

COMPUESTOS INHIBIDORES DE LA TELOMERASA

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense núm. 63/444,467, presentada el 9 de febrero de 2023, cuya descripción se incorpora a la presente mediante referencia.

INTRODUCCIÓN

[0002] La telomerasa es una ribonucleoproteína conocida por añadir secuencias repetidas de telómeros al extremo 3' de los telómeros de los cromosomas. Una de las funciones de los telómeros es proteger los extremos del ADN cromosómico de la degradación por diversos procesos bioquímicos. Se ha observado que la telomerasa está normalmente ausente o presente en bajas concentraciones en las células somáticas normales. En cambio, la telomerasa es más abundante en los gametos, las células madre embrionarias, los espermatozoides masculinos, las células epidérmicas, ciertas células inmunitarias y la mayoría de las células cancerosas. Sin telomerasa, las divisiones celulares repetidas pueden erosionar la longitud de los telómeros hasta alcanzar el límite de Hayflick, en el que las células se vuelven senescentes y se detiene la división celular (Hayflick et al, doi: 10.1016/0014-4827(61)90192-6). Sin embargo, las células cancerosas pueden dividirse y reproducirse repetidamente porque su uso de la telomerasa repone continuamente los telómeros perdidos (Hanahan et al, doi:10.1016/j.cell.2011.02.013). Por lo tanto, la telomerasa se ha identificado como un excelente objetivo para los agentes terapéuticos contra el cáncer. Se ha propuesto que la inhibición de la telomerasa puede utilizarse para inhibir el cáncer (Williams, doi:10.1038/nm0113-6).

[0003] Se han clonado y secuenciado genes que codifican los componentes proteicos y ARN de la telomerasa humana. La holoenzima telomerasa está compuesta por el componente proteico de la telomerasa (cuya forma humana se conoce como transcriptasa inversa de la telomerasa humana o hTERT) y el componente ARN (cuya forma humana se conoce como ARN de la telomerasa humana o hTR). Se han dedicado muchos esfuerzos a la búsqueda de inhibidores de la telomerasa. Los inhibidores de la telomerasa identificados hasta la fecha incluyen compuestos de moléculas pequeñas y oligonucleótidos. Dada la estrecha relación entre la telomerasa y los trastornos proliferativos celulares, como el cáncer, lo que se necesita son compuestos útiles para inhibir la telomerasa en células proliferativas y usos de estos para tratar enfermedades proliferativas como el cáncer.

[0004] Las neoplasias malignas hematológicas son formas de cáncer que comienzan en las células del tejido que forma la sangre, como la médula ósea, o en las células del sistema inmunitario. Los ejemplos de neoplasias hematológicas son las leucemias agudas y crónicas, los linfomas, el mieloma múltiple y las neoplasias mieloproliferativas.

[0005] Las neoplasias mieloproliferativas, o MPN, son neoplasias hematológicas que surgen de células progenitoras mieloides hematopoyéticas neoplásicas en la médula ósea, tales como células precursoras de glóbulos rojos, plaquetas y granulocitos. La proliferación de células progenitoras neoplásicas lleva a una sobreproducción de cualquier combinación de glóbulos blancos, glóbulos rojos y/o plaquetas, dependiendo de la enfermedad. Estas células sobreproducidas también pueden ser anormales, lo que lleva a complicaciones clínicas adicionales. Hay varios tipos de trastornos mieloproliferativos crónicos. En el espectro de la enfermedad MPN se incluyen la trombocitemia esencial (ET), la policitemia vera (PV), la leucemia mielógena crónica (CML), la mielofibrosis (MF), la leucemia neutrofílica crónica, la leucemia eosinofílica crónica y la leucemia mielógena aguda (AML).

[0006] Los síndromes mielodisplásicos (MDS) representan un grupo heterogéneo poco frecuente de trastornos clonales hemopoyéticos que se caracterizan por una hemopoyesis ineficaz que da lugar a anemia y otras citopenias y son graves y potencialmente mortales, con un alto riesgo de transformación leucémica. Los síndromes mielodisplásicos (MDS) incluyen enfermedades como anemia refractaria, anemia refractaria con exceso de blastos, citopenia refractaria con displasia multilineal, citopenia refractaria con displasia unilineal y leucemia mielomonocítica crónica (CMML).

COMPENDIO

[0007] Se proporcionan compuestos inhibidores de la telomerasa. Algunos compuestos incluyen un grupo lactona o lactama unido covalentemente a un anillo fenilo, que a su vez está unido a un grupo pirazol. En otros casos, una fracción que contiene sulfonamida está unida covalentemente a un anillo fenilo, que a su vez está unido a un grupo pirazol. En algunas modalidades, el compuesto inhibidor de la telomerasa tiene un grupo vinil sulfonamida unido a una fracción amida y a un grupo aromático. En otros casos, el compuesto inhibidor tiene un núcleo de 1,1-dióxido de isotiazolidina que está unido a un grupo fenilo. Aspectos de la invención también incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos inhibidores de la telomerasa de la invención, así como métodos de tratamiento de enfermedades o afecciones relacionadas con la telomerasa.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

- [0008]** La FIG. 1 muestra datos *in vitro* de compuestos inhibidores de la telomerasa.
- [0009]** La FIG. 2 muestra datos *in vitro* adicionales de otros compuestos inhibidores de la telomerasa.
- [0010]** La FIG. 3 muestra un tercer conjunto de datos *in vitro* para compuestos inhibidores de la telomerasa.
- [0011]** La FIG. 4 muestra un cuarto conjunto de datos *in vitro* para compuestos inhibidores de la telomerasa.
- [0012]** La FIG. 5 muestra un quinto conjunto de datos *in vitro* para compuestos inhibidores de la telomerasa.
- [0013]** La FIG. 6 muestra el plan de imagenología y observación.
- [0014]** La FIG. 7 muestra los efectos de la inhibición de la telomerasa durante tres semanas en la señal de bioluminiscencia (BLI) de ratones portadores de tumores LUC-MOLM13.
- [0015]** La FIG. 8 muestra los efectos de la inhibición de la telomerasa durante tres semanas sobre la señal de bioluminiscencia (BLI) del grupo general.
- [0016]** La FIG. 9 muestra los efectos de la inhibición de la telomerasa durante tres semanas sobre la señal de bioluminiscencia (BLI) del grupo de dosis oral 5 (Compuesto 3).
- [0017]** La FIG. 10 muestra los efectos de la inhibición de la telomerasa durante tres semanas sobre la señal de bioluminiscencia (BLI) del Grupo 6 (Compuesto 2).
- [0018]** La FIG. 11A muestra el efecto de los inhibidores de la telomerasa administrados sobre la señal de bioluminiscencia de los ratones portadores del tumores LUC-MOLM13 en el día 0 (a) BLI medio en todos los grupos.
- [0019]** La FIG. 11B muestra el efecto de los inhibidores de la telomerasa administrados sobre la señal de bioluminiscencia de los ratones portadores del tumores LUC-MOLM13 en el Día 0 (b) Distribución de los tumores LUC-MOLM13 de crecimiento ortotópico entre los grupos. En la FIG. 11B, se aprecia fluorescencia en la zona superior del tórax.
- [0020]** La FIG. 12A muestra el efecto de los inhibidores de la telomerasa administrados sobre la señal de bioluminiscencia de los ratones portadores del tumores LUC-MOLM13 en el día 5 (a) BLI medio en todos los grupos.
- [0021]** La FIG. 12B muestra el efecto de los inhibidores de la telomerasa administrados sobre la señal de bioluminiscencia de los ratones portadores del tumores LUC-MOLM13 en

el Día 5 (b) Distribución de los tumores LUC-MOLM13 de crecimiento ortotópico entre los grupos. En la FIG. 12B, se muestra poca o nula fluorescencia.

[0022] La FIG. 13A muestra el efecto de los inhibidores de la telomerasa administrados sobre la señal de bioluminiscencia de los ratones portadores del tumores LUC-MOLM13 en el día 10 (a) BLI medio en todos los grupos.

[0023] La FIG. 13B muestra el efecto de los inhibidores de la telomerasa administrados sobre la señal de bioluminiscencia de los ratones portadores del tumores LUC-MOLM13 en el Día 10 (b) Distribución de los tumores LUC-MOLM13 de crecimiento ortotópico entre los grupos.

[0024] La FIG. 14A muestra el efecto de los inhibidores de la telomerasa administrados sobre la señal de bioluminiscencia de los ratones portadores del tumores LUC-MOLM13 en el día 15 (a) BLI medio en todos los grupos.

[0025] La FIG. 14B muestra el efecto de los inhibidores de la telomerasa administrados sobre la señal de bioluminiscencia de los ratones portadores del tumores LUC-MOLM13 en el Día 15 (b) Distribución de los tumores LUC-MOLM13 de crecimiento ortotópico entre los grupos.

[0026] Las FIG. 15A muestra el efecto de los inhibidores de la telomerasa administrados sobre la señal de bioluminiscencia de los ratones portadores del tumores LUC-MOLM13 en el día 18 (a) BLI medio en todos los grupos.

[0027] La FIG. 15B muestra el efecto de los inhibidores de la telomerasa administrados sobre la señal de bioluminiscencia de los ratones portadores del tumores LUC-MOLM13 en el Día 18 (b) Distribución de los tumores LUC-MOLM13 de crecimiento ortotópico entre los grupos.

[0028] La FIG. 16A muestra el efecto de los inhibidores de la telomerasa administrados sobre la señal de bioluminiscencia de los ratones portadores del tumores LUC-MOLM13 en el día 21 (a) BLI medio en todos los grupos.

[0029] La FIG. 16B muestra el efecto de los inhibidores de la telomerasa administrados sobre la señal de bioluminiscencia de los ratones portadores del tumores LUC-MOLM13 en el Día 21 (b) Distribución de los tumores LUC-MOLM13 de crecimiento ortotópico entre los grupos.

[0030] La FIG. 17A muestra el efecto de los inhibidores de la telomerasa administrados sobre la señal de bioluminiscencia de los ratones portadores del tumores LUC-MOLM13 en

el día 28 (a) BLI medio en todos los grupos.

[0031] La FIG. 17B muestra el efecto de los inhibidores de la telomerasa administrados sobre la señal de bioluminiscencia de los ratones portadores del tumores LUC-MOLM13 en el Día 28 (b) Distribución de los tumores LUC-MOLM13 de crecimiento ortotópico entre los grupos.

[0032] La FIG. 18 muestra el efecto de los inhibidores de la telomerasa administrados sobre la duración de la vida de los ratones portadores de tumores LUC-MOLM13.

[0033] La FIG. 19 muestra el efecto de los inhibidores de la telomerasa administrados sobre el peso corporal promedio de los ratones portadores de tumores LUC-MOLM13.

[0034] La FIG. 20A muestra la señal bioluminiscente de los tejidos obtenidos por efecto de los inhibidores de la telomerasa en el día 34 de la necropsia: control de grupo.

[0035] La FIG. 20B muestra los datos de bioluminiscencia del Grupo 7 (BIRB-1532)

[0036] La FIG. 20C muestra datos de bioluminiscencia para el Grupo 5 (Compuesto 3).

[0037] La FIG. 20D muestra datos de bioluminiscencia para el Grupo 4 (Compuesto 1).

[0038] La FIG. 20E muestra datos de bioluminiscencia para el Grupo 6 (Compuesto 2).

[0039] La FIG. 20F muestra una muestra con etiquetado de tejidos: 1. Cerebro 2. Ganglio linfático axilar 3. Ojos 4. Ganglio linfático branquial 5. Pulmón 6. Corazón 7. Estómago 8. Hígado 9. Riñón 10. Bazo 11. Ganglio linfático cervical 12. Ganglio linfático mesentérico 13. Ganglio linfático inguinal 14. Tracto GI 15. Órgano reproductor masculino.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0040] Se proporcionan compuestos inhibidores de la telomerasa. Algunos compuestos incluyen un grupo lactona o lactama unido covalentemente a un anillo fenilo, que a su vez está unido a un grupo pirazol. En otros casos, una fracción que contiene sulfonamida está unida covalentemente a un anillo fenilo, que a su vez está unido a un grupo pirazol. En algunas modalidades, el compuesto inhibidor de la telomerasa tiene un grupo vinil sulfonamida unido a una fracción amida y a un grupo aromático. En otros casos, el compuesto inhibidor tiene un núcleo de 1,1-dióxido de isotiazolidina que está unido a un grupo fenilo. Aspectos de la invención también incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos inhibidores de la telomerasa de la invención, así como métodos de tratamiento de enfermedades o afecciones relacionadas con la telomerasa.

[0041] Antes de describir la presente invención en más detalle, se deberá entender que esta invención no está limitada a las modalidades particulares descritas, ya que estas

pueden variar. También debe entenderse que la terminología utilizada en la presente tiene el propósito de describir modalidades particulares solamente, y no se pretende que sea taxativa, ya que el alcance de la presente invención estará limitado únicamente por las reivindicaciones adjuntas.

[0042] Al proporcionar un intervalo de valores, se deberá entender que cada valor involucrado, hasta un décimo de la unidad del límite inferior, salvo que el contexto claramente establezca lo contrario, y entre el límite superior e inferior de tal intervalo también se describe específicamente. Cada intervalo menor entre cualquier valor establecido o valor intermedio en un intervalo establecido y cualquier otro valor establecido o intermedio en ese intervalo establecido está abarcado dentro de la invención. El límite superior e inferior de estos intervalos menores puede incluirse o excluirse independientemente en el intervalo y cada intervalo donde cualquiera, ninguno o ambos límites se incluyen en los intervalos menores también está abarcado dentro de la invención, sujeto a cualquier límite específicamente excluido en el intervalo establecido. Cuando el intervalo establecido incluye uno o ambos límites, los intervalos que excluyan cualquiera o ambos límites incluidos también se incluyen en la invención.

[0043] A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece la presente invención. Si bien es posible emplear cualquier método y material similar o equivalente a aquellos descritos en la presente en la práctica o la evaluación de la presente invención, a continuación se pueden describir ahora ejemplos de métodos y materiales. Cualquiera y todas las publicaciones mencionadas en la presente se incorporan en la presente por referencia para divulgar y describir los métodos y/o materiales en relación con los cuales se citan las publicaciones. Se entenderá que la presente descripción sustituye cualquier descripción de una publicación incorporada en la medida en que haya alguna contradicción.

[0044] Cabe destacar que, tal como se utilizan en la presente y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares «un», «uno» y «el» incluyen los referentes en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a «una gota» incluye una pluralidad de tales gotas y la referencia a «la entidad discreta» incluye la referencia a una o más entidades discretas, y así sucesivamente. Se observa además que las reivindicaciones se pueden redactar para que excluyan cualquier elemento,

por ejemplo, cualquier elemento opcional. De esta forma, se pretende que dicha declaración constituya un antecedente para el uso de terminología excluyente como «meramente», «únicamente» y similares en relación con la mención de elementos de las reivindicaciones o el uso de una limitación «negativa».

[0045] Las publicaciones analizadas en la presente se proporcionan únicamente para su divulgación antes de la fecha de presentación de la presente solicitud. Además, las fechas de publicación proporcionadas pueden no coincidir con las fechas de publicación reales, las que puede ser necesario confirmar independientemente. En la medida en que la definición o el uso de cualquier término de la presente entre en conflicto con la definición o el uso de un término en una solicitud o referencia incorporada mediante referencia a la presente, prevalecerá la presente solicitud.

[0046] Como será evidente para los expertos en la técnica al leer esta descripción, cada una de las modalidades individuales descritas e ilustradas en la presente descripción tiene componentes y modalidades discretas que pueden separarse o combinarse fácilmente con las características de cualquiera de las otras modalidades sin apartarse del alcance o el espíritu de la presente invención. Cualquier método enumerados se llevará a cabo en el orden de eventos enumerados o en cualquier otro orden que sea posible lógicamente.

DEFINICIONES

[0047] “Alquilo” se refiere a un grupo hidrocarburo saturado monorradical, ramificado o lineal, no cíclico. Los grupos alquilo ilustrativos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, octilo, decilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En algunos casos, el grupo alquilo tiene de 1 a 24 átomos de carbono, por ejemplo, de 1 a 12, de 1 a 6 o de 1 a 3.

[0048] “Alquenilo” se refiere a un grupo hidrocarbonilo monorradical, ramificado o lineal, no cíclico, que comprende un enlace doble carbono-carbono. Los grupos alquenilo ilustrativos incluyen etenilo, n-propenilo, isopropenilo, n-butenilo, isobutenilo, octenilo, decenilo, tetradecenilo, hexadecenilo, eicosenilo y tetracosenilo.

[0049] “Alquinilo” se refiere a un grupo hidrocarbonilo monorradical, ramificado o lineal, no cíclico, que comprende un enlace triple carbono-carbono. Los grupos alquinilo ilustrativos incluyen el etileno y el n-propinilo.

[0050] “Cicloalquilo” se refiere a un grupo hidrocarburo monorradical, cíclico y saturado. Del mismo modo, “cicloalquenilo” se refiere a un grupo monorradical y cíclico con enlace doble carbono-carbono, mientras que “cicloalquinilo” se refiere a un grupo monorradical y

cíclico con enlace triple carbono-carbono.

[0051] “Heterociclilo” se refiere a un grupo cíclico monorradical que contiene un heteroátomo (por ejemplo, O, S, N) como átomo de anillo y que no es aromático (es decir, lo que distingue a los grupos heterociclilo de los grupos heteroarilo). Los grupos heterociclilo ilustrativos incluyen piperidinilo, tetrahidrofuranoilo, dihidrofuranoilo y tiocanilo.

[0052] “Ariilo” se refiere a un grupo aromático que contiene al menos un anillo aromático, donde cada uno de los átomos del anillo son átomos de carbono, es decir, ninguno de los átomos del anillo son heteroátomos (por ejemplo, O, S, N). En algunos casos, el grupo ariilo tiene un segundo anillo aromático, por ejemplo, que está fusionado al primer anillo aromático. Los grupos ariilo ilustrativos son fenilo, naftilo, bifenilo, difeniléter, difenilamina y benzofenona.

[0053] “Heteroarilo” se refiere a un grupo aromático que contiene al menos un anillo aromático, donde al menos uno de los átomos del anillo aromático es un heteroátomo (por ejemplo, O, S, N). Los grupos heteroarilo ilustrativos incluyen los que se obtienen al eliminar un átomo de hidrógeno de piridina, pirimidina, furano, tiofeno o benzotiofeno.

[0054] El término “sustituido” se refiere a la eliminación de uno o más hidrógenos de un átomo (por ejemplo, de un átomo de C o N) y su sustitución por un grupo diferente. Por ejemplo, un átomo de hidrógeno de un grupo fenilo ($-\text{C}_6\text{H}_5$) puede sustituirse por un grupo metilo para formar un grupo $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$. Por lo tanto, el grupo $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ puede considerarse un grupo ariilo sustituido. A modo de otro ejemplo, dos átomos de hidrógeno del segundo carbono de un grupo propilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) pueden sustituirse por un átomo de oxígeno para formar un grupo $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, que puede considerarse un grupo alquilo sustituido. Sin embargo, la sustitución de un átomo de hidrógeno en un grupo propilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) por un grupo metilo (por ejemplo, dando $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$) no se considera una “sustitución” tal como se utiliza en la presente, ya que tanto el grupo inicial como el final son grupos alquilo. Sin embargo, si el grupo propilo se sustituye con un grupo metoxi, dando lugar a un grupo $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_3$, el grupo total ya no puede considerarse alquilo, y por tanto es un alquilo sustituido. Por tanto, para que se considere un sustituyente, el grupo de sustitución debe ser de un tipo diferente al del grupo original. Además, se presume que los grupos no están sustituidos a menos que se describan como sustituidos. Por ejemplo, los términos “alquilo” y “alquilo no sustituido” se utilizan indistintamente en la presente.

[0055] La expresión “versiones sustituidas de estos” se refiere tanto a las categorías

sustituidas como a las no sustituidas que se nombran. Por ejemplo, la mención de "alquilo, arilo, heteroarilo, halo, nitro y versiones sustituidas de estos" se refiere a los grupos alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, halo y nitro.

[0056] Los sustituyentes ilustrativos incluyen deuterio (D), alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxi, amino, azido, carbonilo, carboxi, ciano, éter, halo, hidroxilo, nitro, tiol, tioéter y versiones sustituidas de estos.

[0057] En algunos casos, las sustituciones pueden ser a su vez sustituidas por uno o más grupos. Por ejemplo, el grupo $-C_6H_4CH_2CH_3$ puede considerarse como arilo sustituido, es decir, un grupo arilo sustituido con el etilo, que es un grupo alquilo. Además, el grupo etilo puede sustituirse a su vez con un grupo piridilo para formar $-C_6H_4CH_2CH_2C_5H_5N$, donde $-C_6H_4CH_2CH_2C_5H_5N$ también puede considerarse un grupo arilo sustituido tal como se utiliza este término en la presente. En algunos casos, los sustituyentes no están sustituidos por ningún otro grupo.

[0058] También se describen en la presente grupos dirádicos, es decir, en contraste con los grupos monorrádicales como alquilo y arilo descritos anteriormente. El término "alquilenilo" se refiere a la versión dirradical de un grupo alquilo, es decir, un grupo alquilenilo es un grupo hidrocarburo saturado dirradical, ramificado o lineal, cíclico o no cíclico. Los grupos alquilenilo ilustrativos incluyen el diilmetano ($-CH_2-$, que también se conoce como grupo metileno), el 1,2-diletano ($-CH_2CH_2-$) y el 1,1-diletano (es decir, un fragmento $CHCH_3$ donde el primer átomo tiene dos enlaces simples con otros dos grupos diferentes). El término "arilenilo" se refiere a la versión dirradical de un grupo arilo, por ejemplo, el 1,4-diilbenceno se refiere a un fragmento C_6H_4 donde dos hidrógenos que están situados en posición para con respecto al otro se eliminan y se sustituyen por enlaces simples en otros grupos. Los términos "alquilenilo", "alquilenilo", "heteroarilenilo" y "heterociclenilo" también se utilizan en la presente.

[0059] "Acilo" se refiere a un grupo con la fórmula $-C(O)R$ donde R es alquilo, alqueno, alquino o versiones sustituidas de estos. Por ejemplo, el grupo acetilo tiene la fórmula $-C(O)CH_3$. "Carbonilo" se refiere a un grupo dirradical con la fórmula $-C(O)-$.

[0060] "Alcoxi" se refiere a un grupo con la fórmula $-O(\text{alquilo})$. Pueden derivarse grupos similares de alqueno, alquino, arilo, heteroarilo y otros grupos.

[0061] "Amino" se refiere al grupo $-NR^X R^Y$ donde cada uno de R^X y R^Y es independientemente H o un sustituyente no hidrógeno. Los sustituyentes no hidrógeno

ilustrativos incluyen grupos alquilo (por ejemplo, metilo, etilo e isopropilo).

[0062] “Carbonilo” se refiere a un grupo dirradical con la fórmula $-C(O)-$.

[0063] “Carboxi” se utiliza indistintamente con carboxilo y carboxilato para referirse al grupo $-CO_2H$ y sales de este.

[0064] “Éter” se refiere a un grupo dirradical con la fórmula $-O-$. Por ejemplo, si el grupo éter está conectado a un grupo alquilo, entonces el grupo general es un grupo alcoxi (por ejemplo, $-OCH_3$ o metoxi). Si el éter está conectado a un grupo carbonilo, entonces el grupo general es un grupo éster con la fórmula $-OC(O)-$.

[0065] “Halo” y “halógeno” se refieren a los grupos cloro, bromo, fluoro y yodo.

[0066] “Nitro” se refiere al grupo con la fórmula $-NO_2$.

[0067] A menos que se especifique lo contrario, la referencia a un átomo incluirá todos los isotipos de ese átomo. Por ejemplo, la referencia a H incluye ^1H , ^2H (es decir, D o deuterio) y ^3H (es decir, tritio), y la referencia a C incluye tanto ^{12}C como todos los demás isótopos del carbono (por ejemplo, ^{13}C). A menos que se especifique lo contrario, los grupos incluyen todos los estereoisómeros posibles.

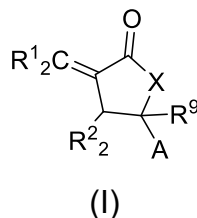
[0068] Los términos “sujeto” y “paciente” se utilizan indistintamente en la presente.

[0069] “Imetelstat” es un compuesto cuyo número de Chemical Abstract Services (CAS) es 868169-64-6.

[0070] “Imetelstat sódico” es la sal sódica del imetelstat.

COMPUESTOS CON LA FÓRMULA (I)

[0071] Se proporcionan compuestos con la fórmula (I):



donde:

X es O o NR^X ;

R^X se selecciona del grupo que consiste en H, D, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, carbonilo, carboxilo y versiones sustituidas de estos; cada R^1 y R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, D, alquilo,

alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxi, amino, azido, carbonilo, carboxi, ciano, éter, halo, hidroxilo, nitro, tiol, tioéter y versiones sustituidas de estos;

R^9 es H, D o alquilo; y

A es un anillo aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido.

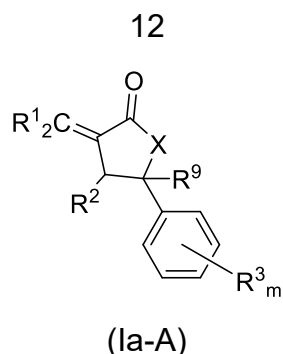
[0072] En algunos casos, A es un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunos casos, A es un anillo heterocíclico, por ejemplo, de 5 o 6 miembros. En algunos casos, A es un anillo aromático que está además sustituido en dos puntos adyacentes, por ejemplo, formando opcionalmente un segundo anillo fusionado al primero. Por ejemplo, A puede ser un anillo de indol, es decir, un anillo de benceno fusionado a un anillo de pirrol de 5 miembros. En este ejemplo, A puede considerarse un anillo de fenilo que se sustituye en dos puntos adyacentes con un grupo $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}-$, mediante lo cual se forma un anillo de pirrol que se fusiona con el anillo de benceno original.

[0073] Como se describió anteriormente, cada R^1 y R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, D, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxi, amino, azido, carbonilo, carboxi, ciano, éter, halo, hidroxilo, nitro, tiol, tioéter y versiones sustituidas de estos. Por ejemplo, R^1 puede ser alquilo, tal como un alquilo C_{1-6} , tal como metilo, etilo, n-propilo e i-propilo. En algunos casos, R^1 es metilo. En algunos casos, R^2 es H, D, alquilo o alquilo sustituido. Tal como se discutió anteriormente, R^3 es H, D o alquilo. Por ejemplo, R^3 puede ser H. En algunos casos, R^3 es metilo.

[0074] Tal como se discutió anteriormente, X es O o NR^X . En algunas modalidades, X es O, y en tales casos puede decirse que los compuestos inhibidores tienen un grupo lactona. En otros casos, X es NR^6 , por lo que puede decirse que el compuesto tiene un grupo lactama. Tal como se describió anteriormente, R^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, D, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, carbonilo, carboxilo y versiones sustituidas de estos. En algunas modalidades, R^6 es H, alquilo o alquilo sustituido, tal como un alquilo C_{1-6} , tal como metilo.

[0075] Tal como se estableció anteriormente, R^9 es H, D o alquilo. En algunos casos, R^9 es H, D o metilo.

[0076] En algunos casos, el compuesto tiene la fórmula (Ia-A):

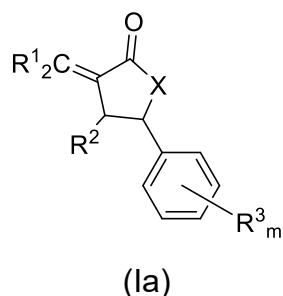


donde:

m es 0 o un número entero de 1 a 5; y

cada R^3 es independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxi, amino, azido, carbonilo, carboxi, ciano, éter, halo, hidroxilo, nitro, y versiones sustituidas de estos, siempre que dos grupos R^3 adyacentes junto con los átomos a los que están unidos puedan formar un anillo cíclico.

[0077] En algunos casos, el compuesto tiene la fórmula (Ia):



donde:

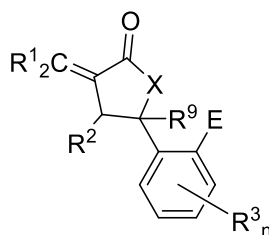
m es 0 o un número entero de 1 a 5; y

cada R^3 es independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxi, amino, azido, carbonilo, carboxi, ciano, éter, halo, hidroxilo, nitro, y versiones sustituidas de estos, siempre que dos grupos R^3 adyacentes junto con los átomos a los que están unidos puedan formar un anillo cíclico.

[0078] En las fórmulas (Ia-A) y (Ia), la variable m es 0 o un número entero de 1 a 5, por ejemplo, m es 0 o m es 1. Cada R^3 es independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxi, amino, azido, carbonilo, carboxi, ciano, éter, halo, hidroxilo, nitro, y versiones sustituidas de estos, siempre que dos grupos R^3 adyacentes junto con los átomos a los que están unidos puedan formar un anillo cíclico.

[0079] Además, en algunos casos el compuesto tiene al menos un grupo R^3 situado en posición orto, por ejemplo, como se muestra en la fórmula (Ib-A):

13



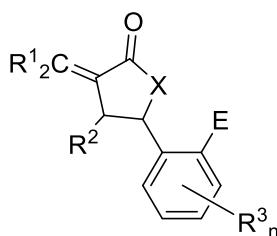
(Ib-A)

donde:

n es 0 o un número entero de 1 a 4; y

E se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxi, amino, azido, carbonilo, carboxi, ciano, éter, halo, hidroxilo, nitro y versiones sustituidas de estos.

[0080] En algunos casos, el compuesto tiene la fórmula (Ib):



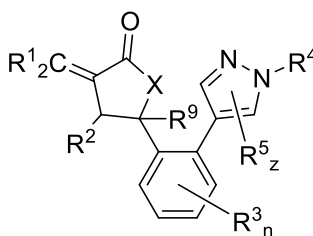
(Ib)

donde:

n es 0 o un número entero de 1 a 4; y

E se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxi, amino, azido, carbonilo, carboxi, ciano, éter, halo, hidroxilo, nitro y versiones sustituidas de estos.

[0081] En algunas modalidades, E se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo, alquilo, arilo, heteroarilo, alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo y versiones sustituidas de estos. Por ejemplo, E puede ser un grupo heteroarilo sustituido o heteroarilo de 5 miembros, por ejemplo, E puede ser pirazol o pirazol sustituido. Por ejemplo, el compuesto puede tener la fórmula (Ib-1-A):



(Ib-1-A)

donde:

R^4 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, carbonilo, carboxilo y versiones sustituidas de estos;
 z es 0, 1 o 2; y

cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxi, amino, azido, carbonilo, carboxi, ciano, éter, halo, hidroxilo, nitro y versiones sustituidas de estos.

[0082] En algunas modalidades de la fórmula (Ib-1-A):

cada R^1 es H;

R^2 es H o OH;

n es 1 o 2;

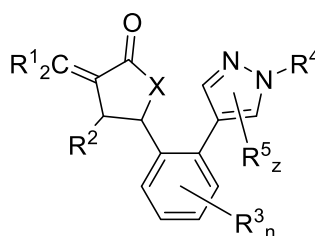
cada R^3 está situado en la posición para o meta con respecto al anillo que contiene X;

cada R^3 se selecciona de independientemente de F, Cl y COOH;

R^4 es H, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, o un grupo alquilo sustituido con 2 o 3 átomos de carbono;

z es 0.

[0083] En algunos casos, el compuesto puede tener la fórmula (Ib-1):



(Ib-1)

donde:

R^4 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, carbonilo, carboxilo y versiones sustituidas de estos;
 z es 0, 1 o 2; y

cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxi, amino, azido, carbonilo, carboxi, ciano, éter, halo, hidroxilo, nitro y versiones sustituidas de estos.

[0084] En algunas modalidades de la fórmula (Ib-1-A) o (Ib-1), el grupo E se selecciona

O=C1C(R1)C(R2)C(c2ccccc2R3)C1X

(Ic-A)

G se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxi, amino, azido, carbonilo, carboxi, ciano, éter, halo, hidroxilo, nitro y versiones sustituidas de estos.

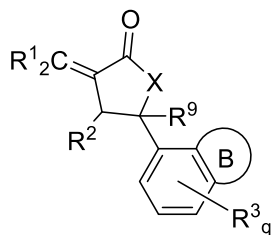
R1C(=O)C(R2)C(c1ccc(G)cc1)X

(Ic)

G se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxi, amino, azido, carbonilo, carboxi, ciano, éter, halo, hidroxilo, nitro y versiones sustituidas de estos.

[0088] En algunos casos, el compuesto tiene la fórmula (Id-A):

16



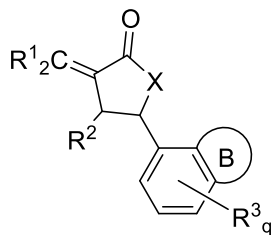
(Id-A)

donde:

q es 0 o un número entero de 1 a 3; y

el anillo B es un anillo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros.

[0089] En algunos casos, el compuesto tiene la fórmula (Id):



(Id)

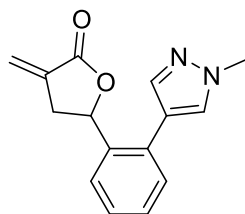
donde:

q es 0 o un número entero de 1 a 3; y

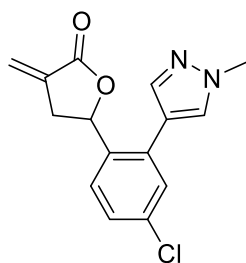
el anillo B es un anillo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros.

[0090] Como se describió anteriormente, B es un anillo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros. Por ejemplo, en algunos casos el anillo B es heteroarilo, por ejemplo, piridina, pirrol, imidazol o pirrolidina.

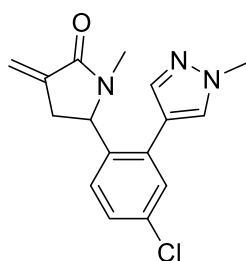
[0091] En algunas modalidades, el compuesto inhibidor de la telomerasa con la fórmula (I) tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en:



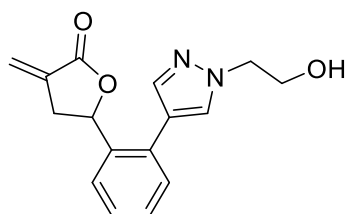
5-(2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-3-metilenodihidrofuran-2(3*H*)-ona



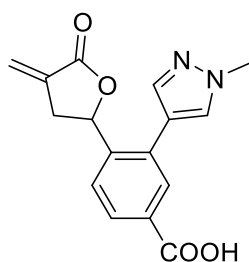
5-(4-cloro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-3-metilendihidrofuran-2(3*H*)-ona



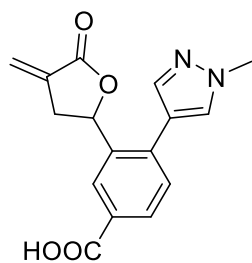
5-(4-cloro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-1-metil-3-metilenopirrolidin-2-ona



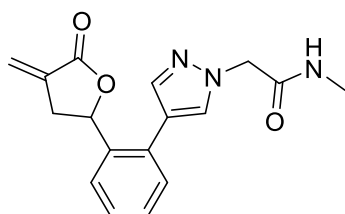
5-(2-(1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-3-metilenedihidrofuran-2(3*H*)-ona



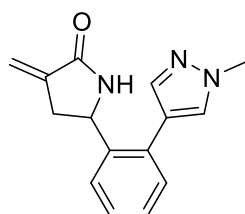
Ácido 3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(4-metilen-5-oxotetrahidrofuran-2-il)benzoico



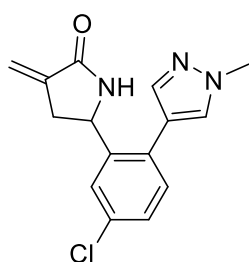
Ácido 4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-(4-metilen-5-oxotetrahidrofuran-2-il)benzoico



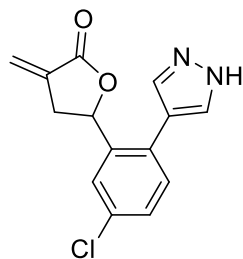
N-metil-2-(4-(2-(4-metilen-5-oxotetrahidrofuran-2-il)fenil)-1*H*-pirazol-1-il)acetamida



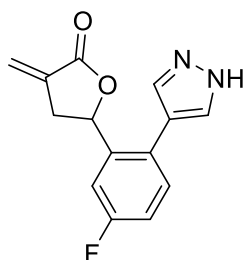
5-(2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-3-metilenpirrolidin-2-ona



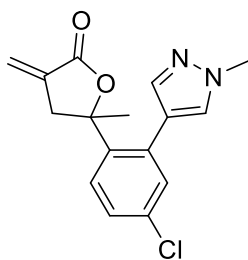
5-(5-cloro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-3-metilenpirrolidin-2-ona



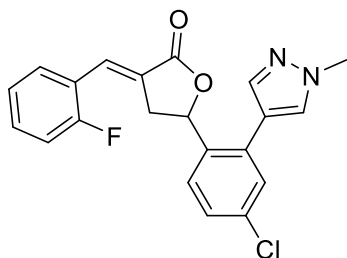
5-(5-cloro-2-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-3-metilendihidrofuran-2(3*H*)-ona



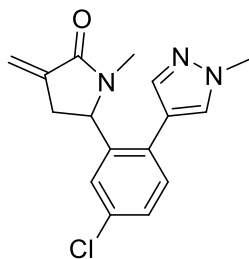
5-(5-fluoro-2-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-3-metilendihidrofuran-2(3*H*)-ona



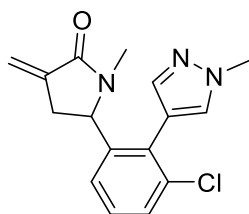
5-(4-cloro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-5-metil-3-metilendihidrofuran-2(3*H*)-ona



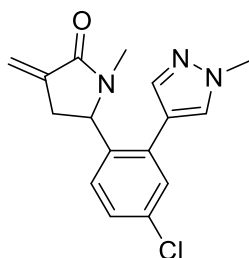
(*E*)-5-(4-cloro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-3-(2-fluorobenciliden)dihidrofuran-2(3*H*)-ona



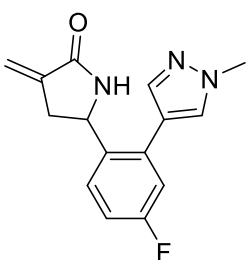
5-(5-cloro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-1-metil-3-metilenopirrolidin-2-ona



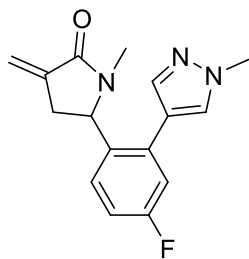
5-(3-cloro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-1-metil-3-metilenopirrolidin-2-ona



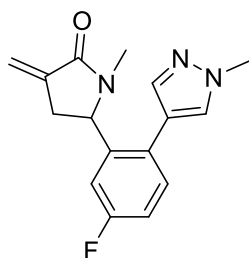
5-(4-cloro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-1-metil-3-metilenopirrolidin-2-ona



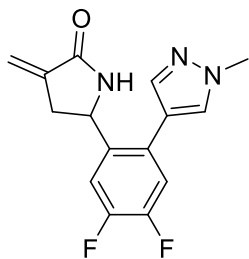
5-(4-fluoro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-3-metilenopirrolidin-2-ona



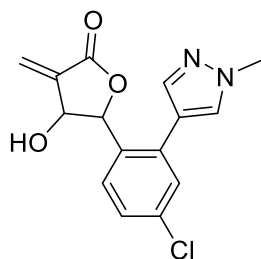
5-(4-fluoro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-1-metil-3-metilenopirrolidin-2-ona



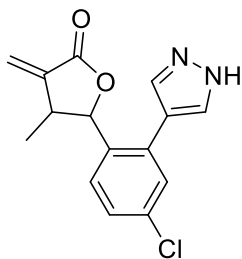
5-(5-fluoro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-1-metil-3-metilenopirrolidin-2-ona



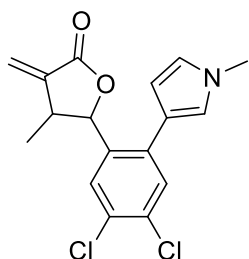
5-(4,5-difluoro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-3-metilenopirrolidin-2-ona



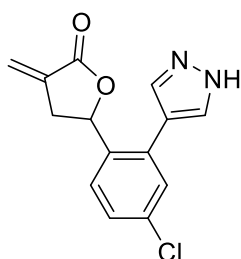
5-(4-cloro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-hidroxi-3-metilendihidrofuran-2(3*H*)-ona



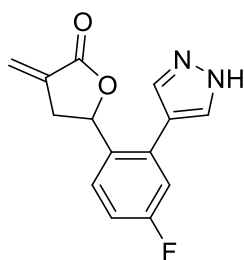
5-(4-cloro-2-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-metil-3-metilendihidrofuran-2(3*H*)-ona



5-(4,5-dicloro-2-(1-metil-1*H*-pirrol-3-il)fenil)-4-metil-3-metilendihidrofuran-2(3*H*)-ona



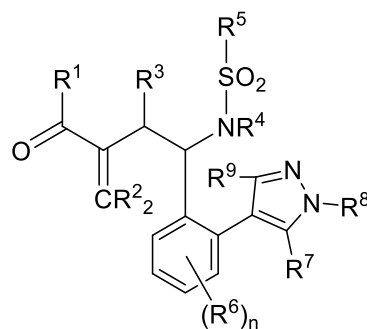
5-(4-cloro-2-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-3-metilendihidrofuran-2(3*H*)-ona y



5-(4-fluoro-2-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-3-metilendihidrofuran-2(3*H*)-ona.

COMPUESTOS CON LA FÓRMULA (II)

[0092] En algunas modalidades, el compuesto tiene la fórmula (II):



(II)

donde:

n es 0, 1, 2 o 3;

cada R^1 , R^2 , R^6 , R^7 y R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxi, amino, azido, carbonilo, carboxi, ciano, éter, halo, hidroxí, nitro y versiones sustituidas de estos; y cada R^3 , R^4 , R^5 y R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo y versiones sustituidas de estos.

[0093] R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxi, amino, azido, carbonilo, carboxi, ciano, éter, halo, hidroxí, nitro y versiones sustituidas de estos. Por ejemplo, en algunos casos R^1 es H, alquilo o alquilo sustituido. En algunos casos, R^1 es alquilo, tal como metilo o etilo. En algunos casos, R^1 es H.

[0094] Cada R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxi, amino, azido, carbonilo, carboxi, ciano, éter, halo, hidroxí, nitro y versiones sustituidas de estos. En algunas modalidades, cada R^2 es H o alquilo, por ejemplo, donde cada R^2 es H.

[0095] R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxi, amino, azido, carbonilo, carboxi, ciano, éter, halo, hidroxí, nitro y versiones sustituidas de estos. En algunos casos, R^3 es H.

[0096] R^4 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo y versiones sustituidas de estos. En algunas modalidades, R^4 es H o alquilo (por ejemplo, metilo, etilo). En algunos casos, R^4 es H o metilo.

[0097] R^5 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo y versiones sustituidas de estos. En algunos casos, R^5 es H o alquilo (por ejemplo, metilo, etilo). En algunas modalidades, R^5 es H o metilo.

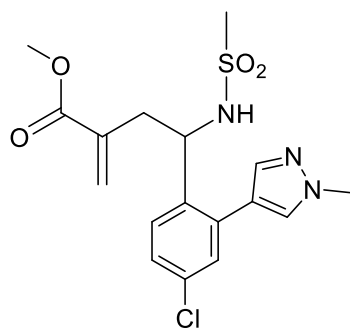
[0098] n es 0, 1, 2 o 3 y cada R^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxi, amino, azido, carbonilo, carboxi, ciano, éter, halo, hidroxilo, nitro y versiones sustituidas de estos. En algunos casos, n oscila de 1 a 3, por ejemplo, y al menos un R^6 es halo. Por ejemplo, en algunos casos n es 2 y cada R^6 es independientemente halo, tal como un R^6 es Cl y un R^6 es F.

[0099] R^7 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxi, amino, azido, carbonilo, carboxi, ciano, éter, halo, hidroxilo, nitro y versiones sustituidas de estos. En algunas modalidades, R^7 es H.

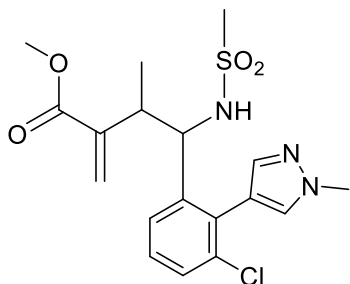
[0100] R^8 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo y versiones sustituidas de estos. En algunos casos, R^8 es H o alquilo (por ejemplo, metilo, etilo).

[0101] R^9 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxi, amino, azido, carbonilo, carboxi, ciano, éter, halo, hidroxilo, nitro y versiones sustituidas de estos. En algunos casos, R^9 es H o alquilo (por ejemplo, metilo, etilo).

[0102] En algunas modalidades, el compuesto inhibidor de la telomerasa con la fórmula (II) tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en:



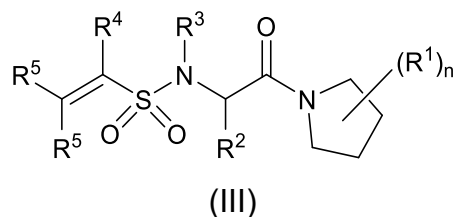
4-(4-cloro-2-(1-meil-1*H*-pirazol-4-il)fenil-2-metilen-4-(metilfulfonilamido)butanoato de metilo
y



4-(3-cloro-2-(1-meil-1*H*-pirazol-4-il)fenil-3-metil-2-metilen-4-(metilfulfonilamido)butanoato de metilo.

COMPUESTOS CON LA FÓRMULA (III)

[0103] Se proporcionan también compuestos con la fórmula (III):



donde:

n es 0 o un entero que oscila de 1 a 4;

cada R¹, R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxi, amino, azido, carbonilo, carboxi, ciano, éter, halo, hidroxí, nitro y versiones sustituidas de estos;

R² se selecciona del grupo que consiste en arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido; y

R³ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo y versiones sustituidas de estos.

[0104] En algunas modalidades, n es 0 o un número entero que oscila de 1 a 4. En algunos casos, n es 0. En algunos casos, n es 1 o 2.

[0105] Cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxi, amino, azido, carbonilo, carboxi, ciano, éter, halo, hidroxí, nitro y versiones sustituidas de estos.

[0106] R² se selecciona del grupo que consiste en arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. En algunos casos, R² es un grupo arilo o un grupo arilo sustituido.

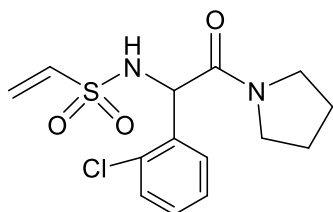
[0107] R³ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo y versiones sustituidas de estos. En algunas

modalidades, R^3 es H.

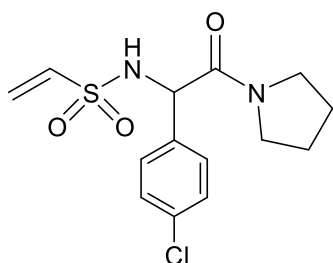
[0108] R^4 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxi, amino, azido, carbonilo, carboxi, ciano, éter, halo, hidroxilo, nitro y versiones sustituidas de estos. En algunas modalidades, R^4 es H.

[0109] Cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxi, amino, azido, carbonilo, carboxi, ciano, éter, halo, hidroxilo, nitro y versiones sustituidas de estos. En algunos casos, R^5 es H.

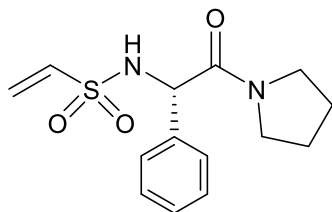
[0110] En algunas modalidades, el compuesto inhibidor de la telomerasa con la fórmula (III) tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en:



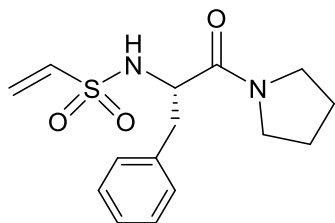
N-(1-(2-clorofenil)-2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)etenosulfonamida



N-(1-(4-clorofenil)-2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)etenosulfonamida

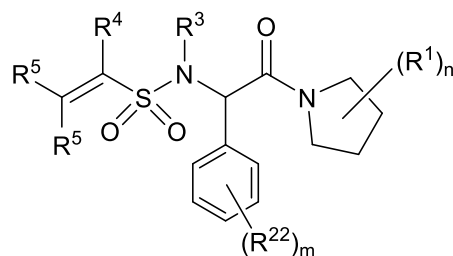


(*S*)-*N*-(2-oxo-1-fenil-2-(pirrolidin-1-il)etil)etenosulfonamida y



(S)-N-(1-oxo-3-fenil-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)etenosulfonamida.

[0111] En algunos casos, el compuesto tiene una estructura de la fórmula (III) y R^2 es un grupo arilo o un grupo arilo sustituido. En algunos casos, el compuesto tiene la fórmula (IIIa):



(IIIa)

donde:

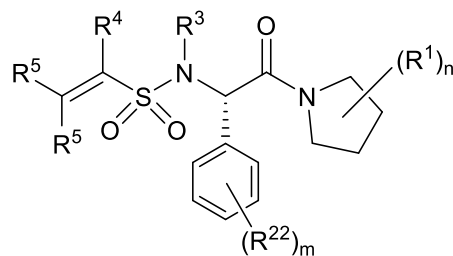
m es 0 un número entero que oscila de 1 a 5; y

cada R^{22} se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxi, amino, azido, carbonilo, carboxi, ciano, éter, halo, hidroxilo, nitro y versiones sustituidas de estos.

[0112] m es 0 un número entero que oscila de 1 a 5. En algunos casos, m es 0. En algunos casos, m es 1 o 2.

[0113] Cada R^{22} se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxi, amino, azido, carbonilo, carboxi, ciano, éter, halo, hidroxilo, nitro y versiones sustituidas de estos. En algunas modalidades, cada R^{22} es

[0114] En algunos casos, el compuesto tiene la fórmula (IIIb):



(IIIb)

donde:

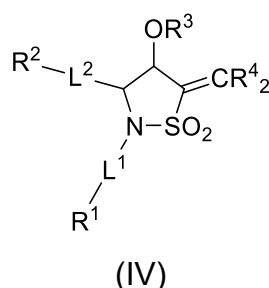
m es 0 un número entero que oscila de 1 a 5; y

cada R^{22} se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxi, amino, azido, carbonilo, carboxi, ciano, éter, halo, hidroxilo, nitro y versiones sustituidas de estos.

[0115] m es 0 o un número entero que oscila de 1 a 5 y cada R^{22} se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxi, amino, azido, carbonilo, carboxi, ciano, éter, halo, hidroxilo, nitro y versiones sustituidas de estos. En algunas modalidades, m oscila de 1 a 5, por ejemplo, y al menos un R^{22} es halo. Por ejemplo, en algunos casos m es 2 y un R^{22} es Cl y un R^{22} es F.

COMPUESTOS CON LA FÓRMULA (IV)

[0116] Se proporcionan también compuestos con la fórmula (IV):



donde:

Cada uno de R^1 y R^2 se selecciona independientemente de H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo y versiones sustituidas de estos, siempre que al menos uno de R^1 y R^2 sea arilo, heteroarilo o una versión sustituida de estos;

Cada uno de L^1 y L^2 independientemente está ausente, es un grupo alquilenilo, o un grupo alquilenilo sustituido;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo y versiones sustituidas de estos; y

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxi, amino, azido, carbonilo, carboxi, ciano, éter, halo, hidroxilo, nitro y versiones sustituidas de estos.

[0117] R^1 se selecciona de H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo y versiones sustituidas de estos. En algunos casos, R^1 es arilo, arilo

sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido. En algunos casos, R^1 es H.

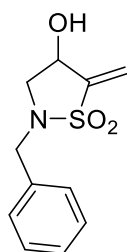
[0118] R^2 se selecciona de H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo y versiones sustituidas de estos. En algunos casos, R^2 es arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido. En algunos casos, R^2 es H.

[0119] Cada uno de L^1 y L^2 independientemente está ausente, es un grupo alquileo, o un grupo alquileo sustituido. Los grupos L^1 y L^2 también pueden denominarse grupos «enlazadores» o «de enlace». Si el grupo L está ausente, el grupo R correspondiente está unido covalentemente de forma directa al anillo de 5 miembros. Los grupos L pueden ser un grupo alquileo, que puede denominarse versión dirradical de un grupo alquilo (monorradical). Los grupos alquileo ilustrativos que pueden utilizarse como grupos L en la presente incluyen $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2-$ y $-CH_2CH_2CH_2-$.

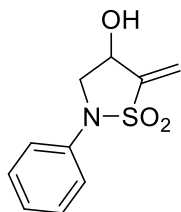
[0120] R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo y versiones sustituidas de estos. En algunos casos, R^3 es H. En algunas modalidades, R^3 es alquilo, por ejemplo, metilo.

[0121] Cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxi, amino, azido, carbonilo, carboxi, ciano, éter, halo, hidroxilo, nitro y versiones sustituidas de estos. En algunos casos, cada R^4 es H.

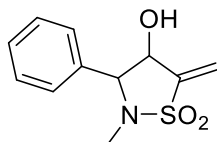
[0122] En algunas modalidades, el compuesto inhibidor de la telomerasa con la fórmula (IV) tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en:



1,1-dióxido 2-bencil-4-hidroxi-5-metilenisotiazolidina

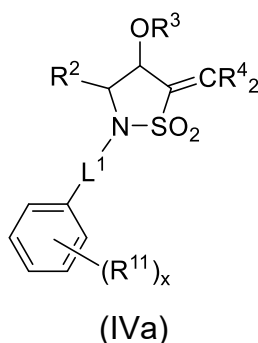


1,1-dióxido 4-hidroxi-5-metilen-2-fenilisotiazolidina y



1,1-dióxido 4-hidroxi-2-metil-5-metilen-3-fenilisotioazolidina.

[0123] Tal como se describió anteriormente, al menos uno de R^1 y R^2 es arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido. En algunos casos, R^1 es arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido. Por ejemplo, en algunas modalidades el compuesto tiene la fórmula (IVa):



donde:

x es 0 un número entero que oscila de 1 a 5; y

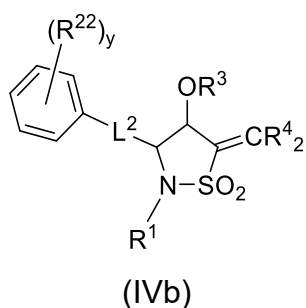
cada R^{11} se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxi, amino, azido, carbonilo, carboxi, ciano, éter, halo, hidroxilo, nitro y versiones sustituidas de estos.

[0124] x es 0 o un número entero que oscila de 1 a 5 y cada R^{11} se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxi, amino, azido, carbonilo, carboxi, ciano, éter, halo, hidroxilo, nitro y versiones sustituidas de estos. En algunos casos, x es 0. En algunas modalidades, x es un número entero que oscila de 1 a 5, por ejemplo, y al menos un R^{11} es halo. Por ejemplo, x puede ser 2 y un R^{11} puede ser F y un R^{11} puede ser Cl. En algunos casos, R^2 es H o alquilo, por ejemplo, metilo.

[0125] L^1 independientemente está ausente, es un grupo alquilo o un grupo alquilo sustituido y cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxi, amino, azido, carbonilo, carboxi, ciano, éter, halo, hidroxilo, nitro y versiones sustituidas de estos. En algunos casos L^1 está ausente. En algunos casos, L^1 tiene la fórmula $-CH_2-$. En algunos

casos, cada R^4 es H.

[0126] R^2 se selecciona de H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo y versiones sustituidas de estos. En algunos casos, R^2 es arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido. Por ejemplo, en algunas modalidades el compuesto tiene la fórmula (IVb):



donde:

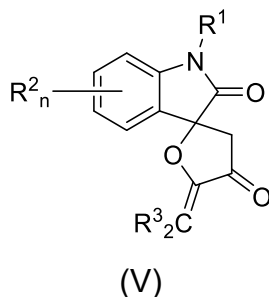
y es 0 un número entero que oscila de 1 a 5; y

cada R^{22} se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxi, amino, azido, carbonilo, carboxi, ciano, éter, halo, hidroxilo, nitro y versiones sustituidas de estos.

[0127] y es 0 o un número entero que oscila de 1 a 5 y cada R^{22} se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxi, amino, azido, carbonilo, carboxi, ciano, éter, halo, hidroxilo, nitro y versiones sustituidas de estos. En algunas modalidades, y es 0. En algunos casos, y es un número entero que oscila de 1 a 5, por ejemplo, y al menos un R^{22} es halo. Por ejemplo, en algunos casos y es 2 y un R^{22} es Cl y un R^{22} es F.

COMPUESTOS CON LA FÓRMULA (V)

[0128] Se proporcionan también compuestos con la fórmula (V):



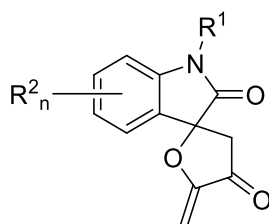
donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo,

heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, carbonilo, carboxilo y versiones sustituidas de estos; cada R^2 y R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxi, amino, azido, carbonilo, carboxi, ciano, éter, halo, hidroxilo, nitro y versiones sustituidas de estos; y

[0129] n es 0 o un entero de 1 a 4.

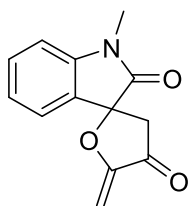
[0130] Por ejemplo, en algunos casos ambos grupos R^3 son H y, por tanto, el compuesto tiene la fórmula (Va):



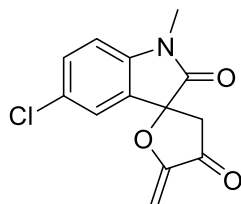
(Va).

[0131] Tal como se describió anteriormente, R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, carbonilo, carboxilo y versiones sustituidas de estos. En algunos casos, R^1 es alquilo, por ejemplo, metilo. En algunas modalidades, n es 0 y, por lo tanto, el compuesto no tiene un grupo R^2 .

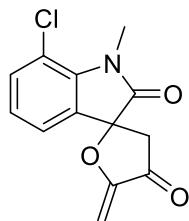
[0132] En algunas modalidades, el compuesto inhibidor de la telomerasa con la fórmula (V) tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en:



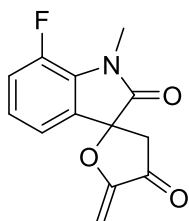
1'-metil-5-metilen-3*H*-espiro[furan-2,3'-indolin]-2',4(5*H*)diona



5'-cloro-1'-metil-5-metilen-3*H*-espiro[furan-2,3'-indolin]-2',4(5*H*)diona



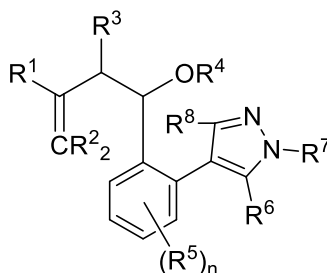
7'-cloro-1'-metil-5-metilen-3*H*-espiro[furan-2,3'-indolin]-2',4(5*H*)diona y



7'-fluoro-1'-metil-5-metilen-3*H*-espiro[furan-2,3'-indolin]-2',4(5*H*)diona.

COMPUESTOS CON LA FÓRMULA (VI)

[0133] Se proporcionan compuestos con la fórmula (VI):



donde:

n es 0, 1, 2 o 3;

cada R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 y R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenoilo, alquiniilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxi, amino, azido, carbonilo, carboxi, ciano, éter, halo, hidroxilo, nitro y versiones sustituidas de estos; y

R^4 y R^7 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenoilo, alquiniilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, carbonilo, carboxilo y versiones sustituidas de estos.

[0134] R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, alquenoilo, alquiniilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxi, amino, azido, carbonilo, carboxi, ciano, éter, halo, hidroxilo, nitro y versiones sustituidas de estos. Por ejemplo, en algunos casos R^1 es H, alquilo o alquilo sustituido. En algunos casos, R^1 es un grupo ácido

carboxílico (es decir, $-\text{COOH}$) o una sal de este. En algunos casos, R^1 es ciano.

[0135] Cada R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxi, amino, azido, carbonilo, carboxi, ciano, éter, halo, hidroxilo, nitro y versiones sustituidas de estos. En algunas modalidades, cada R^2 es H o alquilo, por ejemplo, donde cada R^2 es H.

[0136] R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxi, amino, azido, carbonilo, carboxi, ciano, éter, halo, hidroxilo, nitro y versiones sustituidas de estos. En algunos casos, R^3 es H.

[0137] R^4 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo y versiones sustituidas de estos. En algunas modalidades, R^4 es H o alquilo (por ejemplo, metilo, etilo). En algunos casos, R^4 es H o metilo.

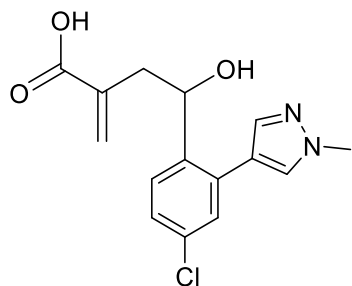
[0138] n es 0, 1, 2 o 3 y cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxi, amino, azido, carbonilo, carboxi, ciano, éter, halo, hidroxilo, nitro y versiones sustituidas de estos. En algunos casos, n oscila de 1 a 3, por ejemplo, y al menos un R^5 es halo. Por ejemplo, en algunos casos n es 2 y cada R^5 es independientemente halo, tal como un R^5 es Cl y un R^5 es F.

[0139] R^6 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxi, amino, azido, carbonilo, carboxi, ciano, éter, halo, hidroxilo, nitro y versiones sustituidas de estos. En algunas modalidades, R^6 es H.

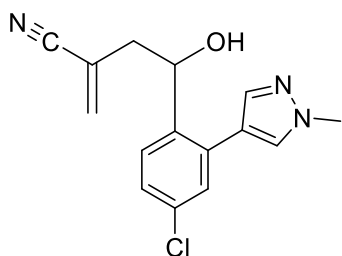
[0140] R^7 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo y versiones sustituidas de estos. En algunos casos, R^7 es H o alquilo (por ejemplo, metilo, etilo).

[0141] R^8 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxi, amino, azido, carbonilo, carboxi, ciano, éter, halo, hidroxilo, nitro y versiones sustituidas de estos. En algunos casos, R^8 es H o alquilo (por ejemplo, metilo, etilo).

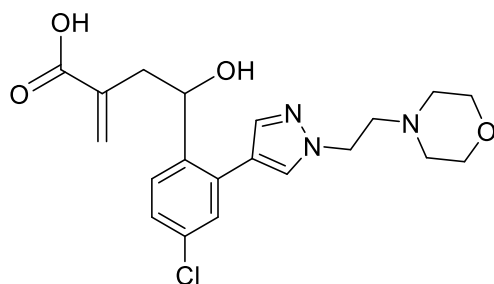
[0142] En algunos casos, el compuesto tiene una estructura seleccionada del grupo que consisten en:



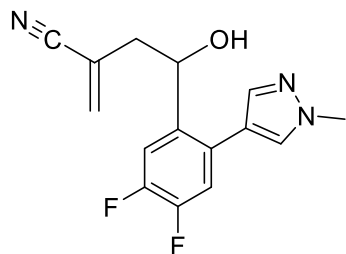
4-(4-cloro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-2-metilen-4-(metilsulfonamido)butanoato de metilo



4-(4-cloro-2-(1-meil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-2-metilen-4-(metilsulfonamido)butanoato de metilo



4-(4-cloro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-2-metilen-4-(metilsulfonamido)butanoato de metilo y



4-(4,5-difluoro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-hidroxi-2-metilenbutanonitrilo.

COMPOSICIONES Y FORMULACIONES

[0143] También se proporcionan composiciones que comprenden un compuesto como se describe en la presente. Por ejemplo, el compuesto puede tener la fórmula (I), fórmula (Ia),

fórmula (Ib), fórmula (Ic), fórmula (Id), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IIIa), fórmula (IIIb), fórmula (IV), fórmula (IVa), fórmula (IVb), fórmula (V), fórmula (Va), o fórmula (VI), como se describió anteriormente. En algunos casos, la composición incluye una mezcla racémica de estereoisómeros. En algunas modalidades, la composición está enriquecida en un estereoisómero particular, por ejemplo, la composición está enriquecida en un primer enantiómero en relación con un segundo enantiómero. El término «exceso enantiomérico» se utiliza en la presente para cuantificar la cantidad relativa del primer enantiómero en comparación con el segundo enantiómero, donde el exceso enantiomérico es la diferencia absoluta entre la fracción molar de cada enantiómero. Por ejemplo, si 70 % de un compuesto es un primer enantiómero y 30 % del compuesto es el segundo enantiómero, entonces el exceso enantiomérico es de 40 % (es decir, 70 % menos 30 %). En algunos casos, la composición tiene un exceso enantiomérico del primer enantiómero de 1 % o más, como 10 % o más, 20 % o más, 30 % o más, o 40 % o más. En algunas modalidades, la composición es una solución acuosa del compuesto.

[0144] En determinadas modalidades, los compuestos descritos son útiles para el tratamiento de una enfermedad o trastorno. En consecuencia, también se describen en la presente composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto descrito. Por ejemplo, la presente descripción proporciona composiciones farmacéuticas que incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente descripción (o una sal o solvato o hidrato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este) y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0145] Una composición farmacéutica que incluye un compuesto de la invención puede administrarse a un paciente sola, o en combinación con otros agentes activos complementarios. Por ejemplo, uno o más compuestos de acuerdo con la presente descripción pueden administrarse a un paciente con o sin agentes activos complementarios. Las composiciones farmacéuticas pueden fabricarse mediante el uso de cualquiera de una variedad de procesos, que incluyen, de modo no taxativo, mezclado convencional, disolución, granulación, formación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulado, compresión, liofilización y similares. La composición farmacéutica puede adoptar diversas formas que incluyen, de modo no taxativo, una solución estéril, una suspensión, una emulsión, una dispersión secada por atomización, un liofilizado, un comprimido, un microcomprimido, una pastilla, un gránulo, una cápsula, un polvo, un jarabe, un elixir o

cualquier otra forma farmacéutica adecuada para su administración.

[0146] Un compuesto o profármaco de la presente descripción puede administrarse a un sujeto mediante el uso de cualquier medio conveniente capaz de producir la reducción deseada de la enfermedad o síntoma. Por lo tanto, un compuesto o profármaco puede incorporarse a una variedad de formulaciones para su administración terapéutica. Más particularmente, un compuesto o profármaco puede formularse en composiciones farmacéuticas mediante la combinación con excipientes, vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables adecuados, y puede formularse en preparaciones en forma sólida, semisólida, líquida o gaseosa, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pomadas, cremas, geles, espumas, soluciones, supositorios, inyecciones, inhalantes, aerosoles y similares.

[0147] Las formulaciones para composiciones farmacéuticas se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, por E. W. Martin, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 19.^a edición, 1995, que describe ejemplos de formulaciones (y componentes de estas) adecuadas para la administración farmacéutica de los compuestos descritos. Las composiciones farmacéuticas que incluyen al menos uno de los compuestos o profármacos pueden formularse para su uso en medicina humana o veterinaria. Las formulaciones particulares de una composición farmacéutica descrita pueden depender, por ejemplo, del modo de administración y/o de la localización del sujeto a tratar. En algunas modalidades, las formulaciones incluyen un excipiente farmacéuticamente aceptable además de al menos un principio activo, tal como un compuesto de la presente descripción. En otras modalidades, otros agentes medicinales o farmacéuticos, por ejemplo, con efectos similares, relacionados o complementarios sobre la enfermedad o afección tratada también pueden incluirse como ingredientes activos en una composición farmacéutica.

[0148] Los portadores farmacéuticamente aceptables útiles para los métodos y composiciones descritos pueden depender del modo particular de administración que se emplee. Además de los excipientes biológicamente neutros, las composiciones farmacéuticas que se van a administrar pueden contener opcionalmente sustancias auxiliares no tóxicas (por ejemplo, excipientes), tales como agentes humectantes o emulsionantes, conservantes y agentes amortiguadores del pH, y similares.

[0149] Las composiciones farmacéuticas descritas pueden formularse como una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto descrito.

[0150] La expresión «forma de dosificación unitaria», tal como se utiliza en la presente, se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y animales, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de un compuesto o profármaco calculada como una cantidad suficiente para producir el efecto deseado en asociación con un diluyente, portador o vehículo farmacéuticamente aceptable. Las especificaciones de un compuesto o profármaco dependen del compuesto o profármaco concreto empleado y del efecto que se quiera conseguir, así como de la farmacodinámica asociada a cada compuesto en el sujeto.

[0151] La forma de dosificación de una composición farmacéutica descrita puede estar determinada por el modo de administración elegido. Por ejemplo, además de los fluidos inyectables, pueden emplearse formas de dosificación tópicas u orales. Los preparados tópicos pueden incluir colirios, pomadas, aerosoles y similares. Las formulaciones orales pueden ser líquidas (por ejemplo, jarabes, soluciones o suspensiones) o sólidas (por ejemplo, polvos, píldoras, comprimidos o cápsulas). Los métodos para preparar dichas formas de dosificación son conocidos por los expertos en la técnica o serán evidentes para ellos.

[0152] Determinadas modalidades de las composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto o profármaco sujeto pueden formularse en forma de dosificación unitaria adecuada para la administración individual de dosis precisas. La cantidad de principio activo administrada puede depender del sujeto tratado, de la gravedad de la afección y de la forma de administración, y es conocida por los expertos en la técnica. En determinados casos, la formulación a administrar contiene una cantidad del compuesto o profármaco descrito en la presente en una cantidad eficaz para lograr el efecto deseado en el sujeto a tratar.

[0153] Cada compuesto terapéutico puede presentarse independientemente en cualquier forma de dosificación, como las descritas en la presente, y también puede administrarse de diversas maneras, como se describe en la presente. Por ejemplo, los compuestos o profármacos pueden formularse juntos, en una sola unidad de dosificación (es decir, combinados en una forma como cápsula, comprimido, polvo o líquido, etc.) como producto de combinación. De manera alternativa, cuando no se formulan juntos en una sola unidad de dosificación, un compuesto individual o profármaco puede administrarse al mismo tiempo que otro compuesto terapéutico o secuencialmente, en cualquier orden.

[0154] Un compuesto descrito puede administrarse solo, como único agente farmacéutico

activo, o en combinación con uno o más compuestos o profármacos adicionales de la presente descripción o junto con otros agentes. Cuando se administran en combinación, los agentes terapéuticos pueden formularse como composiciones separadas que se administran simultáneamente o en momentos diferentes, o los agentes terapéuticos pueden administrarse juntos como una única composición que combina dos o más agentes terapéuticos. Así, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente que contienen un compuesto de la presente descripción incluyen opcionalmente otros agentes terapéuticos. En consecuencia, determinadas modalidades se refieren a tales composiciones farmacéuticas, donde la composición incluye además una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente seleccionado como es conocido por los expertos en la técnica.

[0155] En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende los compuestos descritos (por ejemplo, con la fórmula (I), (II), (III), (IV)), (V), o (VI), o cualquier otra fórmula descrita en la presente) junto con un segundo inhibidor de la telomerasa, por ejemplo, imetelstat o imetelstat sódico. El imetelstat se ha descrito como un inhibidor de la telomerasa que se ha estudiado por su capacidad para inhibir diversos tipos de cáncer, como el de páncreas (Burchett et al, PLoS One, 2014, 9(1), e85155, doi:10.1371/journal.pone.0085155).

MÉTODOS DE TRATAMIENTO

[0156] También se proporcionan métodos para tratar a un paciente de una enfermedad o afección relacionada con la telomerasa. Tales condiciones relacionadas con la telomerasa se caracterizan por la actividad de la telomerasa o el aumento de la actividad de la telomerasa o la expresión o sobreexpresión de la telomerasa en una célula que no expresa o expresa a niveles muy bajos telomerasa o tiene poca o muy baja actividad de la telomerasa. El método puede incluir la administración al paciente de un compuesto como el descrito anteriormente. En algunos casos, la afección relacionada con la telomerasa es el cáncer. En algunos casos, se trata del síndrome de Hoyeraal-Hreidarsson, disqueratosis congénita, fibrosis pulmonar, anemia aplásica o fibrosis hepática.

[0157] En algunos casos, el cáncer es una neoplasia maligna hematológica. En algunos casos, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en leucemias agudas y crónicas, linfomas, mieloma múltiple y síndromes mielodisplásicos, neoplasias mieloproliferativas (MPN), trombocitemia esencial (ET), policitemia vera (PV), leucemia mielógena crónica

(CML), mielofibrosis (MF), leucemia mielógena aguda (AML), síndromes mielodisplásicos (MDS).

[0158] *Trombocitopenia esencial*

[0159] Las plaquetas de sangre que circulan son anucleadas, si bien retienen pequeñas cantidades de ARNm derivados del megacariocito y una capacidad biosintética de proteínas funcionales completa (Gnatenko et ál., *Blood* 101, 2285-2293 (2003)). La trombocitopenia esencial (ET) es un subtipo de trastorno mieloproliferativo, caracterizado por una proliferación neoplásica aumentada de megacariocitos, cantidad elevada de plaquetas circulantes, y eventos trombohemorrágicos considerables, y neurológicos, no pocas veces frecuentes (Nimer, *Blood* 93, 415-416 (1999)). ET se presenta con igual frecuencia en hombres y mujeres, si bien un pico de incidencia adicional en las mujeres a los 30 años de edad puede explicar la aparente prevalencia de la enfermedad mayor en las mujeres después esta edad. La base molecular de la ET se mantiene establecida, aunque históricamente se ha considerado un trastorno clonal (El-Kassar et ál., *Blood* 89, 128 (1997); "Evidence that ET is a clonal disorder with origin in a multipotent stem cell" PJ Fialkow, *Blood* 1981 58: 916-919). A no ser por el volumen de plaquetas exagerado evidente en los subconjuntos de plaquetas de ET, las células permanecen indistinguibles morfológicamente de sus equivalentes normales. En la actualidad no se dispone de ninguna prueba funcional o diagnóstica para la ET, y su diagnóstico sigue pendiente por exclusión de otros posibles trastornos hematológicos. Las estimaciones de incidencia de 2-3 casos por 100 000 al año son coherentes con otros tipos de leucemia, pero las tasas de prevalencia son al menos diez veces superiores debido a las bajas tasas de mortalidad asociadas a la ET.

[0160] Las terapias actuales para la ET se enfocan principalmente en la prevención de los eventos trombóticos/hemorrágicos e implican la reducción no específicos de niveles de plaquetas de sangre. De manera adicional, muchos individuos con ET desarrollan resistencia a tratamientos de vanguardia tales como hidroxiurea o también el uso discontinuo de estos fármacos debido a los efectos secundarios negativos.

[0161] *Policitemia vera*

[0162] Los pacientes con policitemia vera (PV) tienen aumentos marcados de producción de glóbulos rojos. El tratamiento está dirigido a reducir la cantidad excesiva de glóbulos rojos. PV puede desarrollar una fase tardía en su curso que se asemeja a la mielofibrosis

primaria con citopenias e hipoplasia medular y fibrosis. La mutación del gen de janus cinasa 2 (JAK2) en el cromosoma 9 que causa la proliferación aumentada y la supervivencia de precursores hematopoyéticos *in vitro* ha sido identificada en la mayoría de los pacientes con PV. Los pacientes con PV tiene un riesgo aumentado de eventos trombóticos y cardiovasculares y transformación a leucemia mielógena aguda o mielofibrosis primaria. El tratamiento para el PV incluye la flebotomía crónica intermitente para mantener los hematocritos por debajo de 45 % en hombres y 40 % en mujeres. Otros tratamientos posibles incluyen hidroxiurea, interferón alfa y aspirina en dosis bajas.

[0163] *Mielofibrosis*

[0164] La mielofibrosis o MF, o mielofibrosis primaria es una neoplasia mieloproliferativa en el mismo espectro de enfermedades que ET. Los pacientes con MF generalmente llevan la mutación JAK2 V617F en su médula ósea. Ocasionalmente, la ET evoluciona en MF. La inhibición de JAK2 se considera actualmente un estándar de cuidado para la MF en países donde está aprobado el ruxolitinib (Jakafi®), un inhibidor de janus cinasa. No existe evidencia de que los inhibidores de JAK2, tales como Jakafi®, inhiben la proliferación del clon leucémico responsable de la enfermedad y por lo tanto, no pueden ser «modificante de la enfermedad».

[0165] *Leucemia mielógena aguda*

[0166] La leucemia mielógena aguda (AML) es un cáncer de la línea mieloide de los hematocitos. La AML es la leucemia aguda más común que afecta a los adultos. Los pacientes con AML tienen un crecimiento rápido de glóbulos blancos anormal que se acumulan en la médula ósea e interfieren con la producción de hematocitos normales. El reemplazo de la médula ósea normal con células leucémicas causa una disminución en los glóbulos rojos, plaquetas, y glóbulos blancos normales. Los síntomas de la AML incluyen la fatiga, falta de aire, sangrado y hematomas con facilidad, y riesgo aumentado de infección. Como una leucemia aguda, la AML avanza rápidamente y es típicamente mortal en pocas semanas o meses si no se trata. El estándar de cuidado para la AML es el tratamiento con quimioterapia con el objetivo de inducir la remisión; los pacientes pueden incluso recibir un trasplante de células madre hematopoyéticas.

[0167] *Síndrome mielodisplásico*

[0168] Los síndromes mielodisplásicos (MDS) representan un grupo heterogéneo poco frecuente de trastornos clonales hemopoyéticos que se caracterizan por una hemopoyesis

ineficaz que da lugar a anemia y otras citopenias y son graves y potencialmente mortales, con un alto riesgo de transformación leucémica. Los síndromes mielodisplásicos (MDS) incluyen enfermedades tales como, anemia refractaria, anemia refractaria con exceso de blastos, citopenia refractaria con displasia multilineal, citopenia refractaria con displasia unilineal y leucemia mielomonocítica crónica. Las células madre sanguíneas inmaduras (blastos) no se convierten en glóbulos rojos, glóbulos blancos o plaquetas saludables. Los blastos mueren en la médula ósea o poco después de que se trasladan a la sangre. Esto deja menos lugar a que los glóbulos blancos, glóbulos rojos y/o plaquetas saludables se formen en la médula ósea.

[0169] Los síndromes mielodisplásicos (MDS) son un conjunto de afecciones médicas hematológicas que implican la producción ineficaz de la clase mieloide de hematocitos. Los pacientes con MDS frecuentemente desarrollan anemia grave y requieren transfusiones de sangre con frecuencia. El sangrado y el riesgo de infecciones también se produce debido a las plaquetas bajas o disfuncionales y neutrófilos, respectivamente. En algunos casos, la enfermedad empeora y el paciente desarrolla citopenias (bajo conteo de hematocitos) causados por un fallo de médula ósea progresivo. En algunos casos, la enfermedad se transforma en leucemia mielógena aguda (AML). Si el porcentaje total de los mieloblastos de médula ósea aumenta en un corte particular (20 % para la OMS y 30 % para la FAB), entonces se dice que se ha producido leucemia mielógena aguda (AML).

[0170] El compuesto puede administrarse en una cantidad terapéuticamente eficaz. En sí, la administración puede inhibir la telomerasa en las células cancerosas del paciente, mediante lo cual se inhibe el cáncer. Por ejemplo, se puede inhibir el cáncer al inhibir la división de sus células. En algunos casos, pueden administrarse los compuestos inhibidores de la telomerasa descritos y el método comprende además la administración de un segundo inhibidor de la telomerasa, por ejemplo, imetelstat o imetelstat sódico.

[0171] «Tratamiento» significa lograr al menos una mejora de los síntomas asociados a la afección que padece el hospedador, donde mejora se usa en un sentido amplio para referirse a al menos una reducción en la magnitud de un parámetro, por ejemplo, síntoma asociado a la afección que se está tratando. Como tal, el tratamiento también incluye situaciones en las que la afección patológica, o al menos los síntomas asociados a esta, se inhiben completamente, por ejemplo, se evita que ocurra o se detiene, por ejemplo, se finaliza, de manera que el hospedador ya no padezca la afección o al menos los síntomas

que caracterizan la afección. Por lo tanto, el tratamiento incluye: (i) prevención, es decir, reducción del riesgo de desarrollar síntomas clínicos, incluyendo el provocar que los síntomas clínicos no se desarrollen, por ejemplo, evitando la evolución de la enfermedad a un estado dañino; (ii) inhibición, es decir, detener el desarrollo o desarrollo adicional de síntomas clínicos, por ejemplo, mitigar o inhibir completamente una enfermedad activa; y/o (iii) alivio, es decir, provocar la regresión de los síntomas clínicos.

[0172] Los compuestos del sujeto se utilizan para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto. La vía de administración puede seleccionarse en función de una serie de factores que incluyen, de modo no taxativo, la afección a tratar, la formulación y/o el dispositivo utilizado, el sujeto a tratar y otros similares. Las vías de administración útiles en los métodos descritos incluyen, de modo no taxativo, las vías oral y parenteral, como la intravenosa (iv), intraperitoneal (ip), rectal, tópica, oftálmica, nasal, ótica, intratecal y transdérmica. En la presente se describen las formulaciones de estas formas farmacéuticas.

[0173] La cantidad eficaz de un compuesto o profármaco puede depender, como mínimo, del método de uso concreto, del sujeto tratado, de la gravedad de la afección y de la forma de administración de la composición terapéutica. Una «cantidad terapéuticamente eficaz» de una composición es una cantidad de un compuesto o profármaco específico suficiente para lograr un efecto deseado en un sujeto (por ejemplo, un paciente) que está siendo tratado. Por ejemplo, puede ser la cantidad de un compuesto necesario para prevenir, inhibir, reducir o aliviar una enfermedad o trastorno en un sujeto. Idealmente, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o profármaco es una cantidad suficiente para prevenir, inhibir, reducir o aliviar una enfermedad o trastorno en un sujeto sin causar un efecto citotóxico sustancial en las células hospedadoras normales del sujeto.

[0174] Un experto en la técnica puede determinar las dosis terapéuticamente eficaces de un compuesto, profármaco o composición farmacéutica. Por ejemplo, en algunos casos, se administra una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto o profármaco o composición farmacéutica con el objetivo de alcanzar concentraciones locales (por ejemplo, tisulares) o plasmáticas que sean al menos tan altas como la IC_{50} de un compuesto aplicable descrito en la presente.

[0175] El nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para un sujeto concreto pueden variar y depender de diversos factores, como la actividad del compuesto o

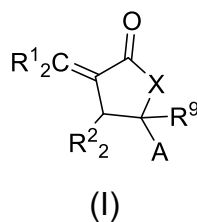
profármaco en cuestión, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de dicho compuesto o profármaco, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo y la dieta del sujeto, el modo y el momento de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la afección del hospedador sometido a tratamiento.

[0176] En algunas modalidades, se administran múltiples dosis de un compuesto o profármaco. La frecuencia de administración de un compuesto puede variar según una variedad de factores, por ejemplo, la gravedad de los síntomas, el estado del sujeto, etc. Por ejemplo, en algunas modalidades, un compuesto se administra una vez al mes, dos veces al mes, tres veces al mes, cada dos semanas, una vez por semana (qwk), dos veces por semana, tres veces por semana, cuatro veces por semana, cinco veces por semana, seis veces por semana, cada dos días, diariamente (qd/od), dos veces al día (bds/bid), o tres veces al día (tds/tid), etc.

MODALIDADES

[0177] Las modalidades de la invención incluyen, de modo no taxativo, las modalidades descritas en las siguientes cláusulas:

1. Un compuesto con la fórmula (I):



donde:

X es O o NR^X;

R^X se selecciona del grupo que consiste en H, D, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, carbonilo, carboxilo y versiones sustituidas de estos; cada R¹ y R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, D, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxi, amino, azido, carbonilo, carboxi, ciano, éter, halo, hidroxilo, nitro, tiol, tioéter y versiones sustituidas de estos;

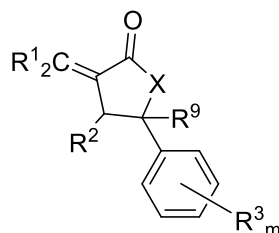
R⁹ es H, D o alquilo; y

A es un anillo aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido.

2. El compuesto de la cláusula 1, donde X es O.

3. El compuesto de la cláusula 1, donde X es NR^x .

4. El compuesto de cualquiera de las cláusulas 1-3, donde el compuesto tiene la fórmula (Ia-A):



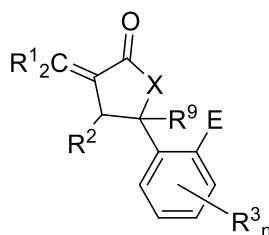
(Ia-A)

donde:

m es 0 o un número entero de 1 a 5; y

cada R^3 es independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxi, amino, azido, carbonilo, carboxi, ciano, éter, halo, hidroxilo, nitro, y versiones sustituidas de estos, siempre que dos grupos R^3 adyacentes junto con los átomos a los que están unidos puedan formar un anillo cíclico.

5. El compuesto de cualquiera de las cláusulas 1-3, donde el compuesto tiene la fórmula (Ib-A)



(Ib-A)

donde:

n es 0 o un número entero de 1 a 4; y

E se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxi, amino, azido, carbonilo, carboxi, ciano, éter, halo, hidroxilo, nitro y versiones sustituidas de estos.

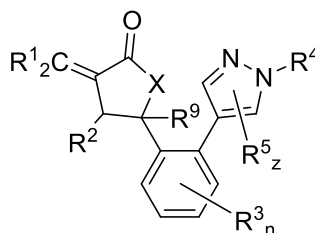
6. El compuesto de la cláusula 5, donde E se selecciona del grupo que consiste en

alquilo, arilo, heteroarilo, alquilo, arilo, heteroarilo, alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo y versiones sustituidas de estos.

7. El compuesto de la cláusula 6, donde E es un grupo heteroarilo sustituido o heteroarilo de 5 miembros.

8. El compuesto de la cláusula 7, donde E es pirazol o pirazol sustituido.

9. El compuesto de la cláusula 8, donde el compuesto tiene la fórmula (Ib-1-A):



(Ib-1-A)

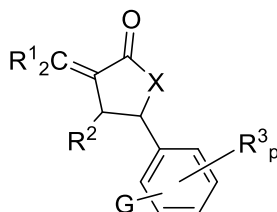
donde:

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, carbonilo, carboxilo y versiones sustituidas de estos; z es 0, 1 o 2; y

cada R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxi, amino, azido, carbonilo, carboxi, ciano, éter, halo, hidroxilo, nitro y versiones sustituidas de estos.

10. El compuesto de la cláusula 7, donde E se selecciona del grupo que consiste en triazol, triazol sustituido, arilo de 6 miembros, arilo sustituido de 6 miembros, heteroarilo de 6 miembros y heteroarilo sustituido de 6 miembros.

11. El compuesto de cualquiera de las cláusulas 1-3, donde el compuesto tiene la fórmula (Ic-A):



(Ic-A)

donde:

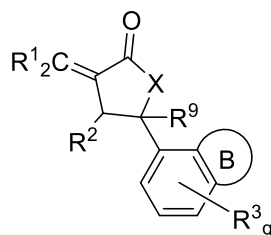
p es 0 un número entero que oscila de 1 a 4; y

G se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo,

heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxi, amino, azido, carbonilo, carboxi, ciano, éter, halo, hidroxilo, nitro y versiones sustituidas de estos.

12. El compuesto de la cláusula 11, donde G se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo, alquilo, arilo, heteroarilo, alquilo, arilo, heteroarilo, alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo y versiones sustituidas de estos.

13. El compuesto de cualquiera de las cláusulas 1-3, donde el compuesto tiene la fórmula (Id-A):



(Id-A)

donde:

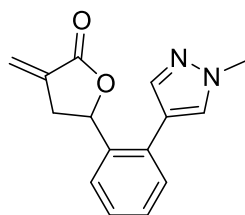
q es 0 o un número entero de 1 a 3; y

el anillo B es un anillo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros.

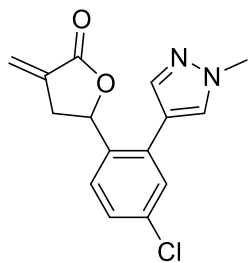
14. El compuesto de la cláusula 13, donde el anillo B es heteroarilo.

15. El compuesto de la cláusula 14, donde el anillo B es piridina, pirrol, imidazol o pirrolidina.

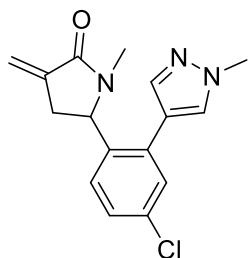
16. El compuesto de la cláusula 1, donde el compuesto tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en:



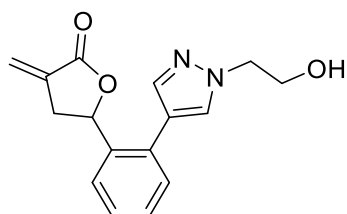
5-(2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-3-metilenodihidrofuran-2(3*H*)-ona



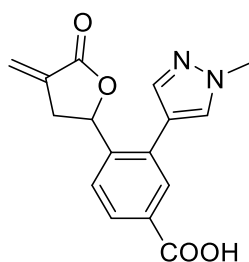
5-(4-cloro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-3-metilendihidrofuran-2(3*H*)-ona



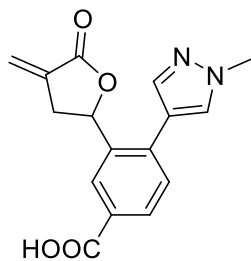
5-(4-cloro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-1-metil-3-metilenopirrolidin-2-ona



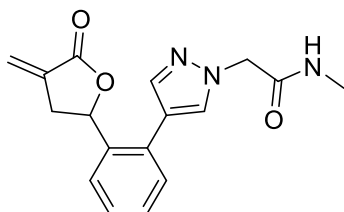
5-(2-(1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-3-metilenedihidrofuran-2(3*H*)-ona



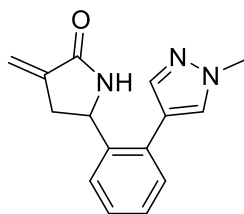
Ácido 3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(4-metilen-5-oxotetrahidrofuran-2-il)benzoico



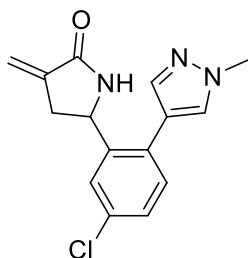
Ácido 4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-(4-metilen-5-oxotetrahidrofuran-2-il)benzoico



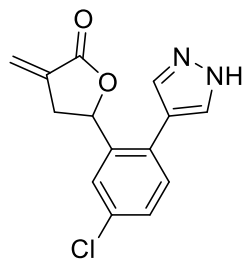
N-metil-2-(4-(2-(4-metilen-5-oxotetrahidrofuran-2-il)fenil)-1*H*-pirazol-1-il)acetamida



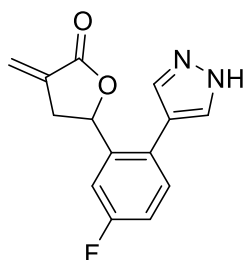
5-(2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-3-metilenpirrolidin-2-ona



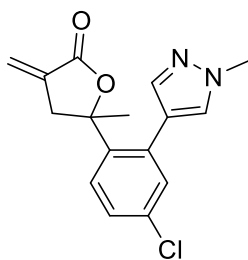
5-(5-cloro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-3-metilenpirrolidin-2-ona



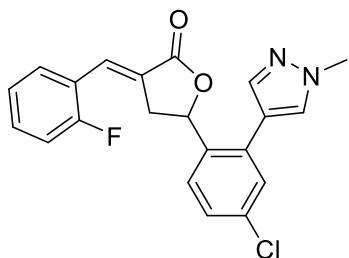
5-(5-cloro-2-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-3-metilendihidrofuran-2(3*H*)-ona



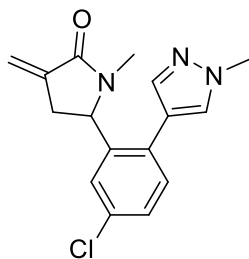
5-(5-fluoro-2-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-3-metilendihidrofuran-2(3*H*)-ona



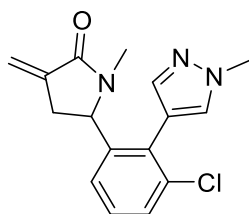
5-(4-cloro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-5-metil-3-metilendihidrofuran-2(3*H*)-ona



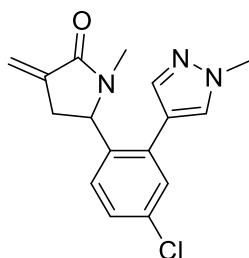
(*E*)-5-(4-cloro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-3-(2-fluorobenciliden)dihidrofuran-2(3*H*)-ona



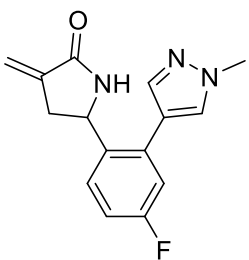
5-(5-cloro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-1-metil-3-metilenopirrolidin-2-ona



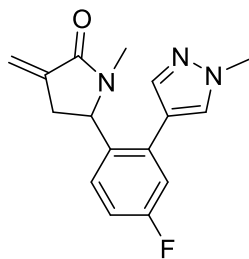
5-(3-cloro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-1-metil-3-metilenopirrolidin-2-ona



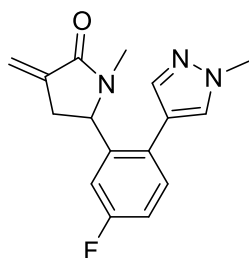
5-(4-cloro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-1-metil-3-metilenopirrolidin-2-ona



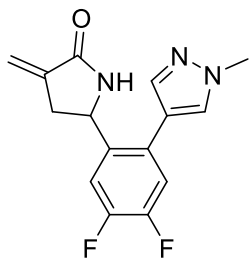
5-(4-fluoro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-3-metilenopirrolidin-2-ona



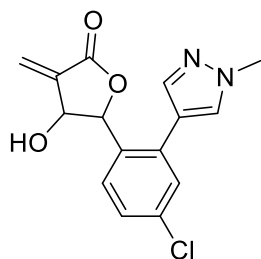
5-(4-fluoro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-1-metil-3-metilenopirrolidin-2-ona



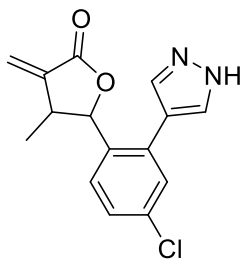
5-(5-fluoro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-1-metil-3-metilenopirrolidin-2-ona



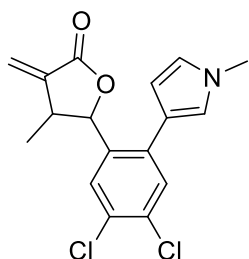
5-(4,5-difluoro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-3-metilenopirrolidin-2-ona



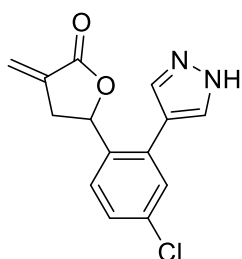
5-(4-cloro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-hidroxi-3-metilendihidrofuran-2(3*H*)-ona



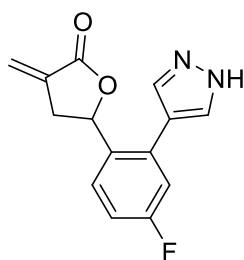
5-(4-cloro-2-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-metil-3-metilendihidrofuran-2(3*H*)-ona



5-(4,5-dicloro-2-(1-metil-1*H*-pirrol-3-il)fenil)-4-metil-3-metilendihidrofuran-2(3*H*)-ona

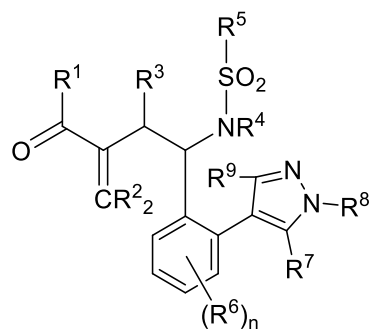


5-(4-cloro-2-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-3-metilendihidrofuran-2(3*H*)-ona y



5-(4-fluoro-2-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-3-metilendihidrofuran-2(3*H*)-ona.

17. Un compuesto de la fórmula (II):



(II)

donde:

n es 0, 1, 2 o 3;

cada R^1 , R^2 , R^6 , R^7 y R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxi, amino, azido, carbonilo, carboxi, ciano, éter, halo, hidroxilo, nitro y versiones sustituidas de estos; y cada R^3 , R^4 , R^5 y R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, carbonilo, carboxilo y versiones sustituidas de estos.

18. El compuesto de la cláusula 17, donde R^1 es H.

19. El compuesto de cualquiera de las cláusulas 17-18, donde cada R^2 es H.

20. El compuesto de cualquiera de las cláusulas 17-19, donde R^3 es H.

21. El compuesto de cualquiera de las cláusulas 17-20, donde R^4 es H o alquilo.

22. El compuesto de cualquiera de las cláusulas 17-21, donde R^5 es H o alquilo.

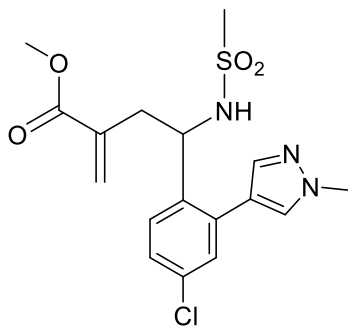
23. El compuesto de cualquiera de las cláusulas 17-22, donde n oscila de 1 a 3 y al menos un R^6 es halo.

24. El compuesto de cualquiera de las cláusulas 17-23, donde R^7 es H.

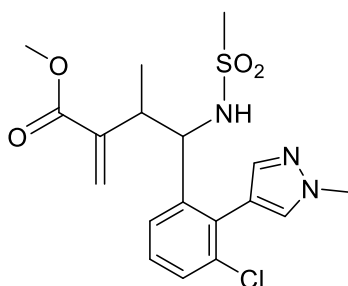
25. El compuesto de cualquiera de las cláusulas 17-24, donde R^8 es H o alquilo.

26. El compuesto de cualquiera de las cláusulas 17-25, donde R^9 es H.

27. El compuesto de la cláusula 17, donde el compuesto tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en:

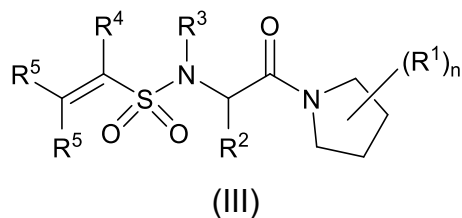


4-(4-cloro-2-(1-meil-1*H*-pirazol-4-il)fenil-2-metilen-4-(metilfulfonilamido)butanoato de metilo y



4-(3-cloro-2-(1-meil-1*H*-pirazol-4-il)fenil-3-metil-2-metilen-4-(metilfulfonilamido)butanoato de metilo.

28. Un compuesto con la fórmula (III):



donde:

n es 0 o un entero que oscila de 1 a 4;

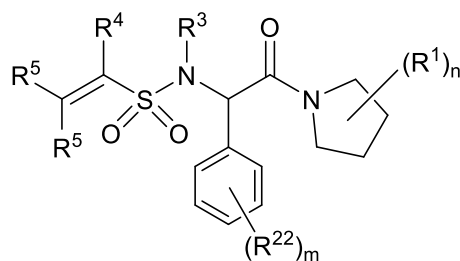
cada R¹, R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxi, amino, azido, carbonilo, carboxi, ciano, éter, halo, hidroxilo, nitro y versiones sustituidas de estos;

R² se selecciona del grupo que consiste en arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido; y

R³ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, carbonilo, carboxilo y versiones sustituidas de estos.

29. El compuesto de la cláusula 28, donde el compuesto tiene la fórmula (IIIa):

56



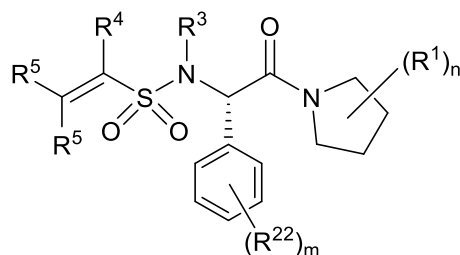
(IIIa)

donde:

m es 0 un número entero que oscila de 1 a 5; y

cada R^{22} se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxi, amino, azido, carbonilo, carboxi, ciano, éter, halo, hidroxilo, nitro y versiones sustituidas de estos.

30. El compuesto de la cláusula 28, donde el compuesto tiene la fórmula (IIIb):



(IIIb).

31. El compuesto de cualquiera de las cláusulas 29-30, donde m oscila de 1 a 5 y al menos un R^{22} es halo.

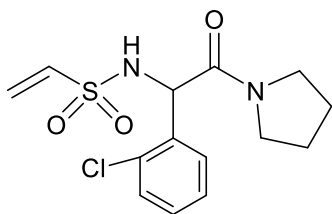
32. El compuesto de cualquiera de las cláusulas 29-31, donde n es 0.

33. El compuesto de cualquiera de las cláusulas 29-32, donde R^3 es H.

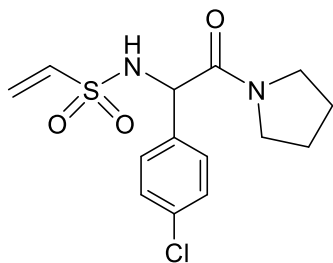
34. El compuesto de cualquiera de las cláusulas 29-33, donde R^4 es H.

35. El compuesto de cualquiera de las cláusulas 29-34, donde cada R^5 es H.

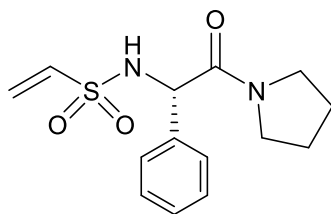
36. El compuesto de la cláusula 28, donde el compuesto tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en:



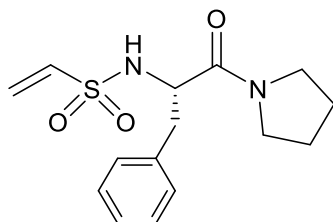
N-(1-(2-clorofenil)-2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)etenosulfonamida



N-(1-(4-clorofenil)-2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)etenosulfonamida

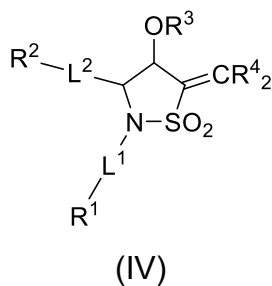


(*S*)-*N*-(2-oxo-1-fenil-2-(pirrolidin-1-il)etil)etenosulfonamida y



(*S*)-*N*-(1-oxo-3-fenil-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)etenosulfonamida.

37. Un compuesto con la fórmula (IV):



donde:

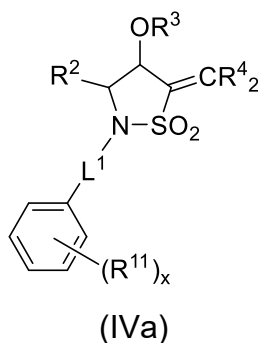
Cada uno de R^1 y R^2 se selecciona independientemente de H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo y versiones sustituidas de estos, siempre que al menos uno de R^1 y R^2 sea arilo, heteroarilo o una versión sustituida de estos; cada uno de L^1 y L^2 independientemente está ausente o es un grupo alquilenos; R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo,

heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo y versiones sustituidas de estos; y

R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxi, amino, azido, carbonilo, carboxi, ciano, éter, halo, hidroxí, nitro y versiones sustituidas de estos.

38. El compuesto de la cláusula 37, donde R^1 es arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido.

39. El compuesto de la cláusula 38, donde el compuesto tiene la fórmula (IVa):



donde:

x es 0 un número entero que oscila de 1 a 5; y

cada R^{11} se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxi, amino, azido, carbonilo, carboxi, ciano, éter, halo, hidroxí, nitro y versiones sustituidas de estos.

40. El compuesto de la cláusula 39, donde x es un número entero que oscila de 1 a 5 y al menos un R^{11} es halo.

41. El compuesto de cualquiera de las cláusulas 39-40, donde R^2 es H o alquilo.

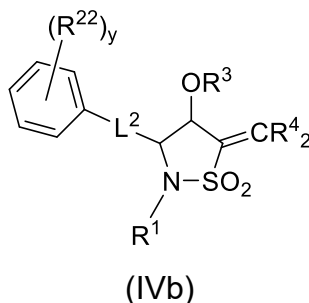
42. El compuesto de cualquiera de las cláusulas 39-41, donde L^1 está ausente.

43. El compuesto de cualquiera de las cláusulas 39-41, donde L^1 tiene la fórmula $-CH_2-$.

44. El compuesto de cualquiera de las cláusulas 39-43, donde cada R^4 es H.

45. El compuesto de cualquiera de las cláusulas 39-40 o 42-44, donde R^2 es arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido.

46. El compuesto de la cláusula 37, donde el compuesto tiene la fórmula (IVb):



donde:

y es 0 un número entero que oscila de 1 a 5; y

cada R^{22} se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxi, amino, azido, carbonilo, carboxi, ciano, éter, halo, hidroxilo, nitro y versiones sustituidas de estos.

47. El compuesto de la cláusula 46, donde y es un número entero que oscila de 1 a 5 y al menos un R^{22} es halo.

48. El compuesto de cualquiera de las cláusulas 46-47, donde R^1 es H o alquilo.

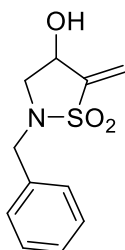
49. El compuesto de cualquiera de las cláusulas 46-48, donde L^2 está ausente.

50. El compuesto de cualquiera de las cláusulas 46-48, donde L^2 tiene la fórmula $-\text{CH}_2-$.

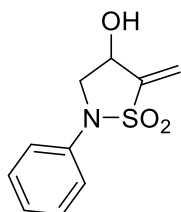
51. El compuesto de cualquiera de las cláusulas 46-50, donde R^3 es H o alquilo.

52. El compuesto de cualquiera de las cláusulas 46-51, donde cada R^4 es H.

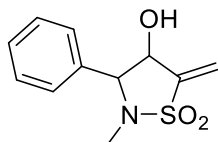
53. El compuesto de la cláusula 37, donde el compuesto tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en:



1,1-dióxido 2-bencil-4-hidroxi-5-metilenisotioazolidina

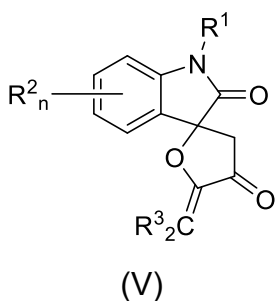


1,1-dióxido 4-hidroxi-5-metilen-2-fenilisotioazolidina y



1,1-dióxido 4-hidroxi-2-metil-5-metilen-3-fenilisotioazolidina.

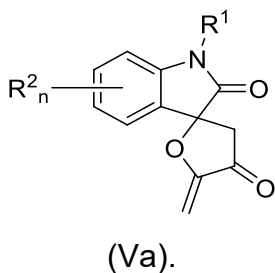
54. Un compuesto de la fórmula (V):



donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, carbonilo, carboxilo y versiones sustituidas de estos; cada R^2 y R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxi, amino, azido, carbonilo, carboxi, ciano, éter, halo, hidroxilo, nitro y versiones sustituidas de estos; y n es 0 o un entero de 1 a 4.

55. El compuesto de la cláusula 54, donde el compuesto tiene la fórmula (Va)

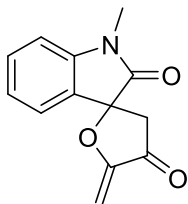


56. El compuesto de cualquiera de las cláusulas 54-55, donde R^1 es alquilo.

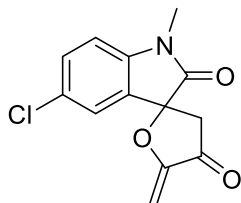
57. El compuesto de la cláusula 56, donde R^1 es metilo.

58. El compuesto de cualquiera de las cláusulas 54-57, donde n es 0.

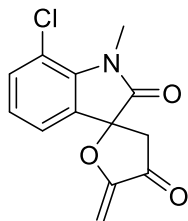
59. El compuesto de la cláusula 54, donde el compuesto tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en:



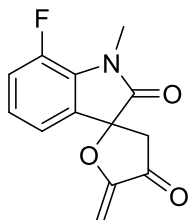
1'-metil-5-metilen-3*H*-espiro[furan-2,3'-indolin]-2',4(5*H*)diona



5'-cloro-1'-metil-5-metilen-3*H*-espiro[furan-2,3'-indolin]-2',4(5*H*)diona

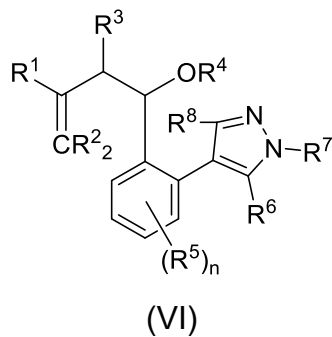


7'-cloro-1'-metil-5-metilen-3*H*-espiro[furan-2,3'-indolin]-2',4(5*H*)diona y



7'-fluoro-1'-metil-5-metilen-3*H*-espiro[furan-2,3'-indolin]-2',4(5*H*)diona.

60. Un compuesto con la fórmula (VI):



donde:

n es 0, 1, 2 o 3;

cada R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 y R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxi, amino, azido, carbonilo, carboxi, ciano, éter, halo, hidroxilo, nitro y versiones sustituidas de estos; y

R^4 y R^7 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, carbonilo, carboxilo y versiones sustituidas de estos.

61. El compuesto de la cláusula 60, donde R^1 es ciano o carboxi.

62. El compuesto de cualquiera de las cláusulas 60-61, donde cada R^2 es H y R^3 es H.

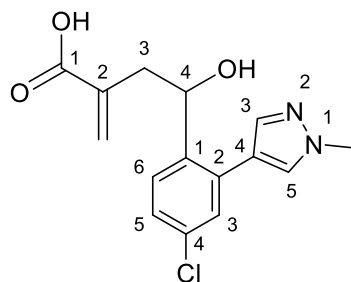
63. El compuesto de cualquiera de las cláusulas 60-62, donde R^4 es H.

64. El compuesto de una cualquiera de las cláusulas 60-63, donde n es 1, 2 o 3 y al menos un R^5 es halo.

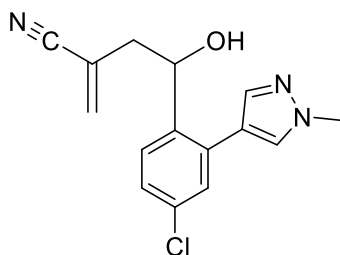
65. El compuesto de cualquiera de las cláusulas 60-64, donde R^6 es H y R^8 es H.

66. El compuesto de cualquiera de las cláusulas 60-65, donde R^7 es alquilo o alquilo sustituido.

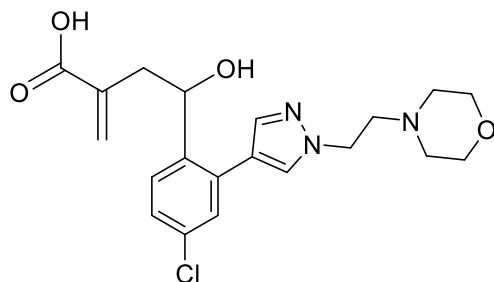
67. El compuesto de la cláusula 60, donde el compuesto tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en:



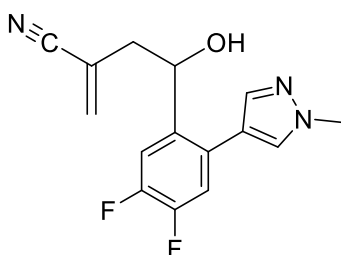
4-(4-cloro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-2-metilen-4-(metilsulfonamido)butanoato de metilo



4-(4-cloro-2-(1-meil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-2-metilen-4-(metilsulfonamido)butanoato de metilo



4-(4-cloro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-2-metilen-4-(metilsulfonamido)butanoato de metilo y



4-(4,5-difluoro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-hidroxi-2-metilenbutanonitrilo.

68. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las cláusulas 1-67.

69. La composición farmacéutica de la cláusula 68, que comprende además un segundo compuesto.

70. La composición farmacéutica de la cláusula 69, donde el segundo compuesto es imetelstat o imetelstat sódico.

71. Un método de tratamiento de un paciente para una afección relacionada con la telomerasa, donde el método comprende:

administrar una composición farmacéutica de cualquiera de las cláusulas 68-70.

72. El método de la cláusula 71, donde el compuesto es un inhibidor de la telomerasa.

73. El método de la cláusula 72, donde la afección relacionada con la telomerasa es un cáncer.

74. El método de la cláusula 73, donde el cáncer es una neoplasia hematológica.

75. El método de la cláusula 73, donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en leucemias agudas y crónicas, linfomas, mieloma múltiple y síndromes mielodisplásicos, neoplasias mieloproliferativas (MPN), trombocitemia esencial (ET), policitemia vera (PV), leucemia mielógena crónica (CML), mielofibrosis (MF), leucemia mielógena aguda (AML), y síndromes mielodisplásicos (MDS).

76. Un método de tratamiento de un paciente para una afección relacionada con la telomerasa, donde el método comprende:

administrar un compuesto de cualquiera de las cláusulas 1-67.

77. El método de la cláusula 76, donde el compuesto es un inhibidor de la telomerasa.

78. El método de la cláusula 77, donde la afección relacionada con la telomerasa es un cáncer.

79. El método de la cláusula 78, donde el cáncer es una neoplasia hematológica.

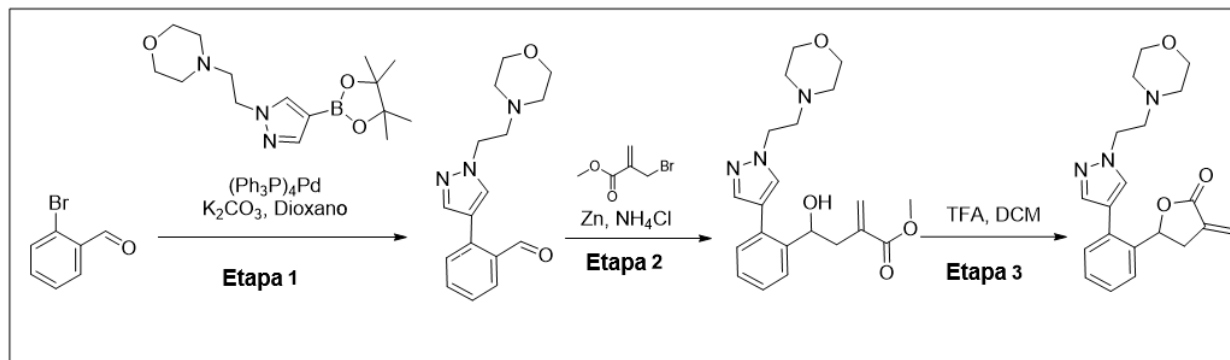
80. El método de la cláusula 79, donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en leucemias agudas y crónicas, linfomas, mieloma múltiple y síndromes mielodisplásicos, neoplasias mieloproliferativas (MPN), trombocitemia esencial (ET), policitemia vera (PV), leucemia mielógena crónica (CML), mielofibrosis (MF), leucemia mielógena aguda (AML), y síndromes mielodisplásicos (MDS).

EJEMPLOS

[0178] Los siguientes ejemplos se establecen para proporcionarles a los expertos en la técnica una divulgación y descripción completa de cómo hacer y utilizar la presente invención, y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran su invención ni pretenden representar que los experimentos a continuación son la totalidad o los únicos experimentos llevados a cabo. Se han realizado esfuerzos para garantizar la precisión con respecto a los números usados (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), pero se deben tener en cuenta algunos errores experimentales y desviaciones. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, el peso molecular es peso molecular promedio en peso, la temperatura es en grados Celsius y la presión es atmosférica o casi atmosférica. Se pueden usar abreviaturas estándar, por ejemplo, pb, pares de bases; kb, kilobases; pl, picolitros; s o seg, segundos; min, minutos; h o hr, horas; aa, aminoácidos; nt, nucleótidos y similares.

EJEMPLO 1

[0179] Síntesis de 3-metilen-5-(2-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)fenil)dihidrofuran-2(3H)-ona



[0180] Etapa 1: 2-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)benzaldehído: A una solución agitada de 2-bromobenzaldehído (0,2 g 1,08 mmol) 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina (0,365 g 1,18 mmol) en 1,4-dioxan- H_2O (7 mL + 3 mL) se le agregó K_2CO_3 (0,447,5g, 3,24 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con N_2 durante 10 min y se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,125 g, 0,010 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante la noche. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Después de completar el material de partida, la mezcla se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). La capa orgánica combinada se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar 2-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)benzaldehído. Rendimiento 0,14 g (45,45 %)

[0181] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10,21 (s, 1H), 7,97 (dd, $J = 1,5, 8,7$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 5,1$ Hz, 3H), 7,46 (d, $J = 2,7$ Hz, 3H), 4,31 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,70 (t, $J = 4,5$ Hz, 4H), 2,86 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,51 (t, $J = 4,8$ Hz, 3H),

[0182] LCMS: Rt 1,08 min (91,27 % de pureza), m/z 286,22 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0183] Etapa 2: 4-hidroxi-2-metilen-4-(2-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)fenil)butanoato de metilo: A una solución agitada de 2-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)benzaldehído (0,2 g 0,70 mmol) en THF (7 mL) se le agregó 2-(bromometil) acrilato de metilo (0,138 g, 0,77 mmol), NH_4Cl sat. (3 mL) y cinc (0,055 g, 0,84 mmol). Luego, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Una vez completado el material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con agua (2 X 50 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución: 30 % de acetato de etilo en hexano) para proporcionar 4-hidroxi-2-metilen-4-(2-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-butanoato de metilo. Rendimiento 0,18 g (66,6 %).

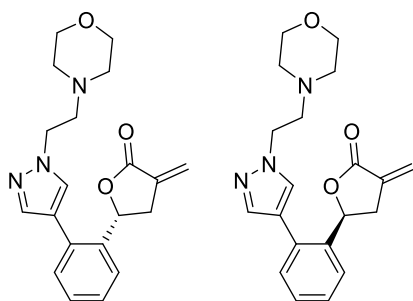
[0184] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,65 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 3,6$ Hz, 2H), 7,35-7,28 (m, 3H), 6,25 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,08 (dd, $J = 3,0, 8,7$ Hz, 1H), 4,37 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,79 (s, 7H), 2,96 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,78-2,62 (m, 7H).

[0185] LCMS: Rt 1,79 min (96,97 % de pureza), m/z 386,31 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0186] Etapa 3: 3-metilen-5-(2-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)fenil)dihidrofuran-2(3H)-ona: A una solución agitada de 4-hidroxi-2-metilen-4-(2-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)fenil)butanoato de metilo (0,12 g 0,311 mmol) en DCM (10 mL), se le agregó TFA (0,025 g) a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Después de completar el material de partida, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución: 15 % EtOAc en hexano) para proporcionar 3-metilen-5-(2-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)fenil)dihidrofuran-2(3H)-ona. Rendimiento 0,111 g (26,08 %).

[0187] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,72 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,42-7,37 (m, 3H), 7,36-7,27 (m, 1H), 6,29 (t, $J = 2,7$ Hz, 1H), 5,70-7,67 (m, 1H), 5,65-5,62 (m, 1H), 4,72 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,95 (t, $J = 4,5$ Hz, 4H), 3,61 (s, 2H), 3,37-3,29 (m, 2H), 3,10 (bs, 5H), 3,00-2,91 (m, 2H).

[0188] LCMS: Rt 1,88 min (97,72 % de pureza), m/z 354,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



[0189] Nota: Ambos enantiómeros se sintetizaron mediante purificación quiral por HPLC (se asignó tentativamente la estereoquímica de ambos enantiómeros).

[0190] Pico-1 (estructura superior izquierda):

[0191] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,01 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,39 (d, $J = 5,7$ Hz, 4H), 6,14 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,81-5,77 (m, 2H), 4,58 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,80 (bs, 4H), 3,46-3,37 (m, 2H), 3,16 (bs, 4H), 2,94-2,87 (m, 2H),

[0192] LCMS: Rt 1,84 min (97,20 % de pureza), m/z 354,30 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

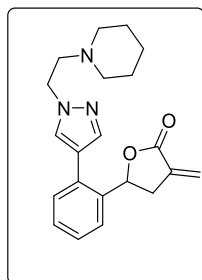
[0193] Pico-2 (estructura superior derecha):

[0194] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,67 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,44-7,28 (m, 4H), 6,30 (t, $J = 2,7\text{Hz}$, 1H), 5,70-5,63 (m, 2H), 4,69 (t, $J = 6,0\text{Hz}$, 2H), 3,93 (t, $J = 4,5\text{Hz}$, 4H), 3,61 (t, $J = 5,7\text{Hz}$, 2H), 3,37-3,29 (m, 1H), 3,08 (bs, 4H), 2,98-2,90 (m, 1H).

[0195] **LCMS:** Rt 1,84 min (98,55 % de pureza), m/z 354,30 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0196] Se sintetizaron los siguientes compuestos análogos mediante el uso de este protocolo:

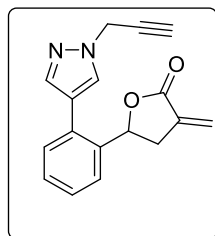
[0197] 4-hidroxi-2-metilen-4-(2-(1-(2-(piperidin-1-il) etil)-1*H*-pirazol-4-il) fenil) butanoato de metilo



[0198] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,70 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,44-7,30 (m, 4H), 6,30 (t, $J = 1,8\text{Hz}$, 1H), 5,70-5,63 (m, 2H), 4,72 (q, $J = 6,3\text{Hz}$, 2H), 3,62-3,57 (m, 2H), 3,42-3,33 (m, 3H), 2,96-2,89 (m, 1H), 1,75 (bs, 4H), 1,41 (bs, 2H).

[0199] **LCMS:** Rt 1,92 min (99,04 % de pureza), m/z 352,23 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

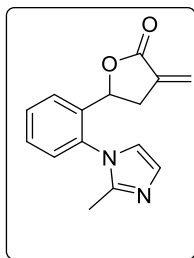
[0200] 3-metilen-5-(2-(1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-pirazol-4-il) fenil) dihidrofuran-2(3*H*)-ona



[0201] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,70 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,44-7,31 (m, 4H), 6,30 (t, $J = 2,7\text{Hz}$, 1H), 5,74-5,66 (m, 2H), 5,01 (d, $J = 2,7\text{Hz}$, 2H), 3,27-2,18 (m, 1H), 2,97-2,89 (m, 1H), 2,55 (t, $J = 2,4\text{Hz}$, 1H).

[0202] **LCMS:** Rt 2,42 min (99,63 % de pureza), m/z 279,16 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

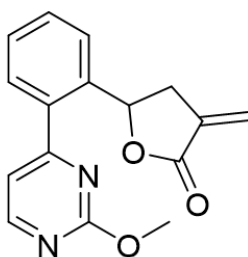
[0203] 5-(2-(2-metil-1*H*-imidazol-1-il) fenil)-3-metilenedihidrofuran-2(3*H*)-ona



[0204] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,62-7,50 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,05-6,92 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,69 (d, $J = 2,1\text{Hz}$, 1H), 5,29 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 1H), 5,11 (t, $J = 7,5\text{Hz}$, 1H). 3,17-2,84 (m, 1H), 2,82-2,77 (m, 1H), 2,77-2,69 (m, 3H).

[0205] **LCMS**: Rt 069 min (99,29 % de pureza), m/z 255,11 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

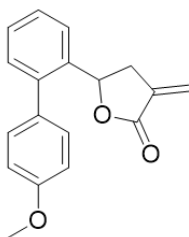
[0206] **5-(2-(2-metoxipirimidin-4-il)fenil)-3-metilendihidrofuran-2(3H)-ona**



[0207] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 8,51 (s, 2H), 7,54-7,42 (m, 3H), 7,42-7,23 (m, 1H), 6,31 (t, $J = 2,7\text{ Hz}$, 2H), 5,68 (t, $J = 2,4\text{ Hz}$, 1H), 5,47 (q, $J = 6,6\text{ Hz}$, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,23-3,13 (m, 1H), 2,95-2,87 (m, 1H);

[0208] **LCMS** (m/z): 282 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

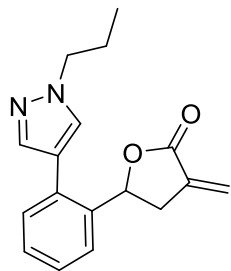
[0209] **5-(4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-3-metilenedihidrofuran-2(3H)-ona**



[0210] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7,47-7,35 (m, 3H), 7,24-7,20 (m, 2H), 6,99-6,95 (m, 2H), 6,26 (t, $J = 2,7\text{ Hz}$, 3H), 5,62-5,57 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,13-3,031 (m, 1H), 2,88-2,78 (m, 1H);

[0211] Masa: 354,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

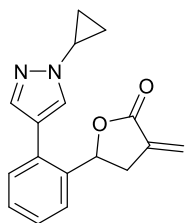
[0212] **3-metilen-5-(2-(1-propil-1H-pirazol-4-il)fenil)dihidrofuran-2(3H)-ona:**



[0213] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,53-7,48 (m, 2H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,38-7,29 (m, 3H), 6,29 (t, $J = 3,0\text{Hz}$, 1H), 5,75-5,70 (m, 1H), 5,66 (t, $J = 2,4\text{Hz}$, 1H), 4,13 (t, $J = 6,9\text{Hz}$, 2H), 3,26-3,18 (m, 1H), 2,97-2,89 (m, 1H), 1,94 (q, $J = 7,5\text{Hz}$, 2H), 0,96 (t, $J = 7,5\text{Hz}$, 3H),

[0214] LCMS: Rt 2,49 min (98,12 % de pureza), m/z 283,19 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

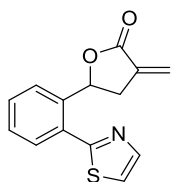
[0215] 5-(2-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metilenedihidrofuran-2(3H)-ona



[0216] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,54-7,49 (m, 2H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,36-7,27 (m, 3H), 6,27(t, $J = 2,7\text{Hz}$, 1H), 5,71-5,64 (m, 2H), 3,67-3,60 (m, 1H), 3,26-3,17 (m, 1H), 2,96-2,87 (m, 1H) 1,20-1,15(m, 2H),1,03-1,09(m, 2H)

[0217] LCMS (m/z): 281,24 $[\text{M}+\text{H}]$

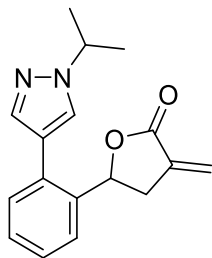
[0218] 3-metilen-5-(2-(tiazol-2-il)fenil)dihidrofuran-2(3H)-ona



[0219] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,92 (d, $J = 1,8\text{Hz}$, 1H), 7,68(dd, $J = 1,2\&7,5\text{Hz}$, 1H), 7,57 (dd, $J = 1,5\&4,8\text{Hz}$, 1H), 7,53-7,46 (m, 1H), 7,46-7,39 (m, 2H), 6,31-6,24 (m, 2H), 5,65 (t, $J=2,4\text{Hz}$, 1H), 3,64-3,54(m, 1H),2,85-2,76(m, 1H);

[0220] LCMS (m/z): 258,14 $[\text{M}+\text{H}]$

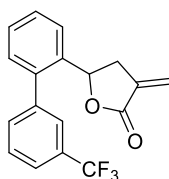
[0221] 5-(2-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metilenodihidrofuran-2(3H)-ona:



[0222] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,57-7,53 (m, 2H), 7,43-7,41 (m, 1H), 7,37-7,30 (m, 3H), 6,30 (t, $J = 2,7\text{Hz}$, 1H), 5,73-7,66 (m, 2H), 4,62-4,53 (m, 1H), 3,28-3,17 (m, 1H), 2,99-2,89 (m, 1H), 1,56 (s, 6H):

[0223] LCMS: Rt 2,79 min (98,25 % de pureza), $m/283,24$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

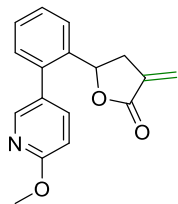
[0224] 3-metilen-5-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il) dihidrofuran-2(3H)-ona



[0225] 300 M Hz, CDCl_3) 7,58 (d, $J = 3\text{ Hz}$, 1H), 7,56-7,51 (m, 3H), 7,49-7,38 (m, 3H), 7,28 (d, $J = 1,5\text{ Hz}$, 1H), 6,28 (t, $J = 3\text{ Hz}$, 1H), 5,64 (t, $J = 2,4\text{ Hz}$, 1H), 5,47 (q, $J = 6,6\text{ Hz}$, 3H), 3,14-3,04 (m, 1H), 2,92-2,82(m, 1H);

[0226] LCMS (m/z): 318 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

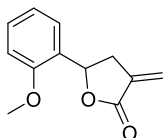
[0227] 5-(2-(6-metoxipiridin-3-il) fenil)-3-metilenodihidrofuran-2(3H)-ona:



[0228] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,15 (d, $J = 2,1\text{ Hz}$, 1H), 7,63 (dd, $J = 2,4, 8,4\text{ Hz}$, 1H), 7,50-7,38 (m, 3H), 7,23 (d, $J = 1,5\text{Hz}$, 2H), 6,87 (dd, $J = 0,6, 8,7\text{ Hz}$, 1H), 6,28 (t, $J = 2,7\text{ Hz}$, 1H), 5,65 (t, $J = 2,4\text{ Hz}$, 1H), 5,51 (q, $J = 6,6\text{ Hz}$, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,20-3,12 (m, 1H), 2,92-2,84 (m, 1H);

[0229] MS (m/z): 281 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

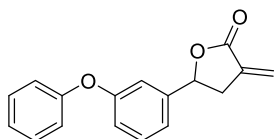
[0230] 5-(2-metoxifenil)-3-metilendihidrofuran-2(3H)-ona



[0231] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,34-7,28 (m, 2H), 6,99-6,91 (m, 1H), 6,88 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 6,28 (t, $J = 3$ Hz, 1H), 5,72 (q, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,62 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,47-3,37 (m, 1H), 2,88-2,79 (m, 1H);

[0232] MS (m/z): 204 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

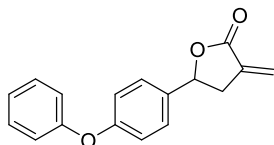
[0233] 3-metilen-5-(3-fenoxifenil) dihidrofuran-2(3H)-ona:



[0234] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,37-7,31 (m, 3H), 7,15-7,04 (m, 1H), 7,02-6,94 (m, 5H), 6,30 (t, $J = 3,0$ Hz, 1H), 5,68 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,48 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,42-3,34 (m, 1H), 3,33-2,86 (m, 1H),

[0235] LCMS: Rt 6,31 min (95,71 % de pureza); m/z 267,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

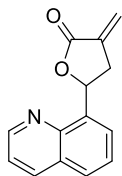
[0236] 3-metilen-5-(4-fenoxifenil) dihidrofuran-2(3H)-ona:



[0237] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,37-7,27 (m, 4H), 7,15-7,02 (m, 1H), 7,02-6,99 (m, 4H), 6,31 (t, $J = 2,7$ Hz, 1H), 5,50 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 3,43-3,34 (m, 1H), 2,97-2,89 (m, 1H),

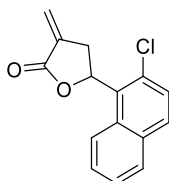
[0238] LCMS: Rt 2,72 min (94,91 % de pureza); m/z 267,14 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0239] 3-metilen-5-(quinolin-8-il) dihidrofuran-2(3H)-ona:



[0240] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,89 (q, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 1,8$ & 8,4 Hz, 1H), 7,78 (q, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 6,60-6,58 (m, 1H), 6,31 (t, $J = 2,7$ Hz, 1H), 5,63 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,83-3,73 (m, 1H), 2,94-2,85 (m, 1H);

[0241] MS (m/z): 226,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

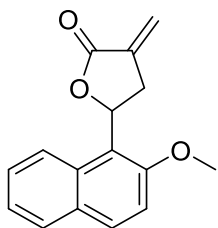


[0242]

[0243] 5-(2-cloronaftalen-1-il)-3-metilenodihidrofuran-2(3H)-ona:

[0244] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,91-7,83 (m, 2H), 7,78 (d, $J = 8,7\text{Hz}$, 1H), 7,56-7,43 (m, 3H), 6,56 (t, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 6,47 (q, $J = 2,4\text{Hz}$, 1H), 5,80 (t, $J = 2,4\text{Hz}$, 1H), 3,47-3,25 (m, 2H),

[0245] LCMS: Rt 2,68 min (97,47 % de pureza), m/z 300,12 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

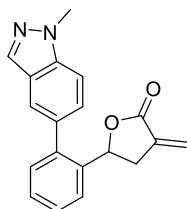


[0246]

[0247] 5-(2-metoxinaftalen-1-il)-3-metilenodihidrofuran-2(3H)-ona:

[0248] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,86-7,81 (m, 3H), 7,53 (t, $J = 1,2\text{Hz}$, 1H), 7,48 (d, $J = 1,5\text{Hz}$, 1H), 7,40-7,27 (m, 1H), 6,50 (t, $J = 6,3\text{Hz}$, 1H), 6,36 (t, $J = 3,0\text{Hz}$, 1H), 5,67 (t, $J = 2,4\text{Hz}$, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,42-3,21 (m, 2H):

[0249] LCMS: Rt 2,57 min (96,48 % de pureza), m/z 255,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

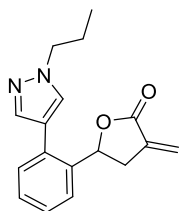


[0250] 5-(2-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil)-3-metilenodihidrofuran-2(3H)-ona:

[0251] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,09 (s, 1H), 7,67 (t, $J = 0,6\text{Hz}$, 1H), 7,51-7,45 (m, 2H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,32-7,25 (m, 2H), 5,60-5,55 (m, 2H), 4,15 (s, 3H), 3,07-2,98 (m, 1H), 2,91-2,82 (m, 1H).

[0252] LCMS (m/z): 305,17 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

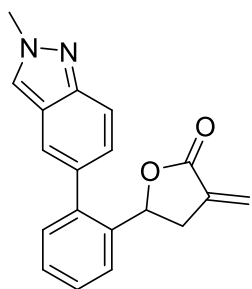
[0253] 3-metilen-5-(2-(1-propil-1H-pirazol-4-il)fenil)dihidrofuran-2(3H)-ona:



[0254] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,53-7,48 (m, 2H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,38-7,29 (m, 3H), 6,29 (t, $J = 3,0\text{Hz}$, 1H), 5,75-5,70 (m, 1H), 5,66 (t, $J = 2,4\text{Hz}$, 1H), 4,13 (t, $J = 6,9\text{Hz}$, 2H), 3,26-3,18 (m, 1H), 2,97-2,89 (m, 1H), 1,94 (q, $J = 7,5\text{Hz}$, 2H), 0,96 (t, $J = 7,5\text{Hz}$, 3H),

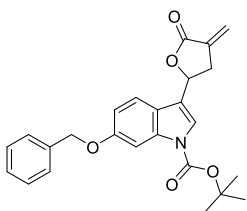
[0255] LCMS: Rt 2,49 min (98,12 % de pureza), m/z 283,19 [M+H]⁺

[0256] 5-(2-(2-metil-2*H*-indazol-5-il)fenil)-3-metilenodihidrofuran-2(3*H*)-ona:



[0257] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,93 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,7Hz, 2H), 7,68-7,61 (m, 1H), 7,54-7,46 (m, 2H), 7,46-7,37 (m, 2H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,19 (dd, *J* = 3&9Hz, 1H):

[0258] LCMS (m/z): 305,16 [M+H]⁺.

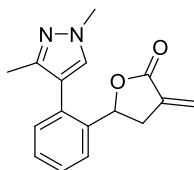


[0259] Terc-butil-6-(benciloxi)-3-(4-metilen-5-oxotetrahidrofuran-2-il)-1*H*-indol-1-carboxilato:

[0260] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,86 (bs, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,9Hz, 3H), 7,42-7,32 (m, 5H), 6,96 (dd, *J* = 2,4&8,7Hz, 1H), 6,35 (t, *J* = 3,0Hz, 1H), 5,77-5,72 (m, 2H), 5,13 (s, 1H), 3,81-3,45 (m, 1H), 3,18-3,09 (m, 1H), 1,65 (s, 9H),

[0261] LCMS: Rt 3,12 min (99,71 % de pureza), m/z 413,26 [M+H]⁺.

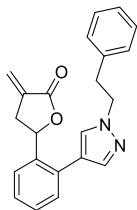
5-(2-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-3-metilenodihidrofuran-2(3*H*)-ona:



[0262] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,45-7,30 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,21-7,18 (m, 1H), 6,27-6,21 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 2,4Hz, 1H), 5,54 (q, *J* = 6,6Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,16-3,07 (m, 1H), 2,86-2,78 (m, 1H), 2,63-2,54 (m, 1H),

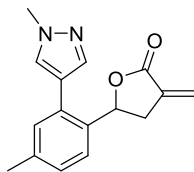
[0263] LCMS: Rt 2,63 min (96,31 % de pureza), m/z 269,15 [M+H]⁺.

[0264] 3-metilen-5-(2-(1-fenotil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)dihidrofuran-2(3*H*)-ona:



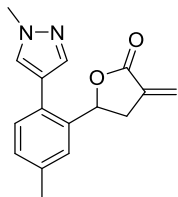
[0265] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,56 (s, 1H), 7,55-7,37 (m, 1H), 7,36-7,27 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 4H), 7,11 (s, 1H), 7,09-7,07 (m, 2H), 6,32-6,30 (t, 1H), 5,66-5,65 (t, 1H), 5,44-5,41 (m, 1H), 4,43-4,39 (t, 2H), 3,22-3,19 (t, 2H), 3,05-2,99 (m, 1H), 2,86-2,80 (m, 1H).

[0266] 5-(4-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metilendihidrofuran-2(3H)-ona



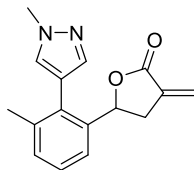
[0267] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,525 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,32-7,30 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,18-7,16 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,29-6,28 (t, 1H), 5,70-5,65 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,24-3,16 (m, 1H), 2,97-2,90 (m, 1H), 2,36 (s, 3H).

[0268] 5-(5-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metilenodihidrofuran-2(3H)-ona:



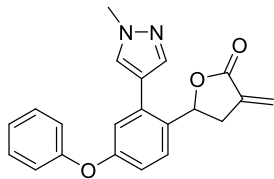
[0269] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,50 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,19-7,14 (m, 2H), 6,30-6,29 (t, 1H), 5,71-5,66 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,25-3,17 (m, 1H), 2,95-2,88 (m, 1H), 2,39 (s, 3H).

[0270] 5-(3-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metilendihidrofuran-2(3H)-ona



[0271] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,38 (s, 1H), 7,31-7,23 (m, 4H), 6,25-6,23 (t, 1H), 5,60-5,59 (t, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,10-3,04 (m, 1H), 2,82-2,76 (m, 1H), 2,13 (s, 3H).

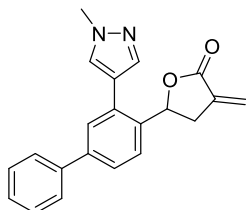
[0272] 5-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-fenoxifenil)-3-metilenodihidrofuran-2(3H)-ona:



[0273] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,48 (d, $J = 10,5\text{Hz}$, 2H), 7,38-7,32 (m, 3H), 7,15-7,10 (m, 1H), 7,03 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 2H), 6,98-6,92 (m, 2H), 6,29 (t, $J = 2,4\text{Hz}$, 1H), 5,67 (t, $J = 9,0\text{Hz}$, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,26-3,18 (m, 1H), 3,01-2,94 (m, 1H).

[0274] LCMS: Rt 2,65 min (99,57 % de pureza), m/z 347,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

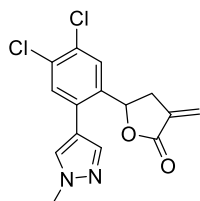
[0275] 5-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-metilendihidrofuran-2(3H)-ona:



[0276] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,61-7,57 (m, 4H), 7,52 (t, $J = 1,8\text{Hz}$, 2H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,39-7,34 (m, 1H), 6,31 (t, $J = 3,0\text{Hz}$, 1H), 5,76 (q, $J = 6,0\text{Hz}$, 1H), 5,69 (t, $J = 2,4\text{Hz}$, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,31-3,20 (m, 1H), 3,03-2,93 (m, 1H).

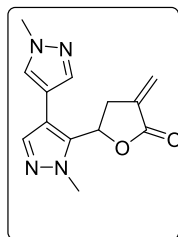
[0277] LCMS: Rt 2,67 min (98,85 % de pureza), m/z 331,21 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0278] 5-(4,5-dicloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metilenodihidrofuran-2(3H)-ona:



[0279] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,53-7,50 (s, 2H), 7,48-7,46 (s, 1H), 7,42-7,38 (s, 1H), 6,35-6,32 (t, 1H), 5,7 (t, 1H), 5,66-5,59 (m, 1H), 4,0(s, 3H), 3,39-3,29 (m, 1H), 2,8-2,6 (m, 1H).

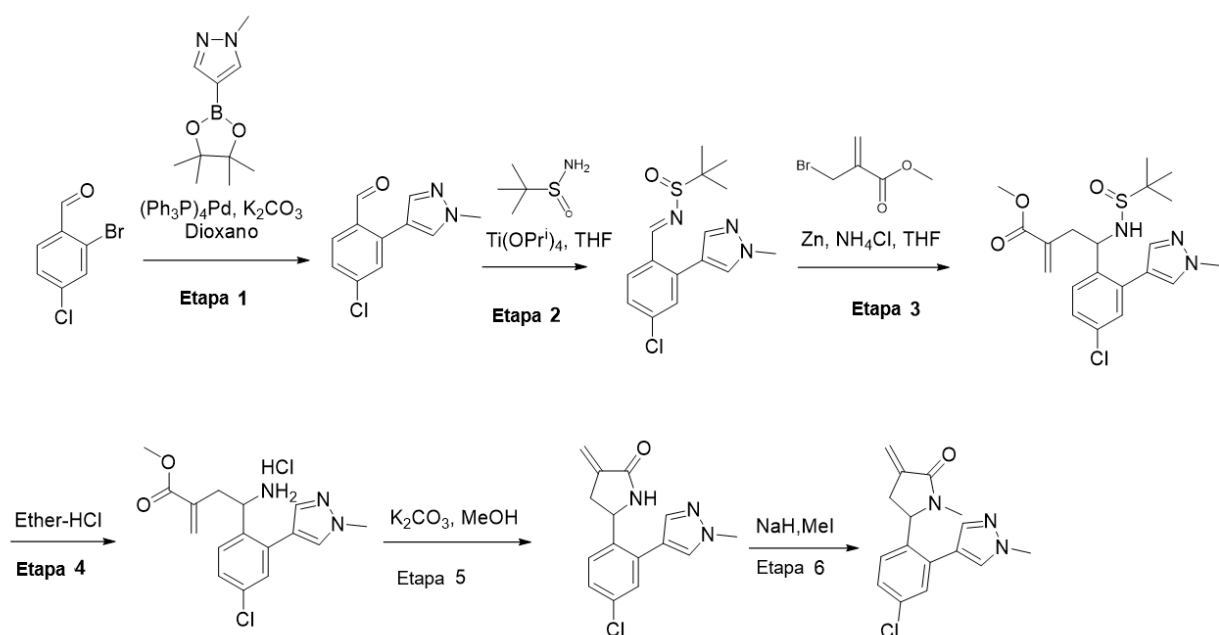
[0280] 5-(1,1'-dimetil-1H,1'H-[4,4'-bipirazol]-5-il)-3-metilendihidrofuran-2(3H)-ona



[0281] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,40 (dd, $J = 0,6$ & $5,1\text{Hz}$, 2H), 7,31 (s, 1H), 6,33 (t, $J = 2,7\text{Hz}$, 1H), 5,71-5,65 (m, 2H), 3,91 (s, 6H), 3,27-3,18 (m, 1H), 3,13-3,02 (m, 1H).

[0282] **LCMS**: Rt 1,55 min (95,51 % de pureza), m/z 259,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0283] Síntesis de análogos de Lactama:



[0284] Etapa 1: Síntesis de 4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzaldehído:

[0285] A una solución agitada de 2-bromo-4-clorobenzaldehído (1g, 4,5mmol) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,18 g, 5,46 mmol) en 1,4-Dioxano (15 mL), se le agregó carbonato de potasio (1,5 g, 11,83 mmol) en agua (10 mL). La mezcla resultante se desgasificó durante 5 min y se añadió tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (100 mg, 10 % mol). La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo durante 5 min adicionales. La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 2 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (40 mL) y se lavó con agua (2x30 mL). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 , se filtró y entonces el solvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el material en bruto. Se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de gel de

sílice (35-50 % de acetato de etilo y éter de petróleo como eluyente) para proporcionar 4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzaldehído como sólido amarillo pálido (0,9 g, 89 %). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 10,159 (s, 1H), 7,89-7,87 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,26-7,22 (m, 2H), 3,99(s, 3H), 2,43(s, 3H).

[0286] Etapa 2: Síntesis de N-(4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencilideno)-2-metilpropan-2-sulfinamida:

[0287] A una solución agitada de 4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il) benzaldehído (0,6 g, 2,7 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL), se le agregaron 2-metilpropan-2-sulfinamida (0,39 g, 3,26 mmol), e isopropóxido de titanio (1,95 g, 6,8 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se inactivó con agua (50 mL) y el sólido se filtró. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (2x25 mL). La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄, se filtró y entonces el solvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el material en bruto. Se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de malla de sílice (35-40 % de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente) para proporcionar N-(4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benciliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida como una goma de color amarillo pálido (550 mg, 62,5 %).

[0288] Etapa 3: Síntesis de 4-((terc-butilsulfinil)amino)-4-(4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-metilenobutanoato de metilo:

[0289] A una solución agitada de N-(4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencilideno)-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,4 g, 1,23mmol) y 2-(bromometil)acrilato de metilo (280 mg, 1,66mmol) en THF (4 mL), se le agregó cinc (290 mg, 4,48mmol) y NH₄Cl saturado en agua (2 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC. 50 % del material de partida consumido por TLC, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (20 mL) y se lavó con agua (2x10 mL). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y entonces el solvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el material en bruto como una goma color amarillo oscuro. Se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice (5-10 % MeOH en DCM como eluyente) para proporcionar (E)-N-(4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benciliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida como una goma de color amarillo pálido (150 mg, 30 %).

[0290] Etapa 4: Síntesis de 4-amino-4-(4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-metilenobutanoato de metilo:

[0291] A una solución agitada de 4-((terc-butilsulfinil)amino)-4-(4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-metilenobutanoato de metilo (0,15 g, 0,354mmol) en éter dietílico (2 mL) y THF (2 mL), se le agregó HCl (2M en éter dietílico, 1,5 mL) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a TA durante 15 min. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y baja temperatura para proporcionar el producto como 4-amino-4-(4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-metilenbutanoato de metilo como una goma blancuzca (100 mg, 88 %).

[0292] Etapa 5: Síntesis de 5-(4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metilenopirrolidin-2-ona:

[0293] A una solución agitada de 4-amino-4-(4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-metilenobutanoato de metilo (0,1 g, 0,31mmol) en MeOH (4 mL), se le agregó K₂CO₃ (90 mg, 0,62mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con DCM (20 mL) y se lavó con agua (2x10 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar 5-(4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metilenpirrolidin-2-ona en bruto como goma de color amarillo pálido. El compuesto en bruto obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna con malla de sílice (2-5 % de MeOH en DCM como eluyente) para proporcionar N-(4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benciliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida como una goma de color blancuzco (60 mg, 67 %).

[0294] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7,48 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,36-7,26 (m, 2H), 6,13-6,07 (m, 2H), 5,40 (m, 2H), 3,97 (s, 1H), 4,97-4,94 (m, 1H), 3,23-3,18 (m, 1H), 2,7-2,6 (m, 1H).

[0295] MS: 287,9

[0296] Etapa 6: Síntesis de 5-(4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-metil-3-metilenepirrolidin-2-ona

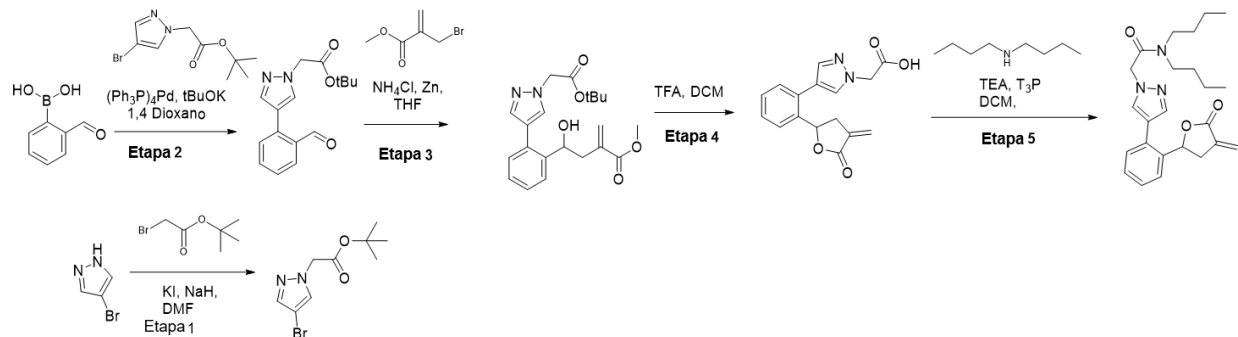
[0297] A una solución agitada de N-(4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencilideno)-2-metilpropan-2-sulfinamida (50mg, 0,31 mmol) en THF (4 mL), se le agregó NaH (90 mg, 0,62mmol) seguido por yodometano (22 mg, 0,62 mmol) a temperatura ambiente.

[0298] La mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2x10 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto bruto como goma de color amarillo pálido. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de malla de sílice (2-5 % de MeOH en DCM como eluyente) para proporcionar 5-(4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-metil-3-metilenpirrolidin-2-ona como una goma blancuzca (60 mg, 67 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.46 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.31-7.30 (m, 2H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.08 (brs, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.61-4.78 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.24 (m, 1H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.36 (s, 3H).

[0299] MS: 302,2

[0300] Esquema de síntesis de análogos de amida:



[0301] Etapa 1: 2-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)acetato de terc-butilo:

[0302] A una solución agitada de 4-bromo-1H-pirazol (3,0 g, 20,4 mmol) en DMF (25 mL) a 0 °C, se le agregó hidruro de sodio (0,58 g 24,49 mmol) y se agitó durante 30 min. Posteriormente, se añadieron a la mezcla de reacción 2-bromoacetato de terc-butilo (4,3 g 22,45 mmol) y KI (3,38 g 2,04 mmol). Se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. El progreso de la mezcla de reacción se monitoreó mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (2X100 mL) y se lavó con agua (2X50 mL). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar el material en bruto. Se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de 30 % acetato de etilo y hexano como eluyente para proporcionar 2-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)acetato de terc-butilo. Rendimiento 4,5 g (84,42 %): ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,49 (s, 2H), 4,77(s, 2H), 1,47 (s, 9H); LCMS: Rt 2,55 min

(99,67 % de pureza), m/z 206,98 $[M-18]^-$

[0303] Etapa 2: 2-(4-(2-formilfenil)-1H-pirazol-1-il)acetato de terc-butilo:

[0304] A una solución agitada de ácido (2-formilfenil)borónico (0,76 g, 5,07 mmol), 2-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)acetato de terc-butilo (1 g, 5,07 mmol) en 1,4 dioxano (20 mL), se le agregó butóxido terciario de potasio (1,49 g, 15,21 mmol) bajo nitrógeno durante 30 min. La mezcla de reacción se desgasificó nuevamente con gas nitrógeno y se le agregó Pd(Ph₃P)₄ (0,29 g, 0,25 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (2X100 mL) y se lavó con agua (2X50 mL). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar el material en bruto. Se purificó mediante cromatografía en columna (30 % de acetato de etilo y hexano como eluyente) para proporcionar 2-(4-(2-formilfenil)-1H-pirazol-1-il)acetato de terc-butilo. Rendimiento 0,574 g (39,58 %): ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 10,23 (d, J = 0,6Hz, 1H), 7,98(dd, J = 0,9&7,8Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,61-7,58 (m, 2H), 7,47-7,43 (m, 2H), 4,89 (s, 2H), 1,49 (s, 9H); LCMS: Rt 2,59 min (89,67 % de pureza), m/z 287,15 $[M+1]^+$

[0305] Etapa 3: 4-(2-(1-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-hidroxi-2-metilenbutanoato de metilo:

[0306] A una solución agitada de 2-(4-(2-formilfenil)-1H-pirazol-1-il)acetato de terc-butilo (0,57 g, 2,00 mmol)), en THF seco (10 mL), se le agregó 2-(bromometil) acrilato de metilo (0,395 g, 2,2 mmol), cloruro de amonio saturado (4 mL) y cinc (0,154 g, 2,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (2X100 mL) y se lavó con agua (2X50 mL). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar el material en bruto. Se purificó mediante cromatografía en columna (30 % de acetato de etilo en hexano como eluyente) para obtener 4-(2-(1-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-hidroxi-2-metilenbutanoato de metilo. Rendimiento 0,820 g (98 %). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,74-7,63 (m, 3H), 7,37-7,28(m, 3H), 6,23 (d, J = 1,2Hz, 1H), 5,63 (d, J = 0,9Hz, 2H), 4,90 (d, J = 7,8Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,79-2,63 (m, 2H) 2,59 (s, 1H), 1,48 (s, 9H).

[0307] Etapa 4: Ácido 2-(4-(2-(4-metilen-5-oxotetrahidrofuran-2-il)fenil)-1H-pirazol-1-il)acético: A una solución agitada de 4-(2-(1-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-

4-hidroxi-2-metilenobutanoato de metilo (0,820 g, 2,12 mmol) en DCM (10 mL), se le agregó ácido trifluoroacético (0,1 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con diclorometano (2X100 mL) y se lavó con agua (2X50 mL). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para obtener el material en bruto. Se purificó mediante cromatografía en columna (15 % de acetato de etilo en hexano como eluyente) para obtener ácido 2-(4-(2-(4-metilen-5-oxotetrahidrofuran-2-il)fenil)-1H-pirazol-1-il)acético, con un rendimiento de 0,750 g (90 %): ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,54 (s, 2H), 7,35-7,30(m, 2H), 7,19 (bs, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 5,29-4,94 (m, 4H), 3,15 (bs, 1H) 2,86 (d, J = 12,9Hz, 1H); LCMS: Rt 4,24 min (99,09 % de pureza), m/z 299,10 [M+1]⁺

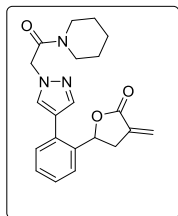
[0308] Etapa 5: N,N-dibutil-2-(4-(2-(4-metilen-5-oxotetrahidrofuran-2-il)fenil)-1H-pirazol-1-il)acetamida:

[0309] A una solución agitada de ácido 2-(4-(2-(4-metilen-5-oxotetrahidrofuran-2-il)fenil)-1H-pirazol-1-il)acético (0,4 g, 1,47mmol) en diclorometano (10 mL), se le agregaron trietilamina (0,54 g, 5,3 mmol), dibutil amina (0,542 g, 5,3 mmol) y solución de anhídrido propilfosfónico al 50 % en etilo acetato (0,64 g 2,01 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Tras la desaparición del material de partida, se diluyó con diclorometano (2X100 mL) y se lavó con agua (2X50 mL). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para obtener el material en bruto. Se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar N,N-dibutil-2-(4-(2-(4-metilen-5-oxotetrahidrofuran-2-il)fenil)-1H-pirazol-1-il)acetamida. Rendimiento 0,420 g (84,63 %) ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ: 7.55 (s, 1H), 7.50(s, 1H), 7.37-7.33(m, 1H), 7.29-7.26 (m, 2H), 6.20 (t, J = 2.7Hz, 1H), 5.70 (q, J = 6.0Hz, 1H), 5.57 (t, J = 2.4Hz, 1H), 5.69 (t, J = 2.1Hz, 1H) 5.57 (t, J = 2.4Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.65-3.14 (m, 4H), 2.87-2.77 (m, 1H), 1.57-1.43 (m, 4H), 1.43-1.32 (m, 4H), 1.29-1.21 (m, 6H).

[0310] LCMS: Rt 2,78 min (99,67 % de pureza), m/z 410,26 [M+1]⁺

[0311] Se sintetizaron los siguientes compuestos análogos mediante el uso de este esquema:

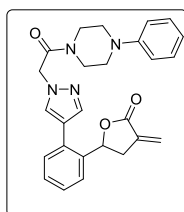
[0312] 3-metilen-5-(2-(1-(2-oxo-2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)fenil) dihidrofuran-2(3H)-ona



[0313] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.86 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.38 (s, 4H), 6.12 (s, 1H), 5.77 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.44 (s, 4H), 2.88 (d, *J* = 18.0Hz, 1H), 1.57 (s, 4H), 1.45 (s, 2H).

[0314] LCMS: RT 2,36 min (99,42 % de pureza), *m/z* 366,18 [M+H]⁺.

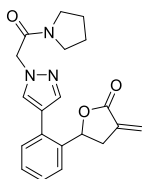
[0315] 3-metilen-5-(2-(1-(2-oxo-2-(4-fenilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)fenil)dihidrofuran-2(3H)-ona



[0316] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.89(s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.39(s, 4H), 7.24 (q, *J* = 7.5Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 7.8Hz, 2H), 6.82 (t, *J* = 7.2Hz, 1H), 6.12 (t, *J* = 2.7Hz, 1H), 5.82-5.75 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 3.65 (q, *J* = 4.2Hz, 4H), 3.47-3.38 (m, 1H), 3.24-3.14 (m, 4H), 2.92-2.83 (m, 1H).

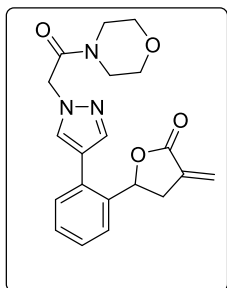
[0317] LCMS: Rt 2,55 min (99,58 % de pureza), *m/z* 443,38 [M+H]⁺.

[0318] 3-metilen-5-(2-(1-(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)fenil)dihidrofuran-2(3H)-ona



[0319] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,87 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,38 (s, 4H), 6,12 (t, *J* = 2,7Hz, 1H), 5,82-5,75 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 3,50 (t, *J* = 6,9Hz, 2H), 3,46-3,32 (m, 3H), 2,91-2,84(m, 1H), 1,96-1,88 (m, 2H), 1,83-1,75 (m, 2H).

[0320] LCMS: Rt 2,19 min (98,27 % de pureza), *m/z* 352,19 [M+H]⁺.

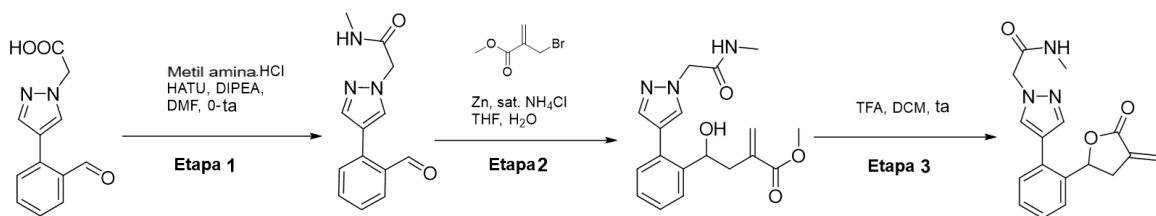


[0321] 3-metilen-5-(2-(1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)fenil)dihidrofuran-2(3H)-ona

[0322] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,817 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,38 (s, 4H), 6,12 (t, J = 2,7Hz, 1H), 5,81-2,77 (m, 1H), 5,21 (d, J = 5,4Hz, 2H), 3,63-3,41 (m, 9H), 2,92-2,83 (m, 1H).

[0323] LCMS: Rt 2,11min (97,06 % de pureza), m/z 366,26 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0324] Síntesis de N-metil-2-(4-(2-(4-metilen-5-oxotetrahidrofuran-2-il)fenil)-1H-pirazol-1-il)acetamida:



[0325] Etapa 1: Síntesis de 2-(4-(2-formilfenil)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida:

[0326] A una solución agitada de ácido 2-(4-(2-formilfenil)-1H-pirazol-1-il)acético (0,3 g 1,30 mmol) y metil amina (0,170 g 1,95 mmol) en DMF (5 mL) a 0 °C se le agregó DIPEA (0,504 g 3,91 mmol), seguido por HATU (0,743 g 1,95 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Una vez completado el material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con agua (2 X 50 mL). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto en bruto. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de SiO_2 (eluyente: 15 % de acetato de etilo en hexano) para proporcionar **2-(4-(2-formilfenil)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida** como sólido gomoso de color marrón (0,3 g, 99,59 %).

[0327] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 10,16 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,02-8,01 (m, 1H), 7,87 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,73-7,67 (m, 1H), 7,56-7,42 (m, 2H), 5,75 (s, 2H), 2,64 (d, J =

4,5 Hz, 3H).

[0328] Etapa 2: Síntesis de 4-hidroxi-4-(2-(1-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il) fenil)-2-metilenobutanoato de metilo:

[0329] A una solución agitada de 2-(4-(2-formilfenil)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida (0,3 g 1,23 mmol) en THF (2 mL) se le agregó cloruro de amonio saturado (5 mL) y cinc (0,096 g, 1,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Una vez completado el material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con agua (2 X 50 mL). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto en bruto. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de SiO₂ (eluyente: 50 % de acetato de etilo en hexano) para proporcionar **4-hidroxi-4-(2-(1-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il) fenil)-2-metilenbutanoato de metilo** como goma de color marrón (0,180 g, 42,66 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.17 (bs, 1H), 8.08-7.92 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33-7.23 (m, 2H), 6.05 (s, 1H), 5.77 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.15 (d, *J* = 4.5Hz, 1H), 4.80 (t, *J* = 6.9Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.15-3.12 (m, 2H), 2.64 (d, *J* = 4.5Hz, 2H).

[0330] LCMS: Rt 1,98 min (84,35 % de pureza), *m/z* 344,22 [M+H]⁺.

[0331] Etapa 3: Síntesis de N-metil-2-(4-(2-(4-metilen-5-oxotetrahidrofuran-2-il)fenil)-1H-pirazol-1-il)acetamida:

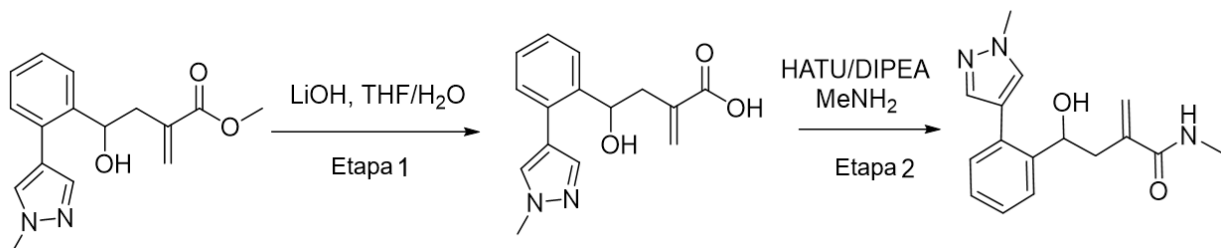
[0332] A una solución agitada de 4-hidroxi-4-(2-(1-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il) fenil)-2-metilenobutanoato de metilo (0,180 g 0,52 mmol) en DCM (10 mL) a 0 °C se le agregó ácido trifluoroacético (0,5 mL). Entonces, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Después de completar el material de partida, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **N-metil-2-(4-(2-(4-metilen-5-oxotetrahidrofurano-2-il) fenil)-1H-pirazol-1-il)acetamida** como sólido gomoso blancuzco (0,050 g, 30,9 %).

[0333] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.99 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.38 (s, 4H), 6.13 (s, 1H), 5.83-5.77 (m, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.46 (d, *J* = 6.3Hz, 1H), 2.91-2.85 (m, 1H), 2.63 (d, *J* = 3.9Hz, 3H).

[0334] LCMS: Rt 2,04 min (99,85 % de pureza), *m/z* 312,17 [M+H]⁺.

[0335] Síntesis de análogos de amida de cadena abierta:

[0336] Ácido 4-hidroxi-4-(2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il) fenil)-2-metilenobutanoico:



[0337] Etapa 1: Ácido 4-hidroxi-4-(2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il) fenil)-2-metilenobutanoico:

[0338] A una solución agitada de 4-hidroxi-4-(2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il) fenil)-2-metilenobutanoato de metilo (0,080 g, 2,7 mmol) en mezcla de THF solvente (3 mL), metanol (1 mL) a 0 °C, se le agregó hidróxido de litio acuoso (0,014 g, 3,3 mmol en 1 mL agua). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La masa de reacción se acidificó con hidrógenosulfato de potasio y se extrajo con 5 % de metanol y diclorometano (2x50 mL). La capa orgánica se evaporó a presión reducida para obtener el material en bruto. Se purificó mediante cromatografía en columna (10-15 % de metanol en diclorometano como eluyente) para proporcionar ácido 4-hidroxi-4-(2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il) fenil)-2-metilenbutanoico. Rendimiento 0,250 g (64,9 %, gomoso)

[0339] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,65 (d, *J* = 8,1Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 11,4Hz, 2H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,20 (dd, *J* = 1,5&7,8 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,87 (bs, 2H), 5,16(t, *J* = 6,6Hz, 1H), 3,85(s, 3H), 3,46(s, 1H);

[0340] LCMS (*m/z*): 273 [M+H]⁺.

[0341] Etapa 2: 4-hidroxi-N-metil-4-(2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-2-metilenobutanamida:

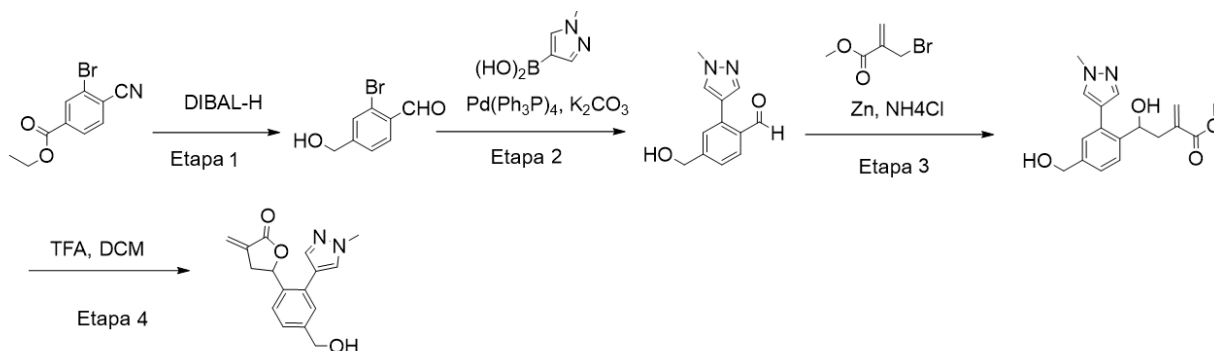
[0342] Se añadió una disolución de ácido 4-hidroxi-4-(2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-2-metilenbutanoico (0,1 g, 0,36 mmol) en DMF (6 mL), metilamina (0,248 g, 0,36 mmol) y N, N-diisopropiletilamina (0,47 g, 0,36 mmol) y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0° C y se añadió HATU (0,209 g, 0,055 mmol) y se agitó a TA durante 1 h.

Posteriormente, se diluyó con agua fría y se extrajo con diclorometano (2x50 mL). La capa orgánica se evaporó a presión reducida para obtener el material en bruto. Se purificó mediante cromatografía en columna (10-15 % de metanol en diclorometano como eluyente) para proporcionar 4-hidroxi-*N*-metil-4-(2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-2-metilenbutanamida. Rendimiento 0,030 g (54 %).

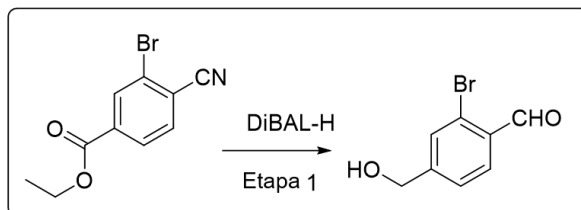
[0343] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,67-7,65(m, 1H), 7,57-7,55 (m, 2H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,28 -7,26(m, 1H), 7,25 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,13(s, 1H), 4,65(s, 1H), 3,96(s, 3H), 3,73 (s, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,67-2,52(m, 2H);

[0344] LCMS (m/z): 286 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0345] Síntesis de compuestos adicionales



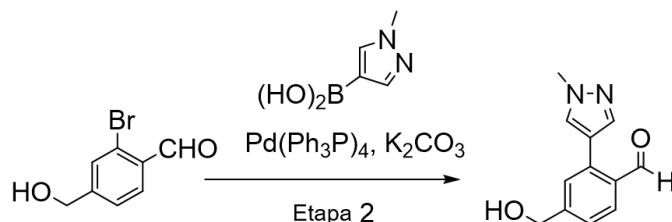
[0346] Etapa 1: Síntesis de: 2-bromo -4-(hidroximetil) benzaldehído:



[0347] A una solución agitada de 3-bromo-4-cianobenzoato de etilo (200 mg, 0,78 mmol) en THF(10 mL) se le agregó DIBAL-H (0,59 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y se lavó con agua (2x10 mL). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 , se filtró y entonces el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de gel de sílice (malla: 60-120) y acetato de etilo al 15-20 % y éter de petróleo, como eluyente para proporcionar **2-bromo -**

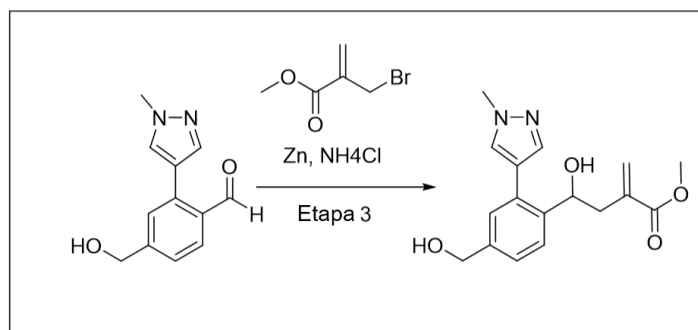
4-(hidroximetil) benzaldehído como una goma blancuzca (80 mg, 47,27 %).

[0348] Etapa 2: Síntesis de 4-(hidroximetil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzaldehído:



[0349] Procedimiento: Una suspensión de 2-bromo -4-(hidroximetil) benzaldehído (80 mg, 0,37 mmol), ácido 1-metil-1H-pirazol-4-il)borónico (60,89 mg, 0,48 mmol) y carbonato potásico (134,27 mg, 0,96 mmol) en 1,4-Dioxanne (10 mL) y agua (5 mL) se desgasificó durante 5 min, y se añadió tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (8 mg, 10 % molar). La mezcla de reacción se desgasificó durante 5 min adicionales y se calentó a 90 °C durante 2 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y se lavó con agua (2x10 mL). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y entonces el solvente se evaporó a presión reducida para obtener una mezcla en bruto. Se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de gel de sílice (malla: 60-120) y el compuesto requerido se eluyó al 15-20 % de acetato de etilo y éter de petróleo para obtener **4-(hidroximetil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzaldehído** como una goma blancuzca (60 mg, 59,67 %).

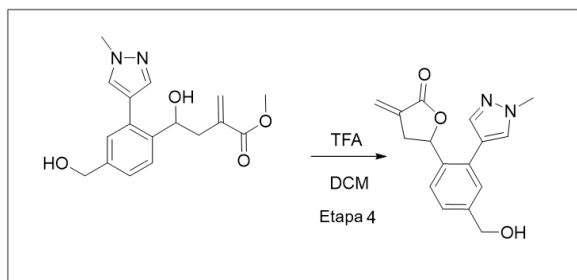
[0350] Etapa 3: Síntesis de: 4-hidroxi-4-(4-(hidroximetil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-metilenobutanoato de metilo



[0351] A una solución agitada de 4-(hidroximetil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzaldehído (60 mg, 0,27mmol) en tetrahidrofurano (10 mL), se le agregaron 2-(bromometil) acrilato de metilo (59,60 mg, 0,33 mmol), cloruro de amonio saturado (2 mL) y cinc (65,29 mg, 0,99

mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y se lavó con agua (2x10 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida para proporcionar **4-hidroxi-4-(4-(hidroximetil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-metilenbutanoato de metilo** (60 mg, 69 %).

[0352] Etapa 4: 5-(4-(hidroximetil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metilendihidrofuran-2(3H)-ona

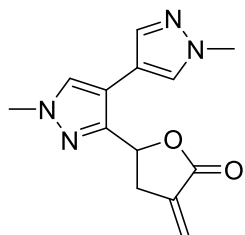


[0353] A una solución agitada de **4-hidroxi-4-(4-(hidroximetil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-metilenobutanoato de metilo** (60 mg, 0,08 mmol) en diclorometano seco (10 mL) se le agregó ácido trifluoroacético (0,3 mL). Entonces la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de gel de sílice (malla 100-200). El compuesto deseado se eluyó al 30 % con acetato de etilo y hexano para proporcionar **5-(4-(hidroximetil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metilendihidrofurano-2(3H)-ona** como una goma blancuzca (30 mg, 55 %).

[0354] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.52 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.44-7.36 (d, 1H), 7.34(d,1H), 7.32(s,1H), 6.30(t, 1H), 5.73-5.70(t,1H),5.67(s,1H),4.72(s,2H), 3.97 (s,3H), 3.25-3.19 (m,1H), 2.95-2.89(m,1H).

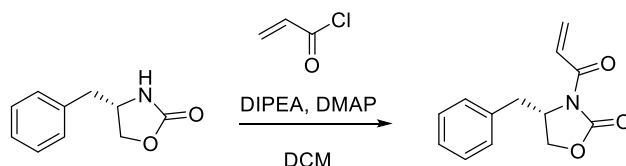
[0355] LCMS ($\text{M}+\text{H}^+$ = 285,1, 82,53 %).

[0356] **5-(1,1'-dimetil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-4-il)-3-metilendihidrofuran-2(3H)-ona**



[0357] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.74 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.30-6.29 (t, 1H), 5.70-5.68 (m, 1H), 5.56-5.52 (t, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.37-3.27 (m, 1H), 3.02-2.95 (m, 1H).

[0358] Síntesis de (S)-3-acriloil-4-benciloxazolidin-2-ona:

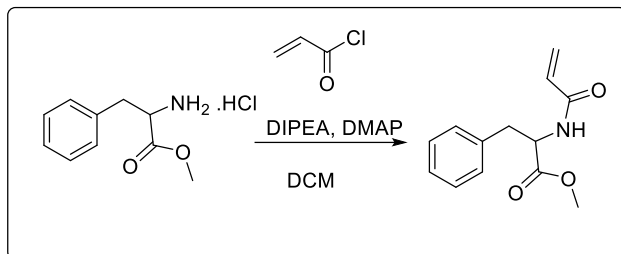


[0359] A una solución agitada de (S)-4-benciloxazolidin-2-ona (250 mg, 1,41 mmol) en DCM (15 mL), DIPEA (364 mg, 2,82 mmol) y DMAP (2 mg, 0,014 mmol). La mezcla resultante se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de acrilóilo (191 mg, 2,16 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se inactivó con agua helada y se extrajo con éter dietílico (2x10 mL). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 , se filtró y entonces el solvente se evaporó a presión reducida. La mezcla en bruto obtenida de este modo se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de gel de sílice (malla: 100-200) y el compuesto requerido se eluyó al 20-30 % de acetato de etilo en éter de petróleo para obtener (S)-3-acriloil-4-benciloxazolidin-2-ona como una goma de color amarillo pálido (36 mg, 12 %).

[0360] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.55-7.48 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.29-7.27 (d, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 6.63-6.58 (m, 1H), 5.95-5.92 (m, 1H), 4.76-4.72 (m, 1H), 4.25-4.17 (m, 2H), 3.37-3.33 (m, 1H), 2.84-2.78 (m, 1H).

[0361] LCMS ($\text{M}+\text{H}^+$ = 232,0, 98,82 %).

[0362] Síntesis de acrilóilfenilalaninato de metilo:

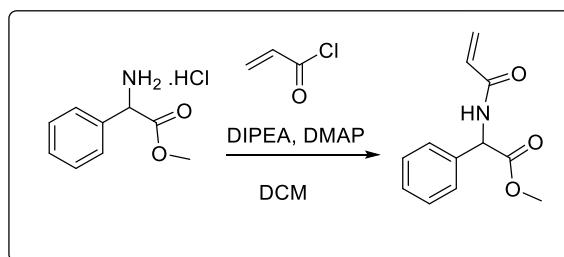


[0363] A una solución agitada de fenilalaninato clorhidrato de metilo (250 mg, 1,16 mmol) en DCM (15 mL) DIPEA (300 mg, 2,32 mmol) se le agregó seguido por DMAP (3 mg, 0,016 mmol). La mezcla resultante se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de acrililo (160 mg, 1,74 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se inactivó con agua helada y se extrajo con éter dietílico (2x10 mL). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida para proporcionar la mezcla en bruto. Se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de gel de sílice (malla: 100-200) y el compuesto requerido se eluyó al 20-30 % de acetato de etilo en éter de petróleo para obtener acrilofenilalaninato de metilo como una goma de color amarillo pálido (40 mg, 15 %).

[0364] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.30-7.26 (m, 2H), 7.25-7.24 (d, 1H), 7.09-7.07 (d, 1H), 6.31-6.26 (d, 1H), 6.12-6.05 (m, 1H), 6.00-5.98 (brs, 1H), 5.68-5.66 (d, 1H), 4.99-4.95 (m, 1H), 3.74-3.71 (s, 3H), 3.19-3.16 (m, 2H).

[0365] LCMS (M+H= 234,1, 92,74 %).

[0366] Síntesis de 2-acrilamido-2-fenilacetato de metilo:



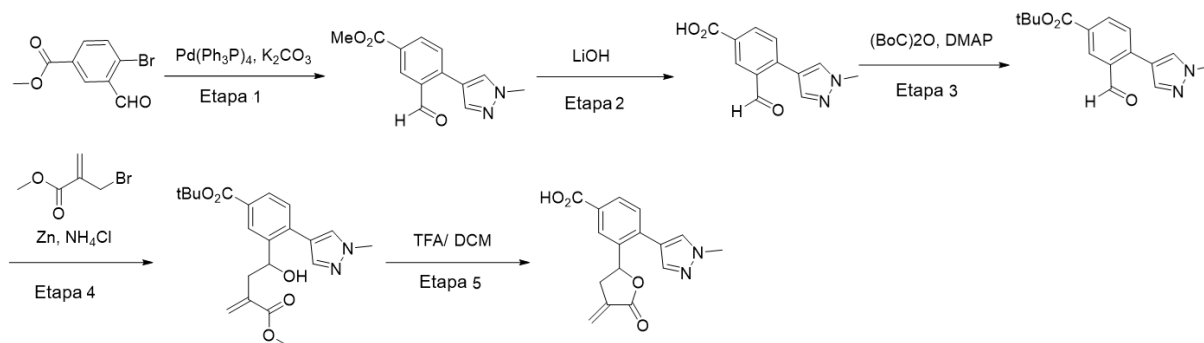
[0367] A una solución agitada de 2-amino-2-fenilacetato clorhidrato de metilo (250 mg, 1,14 mmol) en DCM (20 mL), se le agregó DIPEA (367,74 mg, 2,850 mmol) seguido por DMAP (13,93 mg, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió por goteo cloruro de acrililo (154,19 mg, 1,71 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Tras la desaparición

del material de partida, la mezcla de reacción se inactivó con agua (20 mL) y se extrajo con éter dietílico (2X20 mL). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 , se filtró y entonces el solvente se evaporó a presión reducida para proporcionar la mezcla en bruto. Se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de gel de sílice (malla: 100-200) y el compuesto requerido se eluyó al 10-12 % de acetato de etilo y éter de petróleo para proporcionar 2-acrilamido-2-fenilacetato de metilo como un sólido amarillo pálido (57,1 mg, 52,52 %).

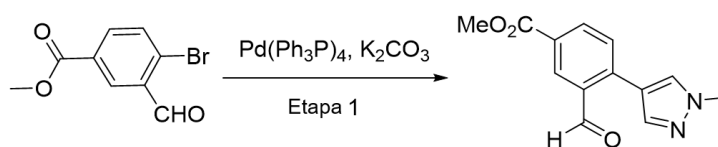
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.39-7.29 (m, 5H), 6.56-6.54 (brs, 1H), 6.34-6.29 (dd, 1H), 6.18-6.12 (m, 1H), 5.70-5.65 (m, 2H), 3.74 (s, 3H).

[0368] LCMS ($\text{M}+\text{H}^+$ = 220,0, 91,53 %).

[0369] Síntesis de ácido 4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(4-metilen-5-oxotetrahidrofuran-2-il)benzoico



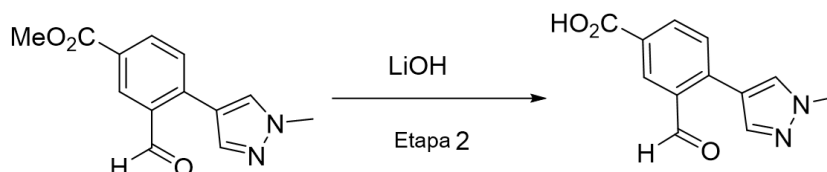
[0370] Etapa 1: Síntesis de 3-formil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzoato de metilo:



[0371] A una solución agitada de 4-bromo-3-formilbenzoato de metilo (0,2 g, 0,83 mmol) y ácido 1-metil-1H-pirazol-4-il)borónico (210 mg, 0,99 mmol) en 1,4-dioxano (7 mL) y se le agregó carbonato de potasio (300 mg, 2,15 mmol) en agua (4 mL). La mezcla resultante se desgasificó durante 5 min y se añadió tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (20 mg, 10 % mol). La mezcla de reacción se desgasificó durante 5 min adicionales y se calentó a 90 °C durante 2 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y se lavó con agua (2x10 mL). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 , se filtró y entonces el solvente se evaporó a presión reducida para obtener la mezcla en bruto. Se purificó por cromatografía en

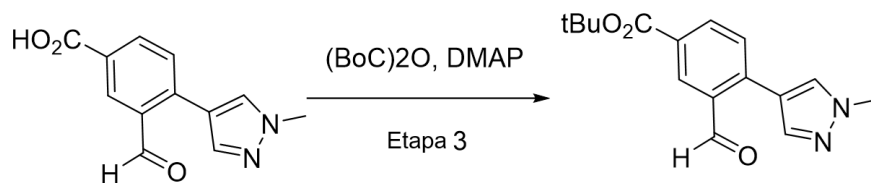
columna mediante el uso de gel de sílice (malla: 60-120) y el compuesto requerido se eluyó al 15-20 % de acetato de etilo y éter de petróleo para obtener 3-formil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzoato de metilo como una goma blancuzca (180 mg, 90 %).

[0372] Etapa 2: Síntesis de ácido 3-formil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzoico:



[0373] A una solución agitada de 3-formil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzoato de metilo (0,18 g, 1,75 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL), metanol (2 mL), se le agregó una solución de LiOH.H₂O (160 mg, 1,10 mmol) en agua a temperatura ambiente y la mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 2 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se concentró y se diluyó con agua (25 mL) y se lavó con acetato de etilo (2x25 mL). La capa acuosa se acidificó con HCL concentrado y se extrajo con acetato de etilo (2x25mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida, para proporcionar **ácido 3-formil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzoico** como sólido blancuzco (100 mg, 58,9 %)

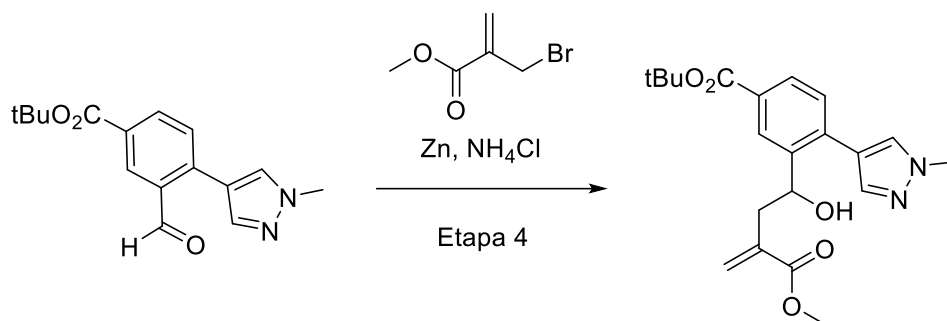
[0374] Etapa 3: Síntesis de 3-formil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzoato de terc-butilo:



[0375] A una solución agitada de **ácido 3-formil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzoico** (100 mg, 0,43mmol) en tetrahidrofurano (10 mL), se le agregó BOC anhídrido (142,2mg,0,65 mmol) seguido por DMAP (5,30 mg, 0,04 mmol) a TA y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con agua (2x25 mL). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y entonces el solvente se evaporó a presión reducida para obtener la mezcla en bruto. Se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de gel de sílice (malla 60-120) y el compuesto requerido se eluyó al 35-40 % de acetato de etilo y éter de petróleo para

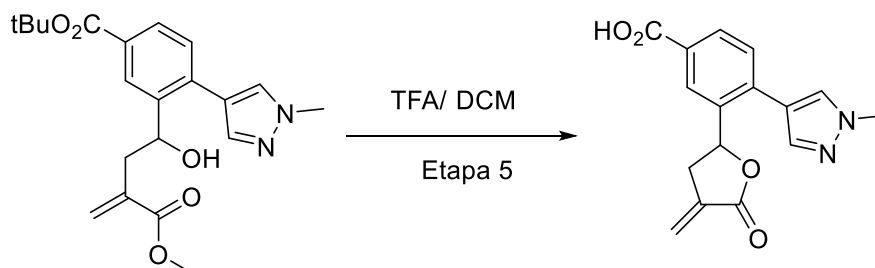
proporcionar 3-formil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzoato de terc-butilo como una goma de color amarillo pálido (100 mg, 80,4 %)

[0376] Etapa 4: Ácido 3-(1-hidroxi-3-(metoxycarbonil)but-3-en-1-il)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzoico:



[0377] A una solución agitada de 3-formil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzoato de terc-butilo (100 mg, 0,34 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL), se le agregaron 2-(bromometil) acrilato de metilo (75,02 mg, 0,41 mmol), cloruro de amonio saturado (2 mL) y cinc (82,1 mg, 1,257 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 12 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con agua (2x25 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida para obtener ácido 3-(1-hidroxi-3-(metoxycarbonil)but-3-en-1-il)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzoico (100 mg, 86,67 %)

[0378] Etapa 5: Ácido 4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(4-metilen-5-oxotetrahidrofuran-2-il)benzoico:



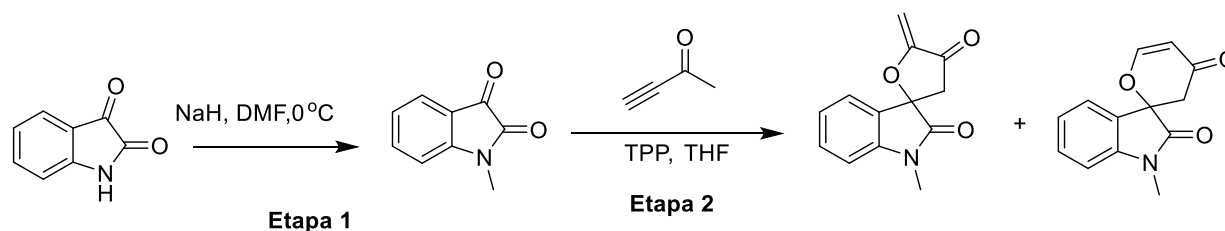
[0379] A una solución agitada de ácido 3-(1-hidroxi-3-(metoxycarbonil)but-3-en-1-il)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzoico (100 mg, 0,335 mmol) en diclorometano seco (10 mL) se le agregó ácido trifluoroacético (0,3 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a

temperatura ambiente. Tras la desaparición del material de partida en TLC, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto. Se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de gel de sílice (malla 100-200) y el compuesto requerido se eluyó al 30 % de acetato de etilo y hexano para proporcionar ácido 4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-(4-metilen-5-oxotetrahidrofurano-2-il)benzoico como goma blanca (23 g, 70 %).

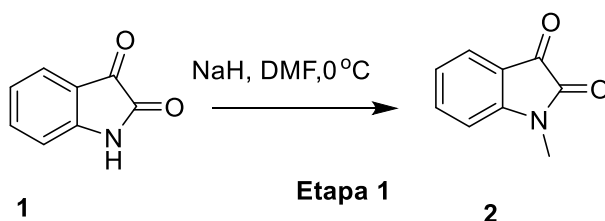
[0380] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): 13.2 (bS, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.01-7.90 (t, 2H), 7.70-7.68 (d, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.93-5.91 (t, 1H), 5.19 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.52-3.46 (m, 1H), 2.86-2.80 (m, 1H).

[0381] LCMS (M+H= 299, 1, 90, 15 %).

[0382] Síntesis de 3-etiliden-1-fenetilindolin-2-ona y 1-metilspiro[indolin-3,2'-piran]-2,4'(3'H)-diona



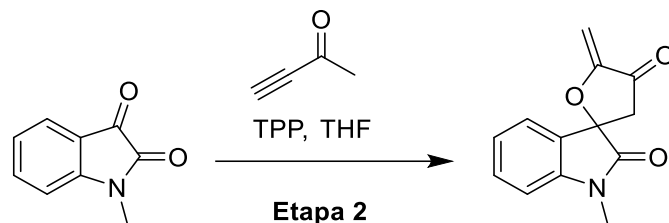
[0383] STEP-1: Síntesis de 1-metilindolin-2,3-diona:



[0384] A una solución agitada de isatina (1,0 g, 6,80 mmol) en DMF (2 mL), se le agregó NaH (0,163 g, 6,80 mmol) bajo atmósfera de argón a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Se agregó yoduro de metilo (1,06 g) a la mezcla de reacción a 0 °C. Después de completar la reacción se produce la formación de una mancha no polar con respecto al material inicial observada en TLC. La mezcla de reacción se añadió a agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (5 mL x 3). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar **1-metilindolin-2,3-diona** como un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200), mediante el uso de acetato de etilo al 15-20 % y éter de

petróleo como eluyente para proporcionar el producto deseado (0,80 g), como un sólido color naranja.

[0385] ETAPA 2: Síntesis de 3-etiliden-1-fenotilindolin-2-ona:



[0386] A una solución agitada de 1-metilindolin-2,3-diona (0,1 g, 0,621 mmol) en THF (2,0 mL), se le agregaron but-3-en-2-ona (0,063 g, 0,931 mmol), trifenil fosfina (33 mg, 0,124 mmol) bajo atmósfera de argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción. Una vez completada la reacción (formación de una mancha no polar con respecto al material de partida 1-metilindolin-2,3-diona en la TLC), se eliminó el solvente a presión reducida. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200), mediante el uso de 7-12 % de acetato de etilo y éter de petróleo como eluyente para proporcionar los productos deseados (0,02 g cada uno) como sólidos blancuzcos.

[0387] La formación del producto se confirmó mediante ^1H NMR y LCMS.

[0388] Síntesis de 3-etiliden-1-fenotilindolin-2-ona:

[0389] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,44 - 7,04 (m, 1H), 7,37 - 7,35 (m, 1H), 7,16 - 7,13(m, 1H), 6,90 - 6,88 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 5,15(d, 1H, J = 2,0 Hz), 4,73 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 3,22 (s, 3H), 3,04 (d, 1H, J = 18,4 Hz), 2,89 (d, 1H, J = 18,4 Hz).

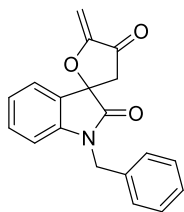
[0390] LC-MS: 99,81 %, m/z 230,9 $[\text{M}+1]^+$

[0391] 1-metilspiro[indolin-3,2'-piran]-2,4'(3'H)-diona:

[0392] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,44 (d, 1H, J = 0,8 Hz), 7,48 - 7,26 (m, 2H), 7,09 - 7,05 (m, 1H), 7,09 - 7,05(m, 1H), 6,89 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 3,23(s, 3H), 3,18(d, 1H), 2,68 - 2,63(m, 1H),

[0393] m/z 230,9 $[\text{M}+1]^+$ LC-MS, pureza mediante LC-MS - 99,74 %.

[0394] 1'-bencil-5-metilen-3H-espiro[furan-2,3'-indolina]-2',4(5H)-diona



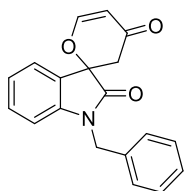
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,37 – 7,27(m, 7H), 7,12 – 7,08 (m, 1H), 6,78 (d, 1H, J = 8,0

[0395] Hz), 5,18 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 4,90(q, 2H, J = 15,2 Hz), 4,77 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 3,10 (d, 1H, J

= 18,4 Hz), 2,94 (d, 1H, J = 18,8 Hz),

[0396] m/z 305,9 [M⁺+H]

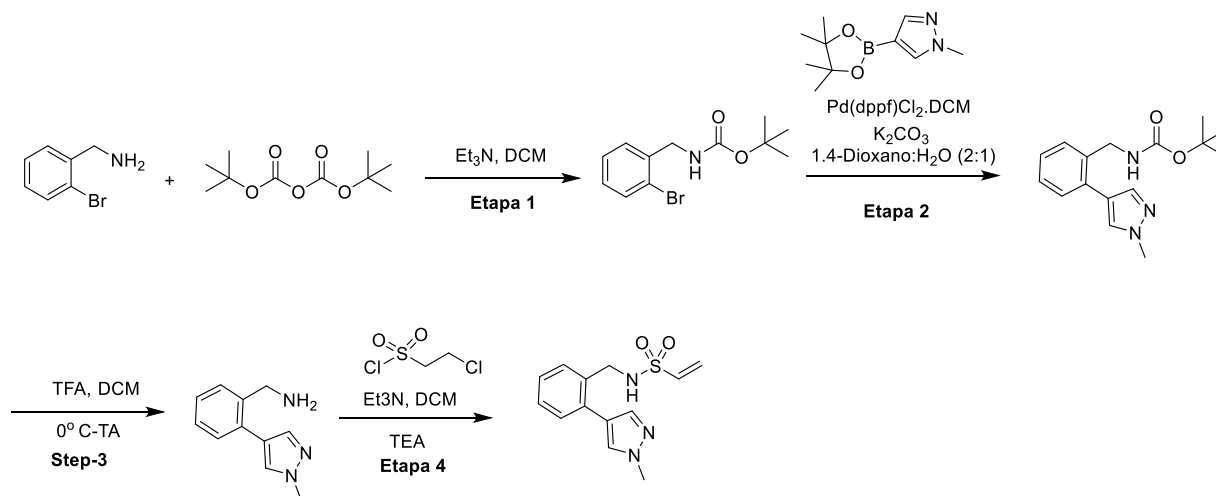
[0397] 1-bencilespiro[indolina-3,2'-piran]-2,4'(3'H)-diona



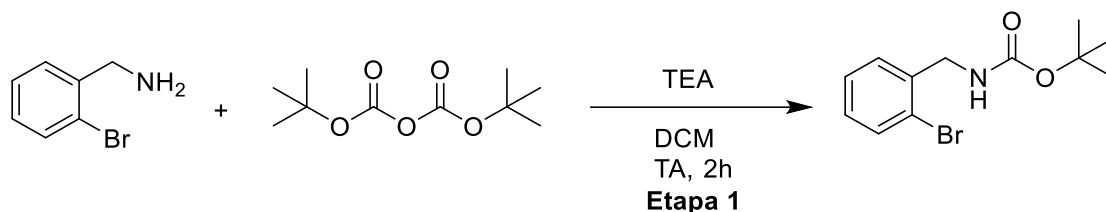
[0398] **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7,50 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 7,48 (d, 1H, J = 17,2 Hz), 7,36 - 7,27 (m, 6H), 6,76 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 5,65 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 4,95(q, 2H, J = 15,6 Hz), 3,27 (d, 1H, J = 14,0 Hz), 2,75 (d, 1H, J = 16,8 Hz), 2,89 (d, 1H, J = 18,4 Hz).

[0399] m/z 305,9 [M+1]; de pureza mediante LC: 99,84 %.

[0400] Síntesis de N-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencil)etenosulfonamida

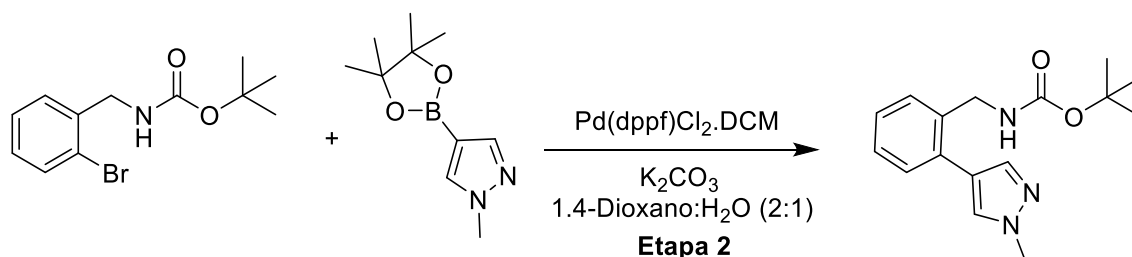


[0401] ETAPA 1: Síntesis de 2-bromobencilcarbamato de terc-butilo:



[0402] A una solución de (2-bromofenil)metanamina (1,0 g, 0,005 mol) y anhídrido de Boc (1,29 g, 0,0059) en DCM (10 ml), se le añadió Et₃N (0,54 g, 0,0059 mol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Una vez completada la reacción (formación de una mancha no polar con respecto al material de partida en TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-bromobencilcarbamato de terc-butilo como producto en bruto (semisólido). Se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200), mediante el uso de 28-30 % de acetato de etilo y éter de petróleo como eluyente para proporcionar el producto deseado (1,74 g), como una goma incolora. La formación del producto se confirmó mediante TLC.

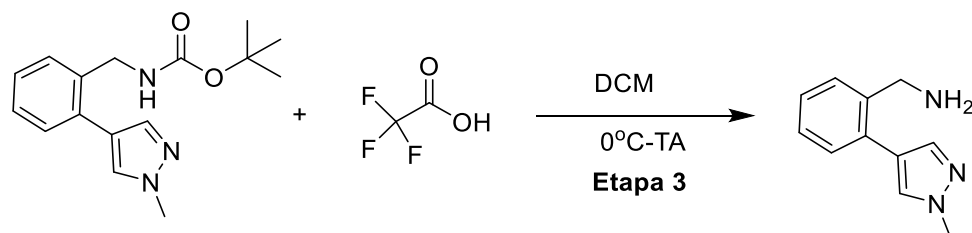
[0403] ETAPA 2: Síntesis de 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo



[0404] A una mezcla de 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo (1,74 g, 0,006 mol) y Pd(dppf)Cl₂.DCM (0,25 g, 0,0003 mol) en 1,4-Dioxano y agua (13:6 mL) bajo atmósfera de nitrógeno, se le agregaron K₂CO₃ (2,1 g, 0,015 mol) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,26 g, 0,006 mol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. Una vez completada la reacción (formación de una mancha polar con respecto al material de partida 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo en la TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo como un producto en bruto. Se aisló mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200), mediante el uso de 15-

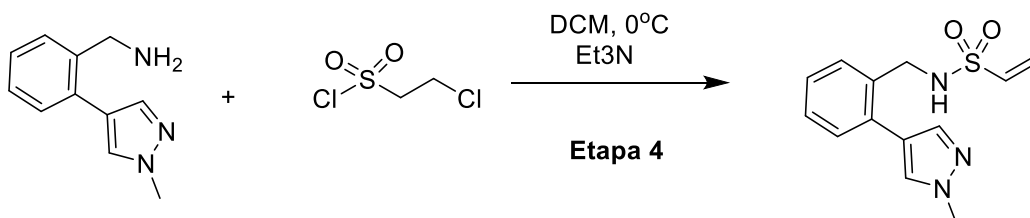
20 % de acetato de etilo y éter de petróleo como eluyente para proporcionar el producto deseado (0,9 g), como una goma blancuzca. La formación del producto se confirmó mediante TLC.

[0405] ETAPA 3: Síntesis de (2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)metanamina



[0406] A una solución agitada de **2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo** (0,05 g, 0,0001 mol) en DCM (10 mL), se le agregó TFA (2 mL) a 0° C. La mezcla resultante se dejó en agitación a TA. Una vez completada la reacción (formación de una mancha polar con respecto al material de partida **2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo** en TLC), la mezcla de reacción se inactivó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar **(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)metanamina** como una sal de TFA (semisólido). El producto puro se aisló mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200), mediante el uso de 18-20 % de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente para proporcionar el producto deseado (0,02 g), como semisólido blancuzco. La formación del producto se confirmó mediante TLC.

[0407] ETAPA 4: Síntesis de N-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencil)etenosulfonamida



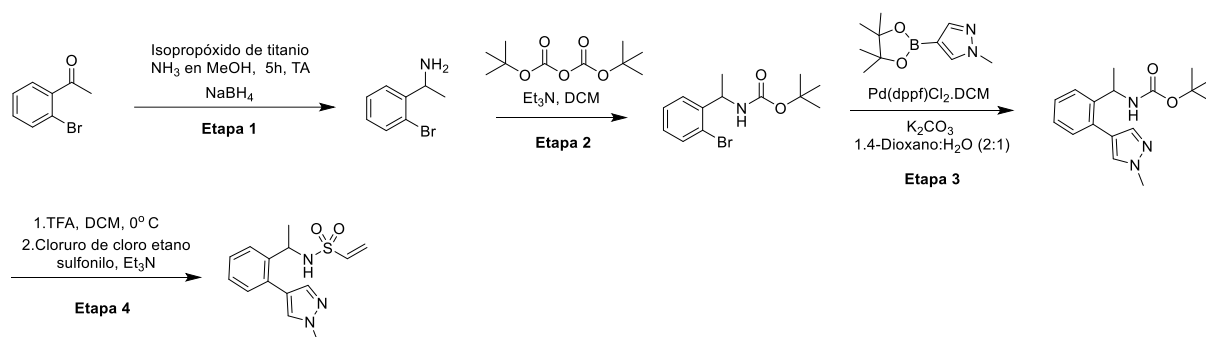
[0408] A una solución agitada de (2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)metanamina (0,3 g, 0,001 mol) en DCM (3 mL), se le agregó TEA (0,48 g, 0,004 mol). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,36 g, 0,002 mol). La mezcla resultante se dejó agitar durante 1 h a 0 °C. Una vez completada la reacción (formación de una mancha no polar con respecto al material de partida (2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)metanamina en TLC), la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica

se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto deseado, como un producto en bruto. Se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200), mediante el uso de 60-70 % de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente para proporcionar el producto deseado (0,05 g), como semisólido blancuzco.

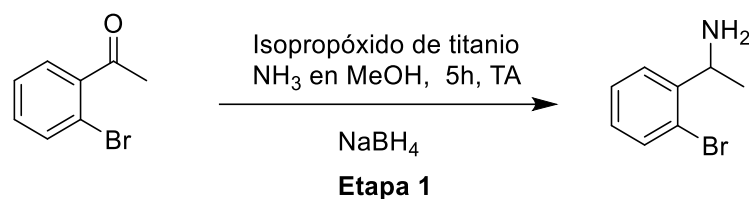
[0409] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,57 (d, 2H, J = 4,4 Hz), 7,41 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 7,34 – 7,36 (m, 3H), 6,43(q, 1H, J = 9,6 Hz), 6,25 (d, 1H, J = 16,8 Hz), 5,93 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 4,35(bs,1H), 4,27 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 3,98 (s, 3H),

[0410] LC-MS, de pureza by LC-MS – 99,25 %, m/z 278,3 $[\text{M}+1]^+$

[0411] Síntesis de N-(1-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)etil)etenosulfonamida



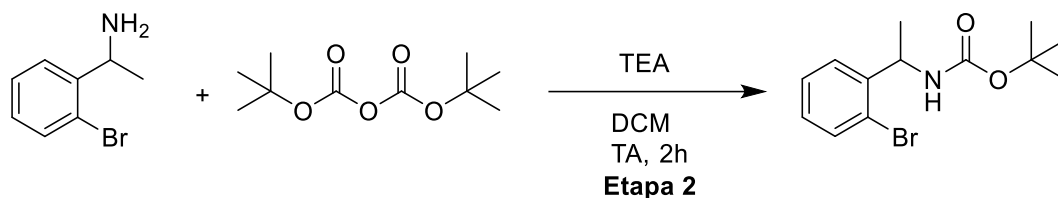
[0412] ETAPA 1: Síntesis de 1-(2-bromofenil)etanamina:



[0413] A una solución de 1-(2-bromofenil)etanona **1** (3,0 g, 0,015 mol) en NH_3 metanólico (0,26 g, 0,150 mol), se le añadió isopropóxido de titanio (5,99 g, 0,021 mol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 5h. Una vez completada la reacción, se añadió lentamente NaBH_4 a TA durante 1h. Una vez completada la reacción (formación de una mancha polar con respecto al material de partida en TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto. Se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200), mediante el uso de 15-20 % de acetato de etilo y éter de petróleo como eluyente para proporcionar 1-(2-bromofenil)etanamina (2,54 g) como

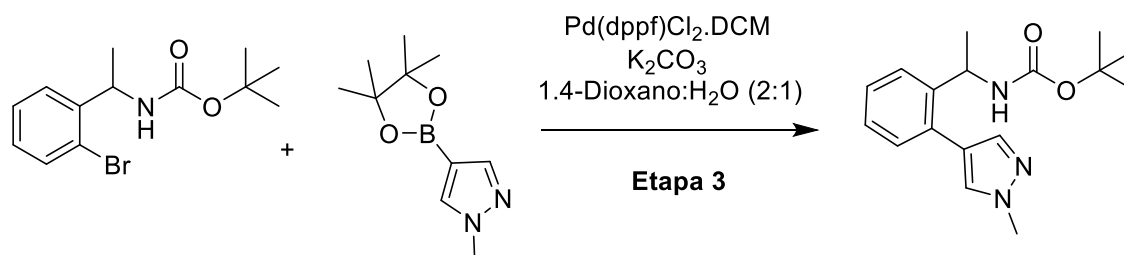
semisólido blancuzco.

[0414] ETAPA 2: Síntesis de 1-(2-bromofenil)etilcarbamato de terc-butilo



[0415] A una mezcla de (2-bromofenil)metanamina (0,5 g, 0,004 mol) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,04 g, 0,0047 mol) en DCM (5 mL), se le agregó TEA (0,44 g, 0,0043 mol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2h. Una vez completada la reacción (formación de una mancha no polar con respecto al material de partida en TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(2-bromofenil)etilcarbamato de terc-butilo como un producto bruto. Se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200), mediante el uso de 16-20 % de acetato de etilo y éter de petróleo como eluyente para proporcionar el producto deseado (0,87 g), como un semisólido blancuzco.

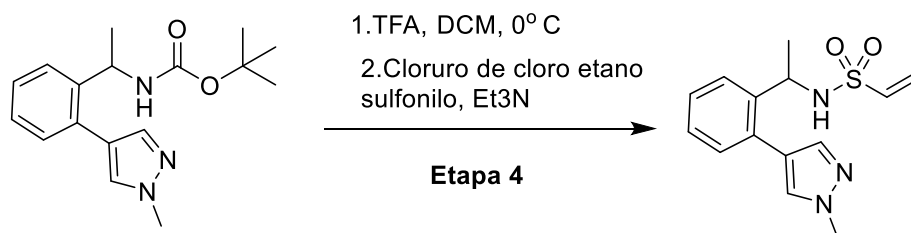
[0416] ETAPA 3: Síntesis de 1-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)etilcarbamato de terc-butilo



[0417] A una mezcla de 1-(2-bromofenil)etilcarbamato de terc-butilo (0,87 g, 0,0040 mol) y $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (0,16 g, 0,0002 mol) en 1,4-dioxano y agua (8ml) bajo atmósfera de nitrógeno, se le agregaron K_2CO_3 (1,39 g, 0,010 mol) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,84 g, 0,004 mol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3h. Una vez completada la reacción (formación de una mancha polar con respecto al material de partida en TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)etilcarbamato de terc-butilo como un producto

en bruto. El producto puro se aisló mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200), mediante el uso de 18-25 % de acetato de etilo y éter de petróleo como eluyente para proporcionar el producto deseado (0,81 g), como un semisólido blancuzco. La formación del producto se confirmó mediante TLC.

[0418] ETAPA 4: Síntesis de N-(1-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)etil)etenosulfonamida



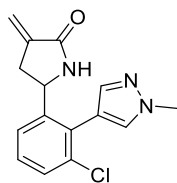
[0419] A una solución agitada de 1-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)etilcarbamato de terc-butilo (0,09 g, 0,30 mmol) en DCM (2 mL), se le agregó ácido trifluoroacético (1,0 mL) a 0° C. La mezcla de reacción resultante se dejó en agitación durante 2h a temperatura ambiente, La masa de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (5 mL), se enfrió hasta 0 °C y se añadió lentamente TEA (0,29 g, 1,82 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,03 g, 0,30 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se dejó agitar durante 1 h a 0 °C. Una vez que se completó la reacción, se agregó agua a la mezcla de reacción y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado como material en bruto. Se aisló mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200), mediante el uso de 60-70 % de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente para proporcionar el producto deseado (0,05 g), como un semisólido blancuzco.

[0420] La formación del producto se confirmó mediante ¹HNMR y LCMS.

[0421] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,52 (d, 2H, J = 2,8 Hz), 7,40 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,34 (t, 1H, J = 6,8 Hz), 7,29 - 7,22(m, 2H), 6,16 (q, 1H, J = 10 Hz), 6,02 (d, 1H, J = 16,8 Hz), 5,66 (d, 1H, J = 10,0 Hz), 4,92 (q, 1H, J = 6,8 Hz), 4,68 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 3,98 (s, 3H), 1,45 (d, 3H, J = 6,8 Hz).

[0422] LC-MS – 97,58 %. m/z 292,2 [M+1] +

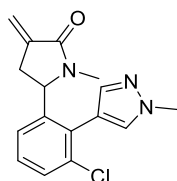
[0423] 5-(3-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metilenopirrolidin-2-ona



[0424] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,42-7,40 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 6,07-6,04 (m, 2H), 5,40 (s, 1H), 4,8 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,23-3,18 (m, 1H), 2,7-2,6 (m, 1H),

[0425] m/z : 287,9 (M+H)

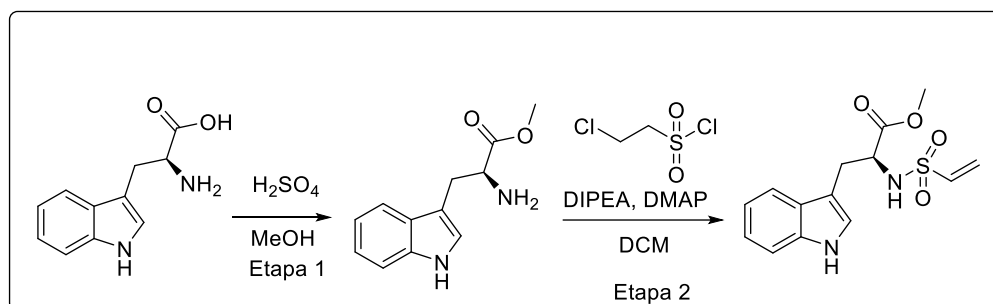
5-(3-cloro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-1-metil-3-metilenopirrolidin-2-ona



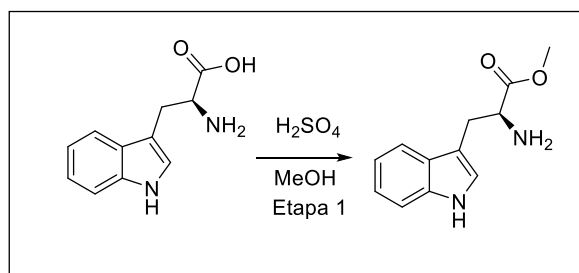
[0426] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.43-7.42 (m, 2H), 7.41-7.40 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.04-7.02 (m, 1H), 6.07-6.04 (m, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.23-3.18 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.6-2.5 (m, 1H).

[0427] m/z : 301,9 (M+H).

[0428] Síntesis de (vinilsulfonil)-L-triptofanato de metilo



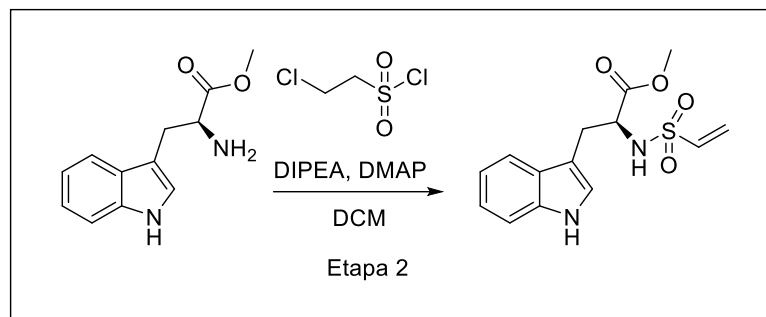
[0429] Etapa 1: Síntesis de L-triptofanato de metilo:



[0430] A una solución agitada de L-triptófano (500 mg, 2,44 mmol) en MeOH (10 mL) H_2SO_4 (300 mg, 2,93 mmol), a 0 °C. Entonces la mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Tras la

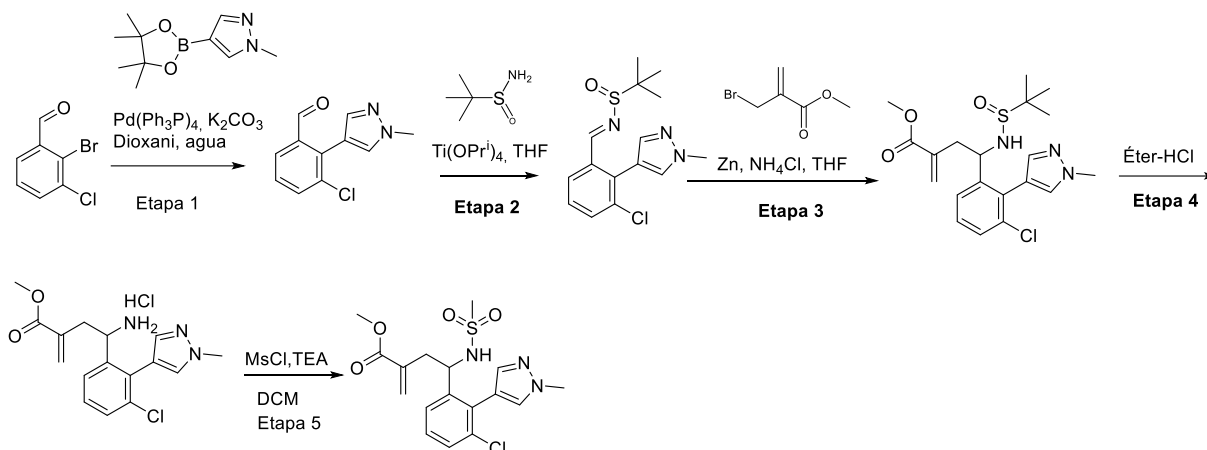
desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se evaporó a presión y temperatura reducidas. El producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de gel de sílice (malla: 100-200) y el compuesto requerido se eluyó al 50-60 % con acetato de etilo y éter de petróleo para proporcionar L-triptófano de metilo como una goma espesa de color amarillo (420 mg, 78 %).

[0431] Etapa 2: Síntesis de (vinilsulfonil)-L-triptofanato de metilo:

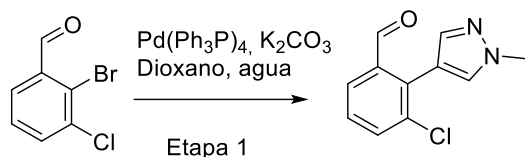


[0432] A una solución agitada de L-triptofanato de metilo (200 mg, 0,92 mmol) en DCM (10 mL) se le agregó DIPEA (180 mg, 1,38 mmol) seguido por DMAP (11 mg, 0,09 mmol), después de la adición, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y entonces se le agregó cloruro de 2-cloroetan-1-sulfonilo (195 mg, 1,19 mmol) por goteo. Entonces la mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se inactivó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2X20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y después el solvente se evaporó a presión y temperatura reducidas, el producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de gel de sílice (malla: 100-200) el compuesto requerido se eluyó a 30-40 % de acetato de etilo y éter de petróleo para proporcionar (vinilsulfonil)-L-triptofanato de metilo como sólido amarillo pálido (100 mg, 20 %). ¹H-NMR- CDCl₃: 8.15(bs, 1H), 7.56-7.54(d, 1H), 7.37-7.35(d, 1H), 7.21-7.09(m, 3H), 6.33-6.26(m, 1H), 6.15-6.11 (d, 1H), 5.75-5.73(m, 1H), 4.33-4.28(m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.32-3.31 (m, 2H). LCMS (M⁺1=309, 1, 87, 12 %).

[0433] Síntesis de 4-(3-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-metilen-4-(metilsulfonamido)butanoato de metilo

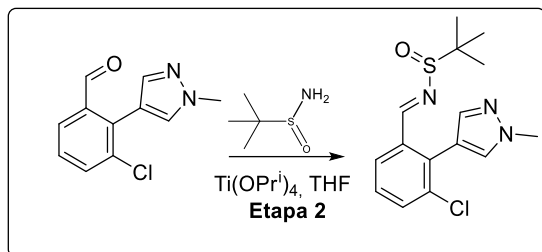


[0434] Etapa 1: Síntesis de 3-cloro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)benzaldehído:



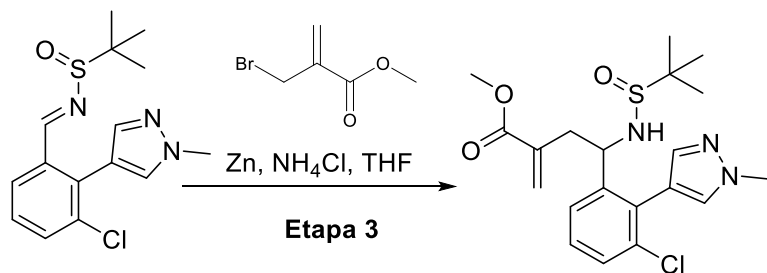
[0435] A una solución agitada de 2-bromo-3-clorobenzaldehído (0,3 g, 1,37 mmol) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (0,34 g, 1,64 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y entonces se le agregó carbonato de potasio (0,47 g, 3,42 mmol) en agua (5 mL), la mezcla resultante se desgasificó durante 5 min, después de esto se agregó Tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (30 mg, 10 % moL) y entonces se desgasificó durante 5 min adicionales. La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C durante 2 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (40 mL) y se lavó con agua (2x30 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y después el solvente se evaporó a presión reducida, el producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de gel de sílice (malla: 60-120) el compuesto requerido se eluyó al 35-50 % de acetato de etilo y éter de petróleo para obtener 3-cloro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)benzaldehído como un sólido amarillo pálido (0,3 g, 96 %).

[0436] Etapa 2: Síntesis de (E)-N-(3-cloro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)benciliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida



[0437] A una solución agitada de 3-cloro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il) benzaldehído (0,3 g, 1,35 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL), se le agregaron 2-metilpropan-2-sulfinamida (0,22 g, 1,76 mmol), y isopropóxido de titanio (1,0 mL, 3,37 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se inactivó con agua (50 mL) y se filtró el sólido. El filtrado obtenido se extrajo con acetato de etilo (2x25 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y después el solvente se evaporó a presión reducida, el producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de malla de sílice (malla 60-120), el compuesto requerido se eluyó al 35-40 % de acetato de etilo y éter de petróleo, para proporcionar (E)-N-(3-cloro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)benciliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida como una goma de color amarillo pálido (0,24 g, 54 %)

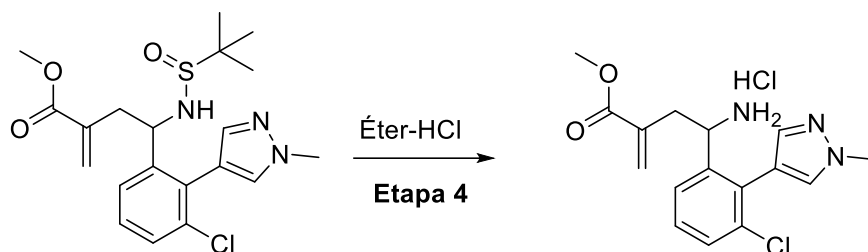
[0438] Etapa 3: Síntesis de 4-((terc-butilsulfinil)amino)-4-(3-cloro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-2-metilenebutanoato de metilo



[0439] A una solución agitada de (E)-N-(3-cloro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencilideno)-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,24 g, 0,74 mmol) y 2-(bromometil)acrilato de metilo (0,18 mL, 0,96 mmol) en THF (4 mL), se le agregó cinc (174 mg, 2,671 mmol) y NH₄Cl saturado en agua (1 mL), la mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC. 50 % del material de partida consumido por TLC, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (150 mL) y se lavó con agua (2x10 mL). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y entonces el solvente se evaporó

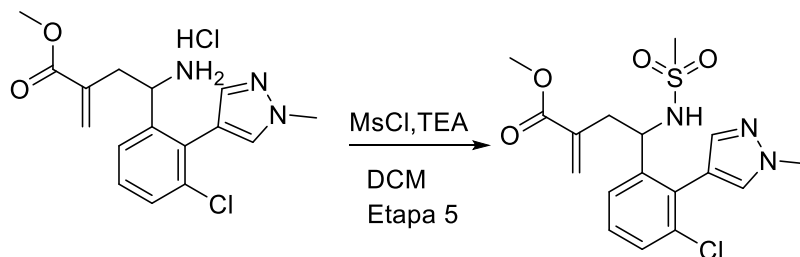
a presión reducida para proporcionar un producto en bruto como una goma color amarillo oscuro. El producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de malla de sílice (malla 60-120) y el compuesto requerido se eluyó al 5-6 % de MeOH en DCM para obtener 4-((terc-butilsulfinil)amino)-4-(3-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-metilenbutanoato de metilo como sólido amarillo pálido (0,24 g, 75 %).

[0440] Etapa 4: Síntesis de clorhidrato de 4-amino-4-(3-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-metilenbutanoato de metilo:



[0441] A una solución agitada de 4-((terc-butilsulfinil)amino)-4-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-metilenbutanoato (0,15 g, 0,354 mmol) en éter dietílico (2 mL) y se le agregó HCl (2M) en éter dietílico (1,5 mL, 10V) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a TA durante 15 min. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y baja temperatura para proporcionar el producto como clorhidrato de 4-amino-4-(3-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-metilenbutanoato de metilo (0,12 g, 95 %).

[0442] Etapa 5: Síntesis de 4-(3-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-metilen-4-(metilsulfonamido)butanoato de metilo:



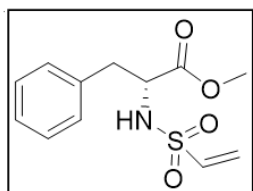
[0443] A una solución agitada de metil MsCl (24 mg, 0,21 mmol) en DCM (10 mL) se le agregó TEA (42 mg, 0,42 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C. Se agregó clorhidrato de 4-amino-4-(3-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-metilenbutanoato (50 mg, 0,14 mmol) en DCM (5 mL) y TEA (0,1 mL) a la mezcla de reacción anterior a 0 °C y entonces se calentó a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a TA durante 16

h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con DCM (20 mL) y se lavó con agua (2x10 mL). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 , se filtró y entonces el solvente se evaporó a presión reducida hasta un producto bruto. El producto bruto obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de malla de sílice (malla 60-120) y el compuesto requerido se eluyó al 50-60 % de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar 4-(3-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-metilen-4-(metilsulfonamido)butanoato de metilo, sólido blancuzco (12 mg, 21 %).

[0444] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,49-7,46 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,33-7,31 (m, 1H), 6,18 (brs, 2H), 5,41-5,40 (d, 1H), 4,84-4,82 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,12-3,02 (m, 1H), 2,60-2,54 (m, 1H), 2,49-2,45 (m, 1H)

[0445] m/z: 397.9 (M+H)

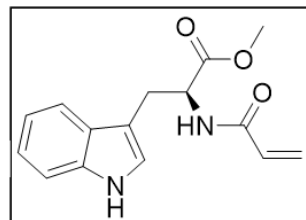
[0446] (Vinilsulfonil)-D-fenilalaninato de metilo



[0447] $^1\text{H-NMR}$ - CDCl_3 : 7.32-7.27 (m, 3H), 7.16-7.14 (m, 2H), 6.31-6.24 (m, 1H), 6.17-6.13 (m, 1H), 5.81-5.78 (m, 1H), 4.84-4.82 (d, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.15-3.04 (m, 1H).

[0448] LCMS (M+H=270,0, 82,13 %).

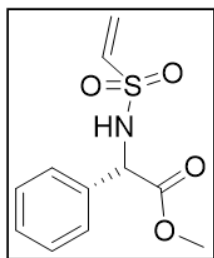
[0449] Acriloil-L-triptofanato de metilo



[0450] $^1\text{H-NMR}$ - CDCl_3 : 8.15 (brs, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.36-7.34 (d, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 6.977-6.972 (d, 1H), 6.30-6.25 (m, 1H), 6.13-6.01 (m, 2H), 5.66-5.63 (m, 1H), 5.06-5.01 (m, 1H), 3.702 (s, 3H), 3.38-3.36 (m, 2H).

[0451] LCMS (M+H=273,0, 92,13 %).

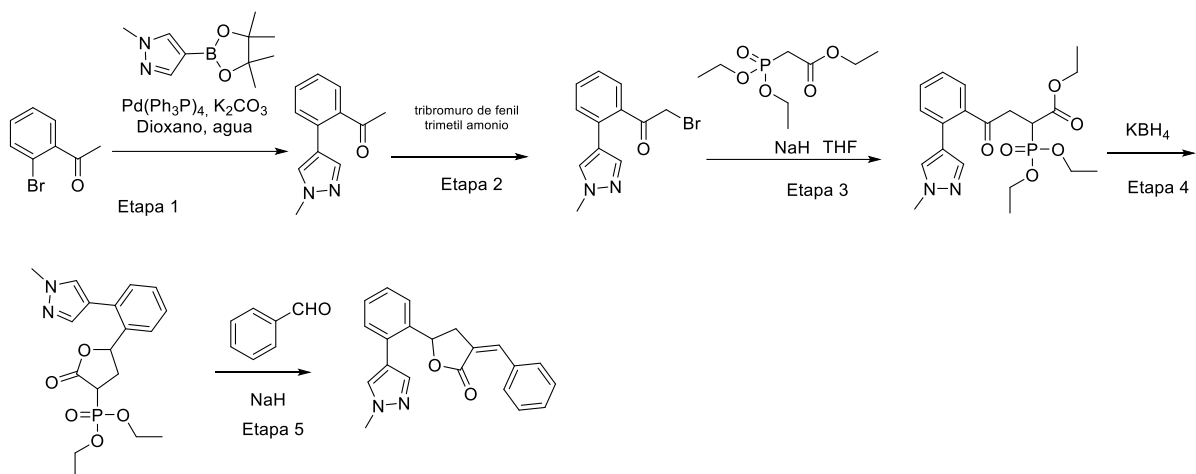
[0452] (S)-2-fenil-2-(vinilsulfonamido)acetato de metilo



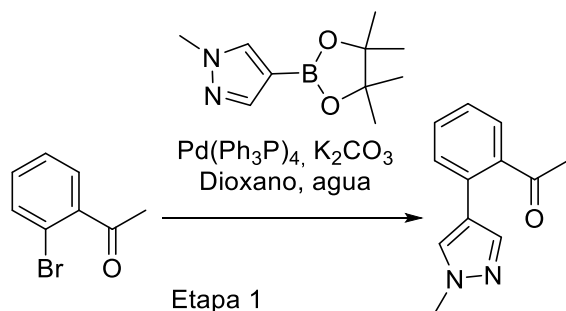
[0453] $^1\text{H-NMR}$ - CDCl_3 : 7.37-7.32(m, 5H), 6.34-6.28 (m, 1H), 6.15-6.11(m,1H), 5.77-5.75(m, 1H), 5.51-5.49(d,1H),5.09-5.07(m, 1H), 3.74(s, 3H).

[0454] LCMS ($\text{M}+\text{H}=254,0$, 93,14 %).

[0455] Síntesis de 3-benciliden-5-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)dihidrofuran-2(3H)-ona



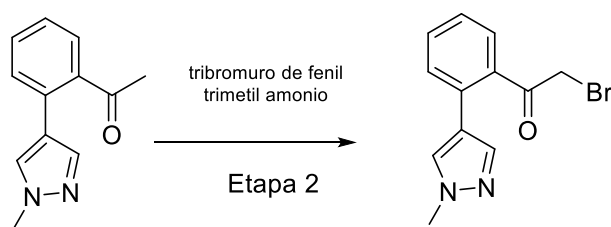
[0456] Etapa 1: Síntesis de 1-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)etan-1-ona:



[0457] A una solución agitada de 2-bromo acetofenona (1 g, 5,024 mmol) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,4 g, 6,53 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL), se le agregó carbonato de potasio (1,805g, 13,06 mmol) en agua (15 mL), la mezcla resultante se desgasificó durante 5 min, después de esto se agregó Tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (100 mg, 10 % mol) y entonces se desgasificó durante 5 min adicionales. La mezcla

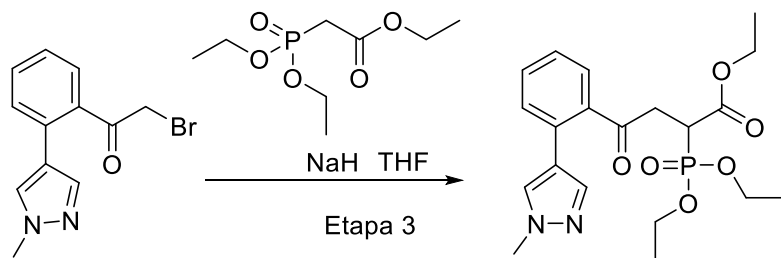
de reacción resultante se calentó a 70 °C durante 2 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 mL) y se lavó con agua (2x20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y después el solvente se evaporó a presión reducida, el producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de gel de sílice (malla: 60-120) el compuesto requerido se eluyó al 25-30 % de acetato de etilo en éter de petróleo para obtener 1-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)etan-1-ona como una goma color amarillo pálido (1,1 g, 98 %).

[0458] Etapa 2: Síntesis 2-bromo-1-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)etan-1-ona:



[0459] A una solución agitada de 1-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)etan-1-ona (1,1 g, 5,49 mmol) en THF (50 mL), se le agregó tribromuro de fenil trimetilamonio (2,26 g, 6,04 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar 4-(3-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-hidroxi-2-metilenbutanoato de metilo en bruto como una goma amarilla (170 mg, 90 %). El producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de gel de sílice (malla: 230-400) y el compuesto requerido se eluyó al 2-4 % con acetato de etilo y éter de petróleo para proporcionar 2-bromo-1-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)etan-1-ona como un sólido blancuzco (750 mg, 49 %).

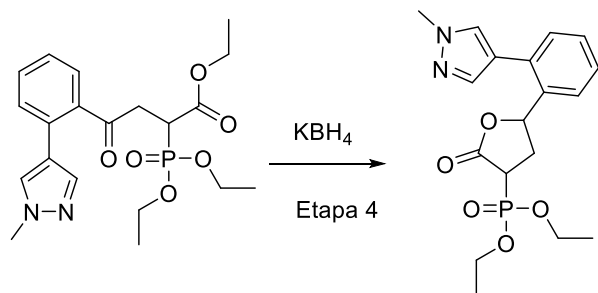
[0460] Etapa 3: Síntesis de 2-(dietoxifosforil)-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-oxobutanoato de etilo:



[0461] A una solución agitada de 2-bromo-1-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)etan-1-ona

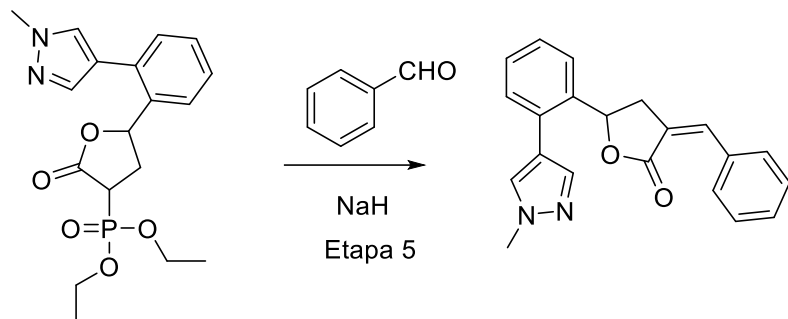
(750 mg, 0,54 mmol) en THF (10 mL) se le agregó 2-(dietoxi fosforil)acetato de etilo (783 mg, 3,49 mmol) seguido por K_2CO_3 (558 mg, 4,03 mmol) a TA y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto como goma de color amarillo pálido. El producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de gel de sílice (malla: 100-200) y el compuesto requerido se eluyó al 70-80 % con acetato de etilo y éter de petróleo para proporcionar 2-(dietoxifosforil)-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-oxobutanoato de etilo como una goma de color amarillo pálido (400 mg, 35 %).

[0462] Etapa 4: Síntesis de (5-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-oxotetrahidrofuran-3-il)fosfonato de dietilo:



[0463] A una solución agitada de 2-(dietoxifosforil)-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-oxobutanoato de etilo (400 mg, 0,95 mmol) en MeOH (10 mL) se le agregó borohidruro de potasio (77 mg, 1,42 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto como goma de color amarillo pálido. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de gel de sílice (malla: 100-200), el compuesto requerido se eluyó a 2-3 % de MeOH en DCM para proporcionar de (5-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-oxotetrahidrofuran-3-il)fosfonato de dietilo como una goma de color amarillo pálido (130 mg, 36 %).

[0464] Etapa 5: Síntesis de (Z)-3-benciliden-5-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)dihidrofuran-2(3H)-ona:

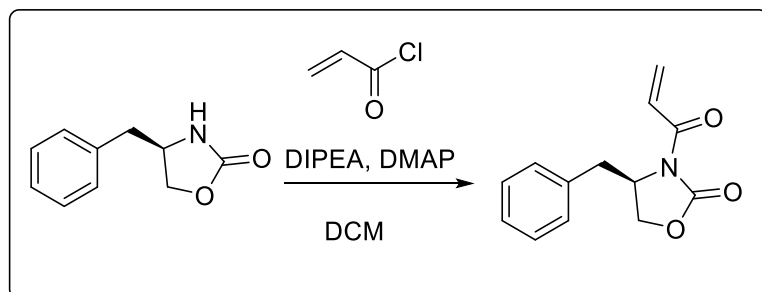


[0465] A una solución agitada de (5-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-oxotetrahidrofuran-3-il)fosfonato (130 mg, 0,34 mmol) en THF (10 mL) se le agregó benzaldehído (48 mg, 0,44 mmol) seguido por K_2CO_3 (72 mg, 0,51) a TA y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto como goma de color amarillo pálido. El producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de gel de sílice (malla: 100-200) y el compuesto requerido se eluyó al 10-15 % con acetato de etilo y éter de petróleo para proporcionar (Z)-3-bencilideno-5-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)dihidrofuran-2(3H)-ona como una goma de color amarillo pálido (24 mg, 17 %).

[0466] ^1H -NMR- $CDCl_3$: 7.87-7.85 (d, 1H), 7.64-7.62(m, 1H), 7.57-7.55(m, 2H), 7.54-7.52(m, 3H), 7.50-7.45(m, 4H), 7.44-7.39(m, 6H), 5.85-5.81(m,1H), 5.78-5.74 (m, 1H), 3.95(s, 3H), 3.50-3.35(m, 1H), 3.34-3.33 (m, 1H), 3.25-3.14 (m, 2H).

[0467] LCMS ($M+H=331,2$, 95,5 %).

[0468] (R)-3-acriloil-4-benciloxazolidin-2-ona



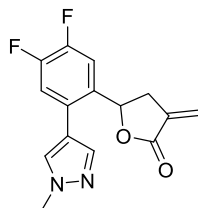
[0469] A una solución agitada de (R)-4-benciloxazolidin-2-ona (250 mg, 1,41 mmol) en DCM (20 mL) se le agregó DIPEA (273,4 mg, 2,11 mmol) seguido por DMAP (18 mg, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió por goteo cloruro de acrililoilo (154,19 mg, 1,71 mmol). Entonces la mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Tras la desaparición del

material de partida, la mezcla de reacción se inactivó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2X20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y después el solvente se evaporó a presión y temperatura reducidas, el producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de gel de sílice (malla: 100-200) el compuesto requerido se eluyó al 30-40 % de acetato de etilo y éter de petróleo para proporcionar (R)-3-acriloil-4-benciloxazolidin-2-ona como una goma de color amarillo pálido (45 mg, 14 %).

[0470] ¹H-NMR- CDCl₃: 7.55-7.48(m, 1H), 7.36-7.32(m, 2H), 7.44-7.39(m, 1H), 7.29-7.28(m,1H), 7.23-7.21(m,2H), 6.63-6.58 (m,1H), 5.95-5.92(m, 1H), 4.76-4.72(m,1H), 4.26-4.18(m, 2H), 3.37-3.33 (m, 1H), 2.84-2.78 (m, 1H).

[0471] LCMS (M+H=232,0, 99,14 %).

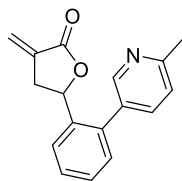
[0472] 5-(4,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metilendihidrofuran-2(3H)-ona



[0473] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.49 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.26-7.25 (d, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.32-6.31 (t, 1H) 5.70-5.69 (t, 1H), 5.63-5.60 (t, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.25-3.10 (m, 1H), 2.89-2.82 (m, 1H).

[0474] LCMS (M+H= 291,0, 98,09 %).

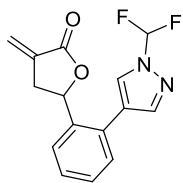
[0475] 3-metilen-5-(2-(6-metilpiridin-3-il)fenil)dihidrofuran-2(3H)-ona



[0476] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.44 (s, 1H), 7.58-7.56 (d, 1H), 7.51-7.40 (m, 4H), 7.24 (s, 1H), 6.28-6.27 (d, 1H) 5.64-5.63 (d, 1H), 5.52-5.48 (t, 1H), 3.16-3.09 (m, 1H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.63 (s, 3H).

[0477] LCMS (M+H= 266,0, 96,75 %).

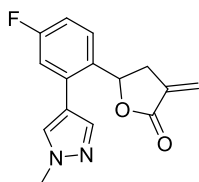
[0478] 5-(2-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metilendihidrofuran-2(3H)-ona



[0479] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.90 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.48-7.45 (t, 1H), 7.43-7.38 (m, 3H), 7.33-7.31(d, 1H), 6.32(s, 1H), 5.07 (s, 1H), 5.66-5.63 (m, 1H), 3.26-3.20 (m, 1H), 2.97-2.93(d, 1H).

[0480] LCMS ($\text{M}+\text{H}= 291,0$, 97,15 %).

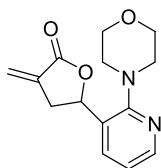
[0481] 5-(4-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metilendihidrofuran-2(3H)-ona



[0482] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.53 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42-7.39 (s, 1H), 7.07-7.00(m,2H), 6.31(s, 1H), 5.69-5.61(m,2H), 3.98 (s, 3H), 3.26-3.20(m,1H), 2.95-2.89(m, 1H).

[0483] LCMS ($\text{M}+\text{H}= 272,9$, 99,12 %).

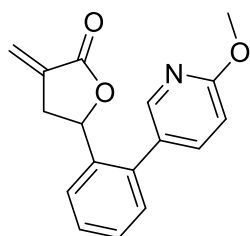
[0484] 3-metilen-5-(2-morfolinopiridin-3-il)dihidrofuran-2(3H)-ona



[0485] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.37-8.35 (m, 1H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.10-7.06 (s, 1H), 7.36-7.35(m,1H), 5.84-5.80 (m, 1H), 5.74-5.73(m,1H), 3.89-3.81 (m, 4H), 3.51-3.45(m,1H), 3.26-3.20 (m, 2H), 3.07-3.01 (m,2H), 2.95-2.90(m,1H).

[0486] LCMS ($\text{M}+\text{H}= 261,0$, 96,93 %).

[0487] 5-(2-(6-metoxipiridin-3-il)fenil)-3-metilendihidrofuran-2(3H)-ona

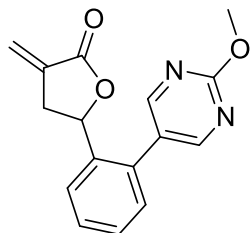


[0488] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.10-8.09 (d, 1H), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.50-7.38 (m, 3H), 7.24-7.23(m,1H), 6.84-6.82 (d, 1H), 6.28-6.27 (t,1H), 5.64-5.63(t,1H), 5.55-5.52 (t,1H),

3.99 (s,3H), 3.17-3.11 (m, 1H), 2.90-2.84 (m,1H).

[0489] LCMS (M+H= 282,1, 99,23 %).

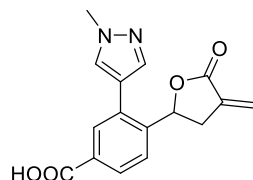
[0490] 5-(2-(2-metoxipirimidin-5-il)fenil)-3-metilendihidrofuran-2(3H)-ona



[0491] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.51 (s, 2H), 7.53-7.42 (m, 3H), 7.24(s,1H), 6.31-6.30(t, 1H), 5.68-5.67 (t, 1H), 5.48-5.45 (t,1H), 4.08(s,3H), 3.49-3.48 (d, 1H), 3.21-3.14 (m,1H), 2.94-2.88 (m,1H).

[0492] LCMS (M+H= 283,2, 97,22 %).

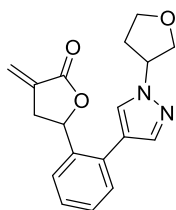
[0493] 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(4-metilen-5-oxotetrahidrofuran-2-il)benzoico acid



[0494] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): 13.4 (bs, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.89-7.87 (d, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.44-7.42 (d,1H), 6.13(s, 1H), 5.86-5.83 (m,1H), 5.77(s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.50-3.40 (m, 1H), 2.86-2.81 (m, 1H).

[0495] LCMS (M+H= 299,1, 94,55 %).

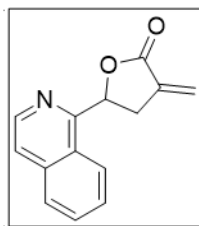
[0496] 3-metilen-5-(2-(1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4-il)fenil)dihidrofuran-2(3H)-ona



[0497] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.56-7.55 (m, 2H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.31-7.29 (m, 1H), 6.30-6.29 (m, 1H), 5.72-5.67 (m,1H), 5.68-5.66 (m,1H), 5.04-5.0 (m,1H), 4.19-4.11 (m,3H), 4.09-3.94 (m,1H), 3.25-3.18 (m,1H), 2.97-2.91 (m,1H), 2.54-2.38(m,2H).

[0498] LCMS (M+H= 311,1, 96,59 %).

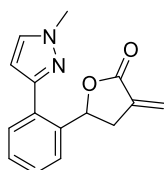
[0499] 5-(isoquinolin-1-il)-3-metilendihidrofuran-2(3H)-ona



[0500] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,50 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 9Hz, 1H), 7,88 (d, J = 9Hz, 1H), 7,75-7,64 (m, 1H), 6,37-6,33 (m, 2H), 5,79-5,74 (m, 1H), 4,06- 3,97 (m, 1H), 3,36-3,27 (m, 1H),

[0501] m/z 226,11[M+H]⁺.

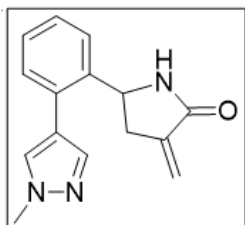
[0502] 5-(2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-3-metilendihidrofuran-2(3H)-ona



[0503] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.54-7.51 (m, 1H), 7.48- 7.45 (m, 1H), 7.41-7.40 (m, 1H), 7.37-7.34 (m, 2H), 6.44 (d, J = 3 Hz, 1H), 6.27 (t, J= 3 Hz, 1H), 6.20-6.10 (1 H, m), 5.61 (t, J= 3 Hz), 3.95 (s, 3H), 3.54-3.46 (m, 1H), 2.86-2.78 (m, 1H).

[0504] m/z 255,17 [M+H]⁺.

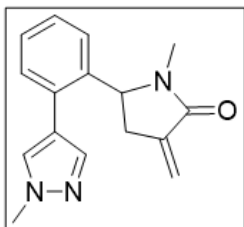
[0505] 5-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metilenpirrolidin-2-ona



[0506] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,48-7,25 (m, 6 H), 6,09-6,06 (m, 1H), 5,38 (bs, 1H), 5,01-4,97 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,26-3,20 (m, 1H), 2,74-2,61 (m, 1H),

[0507] m/z 254,24 [M+H]⁺.

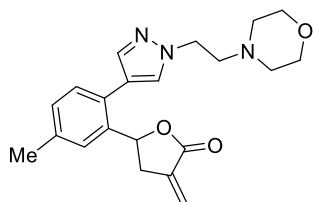
[0508] 1-metil-5-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metilenpirrolidin-2-ona



[0509] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,48 (s, 1H), 7,37-7,26 (m, 4H), 7,13-7,10 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,33-5,29 (m, 1H), 4,85-4,81 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,35-3,14 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,66-2,59 (m, 1H),

[0510] m/z 268,21 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

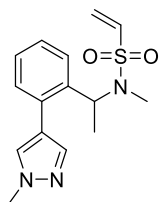
[0511] 5-(5-metil-2-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metilendihidrofuran-2(3H)-ona



[0512] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8,62 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,26-7,24 (d, 1H), 7,19 (brs, 1H), 6,54 (s, 2H), 6,12 (brs, 1H), 5,79-5,76 (m, 2H), 4,28-4,24 (m, 2H), 3,54-3,53 (m, 4H), 2,73-2,671 (m, 2H), 2,41 (brs, 4H), 2,32 (s, 3H).

[0513] LCMS ($\text{M}+\text{H}=368,1$).

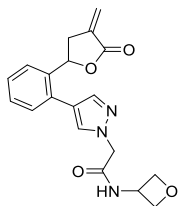
[0514] N-metil-N-(1-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)etil)etenosulfonamida



[0515] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta =$ 7,66 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,46 – 7,44 (m, 1H), 7,37 (s, 3H), 6,15 (d, 1H, $J = 16,4\text{Hz}$), 6,02 – 5,95 (m, 1H), 5,87 (d, 1H, $J = 10\text{ Hz}$), 5,50 – 5,45 (q, 1H, $J = 9,6\text{ Hz}$), 4,026 (d, 3H, $J = 4,0\text{ Hz}$), 2,58 (s, 3H), 1,54 (d, 3H, $J = 6,8\text{ Hz}$).

[0516] m/z 306,1 $[\text{M}+1]^+$

[0517] 2-(4-(2-(4-metilen-5-oxotetrahidrofuran-2-il)fenil)-1H-pirazol-1-il)-N-(oxetan-3-il)acetamida



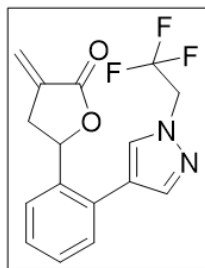
[0518] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,72(s, 1H), 7,60(s, 1H), 7,47 – 7,44(m, 1H), 7,43 – 7,38 (m, 2H), 7,38 -7,27 (m, 1H), 7,21-7,20 (m,1H), 6,33 (t, 1H, J = 2,8 Hz), 5,72 - 7,67 (m, 2H), 5,10 – 5,01 (m, 1H), 4,93 (t, 2H, J

= 14,4Hz), 4,87(s, 2H), 4,54 – 4,50 (m, 2H), 3,30 – 3,23 (m, 1H), 3,04 – 2,97 (m, 1H).

[0519] LCMS: m/z 354,1 [$\text{M}^+ + \text{H}$]; (93,11 % de pureza).

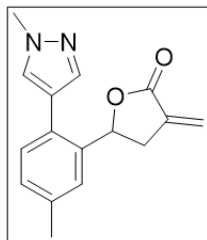
[0520] Se sintetizaron compuestos adicionales:

[0521] 3-metilen-5-(2-(1-(2, 2, 2-trifluoroetil)-4-il) fenildihidrofuran-2(3H)-ona



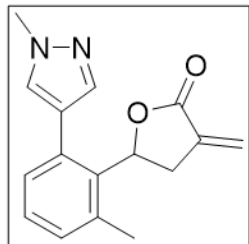
[0522] ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.64-7.61 (d, 2H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.40-7.38 (s, 2H), 7.35-7.25(m, 1H), 6.31-6.29 (t, 1H), 5.68-5.64 (m, 2H), 4.81-4.79 (m, 2H), 3.24-3.16 (m, 1H), 2.97-2.96 (m, 1H).

[0523] 5-(5-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metilendihidrofuran-2(3H)-ona



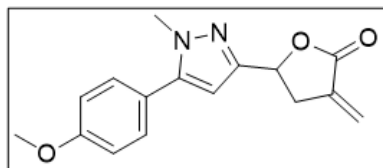
[0524] ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.50 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.19-7.14 (m, 2H), 6.30-6.29 (t, 1H), 5.71-5.66 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.25-3.17 (m, 1H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.39 (s, 3H).

[0525] 5-(2-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metilendihidrofuran-2(3H)-ona



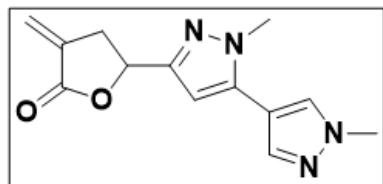
[0526] LCMS: m/z : 269,31 (M+1)

[0527] 5-(5-(4-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-metilendihidrofuran-2(3H)-ona



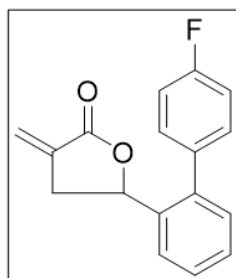
[0528] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.69-7.65 (m, 2H), 6.94-6.90 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.36-6.35 (t, 1H), 5.81-5.79 (t, 1H), 5.62-5.58 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.45-3.39 (m, 1H), 3.25-3.20 (m, 1H).

[0529] 5-(1',2-dimetil-1'H,2H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-metilendihidrofuran-2(3H)-ona



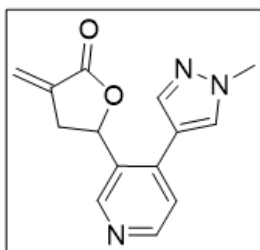
[0530] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.72-7.65 (d, 2H), 6.35-6.27 (m, 2H), 5.79 (brs, 1H), 5.59-5.56 (t, 1H), 3.92 (s, 6H), 3.20-3.17 (m, 1H), 2.95-2.44 (d, 1H).

[0531] 5-(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)-3-metilendihidrofuran-2(3H)-ona



[0532] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.48-7.36 (m, 3H), 7.32-7.22 (m, 3H), 7.16-7.11 (m, 2H), 6.3(t,1H), 5.62(t,1H), 5.58-5.50 (m, 1H), 3.12-3.02(m,1H),2.90-2.80 (m, 1H).

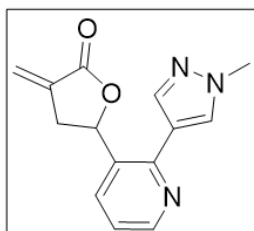
[0533] 5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-3-metilendihidrofuran-2(3H)-ona



[0534] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.7 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 7.64-7.62 (s, 2H), 7.3 (d, 1H), 6.36-6.32 (s, 1H), 5.78-5.72 (m, 2H), 4.0-3.98 (s, 3H), (3.35-3.25 (m, 1H), 3.22-3.12 (m, 1H).

[0535] LCMS-(M+H=256,28, 98,5 %).

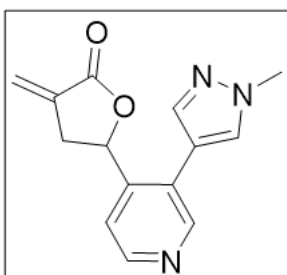
[0536] 5-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-3-metilenodihidrofuran-2(3H)-ona:



[0537] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.62-8.58 (d, 1H), 8.16-8.14 (s, 1H), 7.922-7.82 (m, 2H), 7.44-7.38 (m, 1H), 6.04-6.02 (t, 1H), 6.0-5.58 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.53-3.50 (m, 1H), 2.90-2.70 (m, 1H).

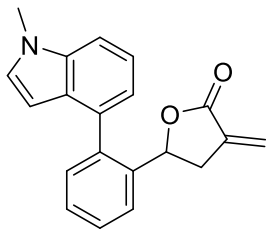
[0538] LCMS (M+H=256,78, 99 %)

[0539] 5-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)-3-metilendihidrofuran-2(3H)-ona



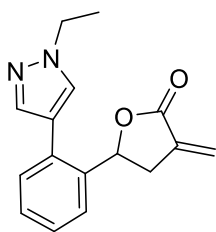
[0540] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.61-8.52 (m, 2H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 6.3 (t, 1H), 5.74-5.72 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 3.22-3.12 (m, 1H), 2.80-2.72 (m, 1H).

[0541] 5-(2-(1-metil-1H-indol-4-il)fenil)-3-metilendihidrofuran-2(3H)-ona



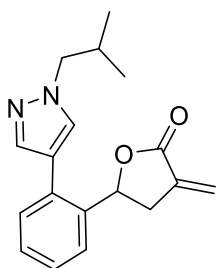
[0542] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,50-7,24 (m, 6H), 7,05 (d, $J=6$ Hz, 1H), 6,22-6,12 (m, 2H), 5,62-5,48 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,89-2,65 (m, 2H), LCMS: Rt 2,65 min (97,74 % de pureza), m/z 304,16 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0543] 5-(2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metilendihidrofuran-2(3H)-ona



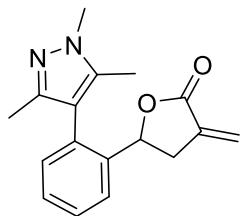
[0544] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,51 (d, $J=12$ Hz, 2H), 7,44-7,41 (1H, m), 7,38-7,29 (m, 3H), 6,29 (t, $J=3$ Hz, 1H), 5,73(q, $J=6$ Hz), 5,66 (t, 1H, 3Hz), 4,23 (q, $J=9$ Hz, 2H), 3, 27-3,17 (m, 1H), 2,98-2,89 (m, 1H), 1,56 (t, $J=6$ Hz, 3H) LCMS: Rt 2,65 min (96,9 % de pureza), m/z 269,16 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0545] 5-(2-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metilendihidrofuran-2(3H)-ona



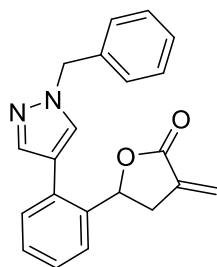
[0546] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,69 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,47-7,38 (3H, m), 7,32-7,29 (m, 1H), 6,32 (t, $J=3$ Hz, 1H), 5,71(t, $J=6$ Hz), 5,68-5,63 (m, 1H), 4,06 (d, $J=6$ Hz, 2H), 3, 29-3,19 (m, 1H), 3,03-2,93 (m, 1H), 2,25-2,21(1H, m), 0,95 (d, $J=6$ Hz, 6H) LCMS: Rt 2,65 min (96,9 % de pureza), m/z 297,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0547] 3-metilen-5-(2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)fenil)dihidrofuran-2(3H)-ona



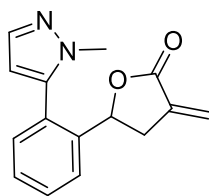
[0548] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), mezcla de rotámeros δ : 7,50-7,38 (m, 3H), 7,10 (t, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 6,29 & 6,21 (2 t, $J=3\text{ Hz}$, 1H), 5,68 & 5,60 (2 t, $J=3\text{ Hz}$, 1H), 5,38 & 5,35 (2 t, $J=3\text{ Hz}$, 1H), 3,96 & 3,94 (2s, 3H), 3,33- 3,30 (m, 1H), 6,32 (t, $J=3\text{ Hz}$, 1H), 5,71 (t, $J=6\text{ Hz}$), 5,68-5,63 (m, 1H), 4,06 (d, $J=6\text{ Hz}$, 2H), 3,29-3,19 (m, 1H), 2,80-2,55 (m, 1H), 2,18-2,11 (m, 6 H), m/z 283,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0549] 5-(2-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metilendihidrofuran-2(3H)-ona



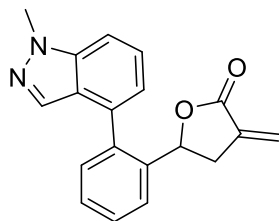
[0550] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,58-7,26 (m, 11H), 6,29-6,28 (m, 1H), 5,72-5,63 (m, 4H), 3,21-3,13 (m, 1H), 2,93-2,85 (m, 1H), m/z 331,18 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0551] 5-(2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)-3-metilendihidrofuran-2(3H)-ona



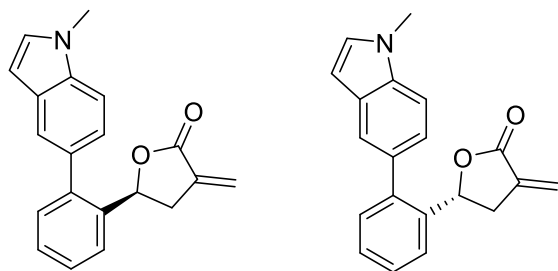
[0552] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,56-7,51 (m, 3H), 7,46-7,40 (m, 1H), 7,29-7,28 (m, 1H), 6,29-6,24 (m, 2H), 5,64 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1H), 5,38 (t, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 3,13-3,04 (m, 1H), 2,80-2,71 (m, 1H), m/z 255,57 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0553] 5-(2-(1-metil-1H-indazol-4-il)fenil)-3-metilendihidrofuran-2(3H)-ona



[0554] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,71 (bs, 1H), 7,56-7,34 (m, 7H), 6,21 (t, $J=3\text{ Hz}$, 1H),

5,53 (t, 3Hz, 1H), 5,53 (bm, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,98-2,78 (m, 2H), m/z 305,18 [M+H]⁺.



Estereoquímica asignada tentativa

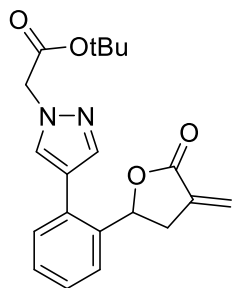
[0555] (S)-5-(2-(1-metil-1H-indol-5-il)fenil)-3-metilendihidrofuran-2(3H)-ona

[0556] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,53-7,32 (m, 6H), 7,17-7,12 (m, 2H), 6,52-6,51 (m, 1H), 6,23-6,21 (m, 1H), 5,70-5,65 (m, 1H), 5,56 (t, J= 3Hz, 1H), 3,85 (s, 1H), 3,01-2,98 (m, 1H), 2,88-2,78 (m, 1H) m/z 304,15 [M+H]⁺.

[0557] (R)-5-(2-(1-metil-1H-indol-5-il)fenil)-3-metilendihidrofuran-2(3H)-ona

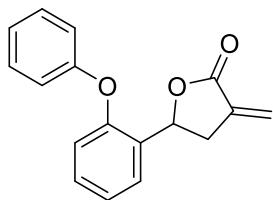
[0558] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,53-7,32 (m, 6H), 7,17-7,12 (m, 2H), 6,52-6,51 (m, 1H), 6,23-6,21 (m, 1H), 5,70-5,65 (m, 1H), 5,56 (t, J= 3Hz, 1H), 3,85 (s, 1H), 3,01-2,98 (m, 1H), 2,88-2,78 (m, 1H), m/z 304,15 [M+H]⁺.

[0559] 2-(4-(2-(4-metilen-5-oxotetrahidrofuran-2-il)fenil)-1H-pirazol-1-il)acetato de terc-butilo



[0560] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,57 (d, J= 6Hz, 2H), 7,46-7,30 (m, 4H), 6,26 (t, J= 3Hz, 1H), 5,72 (t, J=6 Hz, 1H), 5,65 (t, J= 3Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,27-3,21 (m, 1H), 2,94-2,81 (m, 1H), 1,47 (s, 9H),) m/z 355,25 [M+H]⁺.

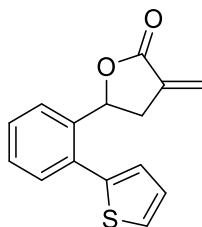
[0561] 3-metilen-5-(2-fenoxifenil)dihidrofuran-2(3H)-ona



[0562] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.44 (dd, J = 3 Hz, 1H), 7.37-7.24 (m, 3H), 7.16-7.10 (m, 2H), 7.00-6.97 (m, 2H), 6.88-6.85 (m, 1H), 6.27 (t, J = 3Hz, 1H), 5.80 (t, J =6 Hz, 1H) , 5.62 (t, J = 3Hz, 1H), 3.41-3.33 (m, 1H), 2.94-2.81 (m, 1H).

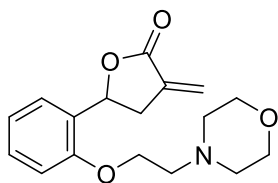
M/z 267,19 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0563] 3-metilen-5-(2-(tiofen-2-il)fenil)dihidrofuran-2(3H)-ona



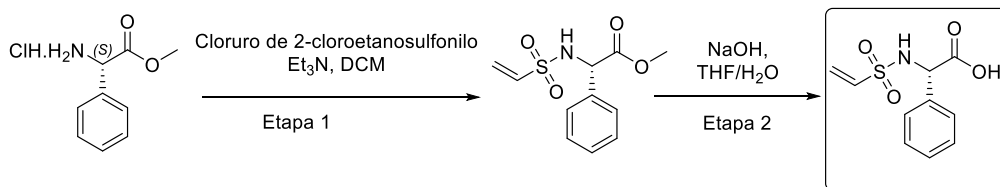
[0564] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,46-7,36 (m, 5H), 7,12-7,09 (m, 1H), 7,04-7,02 (m, 1H), 6,28 (t, J = 3Hz, 1H), 5,79 (t, J =6 Hz, 1H) , 5,64 (t, J = 3Hz, 1H), 3,73-3,16 (m, 1H), 2,890-2,87 (m, 1H), m/z 257,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0565] 3-metilen-5-(2-(2-morfolinoetoxi)fenil)dihidrofuran-2(3H)-ona



[0566] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,29 (t, 2H), 6,99-6,87 (m, 2H), 6,27 (t, J = 3Hz, 1H), 5,71 (t, J =6 Hz, 1H) , 5,62 (t, J = 3Hz, 1H), 4,16-4,09 (m, 2H), 3,75-3,69 (m, 4H), 3,46-3,43 (m, 1H), 2,94-2,84 (m, 1H), 2,79-2,75 (m, 2 H) , 2,56-2,53 (m, 4H), m/z 304,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0567] Síntesis de (S)-2-fenil-2-(vinilsulfonamido)acético



[0568] Etapa 1: (S)-2-fenil-2-(vinilsulfonamido)acetato de metilo

[0569] A una solución de clorhidrato de (S)-2-amino-2-fenilacetato de metilo (0,3 g, 1,487

mmol) en DCM (10 mL) se le añadieron TEA (0,9 ml, 6,691 mmol) y cloruro de 2-cloro etano sulfonilo (0,15 ml, 1,487 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (2X30 mL), se lavó con agua (2X30 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se evaporó a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna. El compuesto requerido se eluyó en 80 % de acetato de etilo y hexano para proporcionar (S)-2-fenil-2-(vinilsulfonamido)acetato de metilo. Rendimiento 0,329 g (86,80 %).

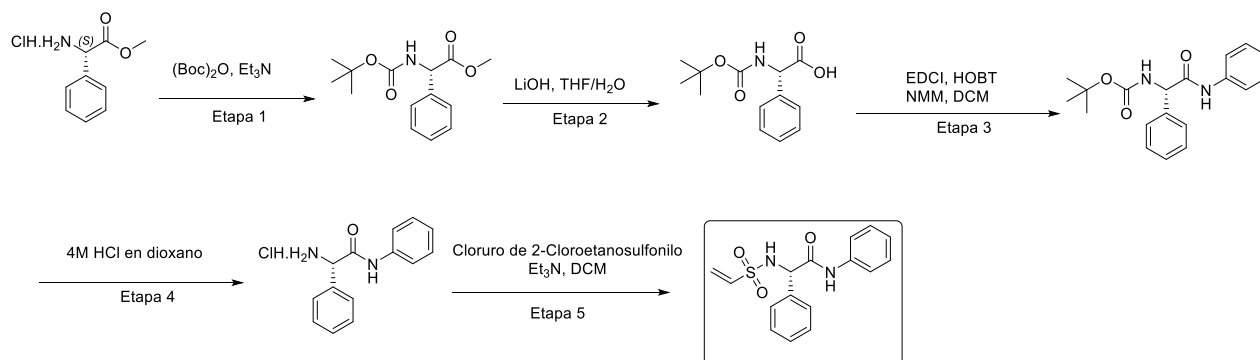
[0570] Etapa 2: Ácido (S)-2-fenil-2-(vinilsulfonamido)acético:

[0571] A una solución agitada de (S)-2-fenil-2-(vinilsulfonamido)acetato de metilo (0,329 g, 1,288 mmol) en THF (3 mL) y agua (3ml) se le agregó NaOH (0,077g, 1,932 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (2X30 mL), se lavó con agua (2X30 mL). La capa acuosa se acidificó con HCl 1N y se extrajo con 20 % de MeOH/DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar ácido (S)-2-fenil-2-(vinilsulfonamido)acético. Rendimiento 0,1 g (32,25 %).

[0572] ¹H NMR (400 MHz, dmso) δ 8,02 (d, *J* = 48,6 Hz, 1H), 7,41 – 7,26 (m, 5H), 6,58 (dd, *J* = 16,1, 9,9 Hz, 1H), 5,97 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 5,86 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 4,72 (s, 1H).

[0573] MS (*m/z*): 240 [*M-H*]⁺.

[0574] Síntesis de (S)-N,2-difenil-2-(vinilsulfonamido)acetamida



[0575] Etapa 1: (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-fenilacetato de metilo:

[0576] A una disolución de clorhidrato de (S)-2-amino-2-fenilacetato de metilo (1 g, 4,959 mmol) en DCM (10 mL) se le añadieron TEA (2,073 ml, 14,877 mmol) y (Boc)₂O (1,365 ml, 5,950 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. Se monitoreó el

progreso de la reacción mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (2X50 mL), se lavó con agua (2X50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se evaporó a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna. El compuesto requerido se eluyó en 10 % de acetato de etilo y hexano para proporcionar (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-fenilacetato de metilo. Rendimiento 1,1 g (83,65 %).

[0577] Etapa 2: Ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-fenilacético: A una solución agitada de (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-fenilacetato de metilo (1,1g, 4,150 mmol) en THF (10 mL) y agua (10 ml) se le agregó LiOH.H₂O (0,209 g, 4,98 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con agua (2X50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-fenilacético. Rendimiento 0,85 g (81,49 %).

[0578] Etapa 3: (S)-(2-oxo-1-fenil-2-(fenilamino)etil)carbamato de terc-butilo: A una solución agitada de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-fenilacético (0,4 g, 1,593 mmol) en DCM (15 mL) se le agregó anilina (0,148g, 1,593 mmol), HoBt (0,258g, 1,911) y NMM (0,161g, 1,593 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30. A continuación se añadió EDC.HCl (0,305 g, 1,593 mmol), se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 3h y a TA durante 12h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (2X50 mL), se lavó con agua (2X50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se evaporó a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna. El compuesto requerido se eluyó en 50 % de acetato de etilo y hexano para proporcionar (S)-(2-oxo-1-fenil-2-(fenilamino)etil)carbamato de terc-butilo. Rendimiento 0,3 g (57,69 %).

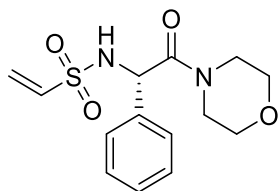
[0579] Etapa 4: Clorhidrato de (S)-2-amino-N,2-difenilacetamida: A una solución agitada de (S)-(2-oxo-1-fenil-2-(fenilamino)etil)carbamato de terc-butilo (0,3 g, 0,920 mmol) en DCM (5 mL) se le agregó HCl 4M en 1,4-dioxano (3 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se lavó con éter diisopropílico y se evaporó para obtener clorhidrato de (S)-2-amino-N,2-difenilacetamida. Rendimiento 0,22 g (91,28 %).

[0580] Etapa 5: (S)-N,2-difenil-2-(vinilsulfonamido)acetamida: A una solución agitada de clorhidrato de (S)-2-amino-N,2-difenilacetamida (0,220 g, 0,837 mmol) en DCM (10 mL) se le agregó TEA (0,525 ml, 3,766 mmol) y cloruro de 2-cloro etano sulfonilo (0,096 ml, 0,920 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (2X30 mL), se lavó con agua (2X30 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se evaporó a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna. El compuesto requerido se eluyó en 20 % de acetato de etilo y hexano para proporcionar (S)-N,2-difenil-2-(vinilsulfonamido)acetamida. Rendimiento 0,08 g (30,30 %).

[0581] ¹H NMR (400 MHz, cdcl₃) δ 7,49 (s, 1H), 7,46 – 7,34 (m, 7H), 7,30 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,13 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,33 (dd, *J* = 16,5, 9,8 Hz, 1H), 6,15 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 5,87 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 5,79 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 5,04 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H).

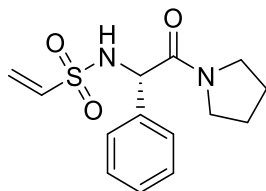
[0582] MS (*m/z*): 316,9 [M+H]⁺.

[0583] Síntesis de (S)-N-(2-morfolino-2-oxo-1-feniletil)etenosulfonamida



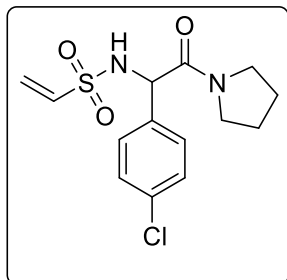
[0584] ¹H NMR (400 MHz, cdcl₃) δ 7,43 – 7,28 (m, 5H), 6,18 (dd, *J* = 16,5, 9,7 Hz, 1H), 6,12 – 6,04 (m, 2H), 5,66 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 5,23 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,78 – 3,45 (m, 5H), 3,43–3,31 (m, 1H), 3,24 – 3,15 (m, 1H), 3,14 – 3,04 (m, 1H). MS (*m/z*): 310,9 [M+H]⁺.

[0585] (S)-N-(2-oxo-1-fenil-2-(pirrolidin-1-il)etil)etenosulfonamida



[0586] ¹H NMR (400 MHz, cdcl₃) δ 7,41 – 7,29 (m, 5H), 6,20 – 6,06 (m, 2H), 6,02 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 5,61 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 5,08 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,62 – 3,52 (m, 1H), 3,51 – 3,38 (m, 2H), 2,99 (dt, *J* = 9,4, 6,7 Hz, 1H), 1,98 – 1,72 (m, 4H). MS (*m/z*): 295 [M+H]⁺.

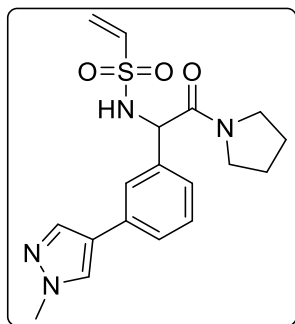
[0587] N-(1-(4-clorofenil)-2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)etenosulfonamida



[0588] ^1H NMR (400 MHz, cdcl_3) δ 7,32 (q, $J = 8,5$ Hz, 4H), 6,21 (dd, $J = 16,5, 9,8$ Hz, 1H), 6,08 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 5,68 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 5,05 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 3,61 – 3,52 (m, 1H), 3,44 (td, $J = 13,3, 7,3$ Hz, 2H), 2,97 (dt, $J = 9,6, 6,6$ Hz, 1H), 2,00 – 1,73 (m, 4H).

[0589] MS (m/z): 329,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

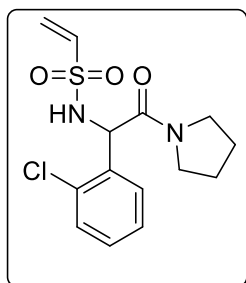
[0590] N-(1-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)etenosulfonamida



[0591] ^1H NMR (400 MHz, cdcl_3) δ 7,75 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,44 (dd, $J = 4,0, 1,5$ Hz, 2H), 7,33 (dd, $J = 9,7, 6,0$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,19 (dd, $J = 16,5, 9,8$ Hz, 1H), 6,11 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,04 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 5,62 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 5,08 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,63 – 3,54 (m, 1H), 3,51 – 3,40 (m, 2H), 3,04 (dt, $J = 9,4, 6,6$ Hz, 1H), 1,96 – 1,74 (m, 4H).

[0592] MS (m/z): 375,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0593] N-(1-(2-clorofenil)-2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)etenosulfonamida

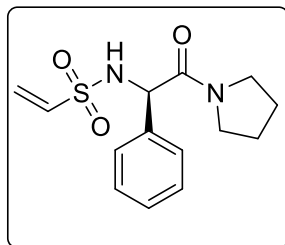


[0594] ^1H NMR (400 MHz, cdcl_3) δ 7,44 – 7,36 (m, 2H), 7,31 – 7,27 (m, 2H), 6,33 (dd, $J =$

16,5, 9,8 Hz, 1H), 6,15 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 6,10 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 5,71 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 5,57 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 3,56 (dt, $J = 12,2, 5,4$ Hz, 2H), 3,47 – 3,36 (m, 1H), 2,89 (dt, $J = 10,0, 7,0$ Hz, 1H), 1,99 – 1,68 (m, 4H).

[0595] MS (m/z): 329,1 [M+H]⁺.

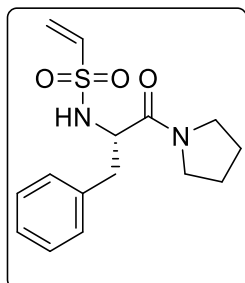
[0596] (R)-N-(2-oxo-1-fenil-2-(pirrolidin-1-il)etil)etenosulfonamida



[0597] ¹H NMR (400 MHz, cdcl₃) δ 7,39 – 7,30 (m, 5H), 6,15 (dd, $J = 16,5, 9,7$ Hz, 1H), 6,09 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 6,02 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 5,61 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 5,08 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,62 – 3,53 (m, 1H), 3,50 – 3,39 (m, 2H), 2,99 (dt, $J = 9,3, 6,7$ Hz, 1H), 1,95 – 1,73 (m, 4H).

[0598] MS (m/z): 295,3 [M+H]⁺.

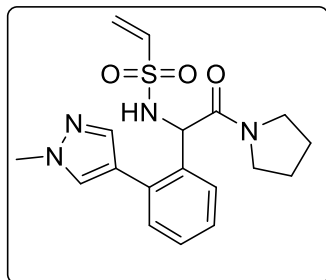
[0599] (S)-N-(1-oxo-3-fenil-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)etenosulfonamida



[0600] ¹H NMR (400 MHz, cdcl₃) δ 7,33 – 7,22 (m, 3H), 7,22 – 7,15 (m, 2H), 6,32 (dd, $J = 16,5, 9,8$ Hz, 1H), 6,16 – 6,08 (m, 1H), 5,75 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 5,47 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 4,22 (td, $J = 8,6, 6,7$ Hz, 1H), 3,47 – 3,37 (m, 1H), 3,29 (ddd, $J = 11,9, 11,3, 6,5$ Hz, 2H), 3,07 – 2,93 (m, 2H), 2,59 (dt, $J = 9,7, 6,5$ Hz, 1H), 1,75 (ddd, $J = 14,7, 12,0, 3,1$ Hz, 2H), 1,58 (ddd, $J = 16,9, 8,7, 4,8$ Hz, 1H).

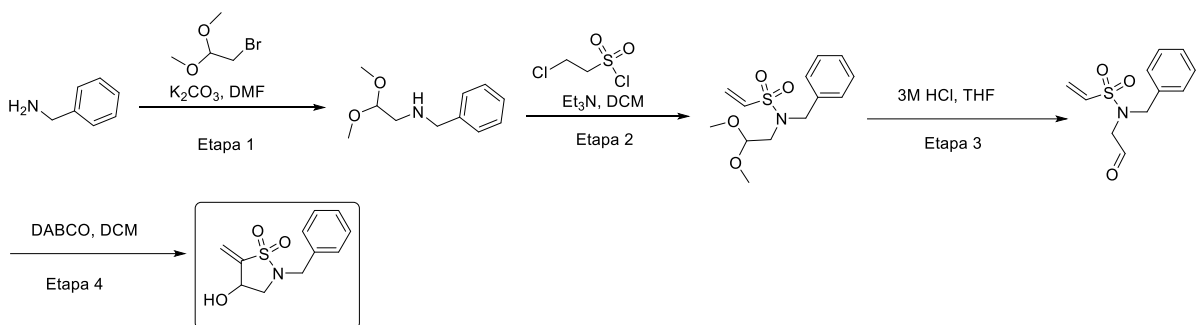
[0601] MS (m/z): 309,2 [M+H]⁺.

[0602] N-(1-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil) eteno sulfonamida



[0603] ^1H NMR (400 MHz, cdcl_3) δ 7,98 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H), 7,32 – 7,27 (m, 1H), 6,47 (dd, $J = 16,5, 9,9$ Hz, 1H), 6,09 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 5,74 (d, $J = 9,9$ Hz, 2H), 5,29 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,42 (dd, $J = 12,1, 6,5$ Hz, 1H), 3,34 (dd, $J = 12,0, 7,0$ Hz, 1H), 2,94 (dd, $J = 9,9, 6,1$ Hz, 1H), 2,59 – 2,51 (m, 1H), 1,71 (ddd, $J = 15,2, 13,0, 7,6$ Hz, 4H).

[0604] Síntesis de 1,1-dióxido de 2-bencil-4-hidroxi-5-metilenisotiazolidina



[0605] Etapa 1: N-bencil-2,2-dimetoxietan-1-amina: A una disolución de fenilmetanamina (1 g, 9,331 mmol) en DMF (10 mL) se le añadieron K_2CO_3 (3,869 ml, 27,993 mmol) y 2-bromo-1,1-dimetoxi etano (1,1 ml, 9,331 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (2X50 mL), se lavó con agua (2X50 mL) y solución de salmuera (2X50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se evaporó a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna. El compuesto requerido se eluyó en 10 % de acetato de etilo y hexano para obtener N-bencil-2,2-dimetoxietan-1-amina. Rendimiento 1,281 g (70,30 %).

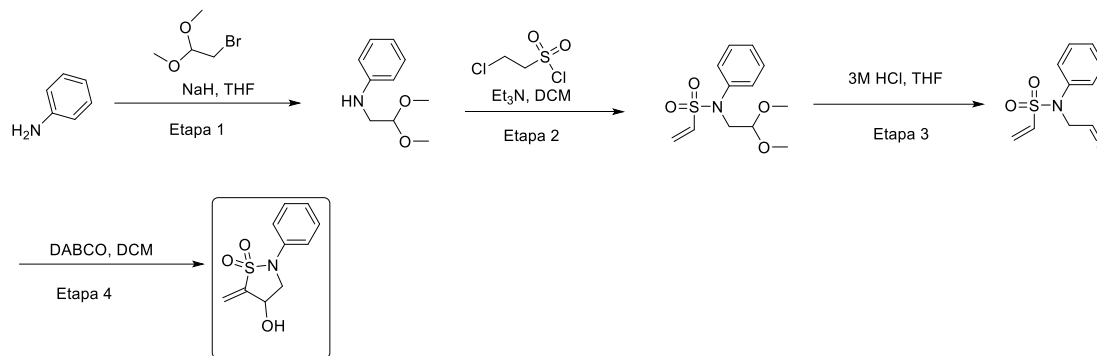
[0606] Etapa 2: N-bencil-N-(2,2-dimetoxietil)etenosulfonamida: A una solución agitada de N-bencil-2,2-dimetoxietan-1-amina (1,281 g, 6,560 mmol) en DCM (20 mL) se le agregó TEA (4,114 ml, 29,52 mmol) y cloruro de 2-cloro etano sulfonilo (0,754 ml, 7,216 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción

se diluyó con DCM (2X50 mL), se lavó con agua (2X50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se evaporó a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna. El compuesto requerido se eluyó en 6 % de acetato de etilo y hexano para proporcionar N-bencil-N-(2,2-dimetoxietil)etenosulfonamida. Rendimiento 0,872 g (46,58 %).

[0607] Etapa 3: N-bencil-N-(2-oxoetil)etenosulfonamida: A una solución agitada de N-bencil-N-(2,2-dimetoxietil)etenosulfonamida (0,3 g, 1,051 mmol) en THF (1,8 mL) se le agregó HCl 3M (1,8 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA para 70 °C durante 3h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (2X30 mL), se lavó con agua (2X50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se evaporó a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna. El compuesto requerido se eluyó en 40 % de acetato de etilo y hexano para proporcionar N-bencil-N-(2-oxoetil)etenosulfonamida. Rendimiento 0,226 g (90,03 %).

[0608] Etapa 4: 1,1-dióxido de 2-bencil-4-hidroxi-5-metilenisotiazolidina: A una solución agitada de N-bencil-N-(2-oxoetil)etenosulfonamida (0,132 g, 0,551 mmol) en DCM (10 mL) se le agregó DABCO (0,006 g, 0,0551 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 4 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna. El compuesto requerido se eluyó en 40 % de acetato de etilo y hexano para proporcionar 1,1-dióxido de 2-bencil-4-hidroxi-5-metilenisotiazolidina. Rendimiento 0,05 g (37,87 %). ^1H NMR (400 MHz, cdcl_3) δ 7,41 – 7,29 (m, 5H), 6,26 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,00 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,37 (dd, J = 10,3, 6,6 Hz, 1H), 2,98 (dd, J = 10,3, 4,6 Hz, 1H), 2,42 (s, 1H). MS (m/z): 240,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0609] 1,1-dióxido de 4-hidroxi-5-metilen-2-fenilisotiazolidina



[0610] Etapa 1: N-(2,2-dimetoxietil)anilina: A una solución de anilina (1 g, 10,737 mmol) en THF (10 mL) se le añadieron NaH (0,644 g, 16,105 mmol) y 2-bromo-1-1-dimetoxi etano (1,522 ml, 12,884 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se inactivó con agua helada (2X50 mL) y se extrajo con EtOAc (2X50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se evaporó a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna. El compuesto requerido se eluyó en 2 % de acetato de etilo y hexano para proporcionar N-(2,2-dimetoxietil)anilina. Rendimiento 0,684 g (35,14 %).

[0611] Etapa 2: N-(2,2-dimetoxietil)-N-feniletenosulfonamida: A una solución agitada de N-(2,2-dimetoxietil)anilina (0,684 g, 3,774 mmol) en DCM (10 mL) se le agregó TEA (2,367 ml, 16,983 mmol) y cloruro de 2-cloro etano sulfonilo (0,4 ml, 4,151 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (2X50 mL), se lavó con agua (2X50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se evaporó a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna. El compuesto requerido se eluyó en 25 % de acetato de etilo y hexano para proporcionar N-(2,2-dimetoxietil)-N-feniletenosulfonamida. Rendimiento 0,861 g (84,16 %).

[0612] Etapa 3: N-(2-oxoetil)-N-feniletenosulfonamida: A una solución agitada de N-(2,2-dimetoxietil)-N-feniletenosulfonamida (0,312 g, 1,149 mmol) en THF (1,87 mL) se le agregó HCl 3M (1,87 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA para 70 °C durante 3h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (2X30 mL), y se lavó con agua (2X30 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se evaporó a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna. El compuesto requerido se eluyó en 30 % de

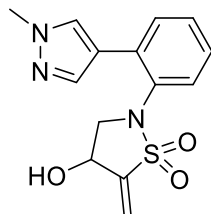
acetato de etilo y hexano para proporcionar N-(2-oxoetil)-N-feniletenosulfonamida. Rendimiento 0,236 g (91,1 %).

[0613] Etapa 4: 1,1-dióxido de 4-hidroxi-5-metilen-2-fenilisotiazolidina A una solución agitada de N-(2-oxoetil)-N-feniletenosulfonamida (0,130 g, 0,577 mmol) en DCM (10 mL) se le agregó DABCO (0,006 g, 0,0577 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 4 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna. El compuesto requerido se eluyó en 40 % de acetato de etilo y hexano para proporcionar 1,1-dióxido de 4-hidroxi-5-metilen-2-fenilisotiazolidina. Rendimiento 0,05 g (38,46 %).

[0614] ^1H NMR (400 MHz, cdcl_3) δ 7,44 – 7,37 (m, 2H), 7,35 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 7,25 – 7,21 (m, 1H), 6,32 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 5,04 (dt, J = 8,1, 6,4 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 9,7, 6,5 Hz, 1H), 3,63 (dd, J = 9,7, 5,0 Hz, 1H), 2,58 (d, J = 8,3 Hz, 1H).

[0615] MS (m/z): 226,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

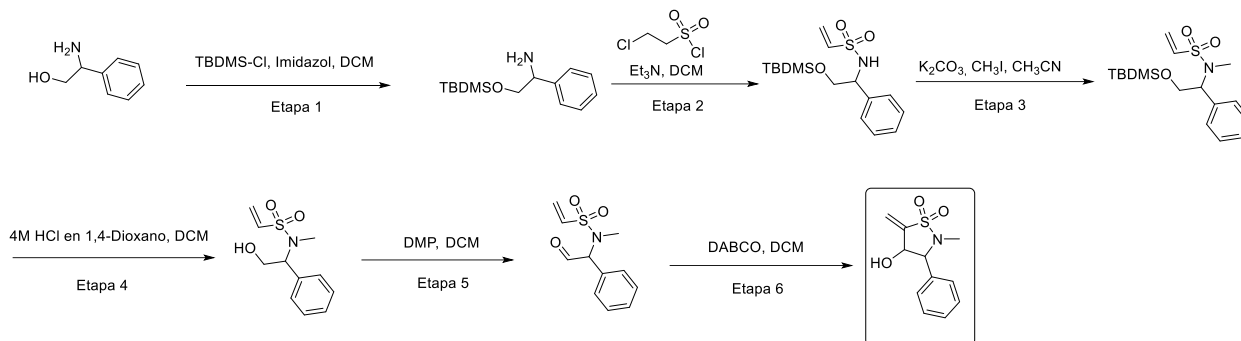
[0616] 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-5-metilenoisotiazolidina



[0617] ^1H NMR (400 MHz, dmso) δ 8,09 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,64 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,93 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,69 (dd, J = 9,6, 6,9 Hz, 1H), 3,27 (dd, J = 9,7, 5,4 Hz, 1H).

MS (m/z): 306,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0618] 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-5-metilen-3-fenilisotiazolidina



[0619] Etapa 1: 2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-feniletan-1-amina: A una solución agitada de 2-amino-2-feniletan-1-ol (1g, 7,289 mmol) en DCM (20 mL) se le agregaron Imidazol (1,240g, 18,222 mmol) y TBDMS-Cl (1,318 g, 8,746 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (2X50 mL), y se lavó con agua (2X50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar 2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-feniletan-1-amina. Rendimiento 1,6 g (87,33 %).

[0620] Etapa 2: N-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-feniletil)etenosulfonamida: A una solución agitada de 2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-feniletan-1-amina (1g, 3,976 mmol) en DCM (15 mL) se le agregó TEA (2,49 ml, 17,892 mmol) y cloruro de 2-cloro etano sulfonilo (0,457 ml, 4,373 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (2X50 mL), y se lavó con agua (2X50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se evaporó a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna. El compuesto requerido se eluyó en 20 % de acetato de etilo y hexano para proporcionar N-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-feniletil)etenosulfonamida. Rendimiento 0,6 g (44,18 %).

[0621] Etapa 3: N-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-feniletil)-N-metiletenosulfonamida: A una solución agitada de N-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-feniletil)etenosulfonamida (0,5g, 1,463 mmol) en ACN (10 mL) se le agregó K₂CO₃ (0,606 g, 4,389 mmol) y CH₃I (0,091 ml, 2,926 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (2X30 mL), y se lavó con agua (2X30 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se evaporó a presión reducida y se purificó

mediante cromatografía en columna. El compuesto requerido se eluyó en 15 % de acetato de etilo y hexano para obtener N-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-feniletil)-N-metiletenosulfonamida. Rendimiento 0,5 g (96,15 %).

[0622] Etapa 4: N-(2-hidroxi-1-feniletil)-N-metiletenosulfonamida: A una solución agitada de N-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-feniletil)-N-metiletenosulfonamida (0,5 g, 1,406 mmol) en DCM (10 mL) se le agregó HCl 4M en 1,4-dioxano (2 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para proporcionar N-(2-hidroxi-1-feniletil)-N-metiletenosulfonamida. Rendimiento 0,3 g (88,49 %).

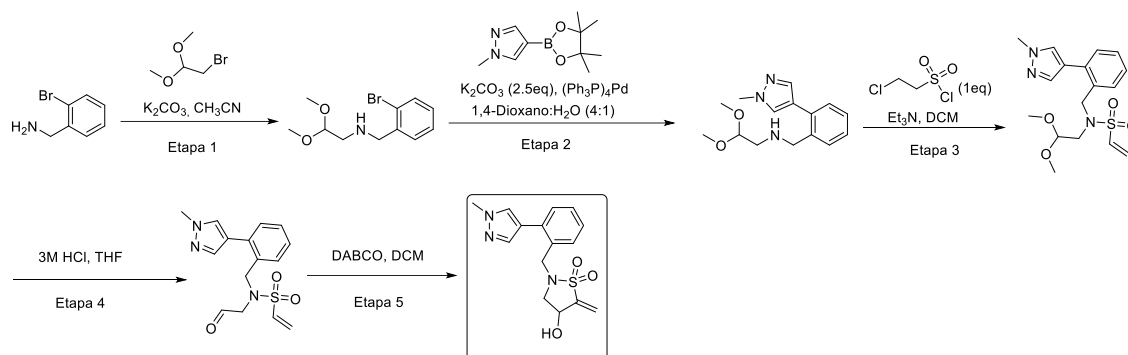
[0623] Etapa 5: N-metil-N-(2-oxo-1-feniletil)etenosulfonamida: A una solución agitada de N-(2-hidroxi-1-feniletil)-N-metiletenosulfonamida (0,2 g, 0,828 mmol) en DCM (10 mL) se le agregó DMP (0,703 g, 1,656 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (2X50 mL), y se lavó con agua (2X50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se evaporó a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna. El compuesto requerido se eluyó en 20 % de acetato de etilo y hexano para obtener N-metil-N-(2-oxo-1-feniletil)etenosulfonamida. Rendimiento 0,19 g (95,95 %).

[0624] Etapa 6: 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-5-metilen-3-fenilisotiazolidina A una solución agitada de N-metil-N-(2-oxo-1-feniletil)etenosulfonamida (0,19 g, 0,794 mmol) en DCM (20 mL) se le agregó DABCO (0,0088 g, 0,079 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna. El compuesto requerido se eluyó en 40 % de acetato de etilo y hexano para proporcionar 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-5-metilen-3-fenilisotiazolidina. Rendimiento 0,03 g (15,78 %).

[0625] ¹H NMR (400 MHz, cdcl₃) δ 7,48 – 7,35 (m, 5H), 6,30 (dd, *J* = 4,7, 2,4 Hz, 1H), 5,98 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 4,68 (s, 1H), 3,89 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,38 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H).

[0626] MS (*m/z*): 240,1 [M+H]⁺.

[0627] Síntesis de 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencil)-5-

metilenisotiazolidina

[0628] Etapa 1: N-(2-bromobencil)-2,2-dimetoxietan-1-amina: A una solución de (2-bromofenil)metanamina (0,5 g, 2,687 mmol) en ACN (20 mL) se le añadieron K_2CO_3 (1,114 g, 8,061 mmol) y 2-bromo-1,1-dimetoxi etano (0,317 ml, 2,687 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (2X50 mL), se lavó con agua (2X50 mL) y solución de salmuera (2X50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se evaporó a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna. El compuesto requerido se eluyó en 8 % de acetato de etilo y hexano para proporcionar N-(2-bromobencil)-2,2-dimetoxietan-1-amina. Rendimiento 0,3 g (40,76 %).

[0629] Etapa 2: 2,2-dimetoxi-N-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencil)etan-1-amina: A una solución de N-(2-bromobencil)-2,2-dimetoxietan-1-amina (0,3g, 1,094 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y H_2O (1 mL) se le añadieron K_2CO_3 (0,378g, 2,735 mmol) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,273g, 2,687 mmol) a TA. La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. A continuación se añadió Tetrakis (0,126 g, 0,1094) y se desgasificó nuevamente con nitrógeno durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (2X50 mL), se lavó con agua (2X50 mL) y solución de salmuera (2X50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se evaporó a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna. El compuesto requerido se eluyó en 25 % de acetato de etilo y hexano para proporcionar 2,2-dimetoxi-N-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencil)etan-1-amina. Rendimiento 0,2 g (66,44 %).

[0630] Etapa 3: N-(2,2-dimetoxietil)-N-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-

il)bencil)etenosulfonamida: A una solución agitada de 2,2-dimetoxi-N-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencil)etan-1-amina (0,2g, 0,726 mmol) en DCM (10 mL) se le agregó TEA (0,455 ml, 3,267 mmol) y cloruro de 2-cloro etano sulfonilo (0,083 ml, 0,798 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (2X30 mL), y se lavó con agua (2X30 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se evaporó a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna. El compuesto requerido se eluyó en 15 % de acetato de etilo y hexano para proporcionar N-(2,2-dimetoxietil)-N-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencil)etenosulfonamida. Rendimiento 0,08 g (30,18 %).

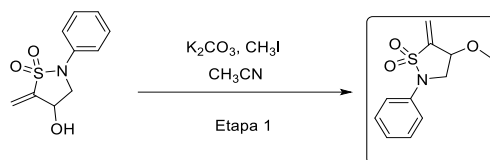
[0631] Etapa 4: N-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencil)-N-(2-oxoetil)etenosulfonamida: A una solución agitada de N-(2,2-dimetoxietil)-N-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencil)etenosulfonamida (0,08 g, 0,218 mmol) en THF (1,8 mL) se le agregó HCl 3M (1,8 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA para 70 °C durante 3h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (2X30 mL), y se lavó con agua (2X50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se evaporó a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna. El compuesto requerido se eluyó en 45 % de acetato de etilo y hexano para proporcionar N-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencil)-N-(2-oxoetil)etenosulfonamida. Rendimiento 0,06 g (85,83 %).

[0632] Etapa 5: 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencil)-5-metilenisotiazolidina: A una solución agitada de N-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencil)-N-(2-oxoetil)etenosulfonamida (0,06 g, 0,187 mmol) en DCM (6 mL) se le agregó DABCO (0,002 g, 0,0187 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna. El compuesto requerido se eluyó en 30 % de acetato de etilo y hexano para proporcionar 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencil)-5-metilenisotiazolidina. Rendimiento 0,015 g (25 %).

[0633] ¹H NMR (400 MHz, cdcl₃) δ 7,65 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,44 – 7,28 (m, 4H), 6,27 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,01 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 4,79 (ddd, J = 8,5, 4,4, 2,0 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 3,1 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,33 (dd, J = 10,2, 6,5 Hz, 1H), 2,95 (dd, J = 10,3, 4,6 Hz, 1H), 1,82

(s, 1H). MS (m/z): 320,1 [M+H]⁺.

[0634] 1,1-dióxido de 4-metoxi-5-metilen-2-fenilisotiazolidina

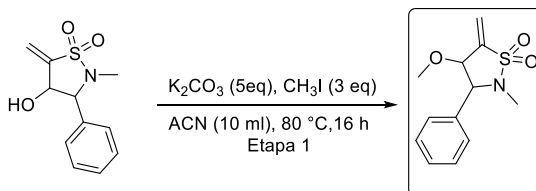


[0635] Etapa 1: 1,1-dióxido de 4-metoxi-5-metilen-2-fenilisotiazolidina A una solución agitada de 4-hidroxi-5-metilen-2-fenilisotiazolidina 1,1-dióxido (0,15g, 0,665 mmol) en ACN (10 mL) se le agregó K₂CO₃ (0,460 g, 3,325 mmol) y CH₃I (0,124 ml, 1,995 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (2X30 mL), y se lavó con agua (2X30 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se evaporó a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna. El compuesto requerido se eluyó en 20 % de acetato de etilo y hexano para proporcionar 1,1-dióxido de 4-metoxi-5-metilen-2-fenilisotiazolidina. Rendimiento 0,01 g (6,28 %).

[0636] ¹H NMR (400 MHz, cdcl₃) δ 7,44 – 7,31 (m, 4H), 7,22 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,67 – 4,61 (m, 1H), 3,98 (dd, *J* = 9,7, 6,1 Hz, 1H), 3,72 (dd, *J* = 9,7, 3,9 Hz, 1H), 3,51 – 3,48 (s, 3H).

[0637] MS (m/z): 240,1 [M+H]⁺.

[0638] 1,1-dióxido de 4-metoxi-2-metil-5-metilen-3-fenilisotiazolidina



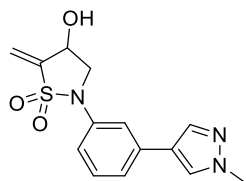
[0639] Etapa 1: 1,1-dióxido de 4-metoxi-2-metil-5-metilen-3-fenilisotiazolidina A una solución agitada de 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-5-metilen-3-fenilisotiazolidina (0,06g, 0,250 mmol) en ACN (10 mL) se le agregó K₂CO₃ (0,173 g, 1,25 mmol) y CH₃I (0,046 ml, 0,75 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (2X30 mL), y se lavó con agua (2X30 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se evaporó a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna. El compuesto requerido se eluyó en 20 % de acetato

de etilo y hexano para proporcionar 1,1-dióxido de 4-metoxi-2-metil-5-metilen-3-fenilisotiazolidina. Rendimiento 0,015 g (23,80 %).

[0640] ^1H NMR (400 MHz, cdcl_3) δ 7,45 – 7,36 (m, 5H), 6,34 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 5,92 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 4,33 (dt, J = 5,7, 2,0 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).

[0641] MS (m/z): 254,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

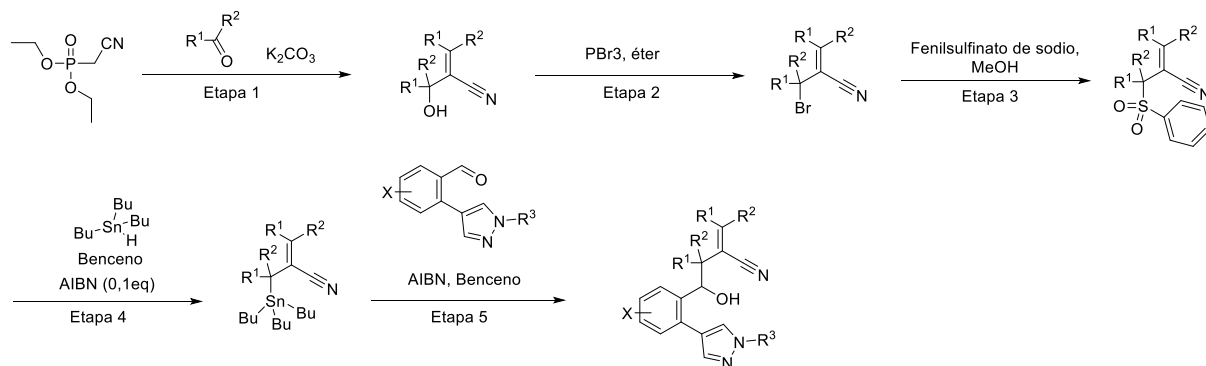
[0642] 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-5-metilenisotiazolidina



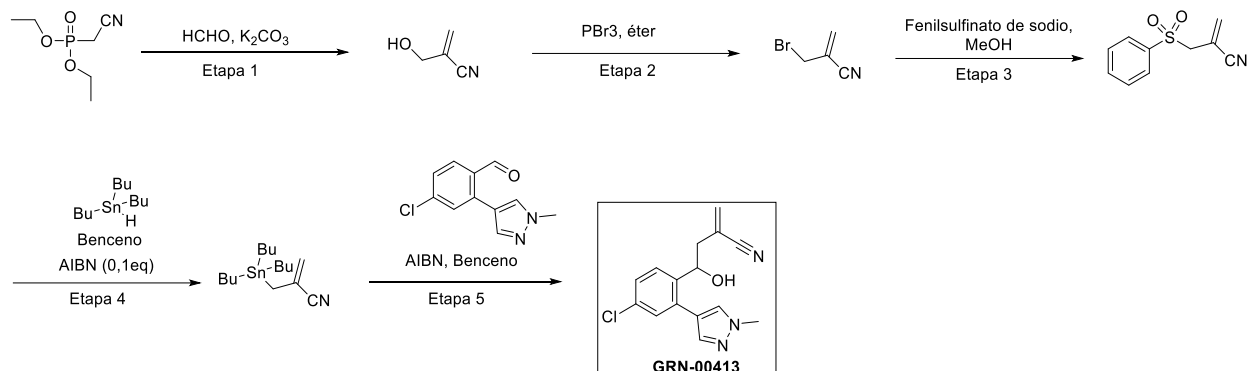
[0643] ^1H NMR (400 MHz, cdcl_3) δ 7,76 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,41 – 7,31 (m, 2H), 7,18 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,04 (dd, J = 9,5, 6,5 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,66 (dd, J = 9,5, 4,9 Hz, 1H), 2,70 (d, J = 7,3 Hz, 1H).

[0644] LCMS (m/z): 306,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0645] Síntesis de 4-(4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-hidroxi-2-metilenebutanonitrilo



[0646] Donde R^1 y R^2 : H, D, alquilo, cicloquilo. Donde R^1 y R^2 juntos pueden formar un anillo cíclico.



[0647] Etapa 1: 2-(hidroximetil)acrilonitrilo: A una disolución de (cianometil)fosfonato de dietilo (5 g, 28,248 mmol) en agua (20 mL) se le añadieron HCHO ac. (3,389 g, 112,992 mmol) y K₂CO₃ (7,016 g, 50,846 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con éter (2X200 mL), y se lavó con agua (2X100 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se evaporó a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna. El compuesto deseado se eluyó en 20 % de acetato de etilo y hexano para proporcionar **2-(hidroximetil)acrilonitrilo**. Rendimiento 2,1 g (89 %).

[0648] Etapa 2: 2-(bromometil)acrilonitrilo: A una solución agitada de 2-(hidroximetil)acrilonitrilo (2,1 g, 25,301 mmol) en éter dietílico (20 mL) se le agregó PBr₃ (1,19 mL, 12,65 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con éter (2X100 mL), y se lavó con agua (2X100 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se evaporó a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna. El compuesto deseado se eluyó en 20 % de acetato de etilo y hexano para proporcionar **2-(bromometil)acrilonitrilo**. Rendimiento 2 g (54 %).

[0649] Etapa 3: 2-((fenilsulfonil)metil)acrilonitrilo: A una solución agitada de 2-(bromometil)acrilonitrilo (2 g, 13,698 mmol) en metanol (20 mL) se le agregó fenilo sulfonato de sodio (3,36 g, 20,547 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (2X100 mL), y se lavó con agua (2X50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se evaporó a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna. El compuesto deseado se eluyó en 40 %

de acetato de etilo en hexano para proporcionar 2-((fenilsulfonil)metil)acrilonitrilo. Rendimiento 0,62 g (21 %).

[0650] Etapa 4: 2-((tributilstannil)metil)acrilonitrilo: A una solución agitada de 2-((fenilsulfonil)metil)acrilonitrilo (0,62g, 2,991 mmol) en benceno (6 mL) se le agregó AIBN (0,049 g, 0,299 mmol) y tributilestanano (1,306 g, 4,487 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 3 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna. El compuesto deseado se eluyó en 10 % de acetato de etilo y hexano para proporcionar 2-((tributilestanilo)metil)acrilonitrilo. Rendimiento 0,40 g (37 %).

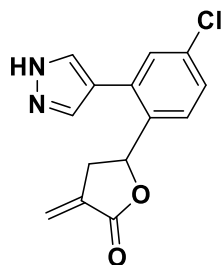
[0651] Etapa 5: 4-(4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-hidroxi-2-metilenbutanonitrilo: A una solución agitada de 4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzaldehído (0,1 g, 0,453 mmol) en benceno (2 mL) se le agregó AIBN (0,0074 g, 0,045 mmol) y 2-((tributilstannil)metil)acrilonitrilo (0,484 g, 1,359 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna. Se añadieron acetonitrilo (6 ml) y HCl concentrado (0,5 ml) a la mezcla de reacción a 0 °C. Se agitó durante 10 min, después se extrajo con Et₂O (2X50 ml) y se lavó con solución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se trató con DBU (0,5 ml) durante 10 min. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna. El compuesto deseado se eluyó en 35 % de acetato de etilo y hexano para proporcionar 4-(4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-hidroxi-2-metilenbutanonitrilo.

[0652] Rendimiento 0,105 g (80,76 %).

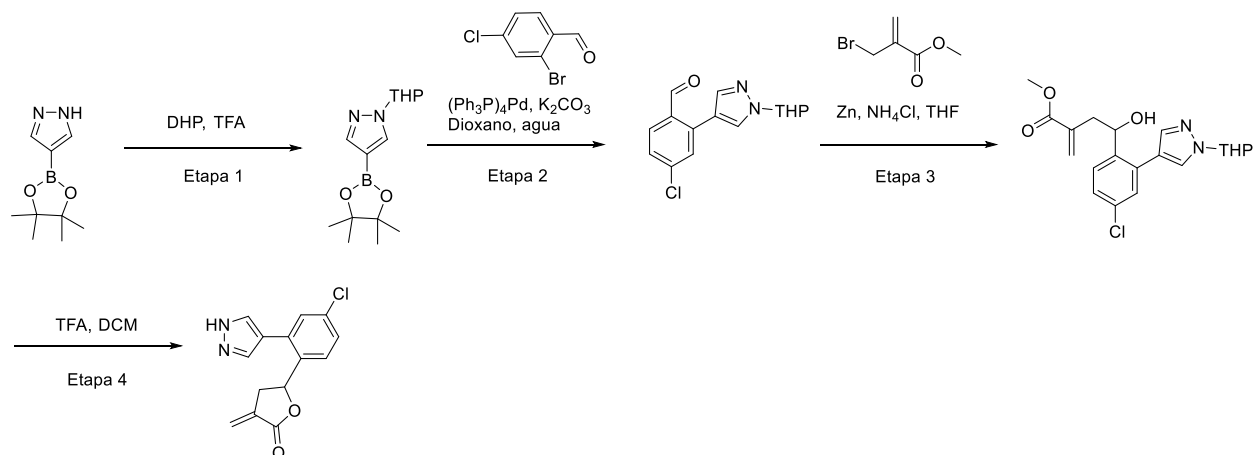
[0653] ¹H NMR (400 MHz, cdcl₃) δ 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 7,36 – 7,27 (m, 2H), 5,95 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,21 (dt, J = 8,2, 4,2 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,60 – 2,54 (m, 2H), 2,19 (d, J = 3,7 Hz, 1H).

[0654] MS (m/z): 288,1 [M+H]⁺.

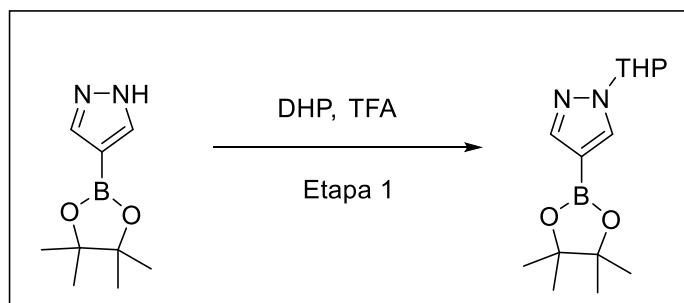
[0655] 5-(4-cloro-2-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metilendihidrofuran-2(3H)-ona



[0656] Esquema sintético:



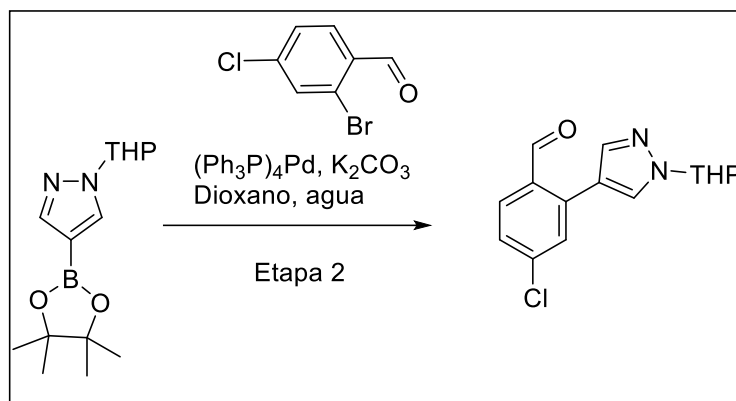
[0657] Etapa 1: Síntesis de 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol:



[0658] Procedimiento:

[0659] A una solución agitada de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (400 mg, 2,68 mmol) y DHP (248,37 mg, 2,95 mmol) en tolueno (5 mL), e le agregó TFA (0,01 mL, 0,13 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 80 °C durante 2 horas. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (15 mL) y se lavó con agua (2x10 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida para proporcionar 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol como un aceite amarillo pálido (600 mg, 75 %).

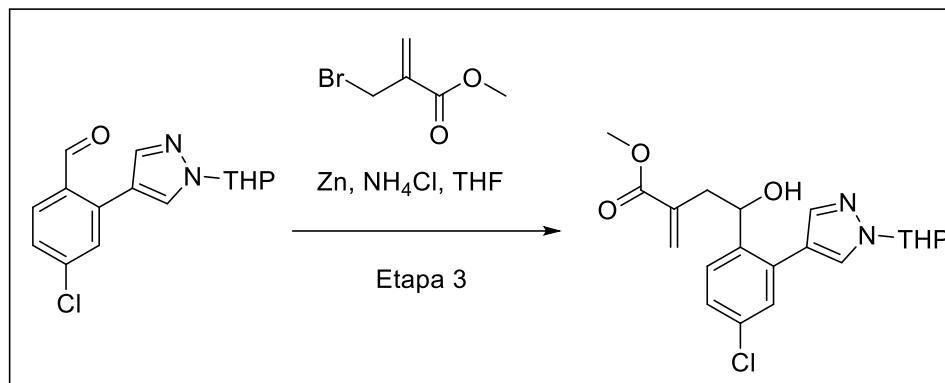
[0660] Etapa 2: Síntesis de **4-cloro-2-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)benzaldehído**:



[0661] Procedimiento:

[0662] A una solución agitada de 2-bromo-4-clorobenzaldehído (0,3 g, 1,37 mmol) y 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazoleína (226 mg, 1,78 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL), se le agregó carbonato de potasio (500 mg, 3,57 mmol) en agua (5 mL). La mezcla resultante se desgasificó durante 5 min y se añadió tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (30 mg, 10 % mol). La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo durante 5 min adicionales. La mezcla de reacción resultante se calentó a 70 oC durante 2 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (15 mL) y se lavó con agua (2x10 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y entonces el solvente se evaporó a presión reducida. El producto bruto obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de gel de sílice (malla: 60-120) con 25-30 % de acetato de etilo y éter de petróleo como eluyente para proporcionar 4-cloro-2-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)benzaldehído como un sólido amarillo pálido (380 mg, 95 %).

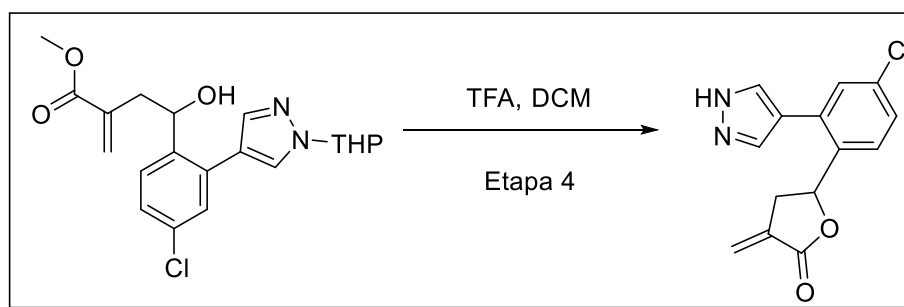
[0663] Etapa 3: Síntesis de **metilo 4-(4-cloro-2-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-hidroxi-2-metilenobutanoato de**:



[0664] Procedimiento:

[0665] A una solución agitada de 4-cloro-2-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)benzaldehído (300 mg, 1,03 mmol) y 2-(bromometil)acrilato de metilo (241 mg, 1,34 mmol) en THF (20 mL), se le agregó cinc (243 mg, 3,71 mmol) y NH₄Cl saturado en agua (1 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (20 mL) y se lavó con agua (2x10 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida para proporcionar metil-4-(4-cloro-2-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-hidroxi-2-metilenbutanoato como una goma incolora (350 mg, 86 %).

[0666] Etapa 4: Síntesis de 5-(4-cloro-2-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metilenodihidrofuran-2(3H)-ona:



[0667] Procedimiento:

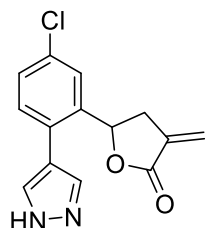
[0668] A una solución agitada de 4-(4-cloro-2-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-hidroxi-2-metilenobutanoato de metilo (300 g, 0,77 mmol) en DCM (15 mL), se le agregó ácido trifluoroacético (1 mL) a TA y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener una goma

marrón. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 5-(4-cloro-2-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metilendihidrofurano-2(3H)-ona como una goma blanca (15 mg, 6 %).

[0669] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.69 (s, 2H), 7.40-7.33 (m, 2H), 6.31-6.30 (t, 1H), 5.68-5.63 (m, 2H), 3.23-3.16 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 1H).

[0670] LCMS ($\text{M}+\text{H}=275,0$, 96,42 %).

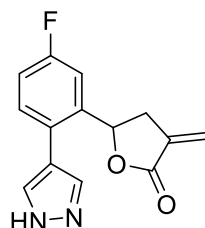
[0671] 5-(5-cloro-2-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metilenodihidrofuran-2(3H)-ona:



[0672] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.67 (s, 2H), 7.445-7.440 (m, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 6.33-6.31 (t, 1H), 5.69-5.65 (m, 1H), 5.64-5.62 (m, 1H), 3.19-3.17 (m, 1H), 2.91-2.89 (m, 1H).

[0673] LCMS ($\text{M}+\text{H}=275,1$, 90,58 %)

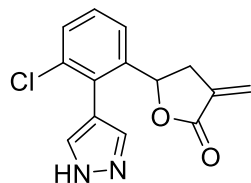
[0674] 5-(5-fluoro-2-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metilenodihidrofuran-2(3H)-ona:



[0675] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.67 (s, 2H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 6.32-6.30 (t, 1H), 5.68-5.62 (m, 2H), 3.22-3.15 (m, 1H), 2.89-2.61 (m, 1H).

[0676] LCMS ($\text{M}+\text{H}=259,1$, 90,21 %)

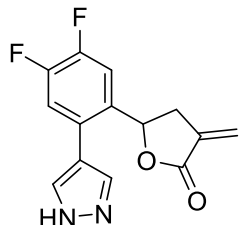
[0677] 5-(3-cloro-2-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metilendihidrofuran-2(3H)-ona



[0678] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.62 (s, 2H), 7.58-7.46 (m, 1H), 7.44-7.32 (m, 2H), 6.28-6.26 (m, 1H), 5.63-5.62 (t, 1H), 5.48-5.45 (m, 1H), 3.11-3.04 (m, 1H), 2.81-2.66 (m, 1H).

[0679] LCMS ($\text{M}+\text{H}=275,0$, 98,22 %)

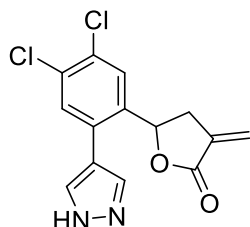
[0680] 5-(4,5-difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metilenodihidrofuran-2(3H)-ona:



[0681] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.72 (s, 2H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 6.33-6.23 (t, 1H), 5.70-5.69 (t, 1H), 5.61-5.55 (m, 1H), 3.49-3.16 (m, 1H), 2.89-2.81 (m, 1H).

[0682] LCMS ($\text{M}+\text{H}=277,0$, 95,34 %).

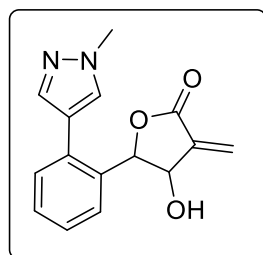
[0683] 5-(4,5-dicloro-2-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metilendihidrofuran-2(3H)-ona



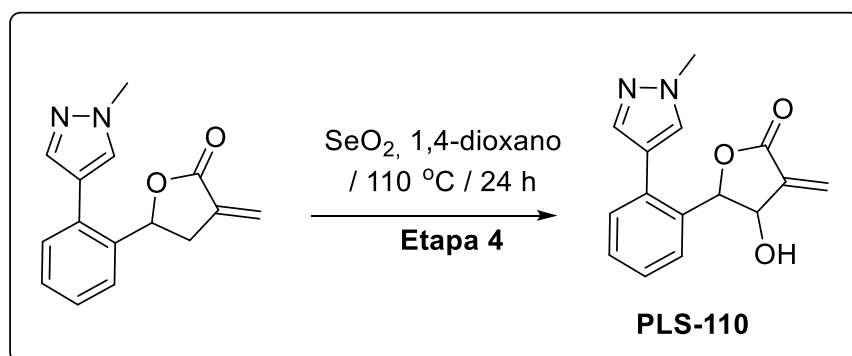
[0684] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.68 (s, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.33-6.32(t, 1H), 5.70-5.69 (t, 1H), 5.62-5.58 (m, 1H), 3.23-3.17 (m, 1H), 2.88-2.82 (m, 1H).

[0685] LCMS (M^++H): 309,14, (96,44 %).

[0686] 4-hidroxi-5-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metilendihidrofuran-2(3H)-ona



[0687] Etapa 1:



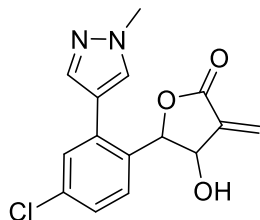
[0688] Procedimiento:

[0689] A una solución agitada de 5-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metilenodihidrofuran-2(3H)-ona (0,087 g 0,31 mmol) en dioxano (5 mL) y agua (1 mL) se le agregó dióxido de selenio (0,053 g 0,47 mmol) a temperatura ambiente. Entonces la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 24 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Después de completar el material de partida, la mezcla se diluyó con H₂O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto en bruto. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de SiO₂ (eluyente: 5 % de metanol y DCM) para proporcionar **4-hidroxi-5-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il) fenil)-3-metilendihidrofurano-2(3H)-ona** como un sólido marrón (0,015 g, 17,4 %).

[0690] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (d, *J* = 12,0Hz, 2H), 7,38-7,31 (m, 4H), 6,50 (d, *J* = 2,1Hz, 1H), 6,00 (d, *J* = 1,8Hz, 1H), 5,55 (d, *J* = 4,2Hz, 1H), 4,84 (t, *J* = 2,1Hz, 1H), 3,96 (s, 3H),

[0691] LCMS: Rt 2,03 min (90,38 % de pureza), *m/z* 271,14 [M+H]⁺.

[0692] 5-(4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-hidroxi-3-metilendihidrofuran-2(3H)-ona

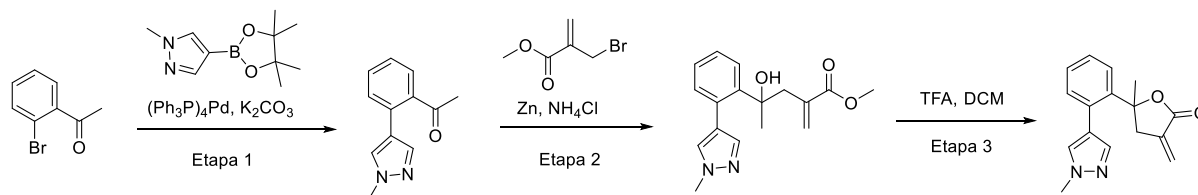


[0693] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,66 – 7,58 (m, 2H), 7,38-7,20 (m, 3H), 6,50 (bs, 1H), 6,01 (d, *J* = 1,2Hz, 1H), 5,50 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,84 (bs, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,0 (bs, 1H).

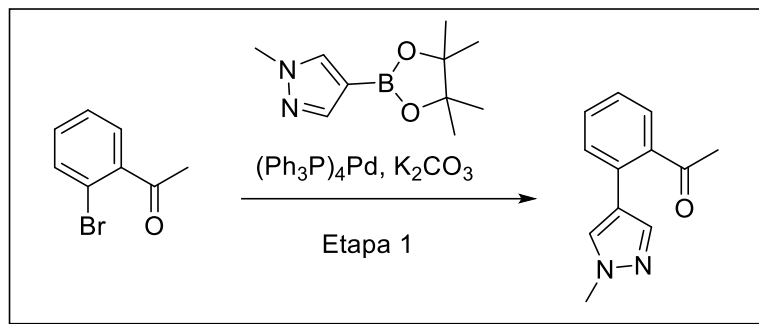
[0694] LCMS (M⁺+H): 326,8 (aducto sódico), (98,24 %).

[0695] 5-metil-5-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metilendihidrofuran-2(3H)-ona

[0696] Esquema sintético:



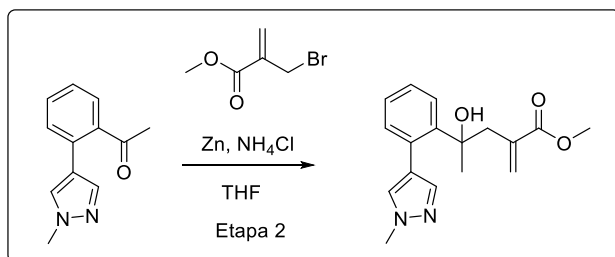
[0697] Etapa 1: Síntesis de 1-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)etan-1-ona:



[0698] Procedimiento:

[0699] A una solución agitada de 1-(2-bromofenil)etan-1-one (1 g, 5,02 mmol) y ácido 1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)borónico (760 mg, 6,02 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL), se le agregó carbonato de potasio (1,7 g, 12,55 mmol) en agua (20 mL). La mezcla resultante se desgasificó durante 5 min y se añadió tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (500 mg, 10 % mol). La mezcla de reacción se desgasificó nuevamente durante 5 min adicionales. La mezcla de reacción resultante se calentó a 70 °C durante 2 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con agua (2x20 mL). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida para obtener el producto en bruto. Se purificó mediante cromatografía en columna utilizando gel de sílice (malla: 60-120) y 40-50 % de acetato de etilo y éter de petróleo como eluyente para proporcionar 1-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)etan-1-ona como un sólido blancuzco (820 mg, 82 %).

[0700] Etapa 2: Síntesis de 4-hidroxi-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-metilenopentanoato de metilo:

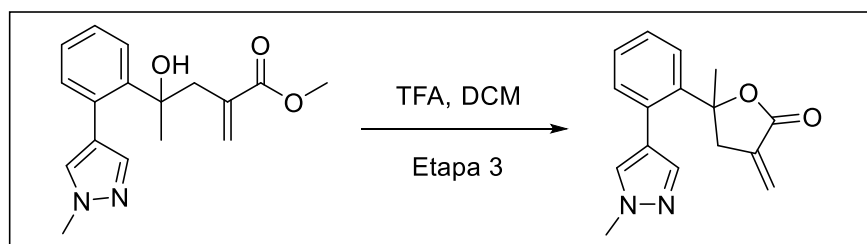


[0701] Procedimiento:

[0702] A una solución agitada de 1-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)etan-1-ona (0,5 g, 2,50 mmol) y 2-(bromometil)acrilato de metilo (580 mg, 3,24 mmol) en THF (10 mL), se le agregó cinc (1,07 g, 16,25 mmol) y NH₄Cl saturado en agua (5 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC.

Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (20 mL) y se lavó con agua (2x10 mL). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida para obtener el producto en bruto. Se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de gel de sílice (malla: 60-120) y 50-60 % de acetato de etilo y éter de petróleo como eluyente para proporcionar 4-hidroxi-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-metilenpentanoato de metilo como una goma de color marrón claro (150 mg, 20 %).

[0703] Etapa 3: Síntesis de 5-metil-5-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metilenodihidrofuran-2(3H)-ona:



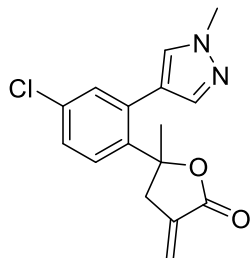
[0704] Procedimiento:

[0705] A una solución agitada de 4-hidroxi-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-metilenopentanoato de metilo (150 mg, 0,49 mmol) en DCM (10 mL), se le agregó ácido trifluoroacético (1 mL) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. Se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de gel de sílice (malla: 60-120) y 40-50 % de acetato de etilo y éter de petróleo como eluyente para proporcionar 5-metil-5-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metilendihidrofuran-2(3H)-ona como una goma blancuzca (64 mg, 47 %).

[0706] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.73-7.72 (d, 1H), 7.42-7.38(m, 1H), 7.369-7.367 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 1H) 7.168-7.165 (d, 1H), 6.18-6.16 (t, 1H), 5.53-5.52 (t, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.10-3.04 (m, 1H), 2.76-2.71 (m, 1H), 1.6 (s, 3H).

[0707] LCMS: 269,25 (M⁺+H), 99,72 % de pureza.

[0708] 5-(4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-5-metil-3-metilendihidrofuran-2(3H)-ona

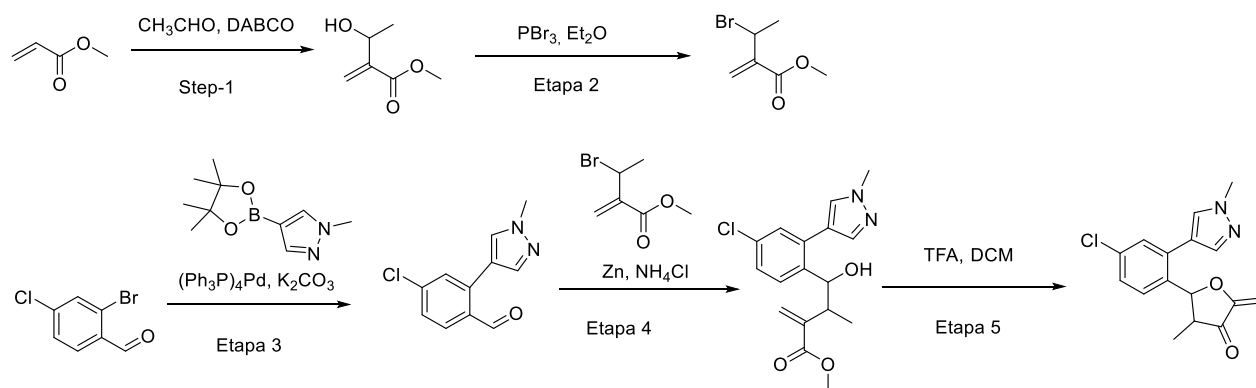


[0709] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,64-7,66 (m, 1H); 7,43 (s, 1H); 7,32-7,36 (m, 2H), 7,17 (d, 1H, 3Hz); 6,17-6,19 (m, 1H); 5,53-5,54 (m, 1H); 3,96 (s, 3H); 3,00-3,05 (m, 1H), 2,70-2,75 (m, 1H); 1,68 (s, 3H)

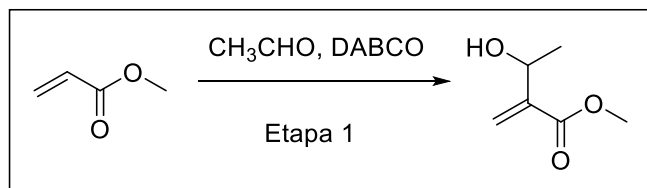
[0710] LCMS (M+H): 303,4, 99,93 %.

[0711] 5-(4-cloro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-metil-2-metilendihidrofuran-3(2*H*)-ona

Esquema sintético:



[0712] Etapa 1: Síntesis de 3-hidroxi-2-metilenobutanoato de metilo:

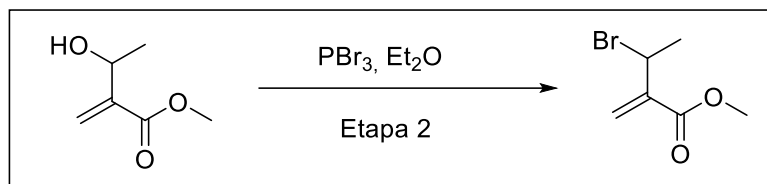


[0713] Procedimiento:

[0714] A una solución agitada de acetaldehído (5 g, 0,11 mmol) y acrilato de metilo (19,2 g, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y agua (20 mL), se le agregó DABCO (19,2 g, 0,18 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (40 mL) y se lavó con agua (2x30 mL). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 , se filtró y entonces el solvente se evaporó a presión reducida para obtener el

producto en bruto como un aceite amarillo. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice: 60+120, 5-10 % acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener 3-hidroxi-2-metilenbutanoato de metilo como un aceite amarillo pálido (8 g, 95 %)

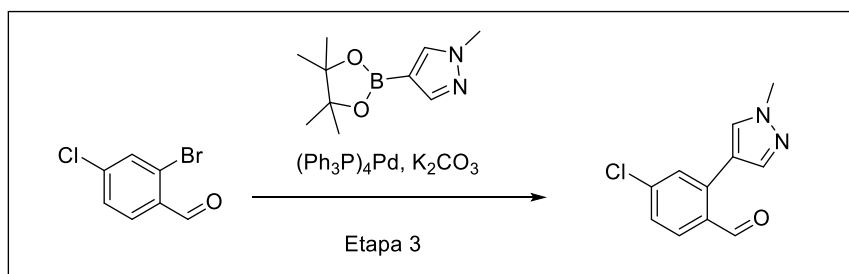
[0715] Etapa 2: Síntesis de 3-bromo-2-metilenbutanoato de metilo:



[0716] Procedimiento:

[0717] A una solución agitada de 3-hidroxi-2-metilenobutanoato de metilo (8 g, 0,06147 mmol) en éter dietílico (30 mL), se le agregó PBr_3 (3 mL, 0,0307 mmol) por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se inactivó con agua helada y se extrajo con éter dietílico (2x25 mL). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 , se filtró y entonces el solvente se evaporó a presión reducida para proporcionar 3-bromo-2-metilenbutanoato de metilo como un líquido marrón espeso (4 g, 35 %).

[0718] Etapa 3: Síntesis de 4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzaldehído:

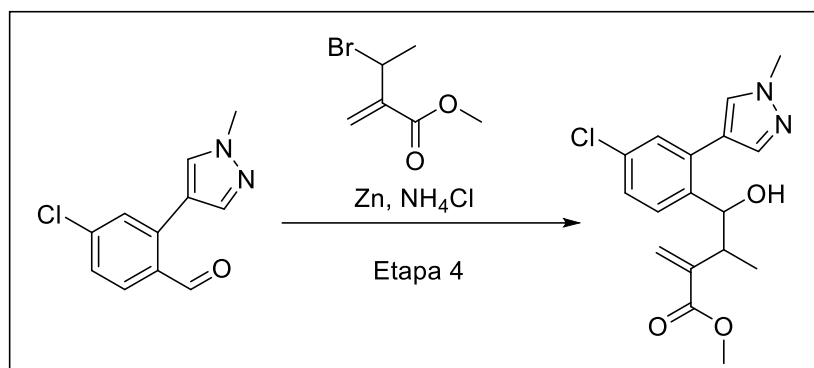


[0719] Procedimiento:

[0720] A una solución agitada de 2-bromo-4-clorobenzaldehído (400 mg, 1,82 mmol) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (496 mg, 2,36 mmol) en 1,4-dioxano (8 mL), se le agregó potasio carbonato (656 mg, 4,74 mmol) en agua (5 mL). La mezcla resultante se desgasificó durante 5 min y se añadió tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (40 mg, 10 % molar). La mezcla de reacción se desgasificó durante otros 5 min. La mezcla de reacción resultante se calentó a 70 °C durante 2 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción

se diluyó con acetato de etilo (15 mL) y se lavó con agua (2x10 mL). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 , se filtró y entonces el solvente se evaporó a presión reducida para obtener el producto en bruto. Se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de gel de sílice (malla: 60-120) y el compuesto requerido se eluyó al 25-30 % de acetato de etilo y éter de petróleo para proporcionar 4-cloro-2-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)benzaldehído como un sólido amarillo pálido (300 mg, 74 %).

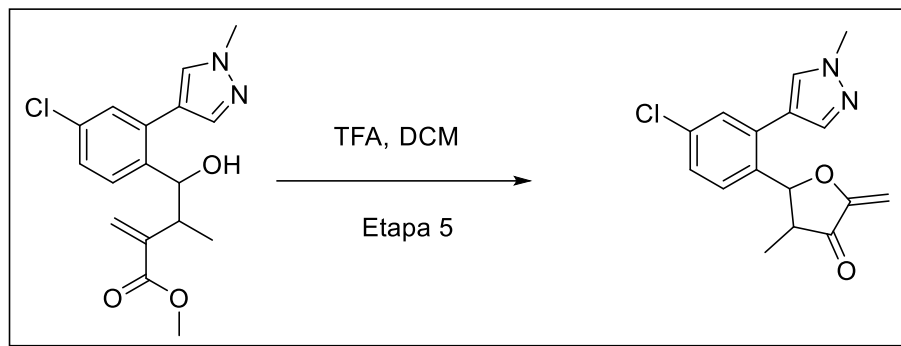
[0721] Etapa 4: Síntesis de 4-(4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-hidroxi-3-metil-2-metilenbutanoato de metilo:



[0722] Procedimiento:

[0723] A una solución agitada de 4-cloro-2-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)benzaldehído (300 mg, 1,36 mmol) y 3-bromo-2-metilenobutanoato de metilo (360 mg, 1,76 mmol) en THF (10 mL), se le agregó cinc (320 mg, 4,88 mmol) y NH_4Cl saturado en agua (1 mL). La mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (20 mL) y se lavó con agua (2x10 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto 4-(4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-hidroxi-3-metil-2-metilenbutanoato de metilo como una goma blanca (300 mg, 65 %).

[0724] Etapa 5: Ácido 4-(4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-hidroxi-3-metil-2-metilenbutanoico:



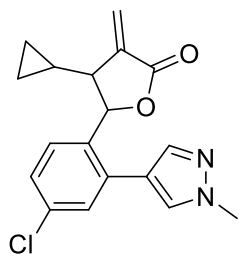
[0725] Procedimiento:

[0726] A una solución agitada de ácido 4-(4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-hidroxi-3-metil-2-metilenobutanoico (150 mg, 0,47 mmol) en DCM (15 mL), se le agregó ácido trifluoroacético (1 mL) a TA y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto como una goma marrón. Se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice: 100-200, 25-30 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el producto deseado 5-(4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-metil-2-metilendihidrofuran-3(2H)-ona como una goma de color amarillo pálido (28 mg, 21 %).

[0727] **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** 7.53 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.35(m, 1H), 7.31-7.26 (m, 2H), 6.31-6.28 (m, 1H), 5.593-5.57 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.24-3.19 (m, 1H), 1.29-1.28 (d, 3H).

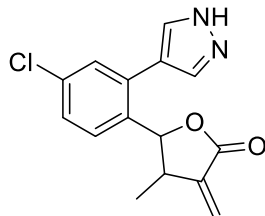
[0728] **LCMS (M+H= 303,1, 99,91 %)**

[0729] **5-(4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-ciclopropil-3-metilendihidrofuran-2(3H)-ona**



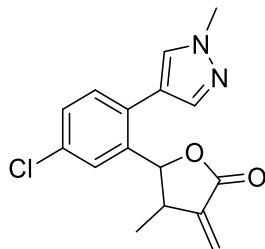
[0730] **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** 7,52-7,77 (m, 1H); 7,36-7,39 (m, 1H); 7,30-7,32 (m, 2H); 6,35-6,37 (m, 1 H); 5,89 (d, 0,5 H, 3 Hz); 5,80 (d, 0,5 H, 3 Hz); 5 60 (d, 0,5H, 6 Hz) & 5,78 (d, 0,5H, 6 Hz); 4,07 (s, 3H); 2,37-2,62 (m, 1H); 0,01-0,58 (m, 5H).

[0731] **LCMS (M+H): 329,4, 97,53 %.**

[0732] 5-(4-cloro-2-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-metil-3-metilendihidrofuran-2(3H)-ona

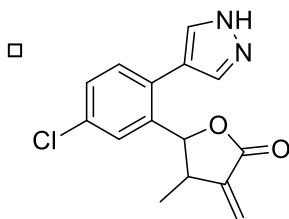
[0733] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,65 (bs, 2H); 7,28-7,36 (m, 3H); 6,31 (d, 1H, $J=1,5\text{Hz}$), 5,80 (d, 1H, $J=6\text{Hz}$); 5,57 (d, 1H, $J=1,5\text{ Hz}$); 3,18-3,22 (m, 1H); 0,75 (d, 3H, $J=6\text{Hz}$).

[0734] LCMS (M+H): 289,4, 93 %.

[0735] 5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-metil-3-metilendihidrofuran-2(3H)-ona

[0736] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,47 (bs, 1H); 7,38 (s, 1H); 7,35-7,36 (m, 1H); 7,29-7,31 (m, 1H); 7,18-7,20 (m, 1H); 6,32 (d, 1H, $J=1,5\text{Hz}$), 5,80 (d, 1H, $J=6\text{Hz}$); 5,60 (d, 1H, $J=1,5\text{ Hz}$); 3,97 (s, 3H); 3,18-3,22 (m, 1H); 0,80 (d, 3H, $J=6\text{Hz}$).

[0737] LCMS (M+H)= 303,4, 96,81 %.

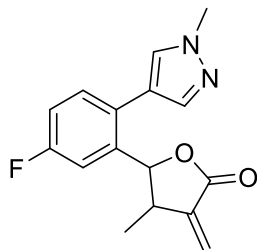
[0738] 5-(5-cloro-2-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-metil-3-metilendihidrofuran-2(3H)-ona

[0739] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,67 (bs, 2H); 7,31-7,38 (m, 2H); 7,21-7,26 (m, 1H); 6,32 (d, 1H, $J=1,5\text{Hz}$), 5,78 (d, 1H, $J=6\text{Hz}$); 5,59 (d, 1H, $J=1,5\text{ Hz}$); 3,18-3,22 (m, 1H); 0,80 (d, 3H, $J=6\text{Hz}$).

[0740] LCMS (M+H)= 289,3, 96,81 %.

[0741] 5-(5-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-metil-3-metilendihidrofuran-2(3H)-ona

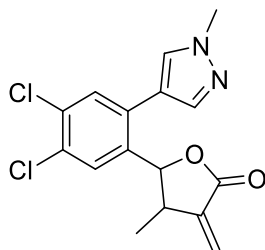
□



[0742] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,46 (bs, 1H); 7,37 (s, 1H); 7,35-7,36 (m, 1H); 7,29-7,31 (s, 1H); 7,20-7,26 (m, 1H); 7,00-7,5 (m, 1H); 6,30 (d, 1H, $J = 1,5\text{Hz}$); 5,80 (d, 1H, $J = 6\text{Hz}$); 5,60 (d, 1H, $J = 1,5\text{ Hz}$); 3,96 (s, 3H); 3,17-3,220 (m, 1H); 0,80 (d, 3H, $J = 6\text{Hz}$).

[0743] LCMS ($\text{M}+\text{H}$)= 287,3, 95,02 %.

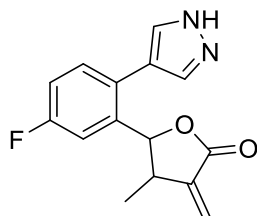
[0744] 5-(4,5-dicloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-metil-3-metilendihidrofuran-2(3H)-ona



[0745] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): 8,02 (s, 1H); 7,71 (s, 1H); 7,66 (s, 1H); 7,38 (s, 1H); 6,18 (d, $J = 3\text{ Hz}$, 1H); 5,99 (d, 1H, $J = 6\text{Hz}$); 5,80 (d, 1H, $J = 3\text{Hz}$); 3,89 (s, 3H); 3,47 – 3,42 (m, 1H), 0,69 (d, 3H, $J = 6\text{Hz}$).

[0746] LCMS ($\text{M}^+\text{+H}$): 337,5, 97,08 %.

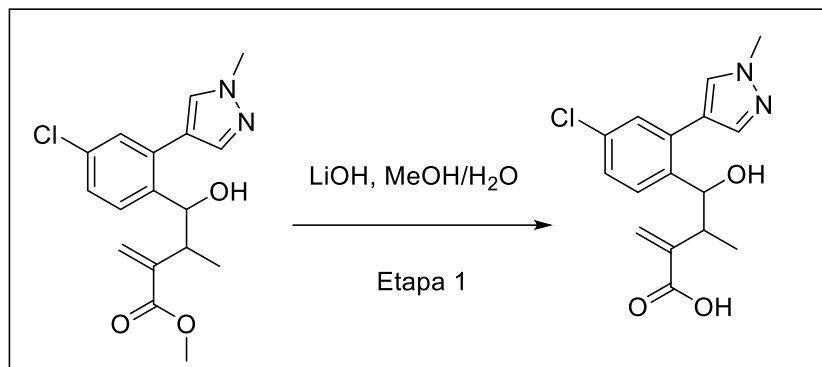
[0747] 5-(5-fluoro-2-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-metil-3-metilendihidrofuran-2(3H)-ona



[0748] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,67 (bs, 2H); 7,08-7,25 (m, 3H); 6,30 (d, 1H, $J = 1,5\text{Hz}$); 5,77 (d, 1H, $J = 6\text{Hz}$); 5,58 (d, 1H, $J = 1,5\text{ Hz}$); 3,13-3,17 (m, 1H); 0,80 (d, 3H, $J = 6\text{Hz}$).

[0749] LCMS ($\text{M}+\text{H}$)= 273,2, 97,7 %.

[0750] 4-(4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-hidroxi-3-metil-2-metilenobutanoico acid



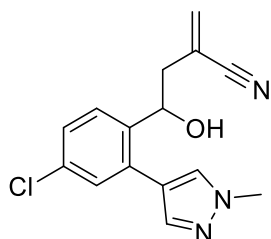
[0751] Procedimiento:

[0752] A una solución agitada de 4-(4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-hidroxi-3-metil-2-metilenobutanoato de metilo (300 mg, 0,89 mmol) en THF (10 mL), MeOH (2 mL), se le agregó LiOH.H₂O (76 mg, 1,79 mmol) en agua (4 mL) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. Se diluyó con agua y se lavó con acetato de etilo (2X10 mL). La capa acuosa se acidificó con HCl 6N y se extrajo nuevamente con acetato de etilo (2X15 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida para proporcionar ácido 4-(4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-hidroxi-3-metil-2-metilenbutanoico como un sólido blancuzco (95 mg, 34 %).

[0753] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 12.25 (brs, 1H), 7.88 (brs, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.57-7.50 (d, 1H), 7.30-7.22 (m, 1H), 7.24-7.23 (d, 1H), 5.91 (brs, 2H), 4.80-4.79 (d, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.99- 2.96 (t, 1H), 1.04-1.03 (d, 3H).

[0754] LCMS (M⁺+H: 321,1, 90,13 % de pureza).

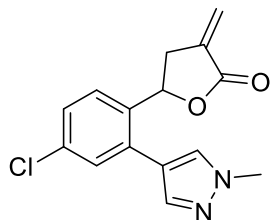
[0755] 4-(4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-hidroxi-2-metilenbutanonitrilo:



[0756] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 7,36 – 7,27 (m, 2H), 5,95 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,21 (dt, J = 8,2, 4,2 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,60 – 2,54 (m, 2H), 2,19 (d, J = 3,7 Hz, 1H).

[0757] MS (m/z): 288,1 [M+H]⁺.

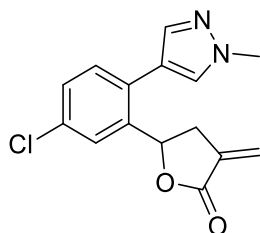
[0758] 5-(4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metilendihidrofuran-2(3H)-ona



[0759] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.97 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.43-7.41 (m, 3H), 6.12 (t, 1H), 5.85-5.75 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.50 – 3.40 (m, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H).

[0760] HPLC: 98,18 %.

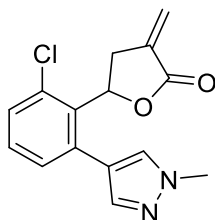
[0761] 5-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metilendihidrofuran-2(3H)-ona



[0762] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.49 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.419-7.413 (d, 1H), 7.33-7.30 (d, 1H), 7.24-7.21 (d, 1H), 6.32-6.31 (t, 1H), 5.69-5.64 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.25-3.18 (m, 1H), 2.92-2.85 (m, 1H).

[0763] LCMS: m/z: 289,25 (M+H): 97,96 %)

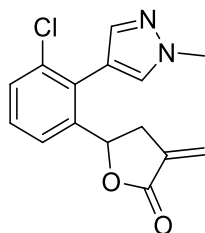
[0764] 5-(2-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metilendihidrofuran-2(3H)-ona



[0765] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.83 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47-7.46 (d, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 6.10-6.09 (t, 1H), 5.93-5.89 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.49-3.43 (m, 1H), 3.16-3.08 (m, 1H).

[0766] LCMS: m/z: 288,9 (M+H): 99,44 %).

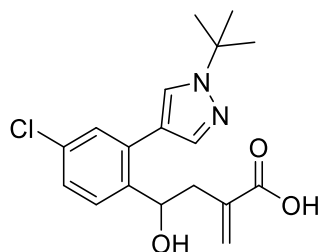
[0767] 5-(3-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metilendihidrofuran-2(3H)-ona



[0768] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,46-7,44 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,35-7,32 (m, 2H), 7,27-7,26 (t, 1H), (t, 1H), 5,63-5,62 (t, 1H), 5,52-5,48 (t, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,14-3,08 (m, 1H), 2,80-2,74 (m, 1H)/

[0769] LCMS: m/z: 289,25 ($\text{M}+\text{H}$): 98,52 %).

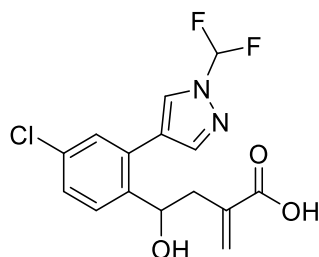
[0770] 4-(2-(1-(terc-butil)-1H-pirazol-4-il)-4-clorofenil)-4-hidroxi-2-metilenobutanoico acid



[0771] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 12.4-12.3 (brs, 1H), 8.027 (s, 1H), 7.65 – 7.59 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 2H), 6.076-6.072 (d, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.27-5.21 (brs, 1H), 5.05-4.95 (brs, 1H), 2.6-2.51 (m, 2H), 1.56 (s, 9H).

[0772] LCMS: m/z 349,1 [M^++H]; (99,42 % de pureza)

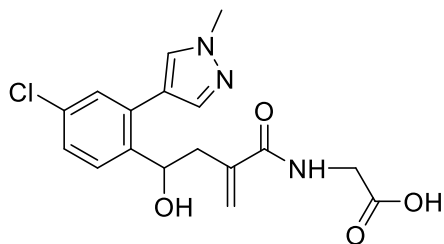
[0773] 4-(4-cloro-2-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-hidroxi-2-metilenobutanoico acid



[0774] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 12.5-12.3 (brs, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.70 – 7.59 (m, 2H), 7.45-7.35 (m, 2H), 6.04 (d, 1H), 4.91 – 4.85 (m, 1H), 2.6-2.51 (m, 2H).

[0775] LCMS: m/z 340,9 [M^+-H]; (99,95 % de pureza).

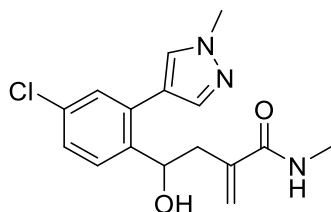
[0776] (4-(4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-hidroxi-2-metilenobutanoil)glicina



[0777] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.03 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.35 – 7.30 (m, 2H), 5.62 (s, 1H), 5.24 (d, 1H), 4.90 – 4.85 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 2.70-2.40 (m, 2H).

[0778] LCMS: m/z 361,9 $[\text{M}^+ - \text{H}]$; (98,15 % de pureza).

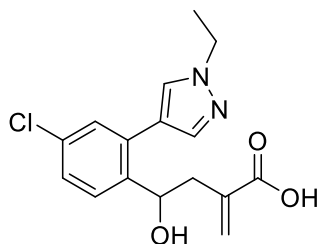
[0779] 4-(4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-hidroxi-N-metil-2-metilenobutanamida



[0780] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.03 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.70 – 7.55 (m, 2H), 7.45-7.30 (m, 2H), 5.61 (s, 1H), 5.37 (d, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.90 – 4.85 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.70-2.40 (m, 5H).

[0781] LCMS: m/z 317,8 $[\text{M}^+ - \text{H}]$; (98,83 % de pureza).

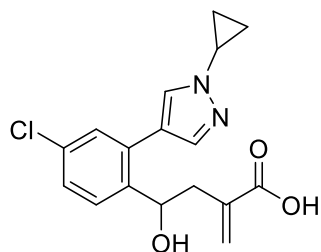
[0782] Ácido 4-(4-cloro-2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-hidroxi-2-metilenobutanoico



[0783] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 12.5-12.3 (brs, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 6.06 (d, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.91 – 4.85 (m, 1H), 4.2 (q, 2H), 2.6-2.51 (m, 2H), 1.4 (t, 3H).

[0784] LCMS: m/z 340,9 $[\text{M}^+ - \text{H}]$; (99,95 % de pureza).

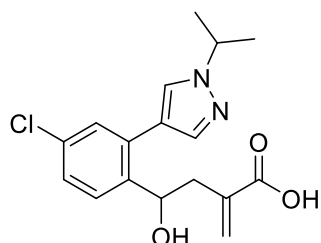
Ácido 4-(4-cloro-2-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-hidroxi-2-metilenobutanoico



[0785] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 12.45-12.35 (brs, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.35-7.27 (m, 2H), 6.05 (bs, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.91 – 4.85 (m, 1H), 3.81 – 3.70 (m, 1H), 2.6-2.41 (m, 2H), 1.1 – 0.90 (m, 4H).

[0786] MS: m/z 333,0 $[\text{M}^+ - \text{H}]$.

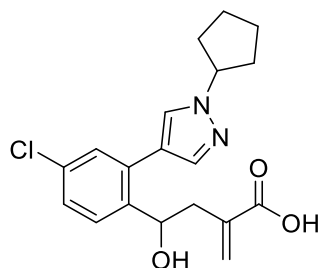
[0787] Ácido 4-(4-cloro-2-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-hidroxi-2-metilenobutanoico



[0788] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 12.45-12.3 (brs, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 6.07 (d, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.31 – 5.20 (bs, 1H), 4.98 – 4.91 (m, 1H), 4.55 – 4.48 (m, 1H), 2.6-2.51 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.45 (s, 3H).

[0789] LCMS: m/z 335,0 $[\text{M}^{++} \text{H}]$.

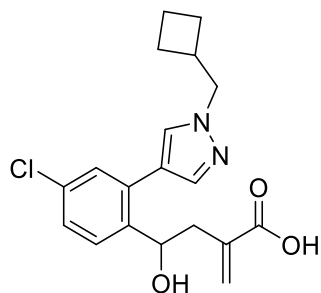
[0790] Ácido 4-(4-cloro-2-(1-ciclopentil-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-hidroxi-2-metilenobutanoico



[0791] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.03 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 6.04 (d, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.98 – 4.91 (m, 1H), 4.72 – 4.68 (m, 1H), 2.6-2.51 (m, 2H), 2.2 - 1.6 (m, 8H).

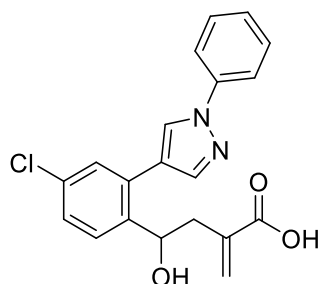
[0792] LCMS: m/z 361,1 $[\text{M}^{++} \text{H}]$.

[0793] Ácido 4-(4-cloro-2-(1-(ciclobutilmetil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-hidroxi-2-

metilenobutanoico

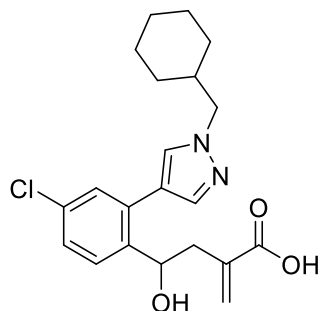
[0794] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 12.45-12.3 (brs, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 6.07 (d, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.98 – 4.91 (m, 1H), 4.55 – 4.48 (m, 1H), 4.14 (d, 2H), 2.8-2.65 (m, 1H), 2.6-2.51 (m, 2H), 2.2 - 1.6 (m, 6H).

[0795] LCMS: m/z 361,1 [M⁺+H]; (97,82 % de pureza).

[0796] Ácido 4-(4-cloro-2-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-hidroxi-2-metilenobutanoico

[0797] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 12.45-12.3 (brs, 1H), 8,72 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.66 -7.25 (m, 6H), 6.07 (d, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.35 – 5.30 (bs, 1H), 5.15 – 5.05 (m, 1H), 2.6-2.51 (m, 2H).

[0798] LCMS: m/z 369,0 [M⁺+H]; (90,54 % de pureza).

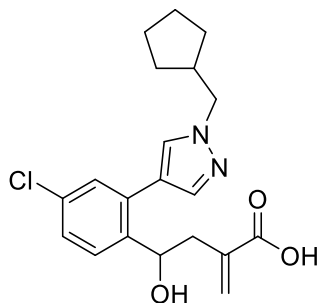
[0799] Ácido 4-(4-cloro-2-(1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-hidroxi-2-metilenobutanoico

[0800] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 12.45-12.3 (brs, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.35-7.27 (m, 2H), 6.07 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.25 – 5.20 (bs, 1H), 4.98 – 4.91 (m, 1H),

3.97 (d, 2H), 2.6-2.51 (m, 2H), 1.8 – 0.9 (m, 10H).

[0801] LCMS: m/z 389,1 [M⁺+H]; (92,5 % de pureza).

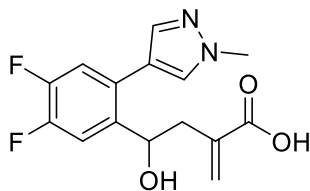
[0802] Ácido 4-(4-cloro-2-(1-(ciclopentilmetil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-hidroxi-2-metilenobutanoico



[0803] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 12.45-12.3 (brs, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.35-7.27 (m, 2H), 6.07 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.98 – 4.91 (m, 1H), 4.04 (d, 2H), 2.6-2.51 (m, 2H), 1.7 – 1.2 (m, 8H).

[0804] LCMS: m/z 375,1 [M⁺+H]; (94,68 % de pureza).

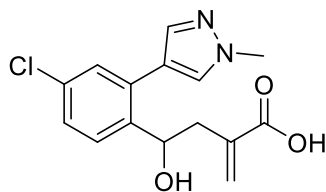
[0805] Ácido 4-(4,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-hidroxi-2-metilenobutanoico



[0806] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,46-7,44 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,35-7,26 (m, 2H), 6,27-6,26 (t, 1H), 5,63-5,62 (t, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,14-3,08 (m, 1H), 2,80-2,74 (m, 1H).

[0807] LCMS: m/z 309 [M⁺+H]; (93,51 % de pureza)

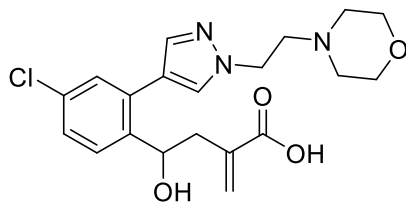
[0808] Ácido 4-(4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-hidroxi-2-metilenobutanoico



[0809] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 12.4-12.2 (brs, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.30-7.29 (m, 2H), 6.076-6.072 (d, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.3-5.2 (brs, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.56-2.51 (m, 1H), 2.28 (m, 1H).

[0810] LCMS: m/z 307,1 [M⁺+H]; (92,99 % de pureza)

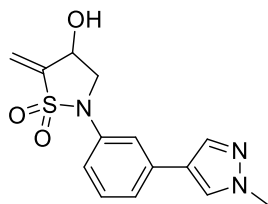
[0811] Ácido 4-(4-cloro-2-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-hidroxi-2-metilenobutanoico



[0812] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.60-7.58 (d, 1H), 7.43-7.41 (d, 2H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.17(d, 1H), 6.23 (brs, 2H), 5.939-5.937 (s, 1H), 5.34-5.31(m, 1H), 5.18 (s,1H), 4.37-4.34 (m,2H), 3.95 (brS, 5H), 3.83-3.74 (m, 4H), 3.16-3.10 (m, 1H), 3.05-2.99 (m, 1H), 2.89 (brs, 4H), 2.70-2.65 (m, 1 H), 2.44-2.39(m,1H).

[0813] LCMS (M+H= 406,2, 99,48 %).

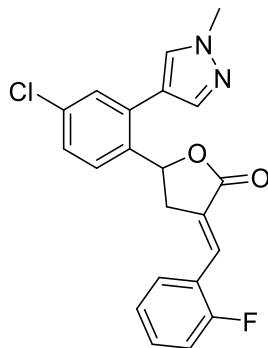
[0814] 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-5-metilenoisotiazolidina



[0815] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,76 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,41 – 7,31 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,04 (dd, *J* = 9,5, 6,5 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,66 (dd, *J* = 9,5, 4,9 Hz, 1H), 2,70 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H).

[0816] LCMS (m/z): 306,2 [M⁺+H].

[0817] 5-(4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(2-fluorobenciliden)dihidrofuran-2(3H)-ona

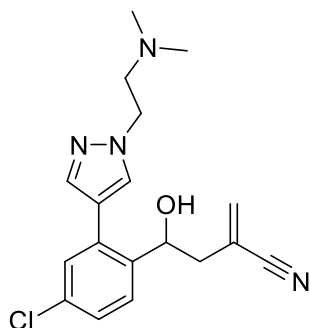


[0818] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7,53 (s, 1H); 7,50 (s, 1H); 7,31-7,39 (m, 5H); 711-7,20

(m, 2H), 5,73-5,76 (m, 1H); 3,97 (s, 3H) 3,39-3,46 (1H, m); 3,06-3,13 (m, 1H).

[0819] MS ($M^+ + H$): 383,1

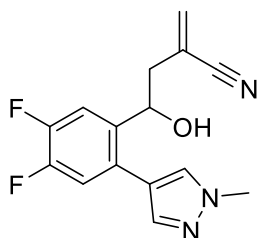
[0820] 4-(4-cloro-2-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-hidroxi-2-metilenbutanonitrilo



[0821] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,068 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,64 (s, 1H), 4,98 – 4,90 (m, 1H), 4,44 (bs, 2H), 3,15 (bs, 2H), 2,60 – 2,54 (m, 2H), 2,45 – 2,40 (m, 6H).

[0822] LCMS ($M^+ + H$): 345,6, 98,28 %.

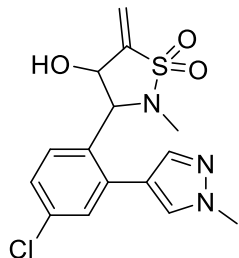
[0823] 4-(4,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-hidroxi-2-metilenbutanonitrilo



[0824] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,48 – 7,50 (m, 3H), 7,12 – 7,07 (m, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,21 – 5,15 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,60 – 2,54 (m, 2H), 2,15 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H).

[0825] LCMS ($M^+ + H$): 289,9, 97,62 %.

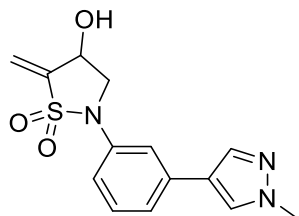
[0826] 1,1-dióxido de 3-(4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-hidroxi-2-metil-5-metilenisotiazolidina



[0827] ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): 7,2 (s, 2H); 7,44-7,47 (m, 1H); 7,35-7,39 (m, 2H); 6,29 (t, 1H), 6,97 (t, 1H); 4,72-4,74 (m, 1H); 4,40 (d, 1H, $J = 6$ Hz); 3,95 (s, 3H); 2,41 (s, 3H).

[0828] MS ($M^+ + H$): 354,1

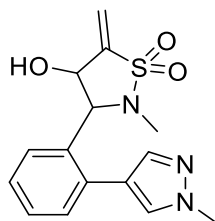
[0829] 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-5-metilenisotiazolidina



[0830] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,75 (s, 1H); 7,63 (s, 1H); 7,44 (s, 1H); 7,32-7,38 (m, 2H); 7,16-7,18 (m, 1H); 6,33 (bs, 1H); 6,09 (bs, 1H); 5,07 (bs, 1H); 4,03-4,05 (m, 1H); 3,94 (s, 3H); 3,64-3,67 (m, 1H); 2,69-2,67 (m, 1H)

[0831] LCMS ($M^+ + H$): 306,2, 98,4 %.

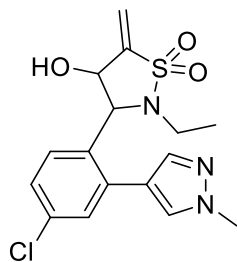
[0832] 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-3-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-5-metilenisotiazolidina



[0833] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,50-7,56 (m, 3H); 7,33-7,43 (m, 3H); 6,28 (t, 1H); 5,95 (t, 1H); 4,75-4,79 (m, 1H); 4,44-4,45 (m, 1H); 3,94 (s, 3H); 3,48 (s, 1H); 2,83-2,83 (m, 1H); 2,41 (s, 3H)

[0834] LCMS ($M^+ + H$): 320,1, 98,54 %.

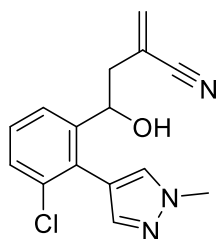
[0835] 1,1-dióxido de 3-(4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-etil-4-hidroxi-5-metilenisotiazolidina



[0836] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,61 (s, 2H); 7,47-7,49 (m, 1H); 7,37-7,38 (m, 1H); 7,35 (s, 1H); 6,26 (t, 1H); 5,92 (t, 1H); 4,74 (bs, 1H); 4,57 (d, 1H, $J = 6\text{Hz}$); 3,97 (s, 3H); 3,03 (m, 1H); 2,81-2,86 (m, 1H); 0,95 (t, 3H)

[0837] LCMS ($M^+ + H$): 368,1, 98,0 %.

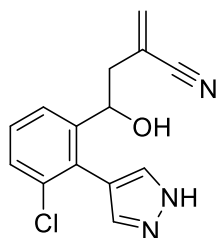
[0838] 4-(3-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-hidroxi-2-metilenbutanonitrilo



[0839] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,55 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,46 – 7,32 (m, 4H), 5,91 (s, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,01 – 4,96 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,49 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,22 (d, J = 3,2 Hz, 1H).

[0840] LCMS ($M^+ + H$): 288,0, 97,86 %.

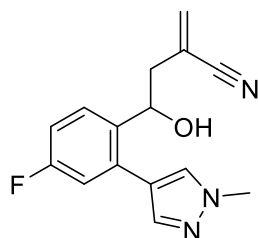
[0841] 4-(3-cloro-2-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-hidroxi-2-metilenbutanonitrilo



[0842] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,60 (m, 2H), 7,56 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 8 Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,97 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 2,49 (d, J = 6 Hz, 2H).

[0843] LCMS ($M^+ + H$): 274,0, 97,72 %.

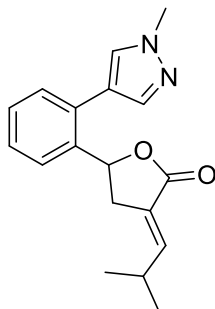
[0844] 4-(4-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-hidroxi-2-metilenbutanonitrilo



[0845] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,62 – 7,48 (m, 3H), 7,10 – 6,98 (m, 2H), 5,95 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,23 – 5,19 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,54 – 2,50 (m, 2H), 2,02 (d, J = 3,6 Hz, 1H).

[0846] MS (m/z): 272,3 [$M + H$] $^+$.

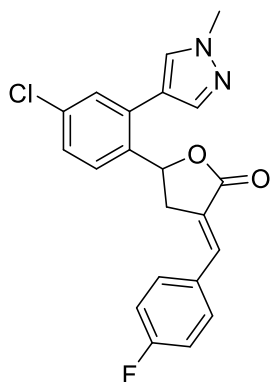
[0847] 5-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(2-metilpropilideno)dihidrofuran-2(3H)-ona



[0848] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,53 (s, 1H); 7,47 (s, 1H); 7,41-7,43 (m, 1H); 7,28-7,40 (m, 3H); 6,62-6,66 (m, 1H); 5,70-5,73 (m, 1H); 3,97 (s, 3H); 3,10-3,17 (m, 1H); 2,78-2,85 (m, 1H); 2,41-2,47 (m, 1H); 1,02-1,12 (m, 6H)

[0849] LCMS ($\text{M}^+\text{+H}$): 297,1, 91,57 %.

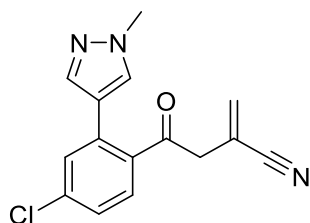
[0850] 5-(4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(4-fluorobenciliden)dihidrofuran-2(3H)-ona



[0851] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,59 (t, 1H); 7,56 (s, 1H); 7,51 (s, 1H); 7,44-7,46 (m, 2H); 7,31-7,37 (m, 3H); 7,10-7,15 (m, 1H); 5,76-5,79 (m, 1H); 3,97 (s, 3H); 3,43-3,40 (m, 1H); 3,09-3,15 (m, 1H)

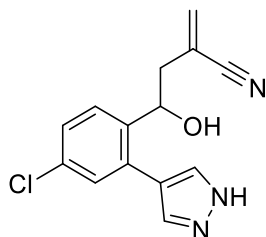
[0852] LCMS ($\text{M}^+\text{+H}$): 382,1, 95,64 %.

[0853] 4-(4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-metilen-4-oxobutanonitrilo



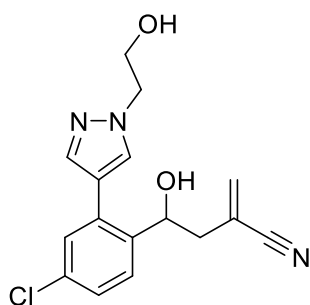
[0854] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,60 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,44 – 7,42 (bs, 1H), 7,37 – 7,32 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,40 (s, 2H).

[0855] LCMS ($\text{M}^+\text{+H}$): 286,1, 95,15 %.

[0856] 4-(4-cloro-2-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-hidroxi-2-metilenbutanonitrilo

[0857] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,70 - 7,62 (m, 2H), 7,57 (d, J-6,4 Hz, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 2H), 5,94 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,21 - 5,17 (m, 1H), 2,64 - 2,50 (m, 2H).

[0858] MS (m/z): 274,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0859] 4-(4-cloro-2-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-hidroxi-2-metilenbutanonitrilo

[0860] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,62 - 7,54 (m, 3H), 7,42 - 7,35 (m, 1H), 7,30 - 7,25 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,26 - 5,19 (m, 1H), 4,31 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 4,08 - 4,0 (m, 2H), 3,52 - 3,46 (bs, 2H), 3,07 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 2,60 - 2,48 (m, 2H).

[0861] LCMS (M^++H): 318,4, 93,67 %.

EJEMPLO 2**[0862] Ensayo de proliferación:**

[0863] Se sembraron 10000 células/pocillo en una placa de ensayo de 96 pocillos en un volumen de 50 μl (se sembraron por separado cuatro tipos diferentes de células que contenían líneas celulares positivas a la telomerasa, a saber, MOLM-13, y líneas celulares negativas a la telomerasa, a saber, Saos-2 y MRC-9, respectivamente). Se añadieron las concentraciones necesarias de los compuestos, los compuestos de referencia y el control positivo (doxorrubicina) en concentraciones de 6 puntos a partir de 100 μM , seguidas de diluciones logarítmicas por duplicado. Se añadieron 10 μl de este compuesto diluido 10X en cada pocillo y se ajustaron a 100 μl con el medio de cultivo celular (para MOLM-13 se utilizó RPMI 1640; para Saos-2 y MRC-9 se utilizó DMEM con 10 % de FBS mantenido en CO_2 al

5 % a 37 °C para mantener el pH fisiológico). Las células no tratadas se utilizaron como controles para calcular los valores de IC₅₀ basados en la ausencia de inhibición/muerte celular observada en ausencia de tratamiento. Tras 72 horas de incubación en CO₂ al 5 % a 37 °C, se añadieron 100 µl del reactivo cell-titer glo directamente a cada pocillo y se transfirió todo el contenido del pocillo a placas blancas para su lectura. La luminiscencia se leyó y midió 10 minutos después de la incubación. La doxorrubicina (10 µM) se utilizó como control positivo de la muerte celular. El porcentaje de inhibición se calculó a partir de la reducción porcentual de la luminiscencia en comparación con los pocillos de control sin tratamiento. Los valores de IC₅₀ se determinaron al ajustar los datos de inhibición porcentual en el software GraphPad Prism (versión-9.3.1).

[0864] Ensayo enzimático de telomerasa

[0865] Se sembraron 0,4x10⁶ células/pocillo en una placa de 6 pocillos. La concentración requerida de compuestos 10X se añadió por duplicado que contenían 2 ml de volumen total por pocillo. Las células no tratadas se usaron como control positivo. Las células inactivadas por calor se utilizaron como control negativo. Las células se incubaron durante 72 h a 37 °C en CO₂ al 5 % y se recogieron para determinar la actividad de la telomerasa mediante el uso del kit TeloTAGGG Telomerase PCR ELISAPLUS (Roche, Reino Unido). Transcurridas 72 horas, las muestras se centrifugaron, se lavaron y se sometieron a lisis (en frío) en el amortiguador de lisis suministrado por el kit. Tras 30 min en frío, el lisado se centrifugó a 16 000 rpm durante 20 min para obtener la muestra para la PCR. Algunas células se trataron con ARNasa y se inactivaron por calor y se utilizaron como control negativo al no tener actividad telomerasa. Las células no tratadas se utilizaron como control positivo para determinar el % de inhibición. El control alto (suministrado en el kit) se utilizó como patrón de referencia en lugar de los pocillos de muestra. La PCR se llevó a cabo con 30 µl de mezcla de reacción y 3 µl del extracto celular en un volumen total de 50 µl completado con agua destilada. La reacción de PCR de 30 ciclos de desnaturalización basada en las instrucciones del kit, hibridación y polimerización se llevó a cabo después de la elongación y la inactivación y, finalmente, terminó con 10 minutos de extensión mediante el uso del termociclador. A continuación, se tomaron muestras de PCR para ELISA siguiendo el protocolo del kit y utilizando la detección mediante conjugado de sustrato HRP-TMB. Por último, se detuvo la reacción y se leyó con una absorbancia de 450 nm y ref de 690 nm mediante el uso del lector de microplacas Synergy H1 (BioTek instrument, Reino Unido). El

porcentaje de inhibición se calculó basándose en la inhibición completa de la telomerasa con células inactivadas por calor y en la ausencia de inhibición de la telomerasa observada en células no tratadas. Los valores de IC₅₀ se determinaron al ajustar los datos de inhibición porcentual en el software GraphPad Prism (versión-9.3.1).

[0866] Los datos de estos análisis se muestran en las FIG. 1 y 2, junto con las FIG. 3, 4, y 5.

EJEMPLO 3

[0867] Cribado de la actividad anticancerosa de compuestos en un modelo de eficacia mediante el uso de la línea celular Luc-MOLM13

[0868] 3.0 Sistema de pruebas:

[0869] Especie: ratón

[0870] Cepa: NOD-SCID (NOD.CB17-Prkdcscid/NCrCrI)

[0871] Género: masculino

[0872] Edad: 6-7 semanas al inicio de la aclimatación

[0873] Intervalo de peso corporal: 27-28 g al inicio de la aclimatación

[0874] Cantidad de grupos: 5 (2 animales adicionales como controles)

[0875] Cantidad de animales por grupo: 7

[0876] Número total de animales: 37

[0877] Los ratones NOD-SCID son la especie estándar de roedores de laboratorio utilizada para la evaluación preclínica de la eficacia basada en la terapia de indicación de los artículos de prueba.

[0878] Los animales se alojaron en un entorno controlado en la sala de animales con una temperatura de 22±2°C, una humedad relativa del 40-70 %, un fotoperíodo de 12-12 horas y 10-12 cambios de aire por hora.

[0879] Durante todo el periodo de estudio, los animales se alojaron (seis por jaula) en jaulas estériles de polisulfona para ratones de Techniplast (GM500) con unas dimensiones totales de 7,75" de largo x 14,75" de ancho x 5,25" de alto. Las jaulas estaban cubiertas con una rejilla de acero inoxidable y tenían espacio para botellas de agua y alimento. Como material de lecho y nido se utilizaron mazorcas de maíz esterilizadas en autoclave y virutas de papel.

[0880] El suelo y la superficie de trabajo de la sala experimental se fregaron dos veces al día los días laborables y al menos una vez al día los días festivos con hipoclorito sódico al

0,03 %.

[0881] 3.5 Alimentación y agua. Los animales se alimentaron a voluntad con alimento en gránulos irradiado con rayos gamma de Altromin, Alemania. Durante el experimento se suministró a voluntad agua de ósmosis inversa esterilizada a todos los animales mediante botellas de agua esterilizadas en autoclave.

[0882] 3.6 Aclimatación. Los animales se aclimataron durante 7 días antes del inicio del tratamiento. Antes de seleccionar a los animales se realizó un examen físico exhaustivo. Para el estudio se utilizaron animales sin signos visuales de enfermedad. Todos los animales se observaron para detectar signos clínicos en la jaula al menos una vez al día durante la aclimatación.

[0883] Durante la aclimatación y después de la aleatorización, se identificaron los animales mediante el método universal de punción de las orejas. Además, las jaulas también se identificaron con tarjetas de jaula.

[0884] Las tarjetas de jaula de aclimatación tenían datos como: N.º de protocolo del estudio, especie y cepa, sexo, n.º de jaula, n.º de animal, fecha de inicio de la aclimatación, fecha de finalización de la aclimatación, firma y fecha. Las tarjetas de jaula de experimentación tenían datos como: N.º del protocolo del estudio, código del elemento de prueba, especie y cepa, sexo, n.º de jaula, n.º de grupo y dosis, n.º de animal, fecha de inicio del tratamiento, observaciones, fecha de necropsia, firma y fecha.

[0885] La aleatorización se realizó un día antes de la dosificación en función del peso corporal.

[0886] 4.0 Materiales y métodos

[0887] Animales: Se utilizó un total de 37 animales en todos los grupos [7 animales/grupo para los compuestos de ensayo y 1 animal cada uno como blanco de control y blanco de compuesto de control (ambos sin ninguna célula)].

[0888] Células LUC-MOLM13: Las células se obtuvieron de Creative Biolabs, NY 11967. EE. UU. (n.º de catálogo IOC-02P004).

[0889] Reactivos: El medio LUC-MOLM13 (RPMI) se obtuvo de Gibco (n.º de catálogo 11875093); La sal potásica de luciferina (n.º CAS: 115144-35-9) se obtuvo de SRL, India.

[0890] El medio completo se preparó al agregar FBS australiano al 20 % (35-086-CV-FBS-corning, n.º de catálogo 30029020) y 1 µg/mL de puromicina (diclorhidrato de puromicina: CAS 58-58-2, Sigma).

[0891] Preparación de la formulación del compuesto:

[0892] Dosis: 50 mg/Kg, 25 mg/Kg y 10 mg/Kg.

[0893] Volumen de dosis: 0,1 mL

[0894] Composición de la formulación para 50, 25 y 10 mg/Kg de elementos de prueba:

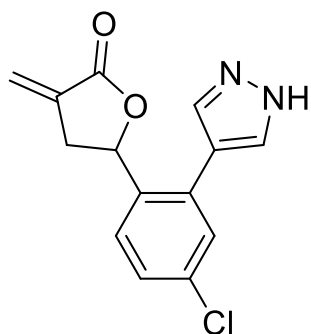
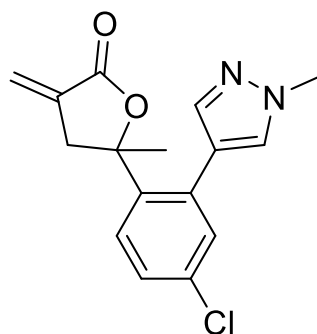
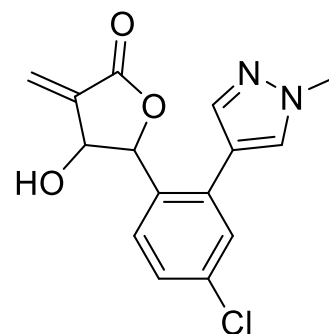
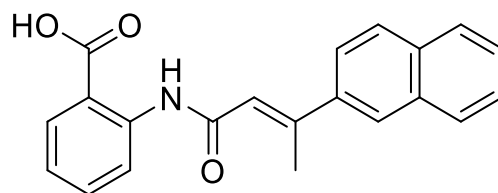
Excipiente	Compuesto 1	Compuesto 3	Compuesto 2	BIBR-1532
DMSO	2 %	2 %	2 %	2 %
Carboximetilcelulosa (CMC) 0,5 %	97 %	97 %	97 %	97 %
Tween 80	1 %	1 %	1 %	1 %
Dosis (mg/kg)	50/25/10	50/10	50/25/10	50
Concentración de formulación (mg/ml)	5/5/2	5/2	5/5/2	5
Volumen de formulación dosificada (μ L)	250/125/125	250/125	250/125/125	250

[0895] Volumen de dosis: 0,1 mL

[0896] 5.1 Cultivo celular. Se utilizaron líneas celulares LUC-MOLM13 suministradas por Creative Biolabs. Las células se cultivaron en un medio completo de RPMI con FBS australiano al 20 % en ausencia de antibióticos a 37 °C en CO₂ al 5 % hasta que las células alcanzaron la confluencia total. Tras 7-10 días, en función de su fase de crecimiento, las células se cultivaron en un medio con 1 μ g/ml de puromicina a una densidad de siembra de 2 x10⁶ células por matraz de 75 mm. Las células se cultivaron en cantidad masiva y se comprobó la señal de luciferasa mediante imágenes en un generador de imágenes espectrales IVIS. Una vez confirmadas en la imagen in vitro, las células se consideraron listas para su inoculación en los animales.

[0897] 5.2 Protocolo de estudio. El estudio de eficacia se realizó para evaluar la regresión tumoral del Compuesto 1, el Compuesto 2 y el Compuesto 3 que se muestran a continuación en ratones macho NOD-SCID mediante el uso de la línea celular LUC-MOLM13. A cada animal se le asignaron marcas de identificación en la oreja. La población del estudio y el

régimen de dosificación se han descrito en las secciones 5.3 y 5.6. Inicialmente, los compuestos se dosificaron a 50 mg/Kg, pero debido a la sobredosis y a la pérdida de unos pocos animales, las dosis se redujeron a 10 mg/Kg para todos los compuestos de prueba excepto BIBR-1532. Tras la administración de los compuestos de ensayo, se evaluaron los criterios de valoración del estudio de acuerdo con el protocolo del estudio mencionado en la sección 5.3.

**Compuesto 1****Compuesto 2****Compuesto 3****BIBR-1532**

[0898] 5.2 Diseño del estudio, como se muestra en la FIG. 6.

[0899] El estudio incluía 7 grupos: 5 grupos compuestos por vehículo, Compuesto 1, Compuesto 3, Compuesto 2, compuesto de referencia BIBR-1532 y 2 grupos (control en blanco y control de compuesto, sin células). A cada ratón se le inyectó por vía intravenosa 1 millón de células tumorales LUC-MOLM13 en un volumen total de 0,1 mL en DPBS y esto se consideraría el Día 0. Se planificó la inyección (IP) de luciferina (150 mg/Kg de peso corporal) 5 minutos antes de la imagenología y se planificaron 1-2 imágenes secuenciales de ratones cada 1 minuto. Se planificó dosificar a los animales con los compuestos de ensayo a partir del día 10 por vía oral a dosis de 50 mg/Kg cada día alterno.

[0900] Tras la administración de los compuestos de ensayo, se evaluarán los criterios de

valoración del estudio de acuerdo con el protocolo del estudio mencionado en la sección 5.3.

[0901] (A) Procedimiento del estudio de eficacia

[0902] El estudio de eficacia se realizó para evaluar el efecto inhibitor del Compuesto 1, el Compuesto 3 y el Compuesto 2 sobre la expansión de células leucémicas en ratones macho NOD-SCID mediante el uso de la línea celular LUC-MOLM13.

[0903] Se suspendieron 1 millón de células LUC-MOLM13/100µL en DPBS y se inocularon por vía intravenosa en la vena lateral de la cola en ratones machos NOD SCID (animales alimentados) de 6 a 8 semanas de edad tras 7 días de aclimatación. Se consideró el Día 0 del estudio.

[0904] Se inyectó (IP) luciferina (150 mg/Kg de peso corporal) 5 minutos antes de la imagenología y se tomaron 1-2 imágenes secuenciales de ratones cada 1 minuto.

[0905] A cada animal se le asignaron marcas de identificación en la oreja. La población del estudio y el régimen de dosificación se han descrito en la sección 5.4. Cada animal se pesó antes de la dosificación y la formulación se administró en función del peso corporal individual.

[0906] Las imágenes de bioluminiscencia para la evaluación tumoral se realizaron en los días 0, 5, 10, 15, 18, 21 y 28, respectivamente, junto con el monitoreo regular del peso corporal. A intervalos regulares se controlaron las siguientes observaciones: peso corporal (% de pérdida de peso corporal), frecuencias de células leucémicas (LUC-MOLM13) en órganos hematopoyéticos y tejidos no linfoides mediante el uso de imagenología en un generador de imágenes espectrales IVIS para la evaluación de la carga tumoral.

[0907] Otras observaciones incluyeron cualquier signo/observación clínica tras la dosificación. Se realizó la eutanasia de los animales tras la evaluación de la curva de supervivencia y se recogieron tejidos de dos animales de cada grupo, excepto para el grupo Compuesto 1, donde se recogieron tejidos de un animal restante. Se recogieron diversos tejidos: cerebro, ganglio linfático axilar, ojos, ganglio linfático branquial, pulmones, corazón, estómago, hígado, riñón, bazo, ganglio linfático cervical, ganglio linfático mesentérico, ganglio linfático inguinal, tracto gastrointestinal y órgano reproductor masculino. La cinética de crecimiento de las células Luc-MOLM13 se monitoreó mediante BLI junto con la curva de supervivencia.

[0908] La desviación en el procedimiento se incluye en función de la salud general de los

animales en el plan inicial de dosificación del estudio en la Sección 5.3.

[0909] (B) Protocolo para el estudio farmacocinético en ratones NOD-SCID:

[0910] Los ratones NOD-SCID se aclimataron durante 7 días. A los animales se les administró 10 mg/Kg del Compuesto 2 el Día 8 por vía peroral. El plasma se recogió en diferentes puntos: 0,08, 0,25, 0,50, 1, 2, 4, 6 y 24 h y se congelaron a -80 °C.

[0911] Las muestras de plasma se sacaron del congelador y se dejaron descongelar. La curva de calibración se preparó mediante el uso de las muestras estándar.

[0912] Las muestras descongeladas se agitaron en un vórtex para garantizar la mezcla completa del contenido. Se transfirieron 50 µl de cada muestra a los viales y se añadieron 200 µl de acetonitrilo con patrones internos a todas las muestras y se agitaron en vórtice.

[0913] Las muestras se mantuvieron en el agitador durante 5 min para asegurar la mezcla completa del contenido y posteriormente se centrifugaron a 10 000 rpm a 20 °C durante 10 min.

[0914] Los 20 µl de sobrenadante se transfirieron a los viales y se cargaron en el muestreador automático para el análisis LC-MS/MS.

[0915] El intervalo de la curva de calibración era de 10 a 20 000,0 ng/mL. Las muestras patrón de la curva de calibración (CC) que se corrieron junto con las muestras, cumplían con los criterios de aceptación, lo cual demuestra un rendimiento satisfactorio del método durante el análisis de las muestras.

[0916] Nota: Los resultados de PK satélite en ratones NOD-SCID se han incluido en el Anexo 2.

[0917] 5.3 Desviación del protocolo. El plan inicial era dosificar a partir del Día 10 por vía oral a dosis de 50 mg/Kg cada día alterno; sin embargo, iniciamos la dosificación a partir del Día 8 basándose en unos pocos informes [7, 8]. Tras la primera dosis a 50 mg/Kg el Día 8, observamos un deterioro de la salud en la mayoría de los animales y la pérdida de un animal del Grupo 5 el Día 9. Por lo tanto, las dosis se redujeron a 25 mg/Kg para los Grupos Compuesto 1 y Compuesto 2 y a 10 mg/Kg para el Grupo Compuesto 3 el Día 10 y el Día 12 respectivamente. La dosis de BIBR-1532 se mantuvo en 50 mg/Kg cada día alterno. Sin embargo, aún se observaron muertes del grupo 5 (1 animal el Día 11), del grupo 6 (2 animales el Día 12) y del Grupo 4 (un animal cada uno el Día 12 y el Día 13). Se suspendió la dosificación durante los 4 días siguientes para todos los compuestos de ensayo y BIBR-1532 teniendo en cuenta el estado de salud de los animales. A partir del Día 17, a los

animales se les administraron dosificaciones en días alternos a 10 mg/Kg para todos los grupos de tratamiento (Grupo 4: Compuesto 1, Grupo 5: Compuesto 3 Grupo 6: Compuesto 2) y a 50 mg/Kg para el patrón de referencia (Grupo 7: BIBR-1532).

[0918] 5.4 Dosificación. Los animales del grupo G3 recibieron vehículo, que sirvió como control del vehículo, los grupos G4, G5, G6 y G7 recibieron los respectivos compuestos Compuesto 1, Compuesto 3, Compuesto 2 y BIBR-1532 (patrón de referencia).

[0919] 5.5 Justificación de la selección de la dosis y vía de administración. La dosis se seleccionó basándose en el perfil PK de estos compuestos en animales Balb/c y en la tolerabilidad de los compuestos en ratones NOD-SCID.

[0920] 5.6 Grupo de animales de estudio.

Grupo	Tipo de grupo	Cantidad de ratones BALB/c por grupo
1	Blanco sin células ni compuesto	1
2	Blanco sin células y con Compuesto 2	1
3	Control de vehículo	7
4	Compuesto 1 PO	7
5	Compuesto 3 PO	7
6	Compuesto 2 PO	7
7	BIBR-1532 (patrón de referencia) PO- 50 mg/Kg	7

[0921] 5.7 Administración de fármacos de estudio. Los compuestos de ensayo Compuesto 1, Compuesto 3, Compuesto 2 y BIBR-1532 se dosificaron por vía peroral, como se menciona en las secciones 5.3 y 5.4.

[0922] 6.0 Cálculos. Los datos para los niveles de imagenología de bioluminiscencia (BLI (luminosidad promedio) se capturaron del instrumento a través de los grupos individuales para la ROI (región de interés (ROI) y se calculó el promedio de luminosidad para entender los niveles en comparación con el control del vehículo (Grupo 3).

[0923] 7.0 Resultados y discusión. Basándose en la evaluación de los niveles de imagenología de bioluminiscencia (BLI) a los 28 días en todos los grupos, se observó un nivel variable de reducción de la inhibición en las células leucémicas en todos los grupos de

prueba en comparación con el control del vehículo. A continuación se describen los detalles:

[0924] 7.1 Peso corporal. Los datos de peso corporal de los ratones NOD-SCID utilizados para este estudio con diferentes grupos de tratamiento (control de vehículo, 10 mg/Kg de los tres grupos de tratamiento y 50 mg/Kg del patrón de referencia) se monitorearon cada día alterno. La pérdida inicial de animales por sobredosis en cada uno de los grupos de tratamiento (Grupo Compuesto 1, Compuesto 3 y Compuesto 2 a principios del estudio) mostró cierta reducción de los pesos corporales (se perdieron dos animales en el Grupo 4: Compuesto 1, Grupo 5: Compuesto 3, y Grupo 6: Compuesto 2). Se observó una pérdida de peso corporal durante los primeros días del estudio en todos los grupos, incluido el control de vehículo. Se desconoce el motivo exacto, pero podría deberse al estrés de los animales. Se observó un peso corporal constante con la dosificación posterior de 10 mg/Kg. Todos los grupos mostraron un peso corporal medio relativamente estable a lo largo del estudio. No se observaron anomalías significativas en el peso corporal, lo que sugiere una buena tolerabilidad en todos los grupos de tratamiento con dosis de 10 mg/kg en días alternos. En resumen, los pesos corporales se mantuvieron constantes a lo largo del experimento en todos los grupos tras la sobredosis inicial

[0925] 7.2 Signos clínicos Todos los animales se observaron para detectar signos clínicos al menos una vez al día durante el experimento. Según las observaciones iniciales con dosis altas de 50 mg/Kg, se observaron pocas muertes junto con un patrón de escalofríos en todos los grupos. Unos pocos animales también dejaron de alimentarse. Teniendo en cuenta estas observaciones, las dosis se redujeron posteriormente a 10 mg/Kg y la salud de los animales se estabilizó. Así pues, los signos clínicos observados inicialmente se debieron a una sobredosificación que se revirtió al reducir la dosis y su salud se estabilizó posteriormente.

[0926] 7.3 Carga de células leucémicas. La evaluación de los niveles de imagenología de bioluminiscencia (BLI) en todos los grupos mostró un nivel variable de células leucémicas en comparación con el vehículo de control, con las siguientes observaciones:

[0927] El grupo Compuesto 2 mostró la reducción más significativa de la carga de células leucémicas, junto con un resultado general favorable para la salud de los animales.

[0928] El grupo Compuesto 3 demostró un impacto comparable en la reducción de células leucémicas al del BIBR-1532, aunque a una dosificación inferior.

[0929] El grupo Compuesto 1 resultó ser inferior entre todos los grupos.

[0930] La BLI promedio en función de los días mostró un aumento gradual de BLI con el

aumento de los días, lo que indicó una progresión de la enfermedad en todos los grupos, que se reprimía a medida que avanzaban los días en los grupos de tratamiento, incluido el patrón de referencia (BIBR-1532), en comparación con el grupo de control de vehículo.

[0931] A continuación se menciona la interpretación de las BLI en los distintos grupos:

[0932] Radiancia promedio en el Día 0:

[0933] Los animales mostraron una distribución de células tras la inoculación de LUC-MOLM13 y las células parecían localizarse en el abdomen, cerca de la región del corazón.

[0934] Radiancia promedio en el Día 5:

[0935] La bioluminiscencia en el Día 5 desaparece hasta niveles insignificantes, observándose BLI no significativa en pocos animales.

[0936] Radiancia promedio en el Día 10:

[0937] La bioluminiscencia reapareció el Día 10 en la mayoría de los animales del Grupo 3 (control con vehículo) con presencia destacada en el Grupo 3 y el Grupo 7, mientras que el Grupo 4 mostró su prominencia solamente en el cerebro. Además, no todos los animales de cada grupo de tratamiento mostraron la aparición de la señal de bioluminiscencia. Algunos aparecieron más tarde, por ejemplo el Día 18 o 21.

[0938] Radiancia promedio en el Día 15:

[0939] La bioluminiscencia mostró una presencia prominente en el Grupo 3 y el Grupo 7 en el Día 15, mientras que el Grupo 4 la mostró prominente solamente en el cerebro (similar a las observaciones observadas en el Día 10).

[0940] Radiancia promedio en el Día 18:

[0941] La bioluminiscencia mostró una regresión significativa en todos los grupos en comparación con el control, observándose una regresión prominente en el Grupo 6, sin señal en ninguno de los animales.

[0942] Radiancia promedio en el Día 21:

[0943] La señal de bioluminiscencia aumentó en el Grupo 3 (control de vehículo) y en el Grupo 7 (BIBR-1532), observándose una regresión del tumor con todos los compuestos de ensayo. Pero esto se observó predominantemente en el Grupo 6. Sin embargo, pocos animales del Grupo 6 (Compuesto 2) mostraron reaparición de la señal después del Día 18.

[0944] Radiancia promedio en el Día 28:

[0945] La señal de bioluminiscencia mostró una aparición destacada en casi todos los grupos. Pero si se observa una regresión global del tumor, la reducción más destacada se

observó en el Grupo 6 hasta el Día 28, en comparación con el Grupo 3 (grupo de vehículo de control).

[0946] 7.4 Imagenología de tejidos. La necropsia se realizó el Día 34 tras la implantación de las células LUC-MOLM13. En el grupo de control de vehículo, la mayor bioluminiscencia del implante LUC-MOLM13 se observó en el cerebro, los ganglios linfáticos axilares, los ganglios linfáticos branquiales y los pulmones. Los animales mostraron una respuesta tisular prominente en el Grupo Compuesto 2 - en línea con BLI observada el Día 28 en comparación con el control. Los ganglios linfáticos mostraron una desaparición completa de la bioluminiscencia en comparación con el grupo de control.

[0947] 7.5 Curva de supervivencia Tras las muertes iniciales observadas en los grupos de tratamiento debidas a la sobredosis de compuestos, se logró una estabilización posterior de la salud general al reducir la dosis. Más allá del Día 15, los grupos tratados con compuestos mostraron una mayor protección en comparación con el control de vehículo. En particular, en los grupos de tratamiento, el Compuesto 1 registró una muerte el Día 31 y dos el Día 34. Tanto el Compuesto 3 como el BIBR-1532 experimentaron una muerte el Día 31 y otra el Día 34, mientras que el Compuesto 2, tras una dosis de 10 mg/kg, no mostró ninguna muerte a lo largo del estudio. Al evaluar la salud general de todos los grupos, los animales del Grupo 6 (Compuesto 2) mostraron el mayor bienestar. El Grupo 5 (Compuesto 3) demostró una tasa de mortalidad similar a la del BIBR-1532, pero a dosis significativamente inferiores en comparación con el patrón de referencia. En el Día 28, la salud de los grupos de control con vehículo y BIBR-1532 se deterioró y el estudio se dio por concluido en el Día 34 debido a problemas generales de salud animal, con una muerte en el grupo de control y la mayoría de los animales en estado moribundo en ambos grupos. En resumen, la curva de supervivencia indicaba un rápido deterioro de la salud general tanto del grupo del vehículo de control como de BIBR-1532. Sin embargo, los animales del Grupo 6: el Compuesto 2 mantuvo una salud firme, mostrando una supervivencia completa hasta el Día 34 sin ningún animal en estado moribundo, en contraste con el grupo de control con vehículo.

[0948] 8.0 Conclusión. La pequeña molécula inhibidora de la telomerasa, el Compuesto 2, mostró una notable supresión de los tumores, como lo demuestran tanto las imágenes de bioluminiscencia de los animales como las muestras de tejido. En particular, provocó la desaparición completa de la bioluminiscencia, sobre todo en los ganglios linfáticos. Esto pone de manifiesto la eficacia del Compuesto 2 para suprimir el crecimiento de tumores

LUC-MOLM13 de crecimiento ortotópico.

[0949] El Compuesto 3 también destaca por ser similar al BIBR-1532 al mostrar una supresión significativa de la carga tumoral a dosis más bajas. Por el contrario, el Compuesto 1 no consiguió alcanzar el criterio de valoración del estudio, presentando tanto tasas de supervivencia subóptimas como una supresión inadecuada de la carga tumoral en comparación con los otros dos compuestos.

[0950] 9.0 Datos. Los datos experimentales del estudio se muestran en las figuras.

[0951] Las FIG. 7-10 muestran los efectos de la inhibición de la telomerasa durante tres semanas en la señal de bioluminiscencia (BLI) de ratones portadores de tumores LUC-MOLM13 (7) Grupo general (8) con dosis oral del Grupo 4 (Compuesto 1) (9) con dosis oral del Grupo 5 (Compuesto 3) (10) con dosis oral del Grupo 6 (Compuesto 2)

[0952] Las FIG. 11A-11B muestran el efecto de los inhibidores de la telomerasa administrados sobre la señal de bioluminiscencia de los ratones portadores de tumores LUC-MOLM13 en el Día 0 (a) BLI promedio en todos los grupos (b) distribución de los tumores LUC-MOLM13 de crecimiento ortotópico en todos los grupos. En la FIG. 11B, se aprecia fluorescencia en la zona superior del tórax.

[0953] Las FIG. 12A-12B muestran el efecto de los inhibidores de la telomerasa administrados sobre la señal de bioluminiscencia de los ratones portadores de tumores LUC-MOLM13 en el Día 5 (a) BLI promedio en todos los grupos (b) distribución de los tumores LUC-MOLM13 de crecimiento ortotópico en todos los grupos. En la FIG. 12B, se muestra poca o nula fluorescencia.

[0954] Las FIG. 13A-13B muestran el efecto de los inhibidores de la telomerasa administrados sobre la señal de bioluminiscencia de los ratones portadores de tumores LUC-MOLM13 en el Día 10 (a) BLI promedio en todos los grupos (b) distribución de los tumores LUC-MOLM13 de crecimiento ortotópico en todos los grupos.

[0955] Las FIG. 14A-14B muestran el efecto de los inhibidores de la telomerasa administrados sobre la señal de bioluminiscencia de los ratones portadores de tumores LUC-MOLM13 en el Día 15 (a) BLI promedio en todos los grupos (b) distribución de los tumores LUC-MOLM13 de crecimiento ortotópico en todos los grupos.

[0956] Las FIG. 15A-15B muestran el efecto de los inhibidores de la telomerasa administrados sobre la señal de bioluminiscencia de los ratones portadores de tumores LUC-MOLM13 en el Día 18 (a) BLI promedio en todos los grupos (b) distribución de los

tumores LUC-MOLM13 de crecimiento ortotópico en todos los grupos.

[0957] Las FIG. 16A-16B muestran el efecto de los inhibidores de la telomerasa administrados sobre la señal de bioluminiscencia de los ratones portadores de tumores LUC-MOLM13 en el Día 21 (a) BLI promedio en todos los grupos (b) distribución de los tumores LUC-MOLM13 de crecimiento ortotópico en todos los grupos.

[0958] Las FIG. 17A-17B muestran el efecto de los inhibidores de la telomerasa administrados sobre la señal de bioluminiscencia de los ratones portadores de tumores LUC-MOLM13 en el Día 28 (a) BLI promedio en todos los grupos (b) distribución de los tumores LUC-MOLM13 de crecimiento ortotópico en todos los grupos.

[0959] La FIG. 18 muestra el efecto de los inhibidores de la telomerasa administrados sobre la duración de la vida de los ratones portadores de tumores LUC-MOLM13.

[0960] La FIG. 19 muestra el efecto de los inhibidores de la telomerasa administrados sobre el peso corporal promedio de los ratones portadores de tumores LUC-MOLM13.

[0961] Las FIG. 20A-20F muestran la señal bioluminiscente de los tejidos obtenidos por efecto de los inhibidores de la telomerasa en el día 34 de la necropsia. La FIG. 20A es el grupo de control, la FIG. 20B es el Grupo 7 (BIRB-1532), la FIG. 20C es el Grupo 5 (Compuesto 3), la FIG. 20D es el Grupo 4 (Compuesto 1), la FIG. 20E es el Grupo 6 (Compuesto 2) y la FIG. 20F es el etiquetado de tejido representativo: 1. Cerebro 2. Ganglio linfático axilar 3. Ojos 4. Ganglio linfático branquial 5. Pulmón 6. Corazón 7. Estómago 8. Hígado 9. Riñón 10. Bazo 11. Ganglio linfático cervical 12. Ganglio linfático mesentérico 13. Ganglio linfático inguinal 14. Tracto GI 15. Órgano reproductor masculino.

[0962] Si bien la invención anterior se ha descrito con cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo para facilitar la comprensión, es evidente para los expertos en la técnica a la luz de los principios de esta invención, que se pueden realizar determinados cambios y modificaciones a esta sin apartarse del espíritu o alcance de las reivindicaciones adjuntas.

[0963] En consecuencia, lo anterior simplemente ilustra los principios de la invención. Se apreciará que los expertos en la técnica podrán diseñar diversas disposiciones que, aunque no se describen explícitamente ni se muestran en la presente, incorporan los principios de la invención y se incluyen dentro de su espíritu y alcance. Además, todos los ejemplos y lenguaje condicional mencionados en la presente pretenden principalmente ayudar al lector a comprender los principios de la invención y los conceptos aportados por los inventores

para promover la técnica, y deben interpretarse como sin limitación a dichos ejemplos y condiciones específicamente mencionados. Además, todo lo expuesto en la presente en cuanto a principios, aspectos y modalidades de la invención, así como ejemplos específicos de los mismos, pretende comprender tanto equivalentes estructurales como funcionales de los mismos. Además, se pretende que dichos equivalentes incluyan tanto equivalentes conocidos actualmente como equivalentes desarrollados en el futuro, es decir, cualquier elemento desarrollado que realice la misma función, independientemente de la estructura. Además, no se pretende que nada de lo descrito en la presente esté dedicado al público independientemente de si dicha descripción se menciona explícitamente en las reivindicaciones.

[0964] Por lo tanto, no se pretende que el alcance de la presente invención esté limitado a las modalidades ejemplares que se muestran y describen en la presente. Más bien, el alcance y el espíritu de la presente invención están representados por las reivindicaciones adjuntas. En las reivindicaciones, el artículo 112(f) del título 35 del U.S.C. se define expresamente como invocado para una limitación en la reivindicación solo cuando se cita la frase exacta «medio para» o la frase exacta «etapa para» al comienzo de tal limitación en la reivindicación; si tal frase exacta no se utiliza en una limitación en la reivindicación, no se invoca el artículo 112(f) del título 35 del U.S.C.