b]tiofen-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclohexilo (10 mg, 0,023 mmol, 19 %) en forma de sólido blanco. LCMS: 433[M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,01 (s, 2H), 7,37 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,21 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,73-2,64 (m, 1H), 1,87-1,52 (m, 8H), 1,04 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 50: Síntesis de (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(7-fluoro-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶-benzo[b]tiofen-4-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo



[00536] **Paso A: 4-bromo-7-fluorobenzotiofeno-2-carboxilato de metilo** A una solución de 6-bromo-2,3-difluorobenceno-1-carbaldehído (2,4 g, 10,8 mmol) en DMF (25 ml) se agregaron sulfanilacetato de metilo (1,00 ml, 10,8 mmol) y K₂CO₃ (2,9 g, 20,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EA y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró obteniéndose el compuesto del título 4-bromo-7-fluorobenzotiofeno-2-carboxilato de metilo (2,56 g, 8,85 mmol, 81,5 %) en forma de sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,04 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,4, 4,4 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H).

[00537] **Paso B: Ácido 4-bromo-7-fluorobenzotiofeno-2-carboxílico** A una solución de 4-

bromo-7-fluorobenzotiofeno-2-carboxilato de metilo (1 g, 3,45 mmol) en MeOH (10 ml) y H₂O (10 ml) se agregaron LiOH (0,73 g, 17,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EA y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró obteniéndose el compuesto del título ácido de 4-bromo-7-fluorobenzotiofeno-2-carboxílico (940 mg, 3,41 mmol, 98,8 %) en forma de sólido blanco. LCMS: 275 [M+H]⁺

[00538] **Paso C: 4-bromo-7-fluorobenzo[b]tiofeno** A una solución de ácido 4-bromo-7-fluorobenzotiofeno-2-carboxílico (940 mg, 3,41 mmol) en DMA (10 ml) se agregó 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimido[1,2-a]azepina (550 mg, 3,61 mmol). La reacción se agitó a 140 °C durante 1,5 h con microondas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EA y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró obteniéndose el compuesto del título 4-bromo-7-fluorobenzotiofeno (610 mg, 2,64 mmol) en forma de sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,06 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,4, 4,4 Hz, 1H), 7,55 – 7,48 (m, 1H), 7,31 – 7,21 (m, 1H).

[00539] **Paso D: 4-bromo-7-fluoro-1λ⁶-benzo[b]tiofeno-1,1-diona** A una solución de 4-bromo-7-fluorobenzotiofeno (610 mg, 2,64 mmol) en DCM (6 ml) se agregaron H₂O₂ (1 ml, 9,8 mmol, 30 % en H₂O) y TFA (1 ml, 13,5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con más salmuera y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo (gradiente: 0-50 %) obteniéndose el 4-bromo-7-fluoro-1λ⁶-benzotiofeno-1,1-diona (300 mg, 1,14 mmol, 43 %) en forma de sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,00 (dd, J = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 8,6 Hz, 1H).

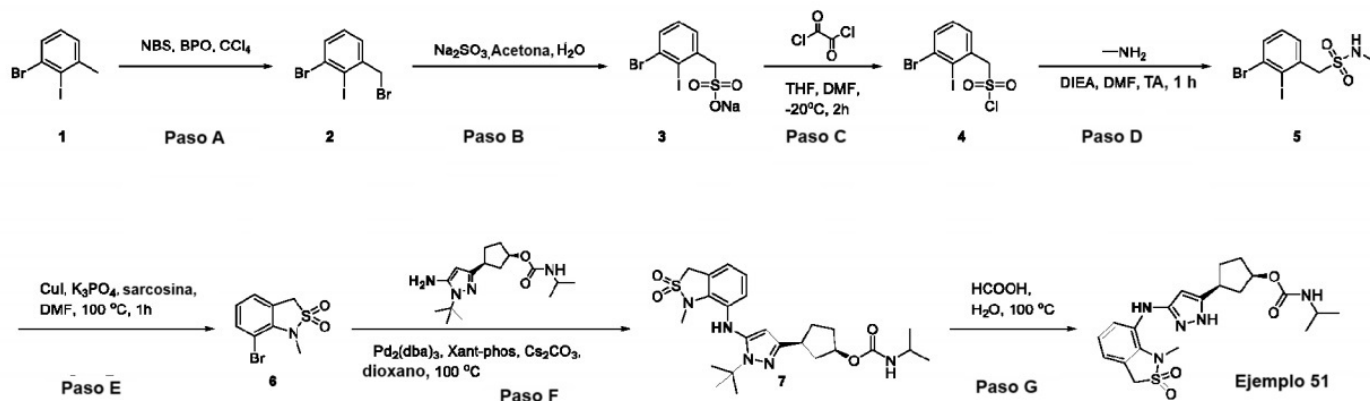
[00540] **Paso E: 4-bromo-7-fluoro-2,3-dihidro-1λ⁶-benzo[b]tiofeno-1,1-diona** A una solución de 4-bromo-7-fluoro-1λ⁶-benzotiofeno-1,1-diona (300 mg, 1,14 mmol) en MeOH (3 ml) se agregaron NaBH₄ (100 mg, 2,95 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se diluyó con EA y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo (gradiente: 0-50 %) obteniéndose el 4-bromo-7-fluoro-2,3-dihidro-1λ⁶-benzotiofeno-1,1-diona (110 mg, 0,415 mmol, 36 %) en forma de sólido blanco. LCMS: 265 [M+H]⁺.

[00541] **Paso F: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-3-((7-fluoro-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenczo[b]tiofen-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo** A una solución de 4-bromo-7-fluoro-2,3-dihidro-1λ⁶-benzotiofeno-1,1-diona (110 mg, 0,415 mmol) en dioxano (3 ml) se agregaron

(prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-[5-amino-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il]ciclopentilo (128 mg, 0,415 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (38,00 mg, 0,041 mmol), Xant-PHOS (24,00 mg, 0,041 mmol) y Cs_2CO_3 (270 mg, 0,830 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C en N_2 durante 3 h. La reacción enfriada se diluyó con EA y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol en dicloroformo (gradiente: 0-10 %) obteniéndose isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-3-((7-fluoro-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenczo[b]tiofen-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo (114 mg, 0,261 mmol, 63 %) en forma de sólido negro. LCMS: 493 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00542] Paso G: (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(7-fluoro-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 -benzo[b]tiofen-4-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo Una solución de isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-3-((7-fluoro-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenczo[b]tiofen-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo (114 mg, 0,231 mmol) en ácido fórmico (5 ml) y H_2O (1 ml) se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, acetonitrilo al 0~70 % en H_2O) obteniéndose el compuesto del título (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(7-fluoro-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 -benzotiofen-4-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo (10,6 mg, 0,024 mmol, 10,49 %) en forma de sólido blanco. LCMS: 437 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 11,87 (s, 1H), 8,13 – 7,86 (m, 2H), 7,20 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 3,70 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,63 – 3,52 (m, 1H), 3,26 – 3,20 (m, 2H), 3,12 – 2,99 (m, 1H), 2,49 – 2,40 (m, 1H), 2,08 – 1,97 (m, 1H), 1,96 – 1,85 (m, 1H), 1,78 – 1,66 (m, 2H), 1,65 – 1,53 (m, 1H), 1,03 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 51: Síntesis de (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1-metil-2,2-dioxo-1,3-dihidro-2 λ^6 -benzo[2,1-c][1,2]tiazol-7-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo



[00543] Paso A. 1-bromo-3-(bromometil)-2-yodobenceno. A una solución agitada de 1-bromo-2-yodo-3-metilbenceno (4 g, 13 mmol) en tetraclorometano (CCl_4 , 20 ml) se agregó N-bromosuccinimida (NBS, 3,5 g, 19,0 mmol) y peróxido de benzoilo (BPO, 0,26 g, 1,9 mmol) a ta.

Después de agitar a reflujo durante 5 h, la mezcla enfriada se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se condensó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 50:1 a 10:1) obteniéndose un sólido blanco de 1-bromo-3-(bromometil)-2-yodobenceno (2 g, 47 %) en forma de aceite ligero. LCMS: m/z 375 [M+H]⁺.

[00544] **Paso B. ([[(3-bromo-2-yodofenil)metil]dioxo-λ⁶-sulfanil]oxi)sodio.** A una solución agitada de 1-bromo-3-(bromometil)-2-yodobenceno (2 g, 5,3 mmol) en actona (18 ml)/H₂O (12 ml) se agregó Na₂SO₃ (0,74 g, 5,8 mmol) a ta. Después de agitar a 90 °C durante 3 h. La mezcla enfriada se concentró obteniéndose ([[(3-bromo-2-yodofenil)metil]dioxo-λ⁶-sulfanil]oxi)sodio en bruto (2 g, 5,1 mmol, 94 %) en forma de sólido blanco. LCMS: m/z 398 [M+H]⁻.

[00545] **Paso C. Cloruro de (3-bromo-2-yodofenil)metanosulfonilo.** A una solución agitada de ([[(3-bromo-2-yodofenil)metil]dioxo-λ⁶-sulfanil]oxi)sodio (1,8 g, 4,5 mmol) en THF (20 ml) se agregó DMF (0,1 ml) y cloruro de 2-cloro-2-oxoacetilo (3,8 ml, 45,1 mmol) lentamente a -20 °C. Después de agitarse a -20 °C durante 2 h, la mezcla se vertió en agua con hielo (20 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró obteniéndose cloruro de (3-bromo-2-yodofenil)metanosulfonilo en bruto (1,4 g, 3,5 mmol, 78 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: m/z 394 [M+H]⁻.

[00546] **Paso D. 1-(3-bromo-2-yodofenil)-N-metilmétanosulfonamida.** A una solución agitada de cloruro de (3-bromo-2-yodofenil)metanosulfonilo (1,4 g, 3,5 mmol) en DMF (15 ml) se agregó metanamina (5,3 ml, 11 mmol) y DIPEA (0,7 ml, 3,8 mmol) lentamente a ta. Después de agitarse a ta durante 1 h, la mezcla enfriada se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-30 %, EtOAc en PE) obteniéndose 1-(3-bromo-2-yodofenil)-N-metilmétanosulfonamida (900 mg, 2,3 mmol, 65 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: m/z 389 [M+H]⁻.

[00547] **Paso E. 7-bromo-1-metil-1,3-dihidro-2λ⁶-benzo[c][1,2]tiazol-2,2-diona.** A una solución de 1-(3-bromo-2-yodofenil)-N-metilmétanosulfonamida (400 mg, 1,1 mmol) en DMF (30 ml) se agregó CuI (58 mg, 0,31 mmol), Sarcosina (55 mg, 0,61 mmol) y K₃PO₄ (1,1 g, 5,1 mmol) a ta. Después de agitarse a 100 °C durante 1 h, la mezcla enfriada se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-40 %, EtOAc en PE) obteniéndose 7-bromo-1-metil-1,3-dihidro-2λ⁶-benzo[c][1,2]tiazol-2,2-diona (250 mg, 1,1 mmol, 96 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: m/z 262/264 [M+H]⁺.

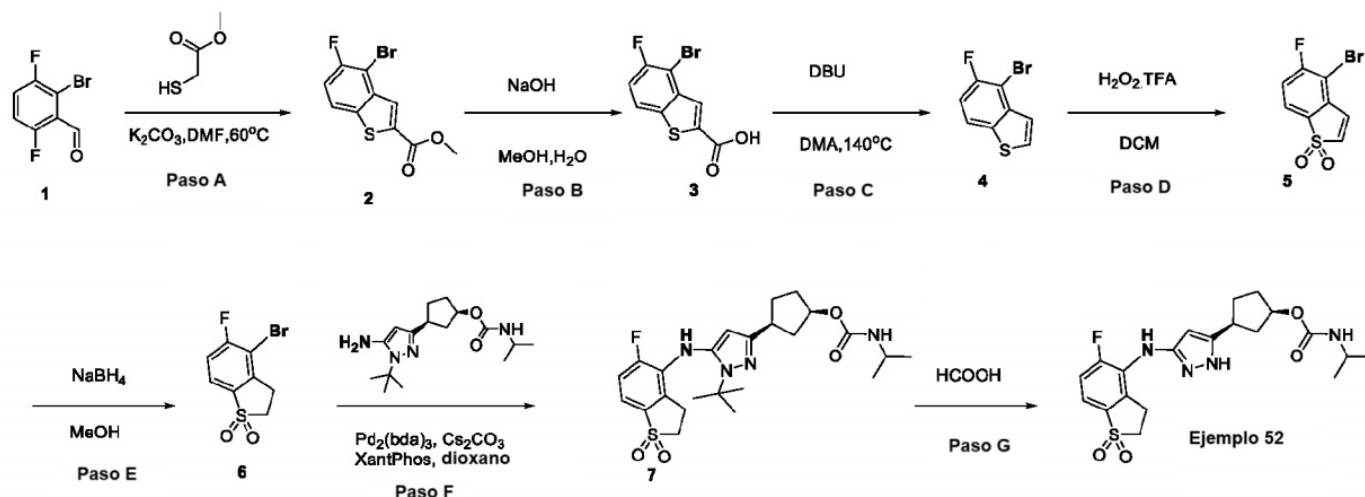
[00548] **Paso F. (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1-metil-2,2-dioxo-1,3-dihidro-**

2λ⁶-benzo[2,1-c][1,2]tiazol-7-il)amino]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclopentilo.

A una solución agitada de 7-bromo-1-metil-1,3-dihidro-2λ⁶-benzo[c][1,2]tiazol-2,2-diona (80 mg, 0,31 mmol) en dioxano (8 ml) se agregó (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-[5-amino-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclopentilo (75 mg, 0,2 mmol), XANT PHOS (35 mg, 0,06 mmol), Pd₂(dba)₃ (28 mg, 0,03 mmol) y Cs₂CO₃ (298 mg, 0,92 mmol) a ta. Después de agitarse a 100 °C en N₂ durante 2 h, la mezcla enfriada se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-50 %, EtOAc en PE) obteniéndose (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1-metil-2,2-dioxo-1,3-dihidro-2λ⁶-benzo[2,1-c][1,2]tiazol-7-il)amino]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclopentilo (70 mg, 0,14 mmol, 47 %) en forma de aceite amarillo. LCMS: m/z 490 [M+H]⁺.

[00549] **Paso G. (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1-metil-2,2-dioxo-1,3-dihidro-2λ⁶-benzo[2,1-c][1,2]tiazol-7-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo.** A una solución agitada de (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1-metil-2,2-dioxo-1,3-dihidro-2λ⁶-benzo[2,1-c][1,2]tiazol-7-il)amino]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclopentilo (70 mg, 0,14 mmol) en HCOOH (3 ml) se agregó H₂O (1 ml, 55 mmol) a ta. Después de agitar a 100 °C durante 5 h, la mezcla enfriada se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-70 %, EtOAc en PE) y luego HPLC preparativa (C18, MeCN al 40~90 % en H₂O con HCOOH al 0,1 %) obteniéndose (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1-metil-2,2-dioxo-1,3-dihidro-2λ⁶-benzo[2,1-c][1,2]tiazol-7-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo (2,1 mg, 0,005 mmol, 3,5 %) en forma de sólido blanco. LCMS: m/z 434 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 7,6, 8,4 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,71-3,65 (m, 1H), 3,21-3,12 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,55 – 2,47 (m, 1H), 2,17-2,08 (m, 1H), 2,00-1,75 (m, 3H), 1,25-1,06 (m, 6H)

Ejemplo 52: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((5-fluoro-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo



[00550] **Paso A: 4-bromo-5-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo** A una solución de 2-bromo-3,6-difluorobenceno-1-carbaldehído (2 g, 9,05 mmol) en DMF (15 ml) se agregaron K_2CO_3 (2,50 g, 18,1 mmol) y sulfanilacetato de metilo (0,809 ml, 9,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó at 60°C en N_2 durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con H_2O y se extrajo con EA. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EA en PE [Gradiente: 10 %] obteniéndose el compuesto del título 4-bromo-5-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (1,5 g, 5,18 mmol, 57,3 %) en forma de sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,17 (s, 1H), 7,74 (dd, $J = 8,8, 4,4$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 3,97 (s, 3H).

[00551] **Paso B: ácido 4-bromo-5-fluorobenzotiofeno-2-carboxílico** A una solución de 4-bromo-5-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (1,5 g, 5,18 mmol) en MeOH (5 ml) se agregó gota a gota una solución de NaOH (0,42 g, 10,3 mmol) en H_2O (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. La mezcla ajustó el pH a 5 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con EA. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM [Gradiente: 5 %] obteniéndose el compuesto del título {ácido 4-bromo-5-fluorobenzotiofeno-2-carboxílico (1,3 g, 4,72 mmol, 91,1 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 275 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[00552] **Paso C: 4-bromo-5-fluorobenzotiofeno** A una solución de ácido 4-bromo-5-fluorobenzotiofeno-2-carboxílico (260 mg, 0,94 mmol) en DMA (5 ml) se agregó DBU (0,706 ml, 4,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 140°C durante 1 h con microondas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con H_2O y se extrajo con EA. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EA en PE [Gradiente: 3 %] obteniéndose el compuesto del título 4-

bromo-5-fluorobenzotiofeno (160 mg, 0,692 mmol, 73,2 %) en forma de sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,61-7,53 (m, 1H), 7,51 – 7,42 (m, 2H), 7,17-7,11 (m, 1H).

[00553] **Paso D: 1,1-dióxido de 4-bromo-5-fluorobenzo[b]tiofeno** A una solución agitada de 4-bromo-5-fluorobenzotiofeno (780 mg, 3,37 mmol) en DCM (8 ml) se agregaron H_2O_2 (2 ml, 19,6 mmol, 30 % en H_2O) y TFA (2 ml, 26,9 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 5 h, la mezcla se vertió en $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (ac) y se extrajo con DCM. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía eluyendo con EA en PE [Gradiente: 10 %] obteniéndose 1,1-dióxido de 4-bromo-5-fluorobenzo[b]tiofeno (300 mg, 1,140 mmol, 34 %) en forma de sólido blanco. Sin MS. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,65 (dd, $J = 8,0, 4,4$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 9,6, 4,4$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H).

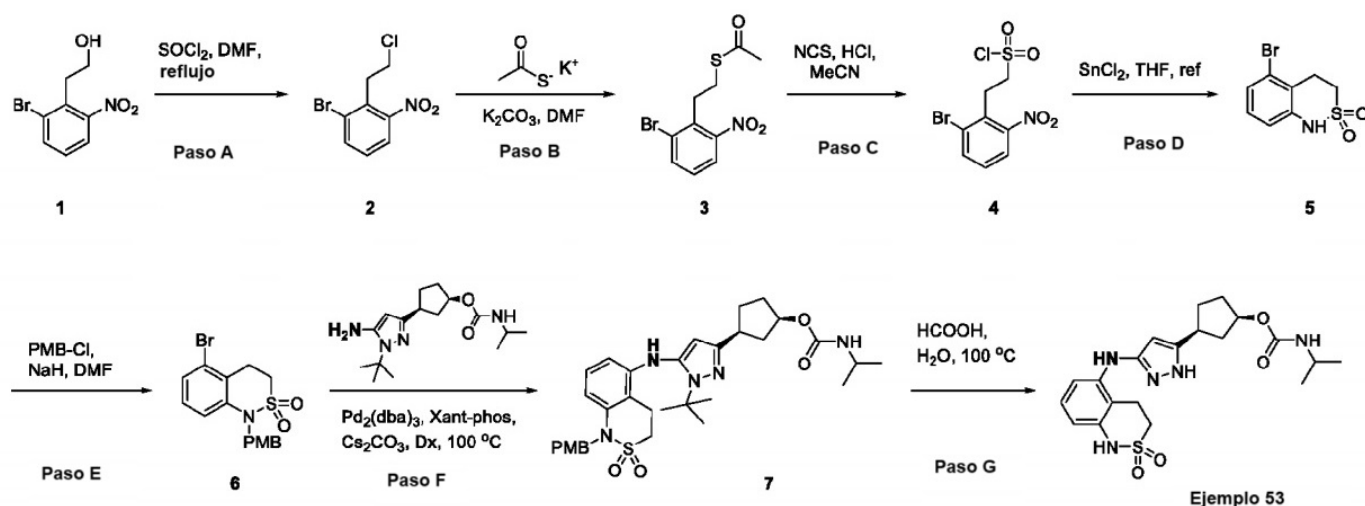
[00554] **Paso E: 1,1-dióxido de 4-bromo-5-fluoro-2,3-dihidrobenczo[b]tiofeno** A una solución de 1,1-dióxido de 4-bromo-5-fluorobenzo[b]tiofeno (300 mg, 1,14 mmol) en MeOH (5 ml) se agregó NaBH_4 (115 mg, 13,9 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se completó detectado mediante LCMS. El residuo se concentró y se disolvió en EA, se lavó con H_2O y salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EA en PE [Gradiente: 10 %] obteniéndose el compuesto 1,1-dióxido de 4-bromo-5-fluoro-2,3-dihidrobenczo[b]tiofeno (100 mg, 0,377 mmol, 33 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 265 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,70 (dd, $J = 8,4, 4,4$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 3,63-3,54 (m, 2H), 3,41-3,31 (m, 2H).

[00555] **Paso F: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((5-fluoro-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenczo[b]tiofen-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo** A una solución de (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-[5-amino-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il]ciclopentilo (100 mg, 0,324 mmol) en dioxano (5 ml) se agregaron 1,1-dióxido de 4-bromo-5-fluoro-2,3-dihidrobenczo[b]tiofeno (100 mg, 0,377 mmol), Cs_2CO_3 (211 mg, 0,648 mmol), Xant PHOS (37 mg, 0,065 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (30 mg, 0,032 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C en N_2 durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con H_2O y se extrajo con EA. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EA en PE [Gradiente: 45 %] obteniéndose el compuesto del título isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((5-fluoro-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenczo[b]tiofen-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo (90 mg, 0,183 mmol, 56,3 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 493 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00556] **Paso G: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((5-fluoro-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenczo[b]tiofen-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo** Una solución de

isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((5-fluoro-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo (90 mg, 0,183 mmol) en HCOOH (3 ml) y H₂O (1 ml) se agitó 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa obteniéndose el compuesto del título prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(5-fluoro-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ6-benzo[b]tiofen-4-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo (14,5 mg, 0,033 mmol, 18,1 %) en forma de sólido blanco. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa obteniéndose el compuesto del título isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((5-fluoro-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo (15 mg, 0,033 mmol, 18 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 437 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 11,72 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,42 – 7,31 (m, 2H), 6,93 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 3,64-3,49 (m, 3H), 3,15-2,96 (m, 3H), 2,52-2,46 (m, 1H), 2,12-1,86 (m, 2H), 1,79-1,54 (m, 3H), 1,02 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 53 Síntesis de isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-benzo[c][1,2]tiazin-5-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo



- 15 [00557] **Paso A. 1-bromo-2-(2-cloroetil)-3-nitrobenzeno.** A una solución agitada de 2-(6-bromo-2-nitrofenil)etan-1-ol (500 mg, 2,1 mmol) en SOCl₂ (5 ml, 69 mmol) se agregó DMF (0,1 ml, 1,3 mmol) a ta. Después de agitar a 100 °C durante 2 h, la mezcla enfriada se concentró obteniéndose 1-bromo-2-(2-cloroetil)-3-nitrobenzeno en bruto (480 mg, 1,8 mmol, 89 %) en forma de aceite amarillo. Sin MS.
- 20 [00558] **Paso B. Etanotioato de S-[2-(6-bromo-2-nitrofenil)etilo].** A una solución agitada de 1-bromo-2-(2-cloroetil)-3-nitrobenzeno (430 mg, 1,6 mmol) en DMF (2 ml) se agregó acetilsulfanuro de potasio (371 mg, 3,2 mmol) y K₂CO₃ (449 mg, 3,2 mmol) a ta. Después de agitarse a 50 °C durante 2 h, la mezcla enfriada se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 X 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-30 %, EtOAc en PE) obteniéndose etanotioato

de S-[2-(6-bromo-2-nitrofenil)etil] (390 mg, 1,3 mmol, 78 %) en forma de aceite marrón. LCMS: m/z 304/306 [M+H]⁺.

[00559] **Paso C. Cloruro de 2-(6-bromo-2-nitrofenil)etano-1-sulfonilo.** A una solución agitada de etanotioato de S-[2-(6-bromo-2-nitrofenil)etil] (390 mg, 1,3 mmol) en MeCN (6 ml) se agregó HCl (6,4 ml, 12,8 mmol, 2N) y NCS (513 mg, 3,8 mmol) a 0 °C. Después de agitarse a 0 °C durante 2 h, la mezcla enfriada se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-30 %, EtOAc en PE) obteniéndose cloruro de 2-(6-bromo-2-nitrofenil)etano-1-sulfonilo (300 mg, 0,91 mmol, 71 %) en forma de aceite amarillo. LCMS: m/z 308/310 [M+H]⁺.

[00560] **Paso D. 2,2-dióxido de 5-bromo-3,4-dihidro-1H-benzo[c][1,2]tiazina.** A una solución de cloruro de 2-(6-bromo-2-nitrofenil)etano-1-sulfonilo (200 mg, 0,61 mmol) en THF (10 ml) se agregó SnCl₂ (413 mg, 1,8 mmol) a ta. Después de agitarse a 80 °C durante 3 h, la mezcla enfriada se filtró. El filtrado se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-40 %, EtOAc en PE) obteniéndose 2,2-dióxido de 5-bromo-3,4-dihidro-1H-benzo[c][1,2]tiazina (100 mg, 0,38 mmol, 63 %) en forma de sólido blanco. LCMS: m/z 262 [M+H]⁺.

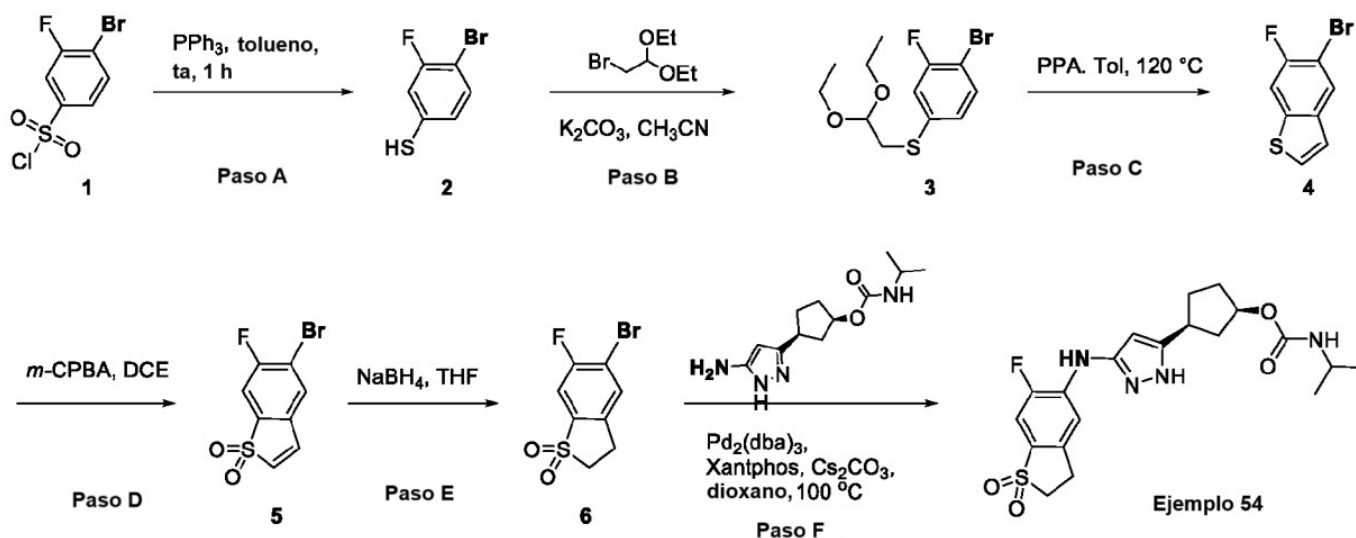
[00561] **Paso E. 2,2-dióxido de 5-bromo-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidro-1H-benzo[c][1,2]tiazina.** A una solución agitada de 5-bromo-3,4-dihidro-1H-benzo[c][1,2]tiazina 2,2-dióxido (100 mg, 0,38 mmol) en DMF (3 ml) se agregó NaH (46 mg, 1,1 mmol, 60 % en aceite mineral) y PMB-Cl (0,1 ml, 0,76 mmol) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla se vertió en agua con hielo (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (PE: EtOAc= 3: 1) obteniéndose 2,2-dióxido de 5-bromo-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidro-1H-benzo[c][1,2]tiazina (80 mg, 0,21 mmol, 55 %) en forma de aceite amarillo. Sin MS.

[00562] **Paso F. Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((1-(4-metoxibencil)-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-benzo[c][1,2]tiazin-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo.** A una solución agitada de 2,2-dióxido de 5-bromo-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidro-1H-benzo[c][1,2]tiazina (80 mg, 0,21 mmol) en dioxano (8 ml) se agregó (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-[5-amino-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il]ciclopentilo (64 mg, 0,21 mmol), Xant-PHOS (24 mg, 0,04 mmol), Pd₂(dba)₃ (19 mg, 0,02 mmol) y Cs₂CO₃ (204 mg, 0,63 mmol) a ta. Después de agitarse a 100 °C en N₂ durante 2 h, la mezcla enfriada se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml*2). La

fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-70 %, EtOAc en PE) obteniéndose isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((1-(4-metoxibencil)-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-benzo[c][1,2]tiazin-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo en bruto (60 mg, 0,06 mmol, 28 %) en forma de aceite amarillo. LCMS: m/z 610 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00563] **Paso G. Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((2,2-dioxido-3,4-dihidro-1H-benzo[c][1,2]tiazin-5-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo.** A una solución agitada de isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((1-(4-metoxibencil)-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-benzo[c][1,2]tiazin-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo (60 mg, 0,06 mmol) en HCOOH (3 ml) se agregó H_2O (0,3 ml, 16 mmol) a ta. Después de agitarse a 100 °C durante 5 h, la mezcla enfriada se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-70 %, EtOAc en PE) y luego HPLC preparativa (C18, MeCN al 40~90 % en H_2O con HCOOH al 0,1 %) obteniéndose isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((2,2-dioxido-3,4-dihidro-1H-benzo[c][1,2]tiazin-5-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo (3 mg, 0,007 mmol, 7 %) en forma de sólido blanco. LCMS: m/z 434 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ 7,20 (dd, $J = 8,0, 8,0$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 3,66-3,52 (m, 1H), 3,21 – 3,12 (m, 1H), 2,60 – 2,50 (m, 1H), 2,19-2,10 (m, 1H), 1,99 – 1,76 (m, 4H), 1,18-1,08 (m, 6H).

Ejemplo 54: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((6-fluoro-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo



[00564] **Paso A: 4-bromo-3-fluorobencenotiol** A una solución de cloruro de 4-bromo-3-fluorobencenosulfonilo (5 g, 18,2 mmol) en tolueno (100 ml) se agregó PPh_3 (19,1 g, 73,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 30 min. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con H_2O y se extrajo con EA. La fase orgánica se mezcló con una solución acuosa de NaOH al 10 %, la

capa acuosa se lavó con EA, se acidificó con HCl y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EA en PE [Gradiente: 0-30 %] obteniéndose el compuesto del título 4-bromo-3-fluorobenceno-1-tiol (2,4 g, 11,5 mmol, 63,4 %) en forma de aceite incoloro. Sin MS.

- 5 [00565] **Paso B: (4-bromo-3-fluorofenil)(2,2-dietoxietil)sulfano** A una solución de 4-bromo-3-fluorobenceno-1-tiol (2,4 g, 11,5 mmol) en CH₃CN (30 ml) se agregaron K₂CO₃ (3,20 g, 23,1 mmol) y 2-bromo-1,1-dietoxietano (2,67 ml, 17,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O, se extrajo con EA, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EA en PE [Gradiente: 0-35 %] obteniéndose el compuesto del título 2-[(4-bromo-3-fluorofenil)sulfanil]-1,1-dietoxietano (1,5 g, 4,64 mmol, 40,0 %) en forma de aceite incoloro. Sin MS. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,33-7,24 (m, 2H), 3,47 – 3,37 (m, 2H), 3,07-2,97 (m, 2H), 2,53-2,41 (m, 2H), 1,38-1,21 (m, 6H).

- 15 [00566] **Paso C: 5-bromo-6-fluorobenzo[b]tiofeno** A una solución de 2-[(4-bromo-3-fluorofenil)sulfanil]-1,1-dietoxietano (1,5 g, 4,64 mmol) en tolueno (30 ml) se agregó ácido polifosfórico (PPA, 1,14 g, 13,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O, se extrajo con EA, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EA en PE [Gradiente: 0-35 %] obteniéndose el compuesto del título 5-bromo-6-fluorobenzotiofeno (0,5 g, 2,16 mmol, 46,6 %) en forma de aceite incoloro. Sin MS. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 6,8 Hz, 1H).

- 20 [00567] **Paso D: 1,1-dióxido de 5-bromo-6-fluorobenzo[b]tiofeno.** A una solución de 5-bromo-6-fluorobenzotiofeno (500 mg, 2,16 mmol) en DCE (8 ml) se agregó ácido 3-clorobenceno-1-carboperoxoico (747 mg, 4,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se inactivó con Na₂S₂O₃, se extrajo con EA, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EA en PE [Gradiente: 0-40 %] obteniéndose el compuesto del título 1,1-dióxido de 5-bromo-6-fluorobenzo[b]tiofeno (200 mg, 0,760 mmol, 35 %) en forma de sólido blanco. Sin MS.

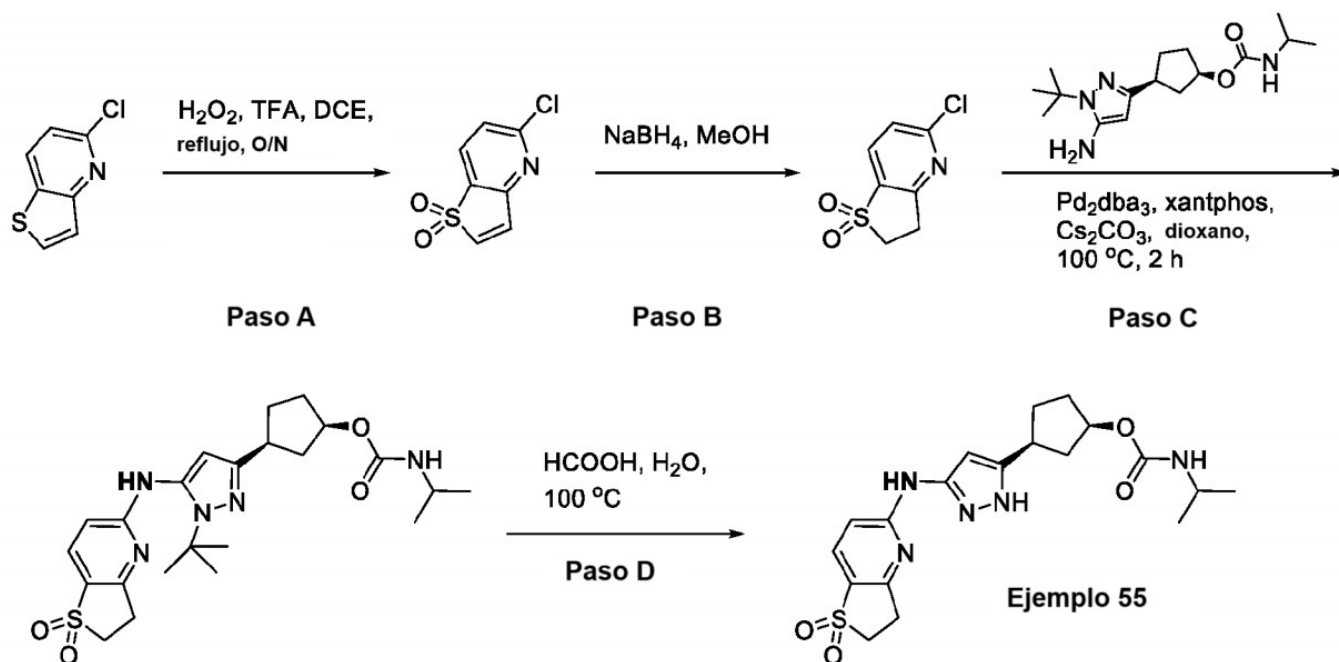
- 30 [00568] **Paso E: 1,1-dióxido de 5-bromo-6-fluoro-2,3-dihidrobenczo[b]tiofeno** A una solución de 1,1-dióxido de 5-bromo-6-fluorobenzo[b]tiofeno (200 mg, 0,760 mmol) en THF (5 ml) se agregó NaBH₄ (26 mg, 0,760 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl, se extrajo con EA, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía de columna de gel de sílice eluyendo con EA en PE

[Gradiente: 0-50 %] obteniéndose 1,1-dióxido de 5-bromo-6-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno (140 mg, 0,528 mmol, 69 %) en forma de sólido blanco. Sin LCMS.

[00569] **Paso F: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((6-fluoro-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo**

A una solución de (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-(5-amino-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo (140 mg, 0,555 mmol) en dioxano (5 ml) se agregaron 1,1-dióxido de 5-bromo-6-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno (147, mg, 0,555 mmol), Cs_2CO_3 (361 mg, 1,110 mmol), Xant-PHOS (64,2 mg, 0,11 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (50,8 mg, 0,055 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O , se extrajo con EA, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa obteniéndose el compuesto del título (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(6-fluoro-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 -benzotiofen-5-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (37 mg, 0,085 mmol, 15 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 437 $[\text{M} + \text{H}]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,74 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 3,58-3,49 (m, 3H), 3,29-3,21 (m, 2H), 3,09-3,02 (m, 1H), 2,48 – 2,39 (m, 1H), 2,06-1,88 (m, 2H), 1,78-1,55 (m, 3H), 1,03 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H), 1,03 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H)

Ejemplo 55: Síntesis de isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((1,1-dióxido-2,3-dihidrotieno[3,2-b]piridin-5-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo



[00570] **Paso A. 5-cloro-1 λ^6 -tieno[3,2-b]piridina-1,1-diona.** A una solución agitada de 5-clorotieno[3,2-b]piridina (5 g, 29,5 mmol) en DCE (25 ml) se agregó TFA (10 ml) y H_2O_2 (10 ml, 97,9 mmol, 30 % en H_2O) lentamente a ta. Después de agitarse a 90 °C durante la noche, la mezcla enfriada se inactivó con NaS_2O_3 (ac, 20 ml) y se extrajo con DCM (10 ml $\times$ 2). La fase

orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-70 %, EtOAc en PE) obteniéndose 5-cloro-1λ⁶-tieno[3,2-b]piridina-1,1-diona (1,9 g, 9,4 mmol, 32 %) en forma de sólido blanco. LCMS: m/z 202 [M+H]⁺.

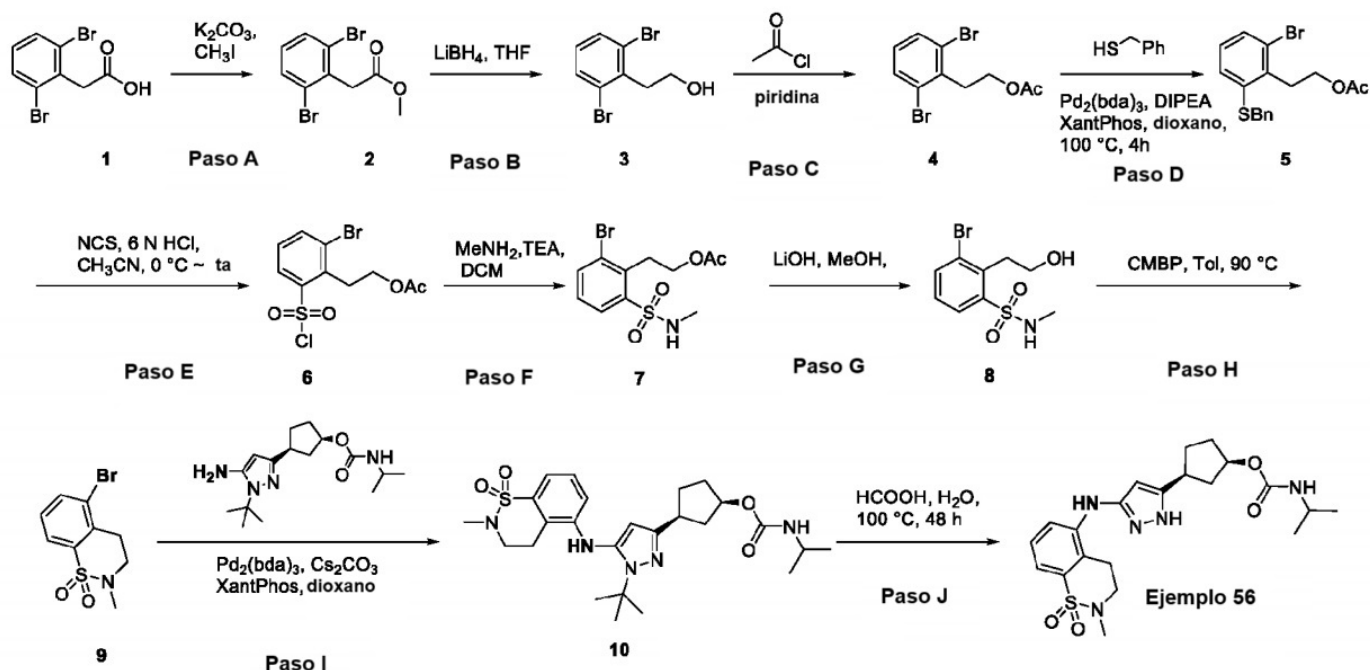
- 5 [00571] **Paso B. 5-cloro-2,3-dihidro-1λ⁶-tieno[3,2-b]piridina-1,1-diona.** A una solución de 5-cloro-1λ⁶-tieno[3,2-b]piridina-1,1-diona (500 mg, 2,5 mmol) en MeOH (3 ml)/ THF (5 ml) se agregó NaBH₄ (168 mg, 4,9 mmol) lentamente a 0 °C. Después de agitarse a ta durante 1 h, la mezcla enfriada se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó
10 mediante cromatografía (gel de sílice, 0-40 %, EtOAc en PE) obteniéndose 5-cloro-2,3-dihidro-1λ⁶-tieno[3,2-b]piridina-1,1-diona (260 mg, 1,3 mmol, 51 %) en forma de sólido blanco. LCMS: m/z 204 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,77 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,47 (t, J = 6,8 Hz, 2H).

- [00572] **Paso C. (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶-tieno[3,2-b]piridin-5-il)amino]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclopentilo.** A una solución agitada de 5-cloro-2,3-dihidro-1λ⁶-tieno[3,2-b]piridina-1,1-diona (100 mg, 0,49 mmol) en dioxano (8 ml) se agregó (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-[5-amino-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il]ciclopentilo (90 mg, 0,29 mmol), Xant-PHOS (34 mg, 0,06 mmol), Pd₂(dba)₃ (27 mg, 0,03 mmol) y Cs₂CO₃ (238 mg, 0,73 mmol) a ta. Después de agitarse a 100 °C en N₂ durante 2 h,
20 la mezcla enfriada se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-80 %, EtOAc en PE) obteniéndose (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶-tieno[3,2-b]piridin-5-il)amino]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclopentilo en bruto (140 mg, 0,18 mmol, 60 %) en forma de sólido
25 amarillo. LCMS: m/z 476 [M+H]⁺.

- [00573] **Paso D. Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-{3-[(1,1-dioxido-2,3-dihidrotieno[3,2-b]piridin-5-il)amino]-1H-pirazol-5-il}ciclopentilo.** A una solución agitada de isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-[(1,1-dioxido-2,3-dihidrotieno[3,2-b]piridin-5-il)amino]-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo (140 mg, 0,29 mmol) en HCOOH (6 ml) se agregó H₂O (1 ml, 55 mmol) a ta. Después
30 de agitarse a 100 °C durante 5 h, la mezcla enfriada se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-6 %, MeOH en DCM) y luego mediante HPLC preparativa (C18, MeCN al 40~90 % en H₂O con TFA al 0,1 %) obteniéndose isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-{3-[(1,1-dióxido-2,3-dihidrotieno[3,2-b]piridin-5-il)amino]-1H-pirazol-5-il}ciclopentilo (58 mg, 0,14 mmol, 47 %) en forma de sólido blanco. LCMS: m/z 420 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 10,14 (s,

1H), 7,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,01 (s, 1H), 3,69-3,52 (m, 3H), 3,30 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,15 – 3,02 (m, 1H), 2,50 – 2,42 (m, 1H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,97-1,88 (m, 1H), 1,85-1,76 (m, 2H), 1,7-1,66 (m, 1H), 1,03 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H).

Ejemplo 56: (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(2-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-1λ6-benzo[2,1-e][1,2]tiazin-5-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo



[00574] **Paso A: 2-(2,6-dibromofenil)acetato de metilo** A una solución de ácido (2,6-dibromofenil)acético (3 g, 10,2 mmol) en DMF (5 ml) se agregaron K_2CO_3 (2,82 g, 20,4 mmol), CH_3I (0,953 ml, 15,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta en N_2 durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O , se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EA en PE [Gradiente: 0-7 %] obteniéndose el compuesto del título, (2,6-dibromofenil)acetato de metilo (2,9 g, 9,41 mmol, 92,2 %) en forma de sólido blanco. Sin MS. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,01 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,73 (s, 3H).

[00575] **Paso B: 2-(2,6-dibromofenil)etan-1-ol** A una solución de (2,6-dibromofenil)acetato de metilo (600 mg, 1,94 mmol) en THF (10 ml) se agregó $LiBH_4$ (1,9 ml, 1,94 mmol, 1 M en THF). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con H_2O , se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EA en PE [Gradiente: 0-30 %] obteniéndose el compuesto del título 2-(2,6-dibromofenil)etan-1-ol (430 mg, 1,53 mmol, 78,8 %) en forma de aceite incoloro. Sin MS. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,52 (d, J

= 8,0 Hz, 2H), 6,94 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,88 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,33 (t, J = 7,2 Hz, 2H).

[00576] **Paso C: Acetato de 2,6-dibromofenotilo** A una solución de 2-(2,6-dibromofenil)etan-1-ol (430 mg, 1,53 mmol) en DCM (5 ml) se agregaron DIEA (0,76 ml, 4,60 mmol) y cloruro de acetilo (0,22 ml, 3,07 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EA en PE [Gradiente: 0-40 %] obteniéndose el compuesto del título acetato de 2-(2,6-dibromofenil)etilo (340 mg, 1,05 mmol, 69 %) en forma de sólido amarillo. Sin MS. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,96 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,37 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,06 (s, 3H).

[00577] **Paso D: Acetato de 2-(benciltio)-6-bromofenotilo** A una solución de acetato de 2-(2,6-dibromofenil)etilo (340 mg, 1,55 mmol) en dioxano (5 ml) se agregaron fenilmetanotiol (0,18 ml, 1,56 mmol), etil[di(prop-2-il)]amina (0,513 ml, 3,10 mmol), Xant-PHOS (179 mg, 0,311 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (142 mg, 0,155 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C en atmósfera de N_2 durante 4 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con H_2O y se extrajo con EA. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EA en PE [Gradiente: 10 %] obteniéndose el compuesto del título acetato de 2-[6-(bencilsulfanil)-2-bromofenil]etilo (270 mg, 0,74 mmol, 47 %) en forma de aceite incoloro. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 7,48 – 7,44 (m, 2H), 7,38 – 7,23 (m, 6H), 7,16 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,12 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,16 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,98 (s, 3H).

[00578] **Paso E: Acetato de 2-bromo-6-(clorosulfonil)fenotilo** A una suspensión agitada de acetato de 2-[6-(bencilsulfanil)-2-bromofenil]etilo (1,2 g, 3,28 mmol) en CH_3CN (10 ml) y HCl 6N (10 ml) se agregó NCS (2,19 g, 16,4 mmol) a 0 °C. Se dejó que la reacción se templara a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se separó entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron obteniéndose un producto deseado en bruto, acetato de 2-bromo-6-(clorosulfonil)fenotilo (400 mg en bruto), en forma de aceite amarillo claro que se usó directamente para el siguiente paso sin purificación.

[00579] **Paso F: Acetato de 2-{2-bromo-6-[(metilamino)dioxo- λ 6-sulfanil]fenil}etilo** El acetato de 2-bromo-6-(clorosulfonil)feniletilo anterior se disolvió en DCM (10 ml) y se agregó a una solución de MeNH_2 en THF (10 ml, 2 M en THF) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó templar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La reacción se separó entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó con Na_2SO_4 . Se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de sílice eluido con PE:EA

(gradiente: 0~50 %) obteniéndose el producto deseado acetato de 2-{2-bromo-6-[(metilamino)dioxo- λ^6 -sulfanil]fenil}etilo (200 mg, 1,19 mmol, 36 %, 2 pasos) en forma de aceite incoloro. LCMS m/z: 335 [M + H]⁺

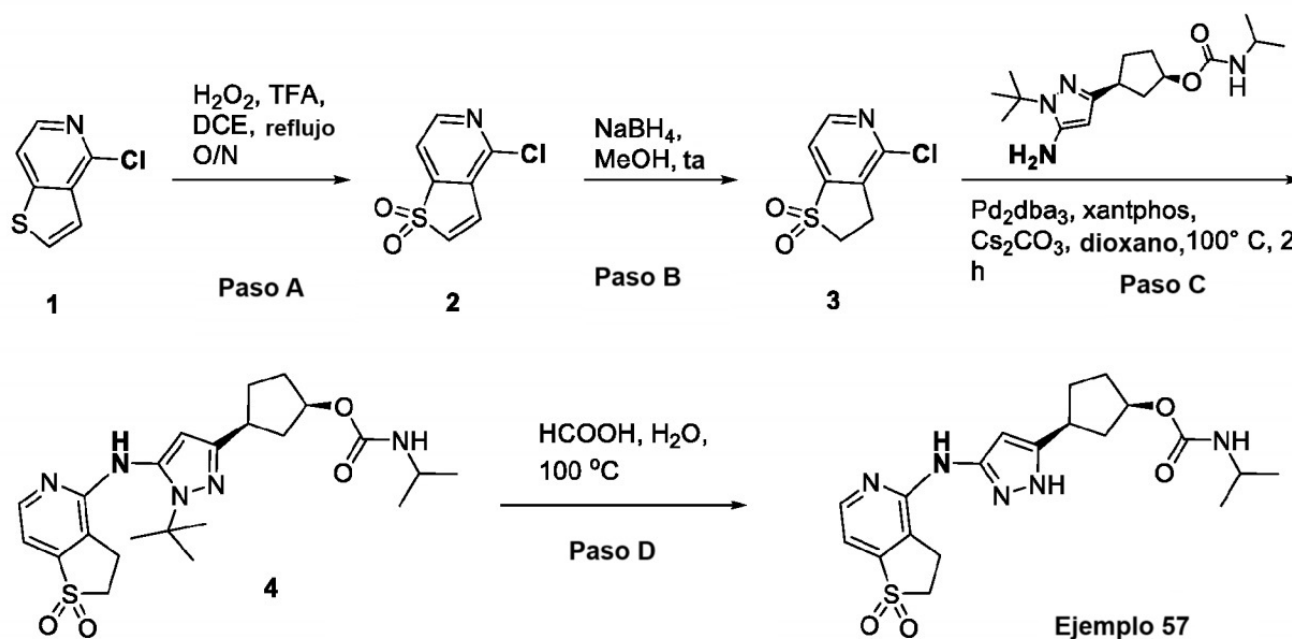
[00580] **Paso G: 3-bromo-2-(2-hidroxietil)-N-metilbencenosulfonamida** Una solución de acetato de 2-{2-bromo-6-[(metilamino)dioxo- λ^6 -sulfanil]fenil}etilo (200 mg, 0,6 mmol) y LiOH (83 mg, 1,98 mmol) en MeOH (3 ml) y H₂O (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se separó entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluido con acetato de etilo en éter de petróleo (gradiente: 0~40 %) obteniéndose el compuesto del título 3-bromo-2-(2-hidroxietil)-N-metilbencenosulfonamida (140 mg, 0,45 mmol, 80 %) en forma de aceite incoloro. LCMS: m/z 295 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 4,98 (s, 1H), 3,61 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,35-3,25 (m, 2H), 2,49 (s, 3H).

[00581] **Paso H: 5-bromo-2-metil-3,4-dihidro-2H-1 λ^6 -benzo[2,1-e][1,2]tiazina-1,1-diona** Una solución de 3-bromo-2-(2-hidroxietil)-N-metilbencenosulfonamida (140 mg, 0,48 mmol) y 2-(tributilfosforanilideno)acetonitrilo (172 mg, 0,71 mmol) en tolueno (5 ml) se agitó a 100 °C en una atmósfera de N₂ durante 2 h. La TLC y la LCMS indicaron que la reacción se terminó. La mezcla enfriada se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluido con acetato de etilo en éter de petróleo (gradiente: 0~30 %) obteniéndose el compuesto del título 5-bromo-2-metil-3,4-dihidro-2H-1 λ^6 -benzo[2,1-e][1,2]tiazina-1,1-diona (70 mg, 0,25 mmol, 53 %) en forma de sólido amarillo blanquecino. LCMS: m/z 276 [M+H]⁺.

[00582] **Paso I: (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-[1-(2-metilprop-2-il)-5-{[2-(2-metilprop-2-il)-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-1 λ^6 -benzo[2,1-e][1,2]tiazin-5-il]amino}pirazol-3-il]ciclopentilo** A una solución de 5-bromo-2-metil-3,4-dihidro-2H-1 λ^6 -benzo[2,1-e][1,2]tiazina-1,1-diona (70 mg, 0,25 mmol), (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-[5-amino-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il]ciclopentilo (78 mg, 0,25 mmol), Xantphos (15 mg, 0,025 mmol) y Cs₂CO₃ (165 mg, 0,50 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se agregó Pd₂(dba)₃ (23 mg, 0,025 mmol). La reacción se agitó a 100 °C en atmósfera de N₂ durante 4 h. La TLC y la LCMS indicaron que la reacción se terminó. La reacción se vertió en agua con hielo, se extrajo con EA (20 ml*3), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de sílice eluido con EA en PE (gradiente: 0~ 50 %) obteniéndose el producto deseado (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-[1-(2-metilprop-2-il)-5-{[2-(2-metilprop-2-il)-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-1 λ^6 -benzo[2,1-e][1,2]tiazin-5-il]amino}pirazol-3-il]ciclopentilo (50 mg, 0,09 mmol, 42 %) en forma de sólido amarillo. LCMS m/z: 504 [M + H]⁺.

[00583] **Paso J: (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(2-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-1λ6-benzo[2,1-e][1,2]tiazin-5-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo.** Una solución de (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(2-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-1λ6-benzo[2,1-e][1,2]tiazin-5-il)amino]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclopentilo (50 mg, 0,099 mmol) en HCOOH (3 ml) y H₂O (0,3 ml) se agitó a 100 °C durante 48 h. La reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa obteniéndose el compuesto del título (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(2-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-1λ6-benzo[2,1-e][1,2]tiazin-5-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (14 mg, 0,031 mmol, 32 %) en forma de sólido blanco. LCMS: 448 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,30 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 6,94 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 3,87 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,14 – 2,95 (m, 1H), 2,79 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,49 – 2,43 (m, 1H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,96 – 1,85 (m, 1H), 1,79 – 1,56 (m, 3H), 1,03 (d, J = 5,6 Hz, 6H).

Ejemplo 57: Síntesis de (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶-tieno[3,2-c]piridin-4-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo



[00584] **Paso A. 1,1-dióxido de 4-clorotieno[3,2-c]piridina.** A una solución agitada de 4-clorotieno[3,2-c]piridina (5 g, 29,5 mmol) en DCE (30 ml) se agregó TFA (10 ml) y H₂O₂ (15 ml, 146,9 mmol, 30 % en H₂O) lentamente a ta. Después de agitarse a 90 °C durante la noche, la mezcla enfriada se inactivó con NaS₂O₃ (ac, 20 ml) y se extrajo con DCM (10 ml*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-70 %, EtOAc en PE) a 1,1-dióxido de 4-clorotieno[3,2-c]piridina (380 mg, 1,9 mmol, 6,4 %) en forma de sólido marrón. LCMS: m/z 202 [M+H]⁺.

[00585] **Paso B. 4-cloro-2,3-dihidro-1λ⁶-tieno[3,2-c]piridina-1,1-diona.** A una solución agitada de 1,1-dióxido de 4-clorotieno[3,2-c]piridina (380 mg, 1,9 mmol) en MeOH (5 ml) /THF (5 ml) se agregó NaBH₄ (127 mg, 3,7 mmol) lentamente a 0 °C. Después de agitarse a ta durante 1 h, la mezcla enfriada se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-45 %, EtOAc en PE) obteniéndose 4-cloro-2,3-dihidro-1λ⁶-tieno[3,2-c]piridina-1,1-diona (240 mg, 1,2 mmol, 62 %) en forma de sólido blanco. LCMS: m/z 204 [M+H]⁺.

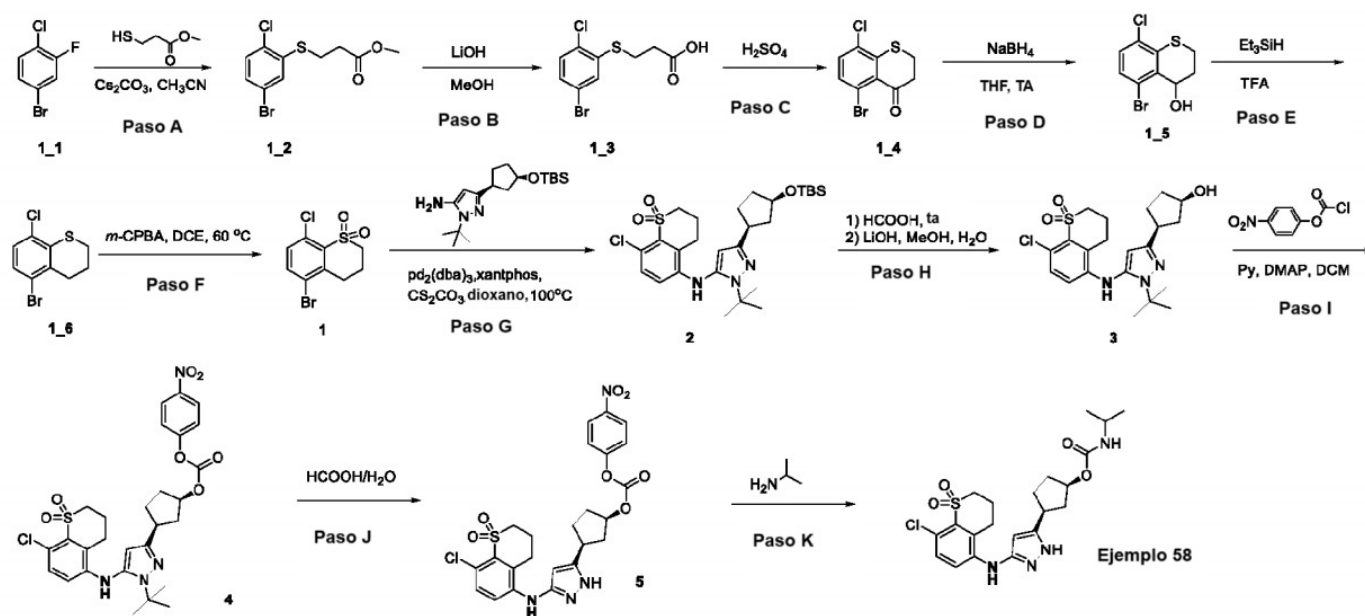
Paso C. (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶-tieno[3,2-c]piridin-4-il)amino]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclopentilo.

[00586] A una solución agitada de 4-cloro-2,3-dihidro-1λ⁶-tieno[3,2-c]piridina-1,1-diona (100 mg, 0,49 mmol) en dioxano (8 ml) se agregó (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-[5-amino-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il]ciclopentilo (75 mg, 0,24 mmol), xant-PHOS (33 mg, 0,06 mmol), Pd₂(dba)₃ (27 mg, 0,03 mmol) y Cs₂CO₃ (238 mg, 0,73 mmol) a ta. Después de agitarse a 100 °C durante 2 h, la mezcla enfriada se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-80 %, EtOAc en PE) obteniéndose (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶-tieno[3,2-c]piridin-4-il)amino]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclopentilo en bruto (80 mg, 0,101 mmol, 41 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: m/z 476 [M+H]⁺.

[00587] **Paso D. (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶-tieno[3,2-c]piridin-4-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo.** A una solución agitada de (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶-tieno[3,2-c]piridin-4-il)amino]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclopentilo (60 mg, 0,13 mmol) en HCOOH (6 ml) se agregó H₂O (1 ml, 55,494 mmol) a ta. Después de agitarse a 100 °C durante 3 h, la mezcla enfriada se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-6 %, MeOH en DCM) y luego HPLC preparativa (C18, MeCN al 40~90 % en H₂O con TFA al 0,1 %) obteniéndose (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶-tieno[3,2-c]piridin-4-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo (18 mg, 0,043 mmol, 34 %) en forma de sólido blanco. LCMS: m/z 420 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 9,62 (s, 1H), 8,31 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,01 (s, 1H), 3,57 – 3,52 (m, 3H), 3,28 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,15-3,07 (m, 1H), 2,49 – 2,44 (m, 1H), 2,09-2,00 (m, 1H), 1,99-1,89 (m, 1H), 1,77 – 1,61 (m, 3H), 1,02 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

Ejemplo 58: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((8-cloro-1,1-dioxidotiocroman-5-il)amino)-

1H-pirazol-5-il)ciclopentilo



[00588] **Paso A: 3-((5-bromo-2-clorofenil)tio)propanoato de metilo** A una solución de 4-bromo-1-cloro-2-fluorobenceno (17 g, 81,1 mmol) en CH₃CN (20 ml) se agregaron 3-mercaptopropanoato de metilo (11,7 g, 97,4 mmol) y Cs₂CO₃ (52,8 g, 162 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O, se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EA en PE [Gradiente: 0-20 %] obteniéndose el compuesto del título 3-[(5-bromo-2-clorofenil)sulfanil]propanoato de metilo (5 g, 16,1 mmol, 20 %) en forma de aceite incoloro. Sin MS, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,40 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,25 – 7,20 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,21 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,70 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H).

[00589] **Paso B: Ácido 3-((5-bromo-2-clorofenil)tio)propanoico** A una solución de 3-[(5-bromo-2-clorofenil)sulfanil]propanoato de metilo (6 g, 19,3 mmol) en MeOH (60 ml) se agregó LiOH (1,63 g, 38,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O, se ajustó el pH a 3-4, se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró obteniéndose el compuesto del título ácido 3-[(5-bromo-2-clorofenil)sulfanil]propanoico (4 g, 13,5 mmol, 69,8 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI *m/z* 293 [*M* + *H*]⁺

[00590] **Paso C: 5-bromo-8-clorotiocroman-4-ona** Una solución de ácido 3-[(5-bromo-2-clorofenil)sulfanil]propanoico (4 g, 13,5 mmol) en H₂SO₄ (40 ml) se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EA en PE [Gradiente: 0-25 %] obteniéndose el compuesto del título 5-bromo-8-cloro-3,4-dihidro-2H-1-benzotiin-4-ona (600 mg, 2,16 mmol, 15,9 %) en forma de aceite

incoloro. Sin MS, RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 3,31 – 3,23 (m, 2H), 3,08 – 3,00 (m, 2H).

[00591] **Paso D: 5-bromo-8-clorotiocroman-4-ol** A una solución de 5-bromo-8-cloro-3,4-dihidro-2H-1-benzotiin-4-ona (600 mg, 2,162 mmol) en THF (10 ml) se agregó NaBH_4 (146 mg, 4,32 mmol).

5 La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O , se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EA en PE [Gradiente: 0-50 %] obteniéndose el compuesto del título 5-bromo-8-cloro-3,4-dihidro-2H-1-benzotiin-4-ol (400 mg, 1,43 mmol, 66,2 %) en forma de aceite incoloro. Sin MS.

10 [00592] **Paso E: 5-bromo-8-clorotiocromano** A una solución de 5-bromo-8-cloro-3,4-dihidro-2H-1-benzotiin-4-ol (400 mg, 1,43 mmol) en TFA (5 ml) se agregó Et_3SiH (1,15 ml, 7,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O , se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EA en PE [Gradiente: 0-30 %]

15 obteniéndose el compuesto del título 5-bromo-8-cloro-3,4-dihidro-2H-1-benzotiina (380 mg, 1,44 mmol, 89,5 %) en forma de aceite incoloro. Sin MS, RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,23 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,08 – 2,97 (m, 2H), 2,87 (dd, $J = 12,0, 6,0$ Hz, 2H), 2,14 (dt, $J = 12,0, 6,0$ Hz, 2H).

[00593] **Paso F: 1,1-dióxido de 5-bromo-8-clorotiocromano** A una solución de 5-bromo-8-cloro-3,4-dihidro-2H-1-benzotiina (380 mg, 1,44 mmol) en DCE (5 ml) se agregó ácido 3-clorobenceno-1-carboperoxoico (497 mg, 2,88 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se inactivó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, se extrajo con EA, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EA en PE [Gradiente: 0-40 %] obteniéndose el compuesto del título 5-bromo-8-

20 clorotiocromano 1,1-dióxido (310 mg, 1 mmol, 72 %) en forma de sólido blanco. Sin MS

[00594] **Paso G: 1,1-dióxido de 5-((1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-((tert-butildimetilsilil)oxi)ciclopentil)-1H-pirazol-5-il)amino)-8-clorotiocromano** A una solución de 5-[[1S,3R)-3-[[dimetil(2-metilprop-2-il)silil]oxi]ciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-amina (200 mg, 0,59 mmol) en dioxano (5 ml) se agregaron 1,1-dióxido de 5-bromo-8-clorotiocromano (174 mg, 0,59 mmol), Cs_2CO_3 (386 mg, 1,18 mmol), Xantphos (68,5 mg, 0,12 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (54,2 mg, 0,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C en N_2 durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O , se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EA en PE [Gradiente: 0-50 %] obteniéndose el compuesto del título 5-((1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-((tert-

30

butildimetilsilil)oxi)ciclopentil)-1H-pirazol-5-il)amino)-8-clorotiocromano 1,1-dióxido (120 mg, 0,22 mmol, 36 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: ESI m/z 552 [M + H]⁻

[00595] **Paso H: 1,1-dióxido de 5-((1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-hidroxiciclopentil)-1H-pirazol-5-il)amino)-8-clorotiocromano** Una solución de 1,1-dióxido de 5-((1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-((tert-

butildimetilsilil)oxi)ciclopentil)-1H-pirazol-5-il)amino)-8-clorotiocromano (60 mg, 0,109 mmol) en HCOOH (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se agregaron MeOH (3 ml) y LiOH (10,5 mg, 0,582 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se diluyó con H₂O. La capa acuosa se extrajo con EA, se lavó con solución saturada de NaCl, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice MeOH en DCM [gradiente: 0-10 %] obteniéndose el compuesto del título 1,1-dióxido de 5-((1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-hidroxiciclopentil)-1H-pirazol-5-il)amino)-8-clorotiocromano (40 mg, 0,09 mmol, 84 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 438 [M + H]⁺

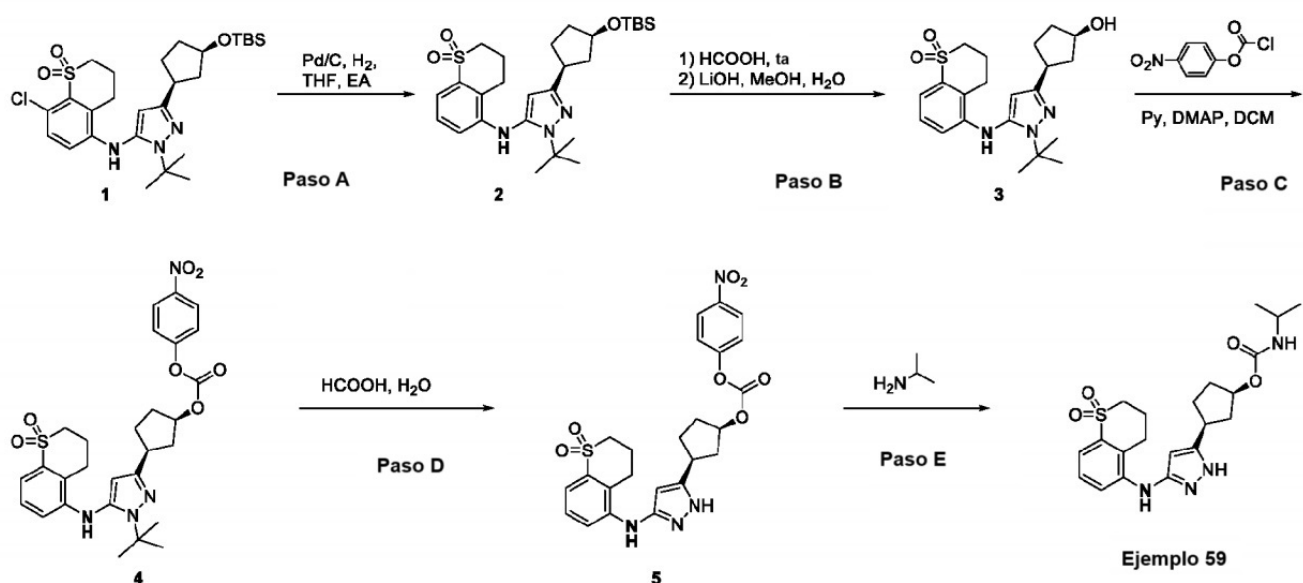
[00596] **Paso I: Carbonato (4-nitrofenil) de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((8-cloro-1,1-dioxidotiocroman-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo** A una solución de 1,1-dióxido de 5-((1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-hidroxiciclopentil)-1H-pirazol-5-il)amino)-8-clorotiocromano (40 mg, 0,091 mmol) en DCM (3 ml) se agregaron clorometanoato de 4-nitrofenilo (27,6 mg, 0,137 mmol), DMAP (1,1 mg, 0,009 mmol), piridina (0,022 ml, 0,274 mmol). La reacción se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EA en PE [Gradiente: 0-70 %] obteniéndose el compuesto del título carbonato (4-nitrofenil) de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((8-cloro-1,1-dioxidotiocroman-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo (40 mg, 0,066 mmol, 72 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 603 [M + H]⁺

[00597] **Paso J: Carbonato (4-nitrofenil) de (1R,3S)-3-(3-((8-cloro-1,1-dioxidotiocroman-5-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo** Una solución de carbonato (4-nitrofenil) de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((8-cloro-1,1-dioxidotiocroman-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo (40 mg, 0,066 mmol) en HCOOH (2 ml) y H₂O (0,5 ml) se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró obteniéndose el compuesto del título carbonato (4-nitrofenil) de (1R,3S)-3-(3-((8-cloro-1,1-dioxidotiocroman-5-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo (40 mg en bruto) en forma de sólido amarillo. LCMS: ESI m/z 547 [M + H]⁺

[00598] **Paso K: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((8-cloro-1,1-dioxidotiocroman-5-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo** Una solución de carbonato (4-nitrofenil) de (1R,3S)-3-(3-((8-cloro-1,1-dioxidotiocroman-5-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo (40 mg, 0,073 mmol) en propan-2-amina (2 ml) se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó

mediante HPLC preparativa obteniéndose el compuesto del título isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((8-cloro-1,1-dioxidotiocroman-5-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo (7 mg, 0,015 mmol, 20 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 467[M + H]⁺ RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 3,61-3,47 (m, 3H), 3,10 – 3,00 (m, 1H), 2,79 (s, 2H), 2,51-2,42 (m, 1H), 2,29 (brs, 2H), 2,07 – 1,96 (m, 1H), 1,95-1,87 (m, 1H), 1,76-1,66 (m, 2H), 1,59 (s, 1H), 1,65-1,53 (m, 1H), 1,03 (d, J = 4,0 Hz, 6H).

Ejemplo 59: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((1,1-dioxidotiocroman-5-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo



Paso A: 1,1-dióxido de 5-((1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-((tert-butildimetilsilil)oxi)ciclopentil)-1H-pirazol-5-il)amino)tiocromano A una solución de 8-cloro-5-((5-[(1S,3R)-3-[[dimetil(2-metilprop-2-il)silil]oxi]ciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il]amino)-3,4-dihidro-2H-1λ⁶-1-benzotiina-1,1-diona (60 mg, 0,109 mmol) en EA (1 ml) y THF (1 ml) se agregó Pd/C al 10 % (23,3 mg, 0,217 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA en globo de H₂. La mezcla de reacción se filtró y se concentró obteniéndose el compuesto del título 1,1-dióxido de 5-((1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-((tert-butildimetilsilil)oxi)ciclopentil)-1H-pirazol-5-il)amino)tiocromano (60 mg en bruto) en forma de sólido amarillo. LCMS: ESI m/z 518[M + H]⁺

Paso B: 1,1-dióxido de 5-((1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-hidroxiciclopentil)-1H-pirazol-5-il)amino)tiocromano Una solución de 1,1-dióxido de 5-((1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-((tert-butildimetilsilil)oxi)ciclopentil)-1H-pirazol-5-il)amino)tiocromano (60 mg, 0,116 mmol) en HCOOH (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se agregaron MeOH (3 ml) y LiOH (42,4 mg, 0,232 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura

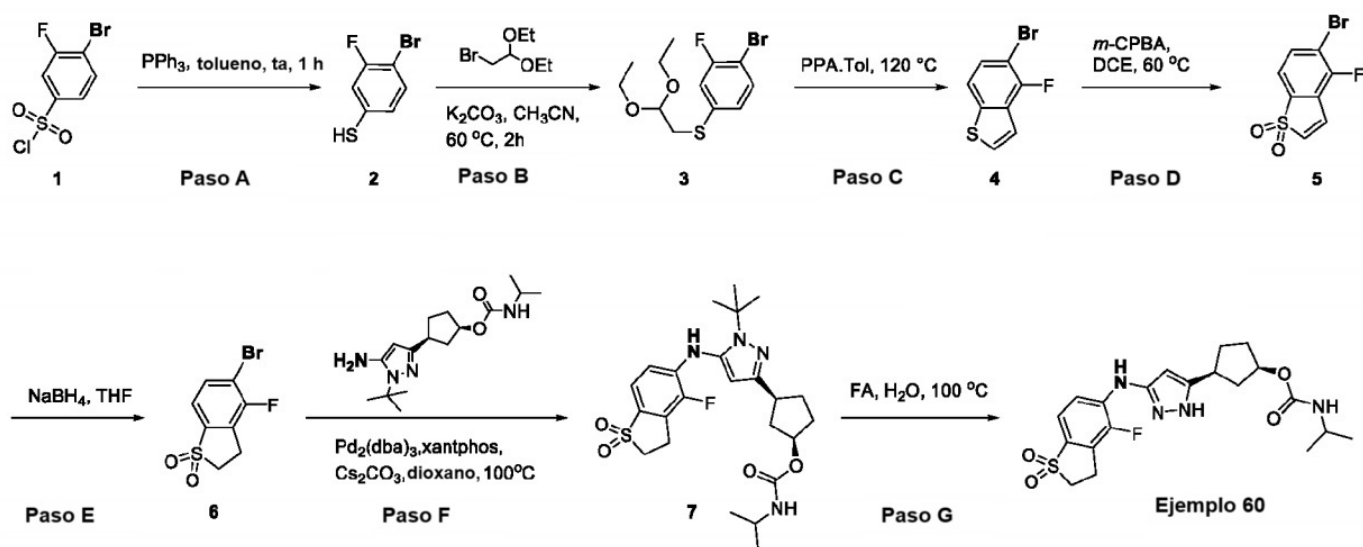
ambiente durante 30 min. La reacción se diluyó con H₂O. La capa acuosa se extrajo con EA, se lavó con solución saturada de NaCl, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM [gradiente: 0-10 %] obteniéndose el compuesto del título 1,1-dióxido de 5-((1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-hidrox ciclopentil)-1H-pirazol-5-il)amino)tiocromano (50 mg, 0,109 mmol, 94,1 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 404 [M + H]⁺

[00601] **Paso C: Carbonato (4-nitrofenil) de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((1,1-dioxidotiocroman-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo** A una solución de 1,1-dióxido de 5-((1-(tert-butil)-3-((1S,3R)-3-hidrox ciclopentil)-1H-pirazol-5-il)amino)tiocromano (50 mg, 0,124 mmol) en DCM (3 ml) se agregaron clorometanoato de 4-nitrofenilo (37,4 mg, 0,186 mmol), DMAP (4,5 mg, 0,037 mmol), piridina (0,3 ml, 0,36 mmol). La reacción se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EA en PE [gradiente: 0-70 %] obteniéndose el compuesto del título carbonato (4-nitrofenil) de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((1,1-dioxidotiocroman-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo (42 mg, 0,074 mmol, 59,6 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 568 [M + H]⁺

[00602] **Paso D: Carbonato (4-nitrofenil) de (1R,3S)-3-(3-((1,1-dioxidotiocroman-5-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo** Una solución de carbonato (4-nitrofenil) de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((1,1-dioxidotiocroman-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo (42 mg, 0,074 mmol) en HCOOH (2 ml) y H₂O (0,5 ml) se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se concentró obteniéndose el compuesto del título carbonato (4-nitrofenil) de (1R,3S)-3-(3-((1,1-dioxidotiocroman-5-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo (42 mg en bruto) en forma de sólido amarillo. LCMS: ESI m/z 513 [M + H]⁺

[00603] **Paso E: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((1,1-dioxidotiocroman-5-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo** Una solución de carbonato (4-nitrofenil) de (1R,3S)-3-(3-((1,1-dioxidotiocroman-5-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo (42 mg, 0,082 mmol) en propan-2-amina (2 ml) se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa obteniéndose el compuesto del título isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((1,1-dioxidotiocroman-5-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo (7,1 mg, 0,016 mmol, 20 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 433 [M + H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,80 (brs, 1H), 7,63 (brs, 1H), 7,35-7,25 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H), 6,94 (brs, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 3,63-3,54 (m, 1H), 3,45 (brs, 2H), 3,10-3,01 (m, 1H), 2,80 (s, 2H), 2,52-2,43 (m, 1H), 2,36 (brs, 2H), 2,16-1,98 (m, 1H), 1,96-1,87 (m, 1H), 1,76-1,65 (m, 2H), 1,63-1,53 (m, 1H), 1,03 (brs, 6H).

Ejemplo 60: Síntesis de isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((4-fluoro-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenczo[b]tiofen-5-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo



[00604] **Paso A. 4-bromo-3-fluorobenceno-1-tiol.** A una solución agitada de cloruro de 4-bromo-3-fluorobencenosulfonilo (5 g, 18,3 mmol) en tolueno (50 ml) se agregó PPh_3 (14 g, 54,8 mmol) lentamente a 0°C . Después de agitarse a ta durante 1h, la mezcla enfriada se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con tolueno (20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con NaOH al 10 % (ac, 50 ml*2). La fase acuosa NaOH combinada se lavó con tolueno (30 ml), se acidificó con diluyó HCl a PH 4~5, y se extrajo con DCM (40 ml*2). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-5 %, EtOAc en PE) obteniéndose 4-bromo-3-fluorobenceno-1-tiol (2,5 g, 12 mmol, 66 %) en forma de aceite amarillo. Sin Ms.

[00605] **Paso B. 2-[(4-bromo-3-fluorofenil)sulfanil]-1,1-dietoxietano.** A una solución agitada de 4-bromo-3-fluorobenceno-1-tiol (2,5 g, 12 mmol) en CH_3CN (30 ml) se agregó 2-bromo-1,1-dietoxietano (3,7 ml, 24,1 mmol) y K_2CO_3 (4,2 g, 30,2 mmol) lentamente a ta. Después de agitarse a 60°C durante 3 h, la mezcla enfriada se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-5 %, EtOAc en PE) obteniéndose 2-[(4-bromo-3-fluorofenil)sulfanil]-1,1-dietoxietano (3,3 g, 10,2 mmol, 84 %) en forma de aceite incoloro. Sin Ms

[00606] **Paso C. 5-bromo-4-fluorobenzo[b]tiofeno.** A una solución agitada de 2-[(4-bromo-3-fluorofenil)sulfanil]-1,1-dietoxietano (2,5 g, 7,74 mmol) en tolueno (80 ml) se agregó PPA (5 ml) a ta. Después de agitarse a 120°C durante 5 h, la mezcla enfriada se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-30 %, EtOAc en PE) y luego HPLC preparativa (C18, MeCN al 40~90 % en H_2O con TFA al 0,1 %) obteniéndose 5-bromo-4-fluorobenzotiofeno (380 mg, 1,64 mmol, 21 %) en forma de sólido marrón. Sin Ms.

[00607] **Paso D. 5-bromo-4-fluoro-1λ⁶-benzo[b]tiofeno-1,1-diona.** A una solución agitada de 5-bromo-4-fluorobenzotiofeno (380 mg, 1,6 mmol) en DCE (8 ml) se agregó *m*-

CPBA (851 mg, 4,9 mmol) a ta. Después de agitarse a 60 °C durante 2 h, la mezcla enfriada se vertió en NaHCO₃ (20 ml) y se extrajo con DCM (10 ml*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-40 %, EtOAc en PE) obteniéndose 5-bromo-4-fluoro-1λ⁶-benzotiofeno-1,1-diona (230 mg, 0,8 mmol, 53 %) en forma de sólido blanco. Sin MS

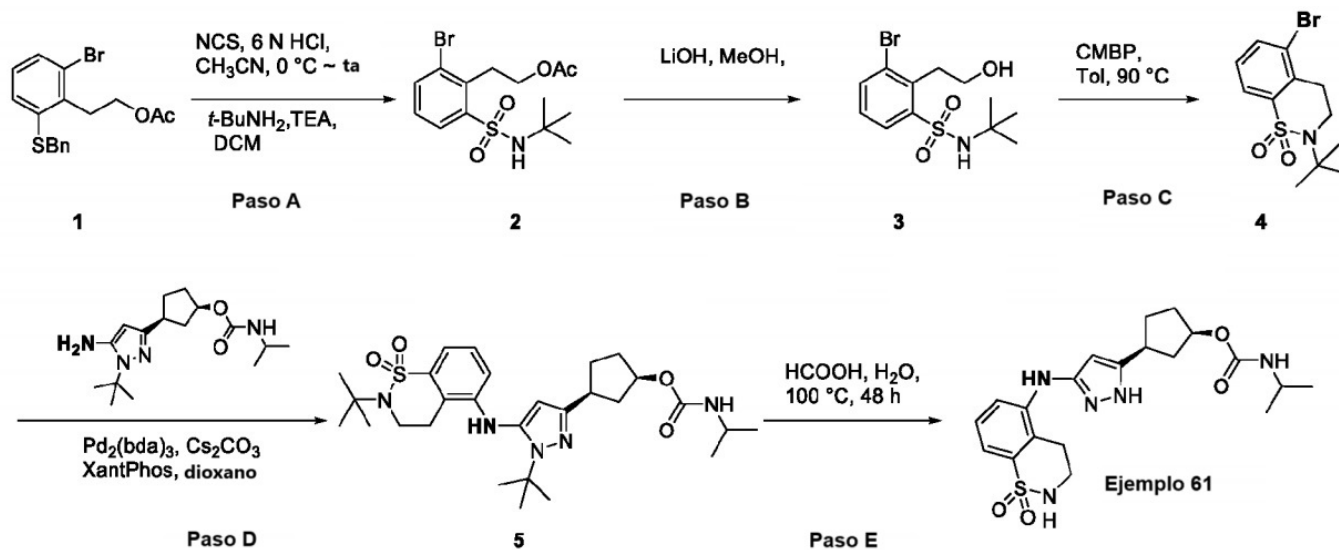
[00608] **Paso E. 5-bromo-4-fluoro-2,3-dihidro-1λ⁶-benzo[b]tiofeno-1,1-diona.** A una solución agitada de 5-bromo-4-fluoro-1λ⁶-benzotiofeno-1,1-diona (230 mg, 0,8 mmol) en MeOH (2 ml)/ DCM (2 ml) se agregó NaBH₄ (88 mg, 2,6 mmol) a 0 °C. Después de agitarse a ta durante 2 h, la mezcla enfriada se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con DCM (10 ml*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-40 %, EtOAc en PE) obteniéndose 5-bromo-4-fluoro-2,3-dihidro-1λ⁶-benzotiofeno-1,1-diona (55 mg, 0,21 mmol, 24 %) en forma de sólido blanco. Sin Ms.

[00609] **Paso F. Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((4-fluoro-1,1-dióxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo.** A una solución agitada de 5-bromo-4-fluoro-2,3-dihidro-1λ⁶-benzotiofeno-1,1-diona (55 mg, 0,21 mmol) en dioxano (5 ml) se agregó (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-[5-amino-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il]ciclopentilo (40 mg, 0,13 mmol), Xant-PHOS (15 mg, 0,03 mmol), Pd₂(dba)₃ (12 mg, 0,01 mmol) y Cs₂CO₃ (105 mg, 0,3 mmol) a ta. Después de agitarse a 100 °C durante 2 h, la mezcla enfriada se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-80 %, EtOAc en PE) obteniéndose isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((4-fluoro-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo (45 mg, 0,09 mmol, 42 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: m/z 493 [M+H]⁺.

[00610] **Paso G. Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((4-fluoro-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo.** A una solución agitada de isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((4-fluoro-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo (45 mg, 0,09 mmol) en HCOOH (3 ml) se agregó H₂O (0,5 ml, 55,5 mmol) a ta. Después de agitarse a 100 °C durante la noche, la mezcla enfriada se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, MeCN al 40~90 % en H₂O con TFA al 0,1 %) obteniéndose isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((4-fluoro-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo (9 mg, 0,02 mmol, 22 %) en forma de sólido blanco. LCMS: m/z 437 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 11,98 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,26-8,21 (m, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,99 (brs, 1H), 3,56 (t, J = 6,0 Hz, 3H), 3,09-3,01 (m, 1H), 2,48 – 2,41 (m, 1H), 2,06-1,99 (m, 1H), 1,99-1,88 (m, 1H), 1,72-1,54 (m, 3H), 1,03

(d, $J = 5,6$ Hz, 6H).

Ejemplo 61: Síntesis de isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-5-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo



- 5 [00611] **Paso A: Acetato de 2-(2-bromo-6-((2-metilprop-2-il)amino)dioxo- λ^6 -sulfanil)fenil)etilo** A una suspensión agitada de acetato de 2-[6-(bencilsulfanil)-2-bromofenil]etilo (600 mg, 1,6 mmol) en CH₃CN (8 ml) y HCl 6N (8 ml) se agregó NCS (1096 mg, 8,2 mmol) a 0 °C. Se dejó que la reacción se templara a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La reacción se separó entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron obteniéndose un acetato de 2-[2-bromo-6-(clorodioxo- λ^6 -sulfanil)fenil]etilo en bruto. El producto en bruto anterior se disolvió en DCM (5 ml) y se agregó a una solución de tert-butilamina (180 mg, 2,46 mmol) y DIEA (244 mg, 1,9 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C. Se dejó que la reacción se templara a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se separó entre DCM y agua. Se extrajo la capa acuosa con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluido con acetato de etilo en éter de petróleo. (Gradiente: 0~40 %) obteniéndose el compuesto del título acetato de 2-(2-bromo-6-((2-metilprop-2-il)amino)dioxo- λ^6 -sulfanil)fenil)etilo (400 mg, 1,0 mmol, 64 %) en forma de aceite incoloro. LCMS: m/z 378 [M+H]⁺.
- 10
- 15
- 20 [00612] **Paso B: 3-bromo-2-(2-hidroxi-etil)-N-(2-metilprop-2-il)bencenosulfonamida** Una solución de acetato de 2-(2-bromo-6-((2-metilprop-2-il)amino)dioxo- λ^6 -sulfanil)fenil)etilo (400 mg, 1,0 mmol) y LiOH (210 mg, 5,0 mmol) en MeOH (5 ml) y H₂O (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se separó entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las

capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo. (gradiente: 0~40 %) obteniéndose el compuesto del título 3-bromo-2-(2-hidroxietil)-N-(2-metilprop-2-il)bencenosulfonamida (240 mg, 0,71 mmol, 67,5 %) en forma de aceite incoloro.

5 LCMS: m/z 336 [M+H]⁺

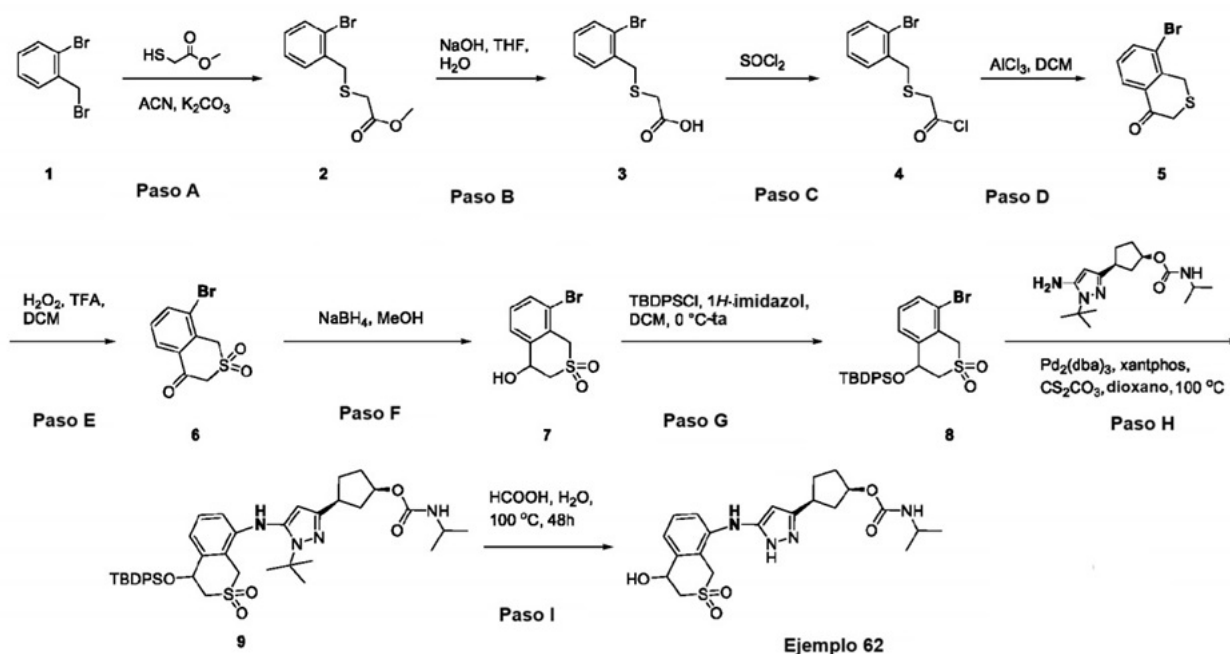
[00613] **Paso C: 5-bromo-2-(2-metilprop-2-il)-3,4-dihidro-2H-1λ⁶-benzo[2,1-e][1,2]tiazina-1,1-diona** Una solución de 3-bromo-2-(2-hidroxietil)-N-(2-metilprop-2-il)bencenosulfonamida (240 mg, 0,7 mmol) y 2-(tributilfosforanilideno)acetonitrilo (258 mg, 1,0 mmol) en tolueno (5 ml) se agitó a 100 °C en atmósfera de N₂ durante 2 h. La TLC y la LCMS indicaron que la reacción se terminó. La
10 mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante FC (gradiente: EA al 0~30 % en PE) obteniéndose el producto deseado 5-bromo-2-(2-metilprop-2-il)-3,4-dihidro-2H-1λ⁶-benzo[2,1-e][1,2]tiazina-1,1-diona (100 mg, 0,31 mmol, 44 %) en forma de sólido blanquecino.

[00614] **Paso D. Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((2-(tert-butil)-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo.** A una solución de 5-
15 bromo-2-(2-metilprop-2-il)-3,4-dihidro-2H-1λ⁶-benzo[2,1-e][1,2]tiazina-1,1-diona (100 mg, 0,31 mmol), (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-[5-amino-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il]ciclopentilo (97 mg, 0,31 mmol), Xantphos (18 mg, 0,031 mmol) y Cs₂CO₃ (204 mg, 0,63 mmol) en dioxano (8 ml) se agregó Pd₂dba₃ (29 mg, 0,031 mmol). La reacción se agitó a 100 °C en atmósfera de N₂ durante 5 h. La TLC y la LCMS indicaron que la reacción se terminó. La mezcla de reacción
20 enfriada se vertió en agua con hielo, se extrajo con EA (20 ml*3), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de sílice eluido con EA en PE (gradiente: 0~50 %) obteniéndose el producto deseado isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((2-(tert-butil)-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo (80 mg, 0,15 mmol, 46 %) en forma de
25 sólido amarillo. LCMS m/z: 546 [M + H]⁺

[00615] **Paso E: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-5-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo** Una solución de isopropilcarbamato de
(1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((2-(tert-butil)-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo (60 mg, 0,11 mmol) en HCOOH (4 ml) y H₂O (0,4 ml) se agitó a
30 100 °C durante 18 h. La TLC y la LCMS indicaron que la reacción se terminó. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa obteniéndose el producto deseado (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-1λ⁶-benzo[2,1-e][1,2]tiazin-5-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (7 mg, 0,016 mmol, 14,7 %) en forma de sólido blanco. LCMS m/z: 434 [M + H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,81-7,75 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,37-7,22 (m,

2H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,99 (brs, 1H), 3,62-3,50 (m, 3H), 3,12 – 2,97 (m, 1H), 2,75-2,64 (m, 2H), 2,47 – 2,42 (m, 1H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,95-1,87 (m, 1H), 1,77 – 1,57 (m, 3H), 1,02 (d, J = 5,2 Hz, 6H).

5 Ejemplo 62: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(5-((4-hidroxi-2,2-dióxidoisotiocroman-8-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo



[00616] **Paso A: {[(2-bromofenil)metil]sulfanil}acetato de metilo** A una solución de 1-bromo-2-(bromometil)benceno (5 g, 20,0 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se agregó K₂CO₃ (5,53 g, 40,0 mmol) y sulfanilacetato de metilo (1,8 ml, 20,0 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó durante a ta durante la noche. La reacción se diluyó con EA y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyen con acetato de etilo en éter de petróleo. (gradiente: 0-8 %) obteniéndose el compuesto del título {[(2-bromofenil)metil]sulfanil}acetato de metilo (4,5 g, 16,4 mmol, 81,7 %) en forma de aceite incoloro. LCMS: ESI m/z 275 [M + H]⁺.

[00617] **Paso B: Ácido {[(2-bromofenil)metil]sulfanil}acético** A una solución de {[(2-bromofenil)metil]sulfanil}acetato de metilo (4,5 g, 16,4 mmol) en THF (50 ml) se agregó gota a gota una solución de NaOH (3,27 g, 81,7 mmol) en H₂O (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h. La mezcla se ajustó el pH a 5 mediante ácido clorhídrico concentrado, se extrajo con EA. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluido con acetato de etilo en éter de petróleo (gradiente de 0~35 %) obteniéndose el compuesto del título ácido {[(2-bromofenil)metil]sulfanil}acético (4 g, 15,3 mmol, 93,66 %) en forma de aceite incoloro. LCMS: ESI

m/z 261 [M + H]⁺.

[00618] **Paso C: Cloruro de {[(2-bromofenil)metil]sulfanil}acetilo** A una mezcla agitada de ácido {[(2-bromofenil)metil]sulfanil}acético (3 g, 11,5 mmol) en diclorometano (30 ml) se agregó gota a gota una solución de SOCl₂ (4,2 ml, 57,4 mmol) en diclorometano (5 ml) durante 10 min a 0 °C.

5 La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío obteniéndose cloruro de {[(2-bromofenil)metil]sulfanil}acetilo (3 g, 10,7 mmol, 93,4 %) en forma de aceite incoloro.

[00619] **Paso D: 8-bromo-3,4-dihidro-1H-2-benzotiin-4-ona** A una solución de cloruro de {[(2-bromofenil)metil]sulfanil}acetilo (3 g, 10,7 mmol) en DCM (30 ml) se agregó hexahidrato de cloruro de aluminio (3,11 g, 12,9 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h. Una solución de ácido clorhídrico con. en agua (50:50, 80 ml) se agregó a la mezcla de reacción. Dividir las dos capas y lavar la capa orgánica con solución saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera sucesivamente. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con EA en PE (0→6 %, 10 V/V) obteniéndose 8-bromo-3,4-dihidro-1H-2-benzotiin-4-ona (520 mg, 2,14 mmol, 20 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: ESI m/z 243 [M + H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,98 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26-7,17 (m, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,42 (s, 2H).

[00620] **Paso E: 2,2-dióxido de 8-bromoisotiocroman-4-ona** A una suspensión agitada de 8-bromo-3,4-dihidro-1H-2-benzotiin-4-ona (2,1 g, 8,6 mmol) y TFA (4 ml) en DCM (20 ml) se agregó H₂O₂ (4 ml, 39,2 mmol, 30 % en H₂O) a 0 °C. Se dejó que la reacción se templara a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La solución de reacción se vertió en agua con hielo y se inactivó con Na₂S₂O₃, se extrajo con DCM (20 ml *3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron. El residuo se purificó mediante una columna de sílice eluido con EA en PE (0→6 %, V/V) (gradiente: 0~50 %) obteniéndose el producto deseado 2,2-dióxido de 8-bromoisotiocroman-4-ona (1,4 g, 5,0 mmol, 59 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: ESI m/z 274 [M + H]⁺

[00621] **Paso F: 2,2-dióxido de 8-bromo-4-hidroxiisotiocromano** A una suspensión agitada de 2,2-dióxido de 8-bromoisotiocromano-4-ona (2,1 g, 7,6 mmol) en MeOH (30 ml) se agregó NaBH₄ (390 mg, 11,4 mmol) a 0 °C. Se dejó que la reacción se templara a temperatura ambiente y se agitó 30 durante 1 hora. La reacción se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante una columna de sílice eluido con EA en PE (gradiente: 0~50 %) obteniéndose el producto deseado 2,2-dióxido de 8-bromo-4-hidroxiisotiocromano (1,6 g, 5,8 mmol, 75 %) en forma de aceite incoloro. LCMS: ESI m/z 274 [M +

H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,42-7,33 (m, 1H), 6,34 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,26 – 4,91 (m, 1H), 4,60 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,59 (dd, J = 13,2, 5,2 Hz, 1H), 3,39-3,30 (m, 1H).

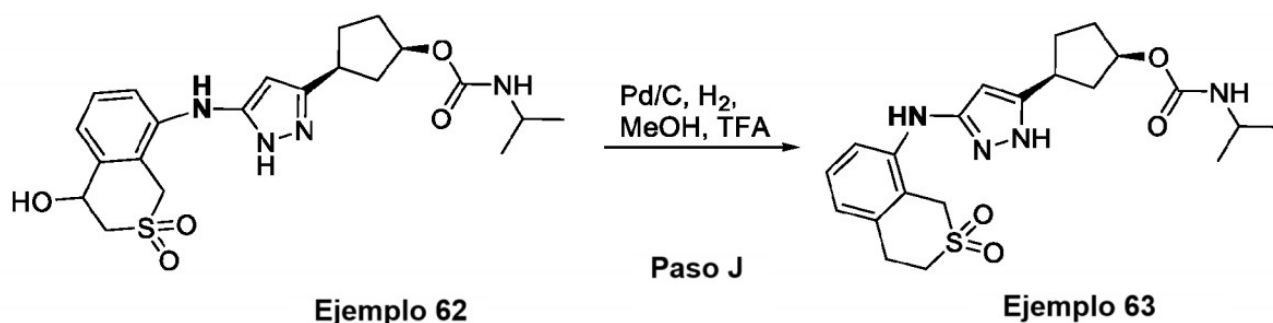
[00622] **Paso G: 2,2-dióxido de 8-bromo-4-((tert-butildifenilsilil)oxi)isotiocromano** A una suspensión agitada de 2,2-dióxido de 8-bromo-4-hidroxiisotiocromano (600 mg, 2,1 mmol) e imidazol (221 mg, 3,2 mmol) en DCM (15 ml) se agregó tert-Butilclorodifenilsilano (771 mg, 2,8 mmol) a 0 °C. Se dejó que la reacción se templara a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se separó entre DCM y agua. Se extrajo la capa acuosa con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó una columna de sílice eluido con EA en PE (gradiente: 0~30 %) obteniéndose 2,2-dióxido de 8-bromo-4-((tert-butildifenilsilil)oxi)isotiocromano (510 mg, 0,98 mmol, 45,7 %) en forma de aceite incoloro. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,75 – 7,65 (m, 3H), 7,59 – 7,43 (m, 6H), 7,42-7,31 (m, 2H), 7,27 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,50 (dd, J = 13,6, 5,2 Hz, 1H), 3,27 (brd, J = 13,6 Hz, 1H), 1,01 (s, 9H).

[00623] **Paso H: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((4-((tert-butildifenilsilil)oxi)-2,2-dioxidoisotiocroman-8-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo** A una solución de 8-bromo-4-((tert-butildifenilsilil)oxi)isotiocromano (430 mg, 0,86 mmol), (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-[5-amino-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il]ciclopentilo (265 mg, 0,86 mmol), Xantphos (501 mg, 0,086 mmol) y Cs₂CO₃ (841 mg, 2,58 mmol) en dioxano (8 ml) se agregó Pd₂(dba)₃ (79 mg, 0,086 mmol). La reacción se agitó a 100 °C en atmósfera de N₂ durante 5 h. La TLC y la LCMS indicaron que la reacción se terminó. La reacción enfriada se vertió en agua con hielo y se extrajo con EA (20 ml*3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de sílice eluido con EA en PE (gradiente: 0~50 %) obteniéndose isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((4-((tert-butildifenilsilil)oxi)-2,2-dioxidoisotiocroman-8-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo (260 mg, 0,35 mmol, 40,6 %) en forma de sólido amarillo.

[00624] **Paso I: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(5-((4-hidroxi-2,2-dioxidoisotiocroman-8-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo** Una solución de isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((4-((tert-butildifenilsilil)oxi)-2,2-dioxidoisotiocroman-8-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo (30 mg, 0,04 mmol) en HCOOH (3 ml) y H₂O (0,3 ml) se agitó a 100 °C durante 48 h. La reacción enfriada se concentró y el residuo se disolvió en MeOH (3 ml). Se agregó LiOH (3 ml) 1 N y se agitó durante 30 min. MeOH se quitó mediante potencia reducida y se extrajo con EA (5 ml*3), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa obteniéndose isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(5-((4-

hidroxi-2,2-dioxidoisotiocroman-8-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo (6,8 mg, 0,015 mmol, 37 % de rendimiento) en forma de sólido blanquecino. LCMS: 448 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,91 (brs, 1H), 7,54 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,48 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,58-3,43 (m, 2H), 3,36 – 3,21 (m, 1H), 3,15 – 2,97 (m, 1H), 2,51-2,42 (m, 1H), 2,11 – 1,85 (m, 2H), 1,80 – 1,47 (m, 3H), 1,02 (d, J = 2,8 Hz, 6H)

Ejemplo 63: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((2,2-dioxidoisotiocroman-8-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo



[00625] Una solución de isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(5-((4-hidroxi-2,2-dioxidoisotiocroman-8-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo (30 mg, 0,067 mmol) y Pd/C 10 % (10 mg) en MeOH (5 ml) y TFA (1 ml) se agitó a 50 °C se agitó en atmósfera de H₂ durante la noche. La reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa obteniéndose isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((2,2-dióxidoisotiocroman-8-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo (11 mg, 0,025 mmol, 38 %) en forma de sólido blanco. LCMS: 433 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,38 (dd, J = 7,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,74 – 3,61 (m, 1H), 3,45 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,36 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,23 – 3,14 (m, 1H), 2,61 – 2,48 (m, 1H), 2,19-2,08 (m, 1H), 1,98-1,75 (m, 4H), 1,10 (t, J = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 64: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((7-cloro-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenczo[b]tiofen-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo

10

15

25

mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. La mezcla ajustó el pH a 5 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con EA. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM [gradiente: 5 %] obteniéndose el compuesto del título ácido {4-bromo-7-clorobenzotiofeno-2-carboxílico (1,4 g, 4,80 mmol, 81 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 291 [M+H]⁺

[00629] **Paso D: 4-bromo-7-clorobenzotiofeno** A una solución de ácido 4-bromo-7-clorobenzotiofeno-2-carboxílico (1,4 g, 4,8 mmol) en DMA (8 ml) se agregó DBU (3,4 ml, 24,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 140 °C durante 1 h con microondas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con H₂O y se extrajo con EA. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EA en PE [Gradiente: 5 %] obteniéndose el compuesto del título 4-bromo-7-clorobenzotiofeno (600 mg, 2,42 mmol, 50 %) en forma de sólido blanco.

[00630] **Paso E: 4-bromo-7-cloro-1λ⁶-benzotiofeno-1,1-diona** A una solución agitada de 4-bromo-7-clorobenzotiofeno (600 mg, 2,42 mmol) en DCM (8 ml) se agregaron H₂O₂ (2 ml, 19,6 mmol, 30 % en H₂O) y TFA (2 ml, 26,9 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 5 h, la mezcla se vertió en Na₂S₂O₃ (ac.) y se extrajo con DCM. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía eluyendo con EA en PE [Gradiente: 10 %] obteniéndose 4-bromo-7-cloro-1λ⁶-benzotiofeno-1,1-diona (400 mg, 1,43 mmol, 59 %) en forma de sólido blanco. Sin LCMS. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,62 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 7,2 Hz, 1H).

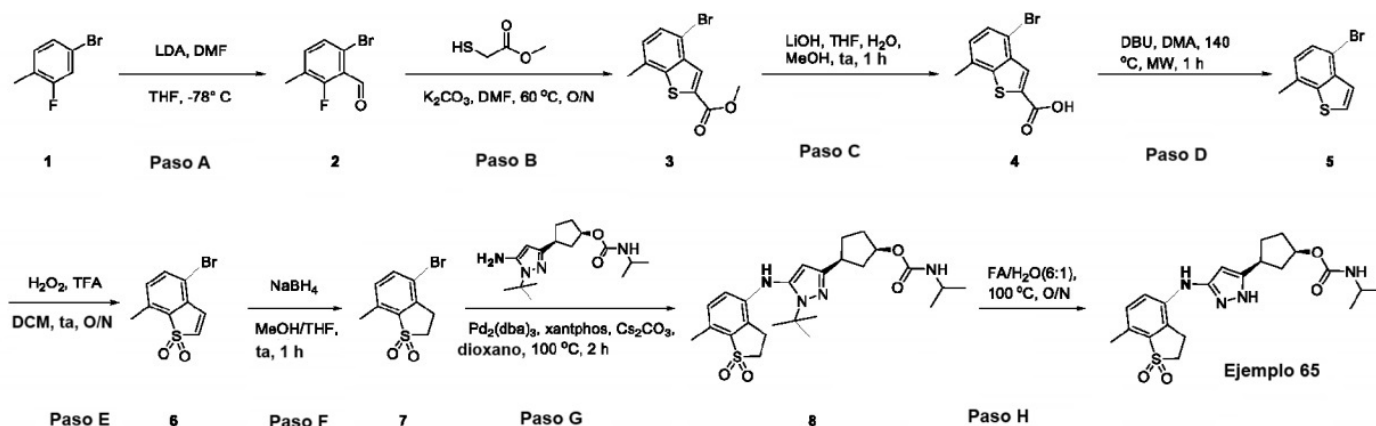
[00631] **Paso F: 4-bromo-7-cloro-2,3-dihidro-1λ⁶-benzotiofeno-1,1-diona** A una solución de 4-bromo-7-cloro-1λ⁶-benzotiofeno-1,1-diona (650 mg, 2,32 mmol) en MeOH (5 ml) se agregó NaBH₄ (115 mg, 13,9 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se completó detectado mediante LCMS. El residuo se concentró y se disolvió en EA, se lavó con H₂O y salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con EA en PE [Gradiente: 8 %] obteniéndose el compuesto 4-bromo-7-cloro-2,3-dihidro-1λ⁶-benzotiofeno-1,1-diona (270 mg, 0,95 mmol, 41 %) en forma de sólido blanco. Sin MS. RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,60 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,30 (t, J = 7,02 Hz, 2H).

[00632] **Paso G: (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(7-cloro-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶-benzotiofen-4-il)amino]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclopentilo** A una solución de 4-bromo-7-cloro-2,3-dihidro-1λ⁶-benzotiofeno-1,1-diona (270 mg, 0,959 mmol) en dioxano (8 ml) se

agregaron (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-[5-amino-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il]ciclopentilo (246 mg, 0,799 mmol), Xant-PHOS (92 mg, 0,16 mmol), Cs_2CO_3 (520 mg, 1,5 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (73 mg, 0,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C en atmósfera de N_2 durante la noche durante 2 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con H_2O y se extrajo con EA. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EA en PE [gradiente: 70 %] obteniéndose el compuesto del título (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(7-cloro-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ 6-benzotiofen-4-il)amino]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il]ciclopentilo (400 mg, 0,786 mmol, 98,3 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 509 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00633] **Paso H: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((7-cloro-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo** Una solución de 2-metil-4-[[2-(2-metilprop-2-il)-5-[(1S,3R)-3-{[4-(prop-2-il)-1,2-diazin-3-il]oxi]ciclopentil]pirazol-3-il]amino]-2,3-dihidro-1 λ 6-benzo[2,1-d][1,2]tiazol-1,1-diona (50 mg, 0,095 mmol) en HCOOH (3 ml) y H_2O (1 ml) se agitó 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa obteniéndose el compuesto del título isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((7-cloro-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo (14,8 mg, 0,033 mmol, 33 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 453 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 11,97 (s, 1H), 8,14-7,98 (m, 2H), 7,36 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,95 (brs, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,99 (brs, 1H), 3,77-3,64 (m, 2H), 3,63-3,51 (m, 1H), 3,26-3,14 (m, 2H), 3,10-3,00 (m, 1H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,95 – 1,84 (m, 1H), 1,78 – 1,66 (m, 2H), 1,65-1,56 (m, 1H), 1,03 (d, $J = 5,6$ Hz, 6H).

Ejemplo 65: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((7-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo



[00634] **Paso A: 6-bromo-2-fluoro-3-metilbenzaldehído** 4-bromo-2-fluoro-1-metilbenceno (3,33 ml, 26,4 mmol) se disolvió en THF (70 ml) y se enfrió a -78 °C. Se agregó gota a gota LDA (3,50 ml, 26,4 mmol) a -78 °C. Después de agitar a -78 °C durante 30 min, se agregó DMF (2,05 ml,

26,4 mmol) a -78 °C. Después de agitar a -78 °C durante 15 min adicionales, se agregó ácido acético (6 ml) y agua (100 ml) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con EA. La fase orgánica se lavó con solución de ácido clorhídrico 1 M y salmuera, se secó con sulfato de magnesio y se concentró al vacío obteniéndose el compuesto del título 6-bromo-2-fluoro-3-metilbenzaldehído (5,00 g, 23,0 mmol, 87 %) en forma de aceite amarillo. LCMS: ESI m/z 217,04/219,04 [M+H]⁺.

[00635] **Paso B: 4-bromo-7-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo** A una solución de 6-bromo-2-fluoro-3-metilbenzaldehído (2,50 g, 11,5 mmol) en DMF (25 ml) se agregó sulfanilacetato de metilo (1,55 ml, 17,3 mmol) y K₂CO₃ (3,18 g, 23,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante la noche. Después de completarse mediante LCMS, la mezcla de reacción enfriada se disolvió en EA (100 ml), se lavó con H₂O (50 ml) y salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró obteniéndose 4-bromo-7-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (3,00 g, 10,5 mmol, 91 %) en forma de aceite marrón. LCMS: ESI m/z 285,15 [M + H]⁺.

[00636] **Paso C: Ácido 4-bromo-7-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico** A una solución de 4-bromo-7-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (3,00 g, 10,5 mmol) y en THF: H₂O: MeOH (20 ml: 10 ml: 10 ml), se agrega LiOH (0,88 ml, 31,6 mmol). La mezcla de reacción se continúa agitando durante 2 h. Una vez finalizada la reacción, se vierte la mezcla sobre ácido clorhídrico acuoso 1 N enfriado y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a sequedad a presión reducida obteniéndose ácido 4-bromo-7-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (2,80 g, 10,3 mmol, 98 %) en forma de aceite marrón. LCMS: ESI m/z 271,13 [M + H]⁺.

[00637] **Paso D: 4-bromo-7-metilbenzo[b]tiofeno** A una solución de ácido 4-bromo-7-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (0,583 ml, 3,69 mmol) en DMA (10 ml) se agregó DBU (0,551 ml, 3,69 mmol) en un vial de microondas. El vial sellado se irradió en el tubo de microondas en un sintetizador Biotage Smith a 140 °C durante 1 hora. La reacción se completó y se detectó mediante LCMS. La mezcla de reacción enfriada se disolvió en EA (30 ml), se lavó con H₂O (20 ml) y salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con EA al 0~100 % en PE) obteniéndose 4-bromo-7-metilbenzo[b]tiofeno (500 mg, 2,20 mmol, 60 %) en forma de sólido blanco. Sin Ms. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,94 (brs, 1H), 7,59 – 7,53 (m, 1H), 7,48 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H).

[00638] **Paso E: 1,1-dióxido de 4-bromo-7-metilbenzo[b]tiofeno** A una solución de 4-bromo-7-metilbenzo[b]tiofeno (740 mg, 3,26 mmol) en DCM (5 ml) y TFA (5 ml) se agregó H₂O₂ (4,5 ml, 44,1 mmol, 30 % en H₂O). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se completó y se detectó mediante TLC. La mezcla de reacción se disolvió en EA (50

ml), se lavó con H₂O (20 ml) y salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyendo con EA al 0-50 % en PE) obteniéndose 1,1-dióxido de 4-bromo-7-metilbenzo[b]tiofeno (720 mg, 2,78 mmol, 85,3 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 259,12/261,12 [M + H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62-7,50 (m, 2H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H).

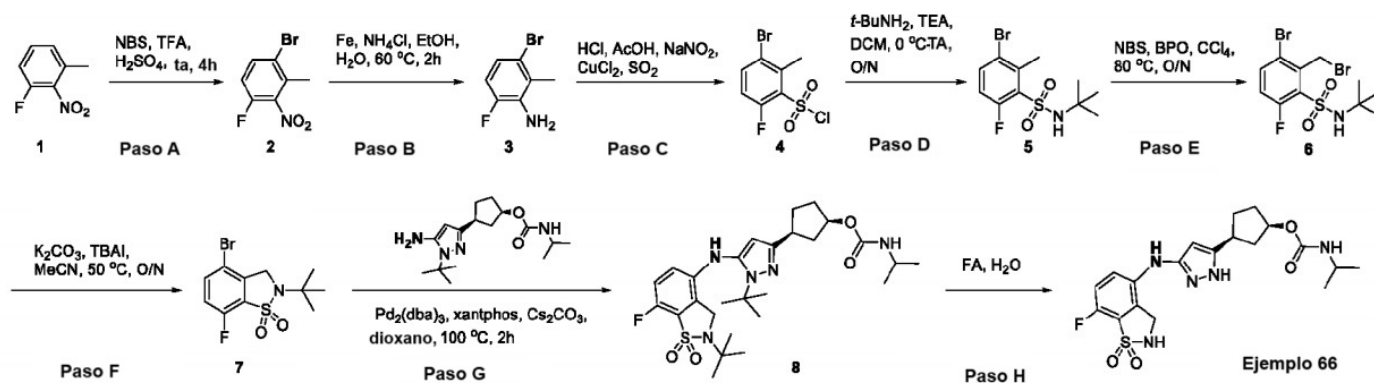
[00639] **Paso F: 1,1-dióxido de 4-bromo-7-metil-2,3-dihidrobenczo[b]tiofeno** A una solución de 1,1-dióxido de 4-bromo-7-metilbenzo[b]tiofeno (350 mg, 1,35 mmol) en MeOH (4 ml) y THF (4 ml) se agregó NaBH₄ (0,44 ml, 13,5 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se completó y se detectó mediante TLC. La mezcla de reacción se disolvió en EA (10 ml), se lavó con H₂O (10 ml) y salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyendo con EA al 0~100 % en PE) obteniéndose 1,1-dióxido de 4-bromo-7-metil-2,3-dihidrobenczo[b]tiofeno (250 mg, 0,96 mmol, 71 %) en forma de sólido blanco. Sin Ms. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,81 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,66 (brs, 2H), 3,23 (brs, 2H), 2,47 (s, 3H).

[00640] **Paso G: Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((7-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenczo[b]tiofen-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo** A una solución de 1,1-dióxido de 4-bromo-7-metil-2,3-dihidrobenczo[b]tiofeno (150 mg, 0,57 mmol) en dioxano (10 ml) se agregó isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(5-amino-1-(tert-butil)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo (150 mg, 0,486 mmol), Cs₂CO₃ (561 mg, 1,72 mmol), Pd₂(dba)₃ (52,6 mg, 0,057 mmol) y Xantphos (66 mg, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C en N₂ durante 2 h. La reacción se completó y se detectó mediante LCMS. La mezcla de reacción se disolvió en EA (50 ml), se lavó con H₂O (20 ml) y salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyendo con EA al 20~100 % en PE) obteniéndose isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((7-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenczo[b]tiofen-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo (230 mg, 0,471 mmol, 81,9 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: ESI m/z 489,65 [M + H]⁺.

[00641] **Paso G: isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((7-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenczo[b]tiofen-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo** Una solución de isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((7-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenczo[b]tiofen-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo (230 mg, 0,47 mmol) en ácido fórmico (6 ml) se agitó a 100 °C durante la noche. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró y purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyendo con 0~12 % MeOH en DCM) y HPLC preparativa (C18, ACN al 30~95 % en H₂O con TFA al 0,1 %) obteniéndose isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((7-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenczo[b]tiofen-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo

(122 mg, 0,28 mmol, 60 %) en forma de sólido blanco. LCMS: ESI m/z 433,54 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 7,97-7,81 (m, 2H), 7,13 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 3,17 (s, 2H), 3,10-3,00 (m, 1H), 2,48 – 2,41 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,08-1,82 (m, 2H), 1,76-1,65 (m, 2H), 1,65-1,54 (m, 1H), 1,03 (brs, 6H).

5 **Ejemplo 66: Síntesis de isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(5-((7-fluoro-1,1-dióxido-2,3-dihidrobencod[*d*]isotiazol-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo**



[00642] **Paso A. 4-bromo-1-fluoro-3-metil-2-nitrobenceno.** A una solución agitada de 1-fluoro-3-metil-2-nitrobenceno (11 g, 67,7 mmol) en TFA (50 ml) se agregó H₂SO₄ con. (20 ml) y NBS (14,5 g, 81,2 mmol) lentamente a 0 °C. Después de agitarse a ta durante 4 h, la mezcla enfriada se vertió en agua con hielo (100 ml) lentamente y el precipitado que se formó se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío obteniéndose 4-bromo-1-fluoro-3-metil-2-nitrobenceno (14 g, 59,8 mmol, 88 %) en forma de sólido blanco. LCMS: m/z 235 $[M+H]^+$.

[00643] **Paso B. 3-bromo-6-fluoro-2-metilanilina.** A una solución agitada de 4-bromo-1-fluoro-3-metil-2-nitrobenceno (14 g, 59,8 mmol) en EtOH (80 ml)/H₂O (80 ml) se agregó Fe (30,5 g, 547 mmol) y NH₄Cl (11 g, 205 mmol) a ta. Después de agitarse a 60 °C durante 3 h, la mezcla enfriada se filtró. El filtrado se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (60 ml*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-30 %, EtOAc en PE) obteniéndose 3-bromo-6-fluoro-2-metilanilina (10 g, 50 mol, 73 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: m/z 204 $[M+H]^+$.

[00644] **Paso C. Cloruro de 3-bromo-6-fluoro-2-metilbencenosulfonilo.** A una solución agitada de 3-bromo-6-fluoro-2-metilanilina (5,1 g, 25 mmol) en MeCN (100 ml) a 0 °C se agregó HCl con. (21 ml), AcOH (21 ml) y una solución de NaNO₂ (2,6 g, 37,5 mmol) en 6 ml de agua lentamente. Después de agitarse a 0 °C durante 10 min, la mezcla se purgó con gas de SO₂ durante 15 min y una solución de CuCl₂ (3 g, 30 mmol) en 10 ml de agua se agregó gota a gota a 0 °C. Después de agitarse a ta durante la noche, la mezcla se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (60 ml*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se

concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-30 %, EtOAc en PE) obteniéndose cloruro de 3-bromo-6-fluoro-2-metilbencenosulfonilo (3,1 g, 10,8 mmol, 43 %) en forma de sólido blanco. Sin MS

[00645] **Paso D. 3-bromo-6-fluoro-2-metil-N-(2-metilprop-2-il)bencenosulfonamida.** A una solución agitada de cloruro de 3-bromo-6-fluoro-2-metilbencenosulfonilo (3 g, 10,4 mmol) en DCM (30 ml) se agregó TEA (3,6 ml, 26 mmol) y 2-metilpropan-2-amina (2,2 ml, 21 mmol) a 0 °C. Después de agitarse a ta durante la noche, la mezcla se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con DCM (30 ml*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-50 %, EtOAc en PE) obteniéndose 3-bromo-6-fluoro-2-metil-N-(2-metilprop-2-il)bencenosulfonamida (1,5 g, 4,6 mmol, 44 %) en forma de sólido amarillo. Sin MS.

[00646] **Paso E. 3-bromo-2-(bromometil)-6-fluoro-N-(2-metilprop-2-il)bencenosulfonamida.** A una solución agitada de 3-bromo-6-fluoro-2-metil-N-(2-metilprop-2-il)bencenosulfonamida (1,5 g, 4,6 mmol) en CCl₄ (15 ml) se agregó NBS (1,2 g, 6,9 mmol) y peróxido de benzoilo (340 mg, 1,4 mmol) a ta. Después de agitarse a 80 °C durante la noche, la mezcla enfriada se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-50 %, EtOAc en PE) obteniéndose 3-bromo-2-(bromometil)-6-fluoro-N-(2-metilprop-2-il)bencenosulfonamida (1,6 g, 3,9 mmol, 86 %) en forma de sólido amarillo. Sin MS.

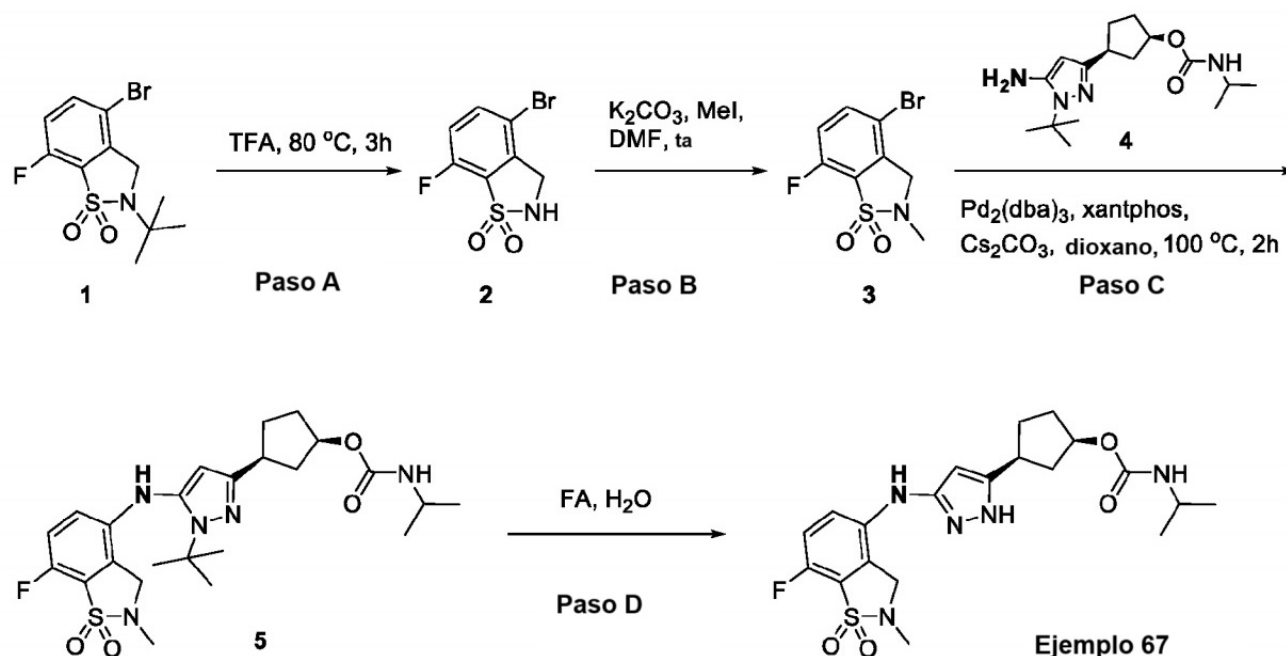
[00647] **Paso F. 4-bromo-7-fluoro-2-(2-metilprop-2-il)-2,3-dihidro-1λ⁶-benzo[2,1-d][1,2]tiazol-1,1-diona.** A una solución agitada de 3-bromo-2-(bromometil)-6-fluoro-N-(2-metilprop-2-il)bencenosulfonamida (600 mg, 1,5 mmol) en MeCN (20 ml) se agregó Cs₂CO₃ (1,2 mg, 3,7 mmol) y TBAI (165 mg, 0,45 mmol) a ta. Después de agitarse a 50 °C durante 3 h, la mezcla enfriada se filtró. El filtrado se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-50 %, EtOAc en PE) obteniéndose 4-bromo-7-fluoro-2-(2-metilprop-2-il)-2,3-dihidro-1λ⁶-benzo[2,1-d][1,2]tiazol-1,1-diona (440 mg, 1,4 mmol, 92 %) en forma de sólido amarillo. Sin MS.

[00648] **Paso G. (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-(5-{[7-fluoro-2-(2-metilprop-2-il)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶-benzo[2,1-d][1,2]tiazol-4-il]amino}-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il)ciclopentilo.** A una solución agitada de 4-bromo-7-fluoro-2-(2-metilprop-2-il)-2,3-dihidro-1λ⁶-benzo[2,1-d][1,2]tiazol-1,1-diona (60 mg, 0,18 mmol) en dioxano (6 ml) se agregó (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-[5-amino-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il]ciclopentilo (50 mg, 0,16 mmol), Pd₂(dba)₃ (15 mg, 0,02 mmol), Xant-PHOS (18 mg, 0,03 mmol) y Cs₂CO₃ (105 mg,

0,32 mmol) a ta. Después de agitarse a 100 °C durante 2 h, la mezcla enfriada se filtró. El filtrado se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-60 %, EtOAc en PE) obteniéndose (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-(5-{[7-fluoro-2-(2-metilprop-2-il)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1^λ₆-benzo[2,1-d][1,2]tiazol-4-il]amino}-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il)ciclopentilo en bruto (50 mg, 0,09 mmol, 56 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: m/z 550 [M+H]⁺.

[00649] **Paso H. Isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(5-((7-fluoro-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo.** A una solución agitada de isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((2-(tert-butil)-7-fluoro-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo (50 mg, 0,09 mmol) en HCOOH (4 ml) se agregó H₂O (0,5 ml, 55 mmol) a ta. Después de agitarse a 100 °C durante la noche, la mezcla enfriada se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, MeCN al 40~90 % en H₂O con TFA al 0,1 %) obteniéndose isopropilcarbamato de (1R,3S)-3-(5-((7-fluoro-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo (6 mg, 0,014 mmol, 15 %) en forma de sólido blanco. LCMS: m/z 438 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,05 – 7,91 (m, 3H), 7,25 (dd, J = 8,8 Hz, 8,8 Hz, 1H), 6,98 – 6,84 (m, 1H), 5,73 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,31 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 3,45 – 3,39 (m, 1H), 3,09 – 3,01 (m, 1H), 2,51-2,41 (m, 1H), 2,04 – 1,87 (m, 2H), 1,82- 1,64 (m, 3H), 1,05 – 0,99 (m, 6H).

Ejemplo 67: Síntesis de (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(7-fluoro-2-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1^λ₆-benzo[2,1-d][1,2]tiazol-4-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo



Paso A. 4-bromo-7-fluoro-2,3-dihidro-1λ⁶-benzo[2,1-d][1,2]tiazol-1,1-diona.

[00650] Una mezcla de 4-bromo-7-fluoro-2-(2-metilprop-2-il)-2,3-dihidro-1λ⁶-benzo[2,1-d][1,2]tiazol-1,1-diona (220 mg, 0,68 mmol) en TFA (8 ml) se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró obteniéndose 4-bromo-7-fluoro-2,3-dihidro-1λ⁶-benzo[2,1-d][1,2]tiazol-1,1-diona en bruto (180 mg, 0,67 mmol, 99 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: m/z 267 (M+H)⁺.

Paso B. 4-bromo-7-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1λ⁶-benzo[2,1-d][1,2]tiazol-1,1-diona.

A una solución agitada de 4-bromo-7-fluoro-2,3-dihidro-1λ⁶-benzo[2,1-d][1,2]tiazol-1,1-diona (180 mg, 0,67 mmol) en DMF (8 ml) se agregó K₂CO₃ (188 mg, 1,3 mmol) y yodometano (145 mg, 1,1 mmol) a ta. Después de agitarse a ta durante la noche, la mezcla se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-40 %, EtOAc en PE) obteniéndose 4-bromo-7-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1λ⁶-benzo[2,1-d][1,2]tiazol-1,1-diona (120 mg, 0,42 mmol, 63 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: m/z 281 [M+H]⁺.

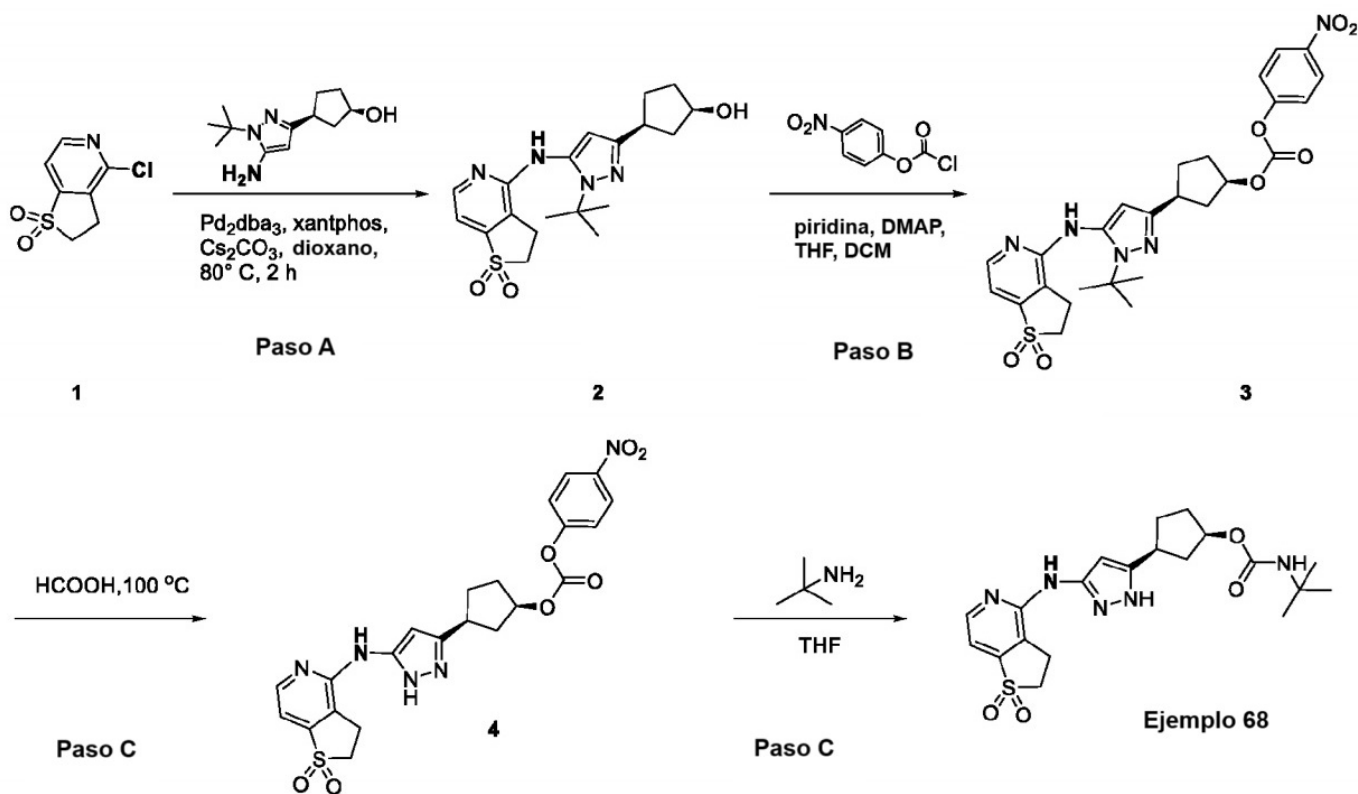
Paso C. (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(7-fluoro-2-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶-benzo[2,1-d][1,2]tiazol-4-il)amino]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclopentilo.

A una solución agitada de 4-bromo-7-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1λ⁶-benzo[2,1-d][1,2]tiazol-1,1-diona (120 mg, 0,42 mmol) en dioxano (8 ml) se agregó (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-[5-amino-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il]ciclopentilo (80 mg, 0,26 mmol), Pd₂(dba)₃ (23 mg, 0,02 mmol), Xant-PHOS (30 mg, 0,05 mmol) y Cs₂CO₃ (84 mg, 0,26 mmol) a ta. Después de agitarse a 100 °C en N₂ durante 3 h, la mezcla de reacción enfriada se filtró. El filtrado se vertió

en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-60 %, EtOAc en PE) obteniéndose (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(7-fluoro-2-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶-benzo[2,1-d][1,2]tiazol-4-il)amino]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclopentilo (70 mg, 0,14 mmol, 53 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: m/z 631 [M+H]⁺.

[00653] **Paso D. (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(7-fluoro-2-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶-benzo[2,1-d][1,2]tiazol-4-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo.** A una solución agitada de (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(7-fluoro-2-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶-benzo[2,1-d][1,2]tiazol-4-il)amino]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclopentilo (70 mg, 0,14 mmol) en HCOOH (5 ml) se agregó H₂O (1 ml, 55 mmol) a ta. Después de agitarse a 100 °C durante la noche, la mezcla enfriada se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, MeCN al 40~90 % en H₂O con TFA al 0,1 %) obteniéndose (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(7-fluoro-2-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶-benzo[2,1-d][1,2]tiazol-4-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo (35 mg, 0,08 mmol, 56 %) en forma de sólido blanco. LCMS: m/z 452 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,18-7,97 (m, 2H), 7,31 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 4,99 (brs, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,56 (brs, 1H), 3,06 (brs, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,45 – 2,35 (m, 1H), 2,10-1,91 (m, 2H), 1,75-1,52 (m, 3H), 1,02 (brs, 6H).

Ejemplo 68: Síntesis de tert-butilcarbamato de (1R,3S)-3-{3-[(1,1-dioxido-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}ciclopentilo



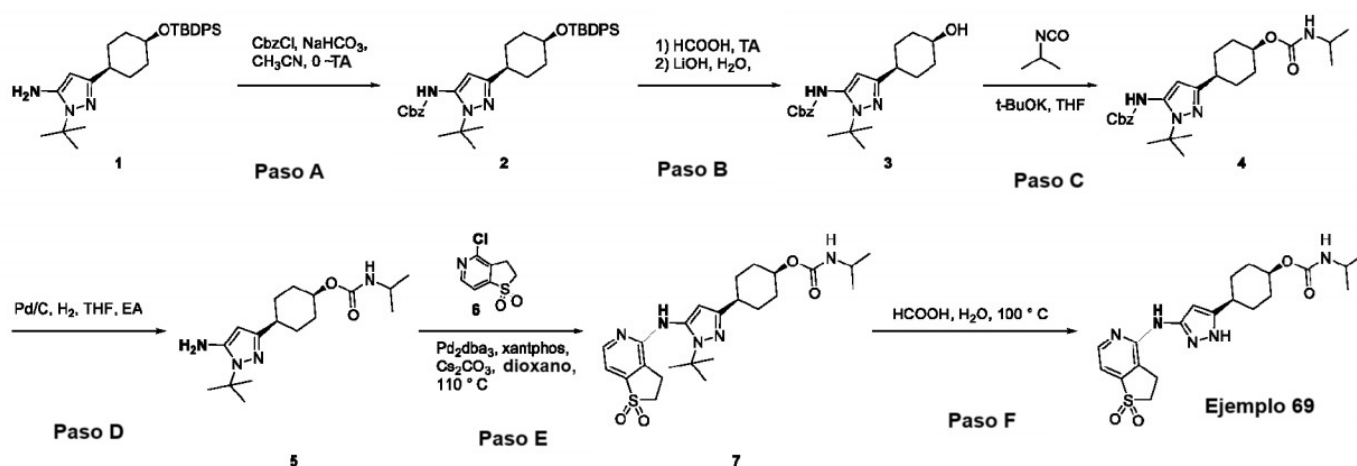
[00654] **Paso A: 4-({5-[(1S,3R)-3-hidrox ciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-2,3-dihidro-1 λ 6-tieno[3,2-c]piridina-1,1-diona** A una solución agitada de 4-cloro-2,3-dihidro-1 λ 6-tieno[3,2-c]piridina-1,1-diona (150 mg, 0,74 mmol), (1R,3S)-3-[5-amino-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il]ciclopentan-1-ol (165 mg, 0,74 mmol), Cs₂CO₃ (720 mg, 2,21 mmol) y Xantphos (64 mg, 0,11 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se agregó Pd₂(dba)₃ (67 mg, 0,074 mmol). La reacción se agitó a 80 °C en atmósfera de N₂ durante 4 h. La TLC y la LCMS indicaron que la reacción se terminó. La mezcla de reacción enfriada se vertió en agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se separó, se lavó con más salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluido con acetato de etilo en éter de petróleo (gradiente: 0~80 %) obteniéndose el compuesto del título 4-({5-[(1S,3R)-3-hidrox ciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-2,3-dihidro-1 λ 6-tieno[3,2-c]piridina-1,1-diona (60 mg, 0,15 mmol, 20,3 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: m/z 391[M+H]⁺.

[00655] **Paso B: Carbonato (4-nitrofenil) de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((1,1-dioxido-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo** A una solución de 4-({5-[(1S,3R)-3-hidrox ciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)-2,3-dihidro-1 λ 6-tieno[3,2-c]piridina-1,1-diona (60 mg, 0,15 mmol), piridina (36 mg, 0,46 mmol) y DMAP (2 mg, 0,015 mmol) en THF (3 ml) y DCM (3 ml) se agregó cloroformiato de 4-Nitrofenilo (37 mg, 0,18 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante 18 h. La TLC y la LCMS indicaron que la reacción se terminó. La mezcla de reacción enfriada se vertió en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con más salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluido con acetato de etilo en éter de petróleo (gradiente: 0~80 %). La capa orgánica se recogió, se concentró al vacío y se secó obteniéndose el compuesto del título carbonato (4-nitrofenil) de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((1,1-dióxido-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo (40 mg, 0,072 mmol, 47 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: m/z 556 [M+H]⁺.

[00656] **Paso C: Carbonato (4-nitrofenil) de (1R,3S)-3-(5-((1,1-dioxido-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo** Una solución de carbonato (4-nitrofenil) de (1R,3S)-3-(1-(tert-butil)-5-((1,1-dioxido-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo (40 mg, 0,072 mmol) en HCOOH (5 ml) y H₂O (0,5 ml) se agitó a 100 °C durante 18 h. La TLC y la LCMS indicaron que la reacción había terminado. La solución de reacción enfriada se concentró obteniéndose un compuesto de título carbonato (4-nitrofenil) de (1R,3S)-3-(5-((1,1-dióxido-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo en bruto (40 mg) en forma de sólido amarillo que se usó directamente para el siguiente paso sin purificación. LCMS: m/z 550 [M+H]⁺.

[00657] **Paso D: tert-butilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((1,1-dioxido-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo** Una solución de carbonato (4-nitrofenil) de (1R,3S)-3-(5-((1,1-dioxido-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclopentilo (50 mg, 0,1 mmol) y tert-butilamina (36 mg, 0,5 mmol) en THF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La TLC y la LCMS indicaron que la reacción se terminó. La solución de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa obteniéndose tert-butilcarbamato de (1R,3S)-3-(3-((1,1-dióxido-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo (3 mg, 0,007 mmol, 7 %) en forma de sólido blanco. LCMS: m/z 550 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO): δ 9,38 (brs, 1H), 8,29 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,00 (brs, 1H), 3,70-3,61 (m, 2H), 3,30 – 3,26 (m, 2H), 3,12 – 3,05 (m, 1H), 2,52-2,43 (m, 1H), 2,07 – 2,00 (m, 1H), 1,94 – 1,87 (m, 1H), 1,81-1,71 (m, 2H), 1,70-1,61 (m, 1H), 1,21 (s, 9H).

Ejemplo 69: Síntesis de (prop-2-ilamino)metanoato de (1s,4s)-4-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ 6-tieno[3,2-c]piridin-4-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclohexilo



[00658] **Paso A: (1-(tert-butil)-3-((1s,4s)-4-((tert-butildifenilsilil)oxi)ciclohexil)-1H-pirazol-5-il)carbamato de bencilo** A una suspensión de $NaHCO_3$ (530 mg, 6,3 mmol) y 1-(tert-butil)-3-((1s,4s)-4-((tert-butildifenilsilil)oxi)ciclohexil)-1H-pirazol-5-amina (1,5 g, 3,15 mmol) en CH_3CN (30 ml) se agregó clorometanoato de bencilo (700 mg, 4,1 mmol) a $0^\circ C$ gota a gota. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La TLC y la LCMS indicaron que la reacción se terminó. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EA . La capa orgánica se separó, se lavó con más salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluido con acetato de etilo en éter de petróleo (gradiente: 0~40 %) obteniéndose el compuesto del título obteniéndose el compuesto del título (1-(tert-butil)-3-((1s,4s)-4-((tert-butildifenilsilil)oxi)ciclohexilo)-1H-pirazol-5-il)carbamato de bencilo (1,5 g, 2,5 mmol, 78 %) en forma de aceite incoloro. LCMS: m/z 610 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 9,07 (s,

1H), 7,62 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 4H), 7,49 - 7,25 (m, 11H), 5,90 (s, 1H), 5,18-5,10 (m, 2H), 4,50 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,08-3,99 (m, 1H), 1,94-1,82 (m, 2H), 1,73-1,55 (m, 4H), 1,50-1,38 (m, 11H), 1,04 (s, 9H).

[00659] **Paso B: (1-(tert-butil)-3-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)-1H-pirazol-5-il)carbamato de**

5 **bencilo** Una solución de (1-(tert-butil)-3-((1s,4s)-4-((tert-butildifenilsilil)oxi)ciclohexil)-1H-pirazol-5-il)carbamato de bencilo (1,5 g, 2,5 mmol) en HCOOH (15 ml) se agitó a 50 °C durante 5 h. La TLC y la LCMS indicaron que la reacción se terminó. La solución de reacción se concentró y el residuo se disolvió en MeOH (10 ml) y H₂O (10 ml). Se agregó LiOH (512 mg, 12,5 mmol) y la siguiente mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora más. La mezcla de reacción se diluyó con
10 H₂O y se extrajo con EA. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante gel de sílice obteniéndose (1-(tert-butil)-3-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexilo)-1H-pirazol-5-il)carbamato de bencilo (560 mg, 1,5 mmol, 61,3 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: m/z 372 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 9,04 (s, 1H), 7,47-7,31 (m, 5H), 5,89 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,29 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 3,77 (s, 1H), 2,52-2,44 (m, 1H),
15 1,85 – 1,73 (m, 2H), 1,65 – 1,50 (m, 6H), 1,48 (s, 9H).

[00660] **Paso C: (1-(tert-butil)-3-((1s,4s)-4-((isopropilcarbamoil)oxi)ciclohexil)-1H-pirazol-5-il)carbamato de bencilo**

A una solución de (1-(tert-butil)-3-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)-1H-pirazol-5-il)carbamato de bencilo (500 mg, 1,3 mmol) en THF (15 ml) se agregó *t*-BuOK (227 mg, 2,0 mmol) en porciones a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 30 min. Se agregó 1-oxo-N-(prop-2-il)metanimina
20 (172 mg, 2,0 mmol) en THF (4 ml) gota a gota y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, se extrajo con EA. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante gel de sílice obteniéndose (1-(tert-butil)-3-((1s,4s)-4-((isopropilcarbamoil)oxi)ciclohexilo)-1H-pirazol-5-il)carbamato de bencilo (500 mg, 1,1 mmol, 81 %)
25 en forma de sólido amarillo. LCMS: m/z 457 [M+H]⁺.

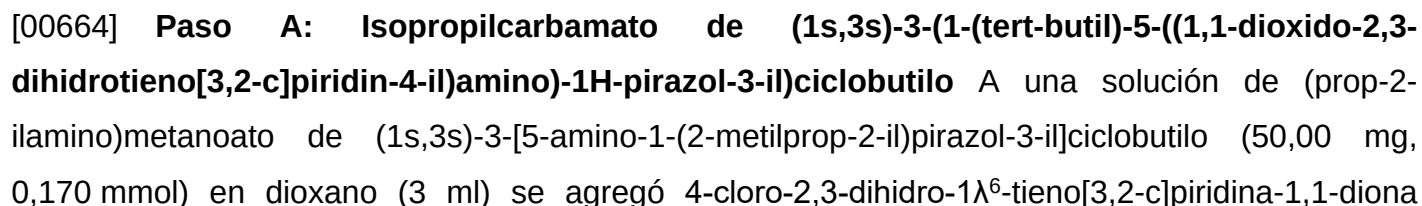
[00661] **Paso D: Isopropilcarbamato de (1s,4s)-4-(5-amino-1-(tert-butil)-1H-pirazol-3-il)ciclohexilo**

Una suspensión de (1-(tert-butil)-3-((1s,4s)-4-((isopropilcarbamoil)oxi)ciclohexil)-1H-pirazol-5-il)carbamato de bencilo (500 mg, 1,1 mmol) y Pd/C al 10 % (100 mg) en THF (5 ml) y EA (5 ml) se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de H₂ durante 18 h. La TLC y la LCMS indicaron
30 que la reacción se terminó. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró obteniéndose isopropilcarbamato de (1s,4s)-4-(5-amino-1-(tert-butil)-1H-pirazol-3-il)ciclohexilo (323 mg, 1,1 mmol, 100 %) en forma de sólido amarillo utilizado directamente para el siguiente paso. LCMS: m/z 323 [M+H]⁺

[00662] **Paso E: Isopropilcarbamato de (1s,4s)-4-(1-(tert-butil)-5-((1,1-dioxido-2,3-**

[00663] **Paso F: Isopropilcarbamato de (1s,4s)-4-(3-((1,1-dioxido-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclohexilo** Una solución de isopropilcarbamato de (1s,4s)-4-(1-(tert-butil)-5-((1,1-dioxido-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclohexilo (50 mg, 0,1 mmol) en HCOOH (4 ml) y H₂O (0,4 ml) se agitó a 100 °C durante 18 h. La TLC y la LCMS indicaron que la reacción se terminó. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa obteniéndose el producto deseado (prop-2-ilamino)metanoato de (1s,4s)-4-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ6-tieno[3,2-c]piridin-4-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclohexilo (20 mg, 0,046 mmol, 45 %) en forma de sólido blanco. LCMS m/z: 434 [M + H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 9,61 (s, 1H), 8,31 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 3,70 – 3,65 (m, 2H), 3,64-3,53 (m, 1H), 3,29 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,78-2,70 (m, 1H), 1,86 – 1,61 (m, 8H), 1,05 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

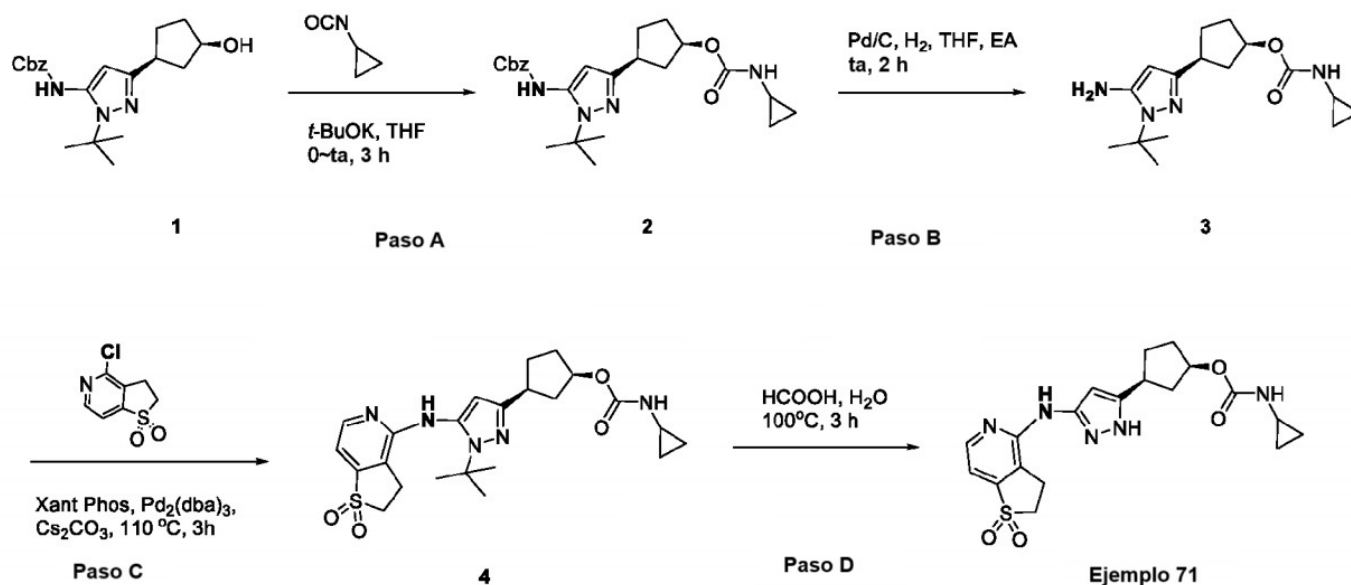
25



(34,6 mg, 0,170 mmol), Xant Phos (9,83 mg, 0,017 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (15,6 mg, 0,017 mmol) y Cs_2CO_3 (166 mg, 0,510 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 4 h. La TLC (PE/EA=1: 1) mostró que el material inicial se consumió y se observó una nueva mancha. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua 50 ml, se extrajo con EA (50 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (columna de 15 g) usando 0–50 % EtOAc/hexano obteniéndose isopropilcarbamato de (1s,3s)-3-(1-(tert-butil)-5-((1,1-dioxido-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclobutilo (78,0 mg, 0,170 mmol, 100 %) en forma de sólido blanco. LCMS: 462 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[00665] Paso B: Isopropilcarbamato de (1s,3s)-3-(3-((1,1-dioxido-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclobutilo Una solución de isopropilcarbamato de (1s,3s)-3-(1-(tert-butil)-5-((1,1-dioxido-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)ciclobutilo (60,0 mg, 0,130 mmol) en ácido fórmico (3 ml) y H_2O (0,1 ml) se agitó a 100 °C durante la noche. La LCMS y la TLC mostraron que el material de partida se consumió por completo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, acetonitrilo al 0~70 % en H_2O) obteniéndose el compuesto del título isopropilcarbamato de (1s,3s)-3-(3-((1,1-dioxido-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)ciclobutilo (5 mg, 0,012 mmol, 9 %) en forma de sólido blanco. LCMS: 406 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 12,27 (brs, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,28 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,12-6,92 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,87-4,74 (m, 1H), 3,69 – 3,57 (m, 3H), 3,28 – 3,22 (m, 2H), 3,15 – 2,98 (m, 1H), 2,67 (brs, 2H), 2,15-2,03 (m, 2H), 1,04 (d, $J=6,4$ Hz, 6H).

Ejemplo 71: Síntesis de (ciclopropilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶-tieno[3,2-c]piridin-4-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo



[00666] **Paso A: ({5-[(1S,3R)-3-[(ciclopropilamino)carbonil]oxi}ciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)metanoato de bencilo** A una solución de ({5-[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)metanoato de bencilo (550 mg, 1,54 mmol) en THF (5 ml) se agregó 2-metilpropan-2-olato de potasio (260 mg, 2,31 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min, se agregó isocianatociclopropano (192 mg, 2,31 mmol). La siguiente mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La TLC (PE/EA=1: 1) mostró que el material inicial se consumió y se observó una nueva mancha. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EA (50 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 15 g) mediante el uso de 0–50 % de EtOAc/hexano obteniéndose ({5-[(1S,3R)-3-[(ciclopropilamino)carbonil]oxi}ciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)metanoato de bencilo (500 mg, 1,14 mmol, 74 %) en forma de aceite amarillo. LCMS: 441 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 9,07 (s, 1H), 7,45-7,30 (m, 5H), 7,21 (s, 1H), 5,93 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,99 (s, 1H), 3,01-2,91 (m, 1H), 2,57 – 2,47 (m, 2H), 2,48 – 2,30 (m, 2H), 1,97 – 1,53 (m, 6H), 1,47 (s, 10H), 0,96 – 0,86 (m, 1H), 0,72 – 0,61 (m, 1H), 0,59 – 0,48 (m, 2H), 0,40 – 0,31 (m, 2H).

[00667] **Paso B: (ciclopropilamino)metanoato de (1R,3S)-3-[5-amino-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il]ciclopentilo** A una solución de ({5-[(1S,3R)-3-[(ciclopropilamino)carbonil]oxi}ciclopentil]-2-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}amino)metanoato de bencilo (240 mg, 0,545 mmol) en THF (1,5 ml) y EA (1,5 ml) se agregó Pd/C (58,0 mg, 0,545 mmol) en globo de H₂. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La LCMS mostró que se consumió el material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de agua, se extrajo con EA (50 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró obteniéndose (ciclopropilamino)metanoato de (1R,3S)-3-[5-amino-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il]ciclopentilo (150 mg, 0,490 mmol, 89,8 %) en forma de aceite amarillo. LCMS: 307 [M+H]⁺

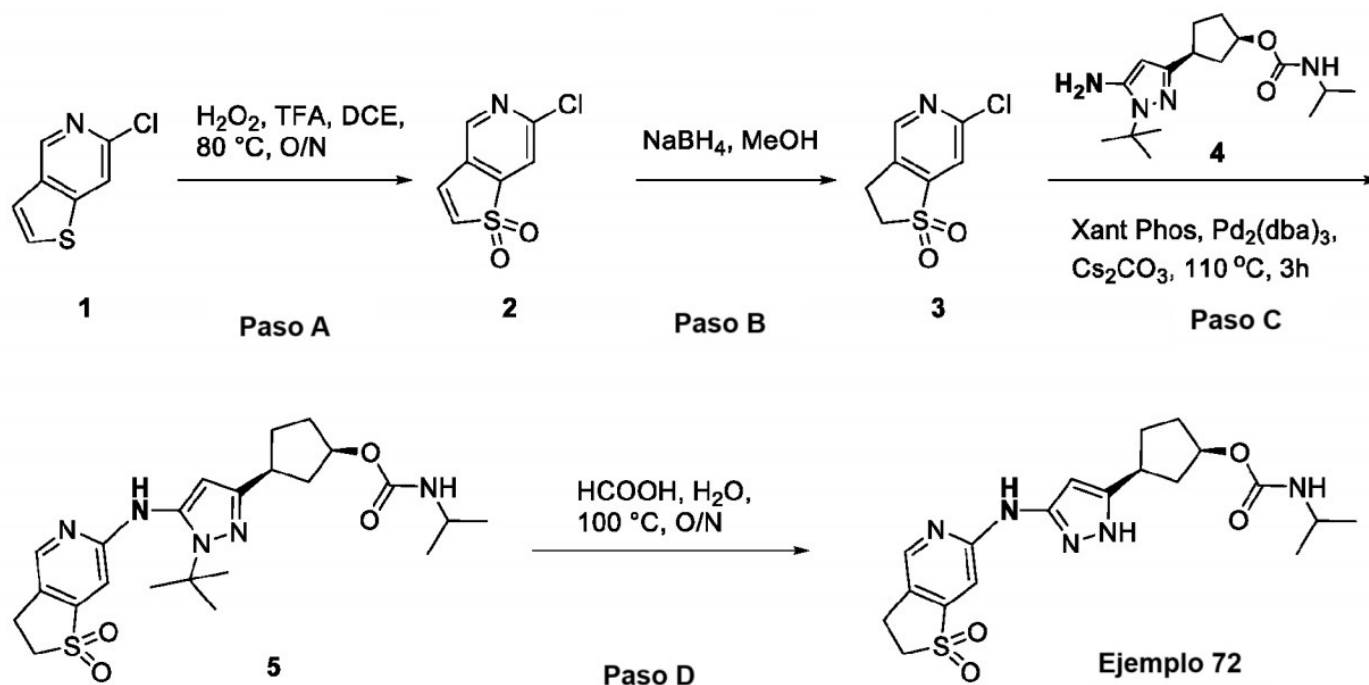
[00668] **Paso C: (ciclopropilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ⁶-tieno[3,2-c]piridin-4-il)amino]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclopentilo** A una solución de (ciclopropilamino)metanoato de (1R,3S)-3-[5-amino-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il]ciclopentilo (113 mg, 0,368 mmol) en dioxano (3 ml) se agregó 4-cloro-2,3-dihidro-1λ⁶-tieno[3,2-c]piridina-1,1-diona (50 mg, 0,246 mmol), paladio(0) tris(1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona) (20,0 mg, 0,025 mmol), XantPhos (15,0 mg, 0,025 mmol) y Cs₂CO₃ (240 mg, 0,737 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C en N₂ durante 3 h. La TLC (PE/EA=1:1) mostró que el material inicial se consumió y se observó una nueva mancha. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con 50 ml de agua y se extrajo con EA (50 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (columna de 15 g)

usando 0–100 % EtOAc/hexano obteniéndose (ciclopropilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 -tieno[3,2-c]piridin-4-il)amino]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclopentilo (60,0 mg, 0,127 mmol) en forma de sólido blanco. LCMS: 474 [M+H]⁺

[00669] **Paso D: (ciclopropilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-**

1 λ^6 -tieno[3,2-c]piridin-4-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo Una solución de (ciclopropilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 -tieno[3,2-c]piridin-4-il)amino]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclopentilo (50,0 mg, 0,106 mmol) en ácido fórmico (3 ml) y H₂O (0,1 ml) se agitó a 100 °C durante 3 h. La LCMS y la TLC mostraron que el material de partida se consumió por completo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, acetonitrilo al 0~70 % en H₂O) obteniéndose el compuesto del título (ciclopropilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 -tieno[3,2-c]piridin-4-il)amino]-2H-pirazol-3-il}ciclopentilo (10,1 mg, 0,024 mmol, 22,91 %) en forma de sólido blanco. LCMS: 418 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12,31 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,26 (d, J= 5,2 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,00 (d, J= 5,2 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,02 (s, 1H), 3,63 (t, J= 6,8 Hz, 2H), 3,27 – 3,23 (m, 2H), 3,07 (brs, 1H), 2,47 – 2,42 (m, 1H), 2,07-2,01 (m, 1H), 1,97-1,89 (m, 1H), 1,81-1,62 (m, 3H), 0,59-0,50 (m, 2H), 0,37 (d, J= 2,4 Hz, 2H).

Ejemplo 72: Síntesis de (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 -tieno[3,2-c]piridin-6-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo



[00670] **Paso A: 6-cloro-1 λ^6 -tieno[3,2-c]piridina-1,1-diona** A una solución de 6-clorotieno[3,2-c]piridina (2 g, 11,8 mmol) y TFA (2 ml) en DCE (150 ml) se agregó H₂O₂ (2 ml, 19,6 mmol, 30 % en

H₂O) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción enfriada se vertió en agua con hielo, se inactivó con NaS₂O₃, se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluido con acetato de etilo en éter de petróleo (gradiente: 0~30 %) obteniéndose 6-cloro-1λ6-tieno[3,2-c]piridina-1,1-diona (100 mg, 0,5 mmol, 4 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: m/z 202 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,75 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,88-7,81 (m, 1H), 7,68-7,60 (m, 1H).

[00671] **Paso B: 6-cloro-2,3-dihidro-1λ6-tieno[3,2-c]piridina-1,1-diona** A una solución de 6-cloro-1λ6-tieno[3,2-c]piridina-1,1-diona (100 mg, 0,5 mmol) en MeOH (3 ml) y THF (3 ml) se agregó NaBH₄ (38 mg, 1,0 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se inactivó con agua con hielo, se extrajo con EA. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluido con acetato de etilo en éter de petróleo (gradiente: 0~40 %) obteniéndose 6-cloro-2,3-dihidro-1λ6-tieno[3,2-c]piridina-1,1-diona (90 mg, 0,44 mmol, 89 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: m/z 204 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,72 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 3,73 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,40 (t, J = 6,8 Hz, 2H).

[00672] **Paso C: (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ6-tieno[3,2-c]piridin-6-il)amino]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclopentilo** A una solución de 6-cloro-2,3-dihidro-1λ6-tieno[3,2-c]piridina-1,1-diona (50 mg, 0,25 mmol), Cs₂CO₃ (160 mg, 0,5 mmol), xantphos (14 mg, 0,025 mmol) y (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-[5-amino-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il]ciclopentilo (68 mg, 0,22 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se agregó Pd₂dba₃ (22 mg, 0,025 mmol). La reacción se agitó a 100 °C en atmósfera de N₂ durante 3 h. La TLC y la LCMS indicaron que la reacción se terminó. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EA y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluido con acetato de etilo en éter de petróleo (gradiente: 0~70 %) obteniéndose (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ6-tieno[3,2-c]piridin-6-il)amino]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclopentilo (80 mg, 0,17 mmol, 68 %) en forma de sólido amarillo. LCMS: m/z 476 [M+H]⁺.

[00673] **Paso D: (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ6-tieno[3,2-c]piridin-6-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo** Una solución de (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ6-tieno[3,2-c]piridin-6-il)amino]-1-(2-metilprop-2-il)pirazol-3-il}ciclopentilo (80 mg, 0,17 mmol) en HCOOH (4 ml) y H₂O (0,4 ml) se agitó a 100 °C durante 18 h. La TLC y la LCMS indicaron que la reacción se terminó. La mezcla de

reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa obteniéndose el producto deseado (prop-2-ilamino)metanoato de (1R,3S)-3-{5-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1λ6-tieno[3,2-c]piridin-6-il)amino]-1H-pirazol-3-il}ciclopentilo (45 mg, 0,11 mmol, 64 %) LCMS m/z: 420 [M + H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 9,80 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,95 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,03 – 4,98 (m, 1H), 3,67 – 3,50 (m, 3H), 3,26 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,14 – 3,00 (m, 1H), 2,49 – 2,42 (m, 1H), 2,11 – 1,99 (m, 1H), 1,97 – 1,85 (m, 1H), 1,78-1,56 (m, 3H), 1,03 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Estudios Biológicos

10 Ensayos de calibración de cinasas *in vitro*: CDK2/CycA2, CDK2/CycE1, CDK1/CyclinB y GSK3β

[00674] Tampón de cinasa 1 × (HEPES 50 mM pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, DTT 2 mM y Brij-35 al 0,01 %) Los compuestos de prueba se prepararon como solución madre de 10 mM en DMSO al 100 %. Luego, la solución madre se diluyó en serie 3 veces en DMSO al 100 % a 10 concentraciones. Se transfirieron 200 nl de cada solución de compuesto diluido a una placa de 384 pocillos por duplicado. A cada pocillo se le agregaron 10 µl de solución enzimática que contenía CDK2/CycA2, CDK2/CycE1, CDK1/cyclinB, o GSK3β (concentraciones finales 10 nM, 3 nM, 1 nM, 1 nM respectivamente) en tampón de cinasa 1 × y la mezcla se incubó a temperatura ambiente durante 10 min. Para iniciar cada reacción, se agregaron a cada pocillo 10 µl de solución de péptido que contenía péptido marcado con FAM con una concentración final de 3000 nM (FAM-P18 (5-FAM-QSPKKG-CONH₂) para las proteínas CDK2/CycA2, CDK2/CycE1, CDK1/cyclinB, FAM-P15 (5-FAM-KRREILSRPPpSYR-COOH) para la proteína GSK3β) y ATP (concentraciones finales de 30 µM, 77 µM o 20 µM, respectivamente) en tampón de cinasa 1 ×. Todas las reacciones se incubaron a 28 °C durante 30 minutos y luego se finalizaron con la adición de 30 µl de tampón de detención (HEPES 100 mM, pH 7,5, EDTA 50 mM, 0,2 % de reactivo de recubrimiento n.º 3 y 0,015 % Brij-35). Luego, todas las muestras se sometieron a análisis mediante el uso del lector Caliper EZ para leer los valores de conversión. Luego se calcularon los valores de CI50 trazando curvas de respuesta a la dosis y luego mediante el uso de la aplicación XLfit en el software Excel.

30 **Tabla 7. Datos bioquímicos (calibrador)**

Número de ejemplo	Ensayo de actividad de CDK1 cyclinB: CI50 (nM)	Ensayo de actividad de CDK2 cyclinA2: CI50 CI50 (nM)	Ensayo de actividad CDK2 cyclinE1: CI50 (nM)	Ensayo de actividad de GSK3β: CI50 (nM)
-------------------	--	--	--	---

1	B	A	A	B
2	A	A	A	C
3	A	A	A	C

Ensayos TR-FRET de cinasas *in vitro*: CDK2/CycA2, CDK2/CycE1, CDK1/cyclinB y GSK3 β

[00675] Los compuestos de prueba se prepararon como solución madre de 10 mM en DMSO al 100 %. Luego, la solución madre se diluyó en serie tres veces en DMSO al 100 % a 10 concentraciones. Se transfirieron 200 nl de cada solución de compuesto diluido a una placa de 384 pocillos por duplicado. A cada pocillo, 5 ul de solución de mezcla de enzima y ATP que contiene enzima CDK2/CycA2, CDK2/CycE1, CDK1/cyclinB, o GSK3 β (concentraciones finales 3 nM, 0,6 nM, 0,3 nM, 0,6 nM, respectivamente) y ATP (concentraciones finales 27 μ M, 82 μ M, 56 μ M, 7,6 μ M, respectivamente) en el tampón de ensayo (HEPES 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, DTT 1mM, BSA al 0,01 %, Tritón X-100 al 0,01 %). Para el control negativo, se agregaron 5 ul de tampón de ensayo. La placa se incubó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Posteriormente se agregaron 5 ul de solución de péptido que contenía péptido ULight-4E-BP1 (concentraciones finales 50 nM) en el tampón de ensayo en cada pocillo para iniciar la reacción. Luego de una incubación a temperatura ambiente durante 1 hora, se agregaron 10 ul de anticuerpo Eu-anti-fosfo-4E BP1 2 nM para su detección. Después de una hora de incubación a temperatura ambiente, todas las muestras se sometieron a lectura de la señal TR-FRET en Envision con excitación a 340 nm y fluorescencia de emisión a 615 nm y 665 nm. Luego se calcularon los valores de CI50 trazando curvas de respuesta a la dosis y luego mediante el uso de la aplicación XLfit en el software Excel.

Tabla 8. Datos bioquímicos (TR-FRET)

Número de ejemplo	Ensayo de actividad de CDK1 cyclinB: CI50 (nM)	Ensayo de actividad de CDK2 cyclinA2: CI50 (nM)	Ensayo de actividad CDK2 cyclinE1: CI50 (nM)	Ensayo de actividad de GSK3β: CI50 (nM)
4	B	A	A	B
5	D	A	A	C
6	B	A	A	B

7	B	A	A	D
8	C	A	A	C
9	B	A	A	B
10	A	A	A	B
11	A	A	A	D
12	A	A	A	B
13	B	A	A	B
14	B	A	A	D
15	B	A	A	B
16	B	A	A	C
17	A	A	A	B
18	C	A	A	B
19	B	A	A	B
20	C	A	A	D
21	B	A	A	B
22	A	A	A	C
23	B	A	A	B
24	D	C	B	D
25	B	A	A	B

26	B	A	A	B
27	B	A	A	D
28	A	A	A	B
29	B	A	A	B
30	B	A	A	D
31	B	A	A	B
32	B	A	A	C
33	A	A	A	D
34	B	A	A	C
35	D	D	D	D
36	B	A	A	B
37	B	A	A	D
38	A	A	A	D
39	B	A	A	B
40	B	A	A	D
41	B	A	A	C
42	B	A	A	C
43	D	B	B	D
44	D	B	B	D

45	A	A	A	D
46	B	A	A	B
47	B	A	A	D
48	D	B	B	D
49	B	A	A	D
50	B	A	A	B
51	B	C	B	D
52	D	B	A	D
53	C	A	A	D
54	D	A	A	D
55	B	A	A	B
56	B	A	A	B
57	B	A	A	B
58	B	A	A	C
59	B	A	A	C
60	B	A	A	D
61	A	A	A	C
62	B	A	A	D
63	B	A	A	D

64	B	A	A	B
65	B	A	A	B
66	A	A	A	B
67	B	A	A	D
68	A	A	A	B
69	B	A	A	D
70	A	A	A	A
71	B	A	A	B
72	A	A	A	D

Proliferación celular

[00676] Las líneas de células cancerosas, a saber, OVCAR3, TOV21G, se sembraron en placas de cultivo celular de 96 pocillos a una densidad de 2500, 1000 o 3000 células/pocillo, respectivamente, y se cultivaron durante la noche. Las células se trataron con compuestos de prueba con una dosis triple durante 7 días a una concentración final máxima de DMSO de 0,01 %. Se empleó el ensayo de proliferación celular CyQUANT®, un método basado en fluorescencia de alta sensibilidad para cuantificar células y evaluar la proliferación celular y la citotoxicidad, siguiendo el procedimiento del fabricante (ThermoFisher, catálogo n.º C35012). Las placas se escanearon con un instrumento láser Acumen Cellistra de TTP LabTech a Ex/Em 480/520 nm. El % de inhibición se calcula en función de los pocillos de control de DMSO en la misma placa (es decir, los pocillos de DMSO tienen un crecimiento del 100 % y una inhibición del crecimiento del 0 %).

Tabla 9. Datos de proliferación celular

Número de ejemplo	Ensayo de antiproliferación: CI50 (nM) [Línea celular: OVCAR3]	Ensayo de antiproliferación: CI50 (nM) [Línea celular: TOV21G]
-------------------	--	--

1	CC	CC
2	AA	CC
3	AA	CC
4	BB	CC
5	CC	CC
6	AA	CC
7	AA	CC
8	CC	CC
9	AA	CC
10	AA	CC
11	AA	CC
12	AA	CC
15	AA	CC
16	AA	CC
17	AA	AA
19	AA	AA
21	BB	CC
22	AA	AA
23	AA	CC

25	AA	CC
26	AA	CC
27	CC	CC
28	AA	AA
29	BB	CC
30	BB	CC
31	AA	AA
32	AA	CC
33	AA	AA
34	BB	CC
36	AA	AA
37	CC	CC
38	AA	CC
40	AA	CC
41	AA	AA
42	AA	AA
45	CC	CC
46	AA	BB
47	AA	AA

49	AA	BB
50	AA	AA
55	AA	CC
56	AA	CC
57	AA	BB
58	AA	CC
59	AA	BB
60	AA	CC
61	AA	AA
62	AA	CC
63	AA	CC
64	AA	CC
65	AA	BB
66	AA	CC
67	AA	CC
68	AA	AA
69	BB	CC
70	AA	AA

[00677] En la **tabla 7** y la **tabla 8**, un compuesto descrito en la presente memoria puede tener una CI50 de CDK1 cyclinB, CDK2 cyclinA2, CDK2 cyclinE1 o GSK3 β . «A» hace referencia a una CI50

menor de 50 nM; «B» hace referencia a una CI50 de 50 nM a 0,5 μ M; «C» hace referencia a una CI50 de 0,5 μ M a 1 μ M; y «D» hace referencia a una CI50 mayor que 1 μ M. En la **tabla 9**, se probó un compuesto de ensayo antiproliferación en las líneas celulares OVCAR3 y TOV21G. «AA» hace referencia a una CI50 menor o igual a 0,5 μ M; «BB» hace referencia a una CI50 de 0,5 μ M a 1 μ M, y «CC» hace referencia a una CI50 mayor o igual a 1 μ M.

[00678] Aunque la presente invención se ha descrito en detalle con modalidades preferidas, aquellos con conocimientos ordinarios en la materia deben entender que las modificaciones, variaciones y reemplazos equivalentes realizados a la presente invención dentro del alcance de la presente invención pertenecen a la protección de la presente invención.

[00679] La descripción del solicitante se describe en la presente memoria en modalidades preferidas con referencia a las figuras, en las que números iguales representan elementos iguales o similares. La referencia a lo largo de esta especificación a «una modalidad» o lenguaje similar significa que una característica, estructura o característica particular descrita en relación con la modalidad está incluida en al menos una modalidad de la presente invención. Por lo tanto, la aparición de la frase «en una modalidad» y lenguaje similar a lo largo de esta especificación pueden, pero no necesariamente, referirse todas a la misma modalidad.

[00680] Los rasgos, estructuras o características descritas en la descripción del solicitante pueden combinarse de cualquier manera adecuada en una o más modalidades. Además, se establecen diversos detalles específicos obteniéndose una comprensión global de las modalidades descritas en la presente. Un experto en la técnica pertinente reconocerá, sin embargo, que la composición y/o el método del solicitante pueden practicarse sin uno o más de los detalles específicos, o con otros métodos, componentes, materiales, etc. En otros casos, estructuras, materiales u operaciones bien conocidos no se muestran ni se describen en detalle para evitar oscurecer aspectos de la descripción.

[00681] A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente una persona con conocimientos ordinarios en la materia. Aunque también se pueden utilizar en la práctica o en la prueba de la presente descripción métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente memoria, a continuación se describen los métodos y materiales preferidos. Los métodos en la presente memoria descritos pueden llevarse a cabo en cualquier orden que sea lógicamente posible, además de un orden particular descrito.

Incorporación a modo de referencia

[00682] En esta descripción se han realizado referencias y citas a otros documentos, como

patentes, solicitudes de patentes, publicaciones de patentes, revistas, libros, artículos y contenidos web. Todos estos documentos se incorporan a la presente memoria a modo de referencia en su totalidad para todos los fines. Cualquier material, o parte de este, que se dice que está incorporado a modo de referencia en la presente memoria, pero que entra en conflicto con las definiciones, declaraciones u otro material de descripción existentes explícitamente establecidos en la presente memoria, solo se incorpora en la medida en que no surja ningún conflicto entre ese material incorporado y el material de descripción actual. En caso de conflicto, el conflicto se resolverá a favor de la presente descripción como descripción preferida.

10 **Equivalentes**

[00683] Los ejemplos representativos pretenden ayudar a ilustrar la invención y no pretenden, ni deben interpretarse como, limitantes del alcance de la invención. De hecho, varias modificaciones de la invención y muchas otras modalidades de esta, además de las que se muestran y describen en la presente memoria, serán evidentes para los expertos en la materia a partir del contenido completo de la presente memoria, incluidos los ejemplos y las referencias a la bibliografía científica y de patentes incluidas en la presente memoria. Los ejemplos contienen información adicional importante, ejemplificación y orientación que pueden adaptarse a la práctica de esta invención en sus diversas modalidades y equivalentes de esta.