DERIVADOS TRICÍCLICOS Y USOS RELACIONADOS

APLICACIONES RELACIONADAS

[1] Esta solicitud reivindica la prioridad y el beneficio de la Solicitud Provisional de EE. UU. N.º 63/537.426, presentada el 8 de septiembre de 2023; la Solicitud Provisional de EE. UU. N.º 63/654.502, presentada el 31 de mayo de 2024; y la Solicitud Provisional de EE. UU. N.º 63/684.749, presentada el 19 de agosto de 2024, cuyo contenido completo se incorpora al presente documento por referencia.

ANTECEDENTES

[2] La presente descripción se refiere a moduladores de molécula pequeña de helicasa Werner (WRN), diseñados para el tratamiento de una enfermedad o trastorno (por ejemplo, cáncer).

[3] La inestabilidad del genoma es un rasgo distintivo del cáncer, logrado a través de la reparación de los errores de apareamiento del ADN en numerosos tipos de tumor tales como el cáncer de ovario, útero, hígado, próstata, colangiocarcinoma, tiroides, páncreas, melanoma uveal, esófago, glioblastoma y cánceres de pulmón identificados como deficientes en estas vías. Esta deficiencia de reparación de errores de apareamiento (dMMR) del ADN conduce a una carga mutacional alta en todo el genoma, pero se caracteriza principalmente por inserciones y deleciones en secuencias de ADN repetitivas en todo el genoma conocidas como microsatélites. El fenotipo resultante se conoce como inestabilidad de microsatélites, y el más grave de los cuales puede clasificarse como inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H). La inestabilidad de microsatélites a veces se anota mediante el uso de 3 categorías (*es decir*, estabilidad de microsatélites (MSS), inestabilidad baja de microsatélites (MSI-L) y MSI-H) y a veces como binaria (*es decir*, MSS o MSI). Por lo tanto, los pacientes con MSI-H a veces pueden anotarse como MSI. El estado del tumor de dMMR se determina por la presencia/ausencia de las proteínas MMR MLH1, MSH2, MSH6 y/o PMS2 mediante inmunohistoquímica, mientras que la MSI se determina

por diagnóstico molecular dirigido de ADN tumoral.

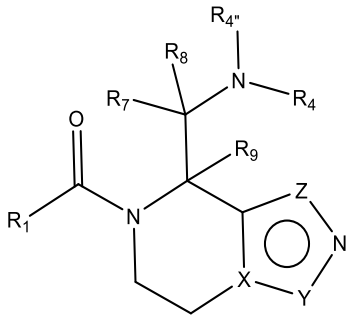
[4] El tratamiento estándar para tumores sólidos dMMR/MSI-H incluye regímenes quimioterapéuticos 5-Fluorouracil-containing y/o inhibidores de puntos de control. Estos regímenes quimioterapéuticos tienen tasas de respuesta modestas a largo plazo y pueden ser mal tolerados por los pacientes. Los tratamientos Anti-PD1 se han aprobado como tratamiento de primera línea en cánceres con MSI-H, aprovechando los neoantígenos específicos del tumor creados por altos niveles de mutación. A pesar del tratamiento con inhibidores de puntos de control anti-PD-1, aproximadamente la mitad de los tumores dMMR/MSI no responden, por lo que se necesitan tratamientos alternativos.

[5] En paralelo, las pantallas genómicas funcionales identificaron la esencialidad de la helicasa WRN en células MSI-H. Además, se ha dilucidado el mecanismo de la esencialidad de la helicasa WRN en células cancerosas MSI-H, ya que WRN resuelve las expansiones repetitivas de dinucleótidos TA a gran escala que se producen de manera única en células MSI-H en ubicaciones recurrentes en el genoma. Estas repeticiones de dinucleótidos TA expandidos forman estructuras de ADN secundarias que deben resolverse por la helicasa WRN durante la replicación del ADN para que la célula duplique su ADN y se divida correctamente. En ausencia de la actividad de la helicasa WRN, estas estructuras tóxicas de ADN persisten, lo que conduce a la ruptura cromosómica en estos sitios y la detención posterior del ciclo celular y la muerte celular. Como tal, en ausencia de la actividad de la helicasa WRN, se observa un efecto antiproliferativo y proapoptótico mediado por daños en el ADN exclusivamente en tumores MSI-H, pero no en tejidos normales con reparación de errores de apareamiento de funcionamiento (MMR). Por lo tanto, la inhibición de la helicasa WRN es una estrategia ideal para el tratamiento de tumores deficientes en MMR y/o MSI-H.

[6] La descripción surge de la necesidad de proporcionar compuestos adicionales para la modulación de la actividad de WRN con un potencial terapéutico mejorado. En particular, compuestos con propiedades fisicoquímicas, farmacológicas y/o farmacéuticas mejoradas.

COMPENDIO

[7] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula (I'):



(I'),

o una sal, óxido, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

X es N o C;

Y es NR_2 o CR_2;

Z es NR_3 o CR_3;

R_1 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R_{1a};

cada R_{1a} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), $-S(O)_2$(alquilo C_1-C_6), $-S(O)_2(NH_2)$, -C(O)(H), $-C(O)NH_2$, -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$ -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), $-S(O)_2$(alquilo C_1-C_6), -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10

miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{1b};

cada R_{1b} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, -O(alquilo C_1-C_6), -O(haloalquilo C_1-C_6), -O(alquenilo C_2-C_6), -O(alquinilo C_2-C_6), $-NH_2$, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -NH(haloalquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), $-S(O)_2$(alquilo C_1-C_6), $-C(O)NH_2$, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, o heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con oxo;

R_2 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{2a};

cada R_{2a} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, $-NH_2$, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -SH, $-S(O)_2NH_2$, $-SF_5$, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -S(haloalquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -S(haloalquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{2a1};

cada R_{2a1} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, $-NH_2$, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), $-C(O)NH_2$, o -OC(O)(alquilo C_1-C_6), en donde el alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más -OH;

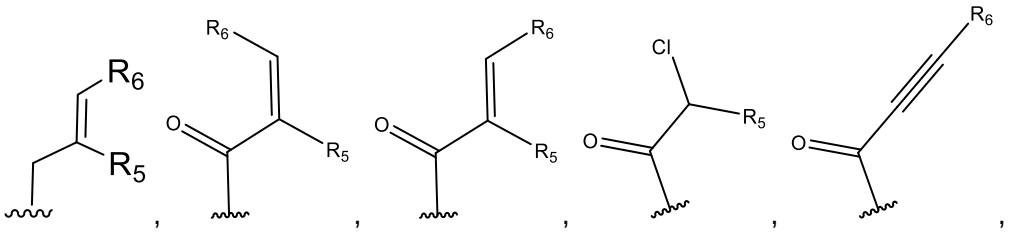
R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 6 a 10 miembros, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más N, O o S adicionales y se sustituye opcionalmente con uno o más R_{3a};

cada R_{3a} es ciano independientemente, halo, -OH, $-NH_2$, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -N(alquilo C_1-C_6)(haloalquilo C_1-C_6), -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -O(cicloalquilo C_3-C_{10}), -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo

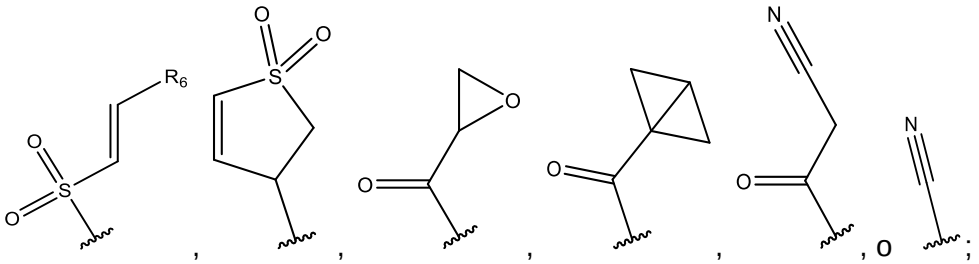
C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, heterociclilo de 3 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -S(O)(=NH)(alquilo C_1-C_6), -SO_2(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), o -S(haloalquilo C_1-C_6), en donde el -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -N(alquilo C_1-C_6)(haloalquilo C_1-C_6), -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -O(cicloalquilo C_3-C_{10}), -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, heterociclilo de 3 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -S(O)(=NH)(alquilo C_1-C_6), -SO_2(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), o -S(haloalquilo C_1-C_6) se sustituye opcionalmente con uno o más oxo, ciano, heterociclilo de 3 a 10 miembros, -C(O)(alquilo C_1-C_6), heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con alcoxi C_1-C_6, -N(R_{3a1})CO(R_{3a2}), -O(cicloalquilo C_3-C_{10}), -O(arilo C_6-C_{10}), -O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), o -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), o

dos R_{3a}, junto con los átomos a los que se unen, forman un cicloalquilo C_3-C_{10} o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el cicloalquilo o heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o más cicloalquilo C_3-C_{10}, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más alquilo C_1-C_6;

R_{3a1} y R_{3a2}, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclilo de 3 a 10 miembros;

$R_{4''}$ es 

,



, , , , , o ;

R_5 es H, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6,

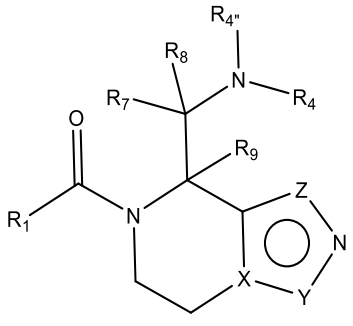
R_6 es H, halo, ciano, -SO_2(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquilo C_2-C_6 o alcoxi C_1-C_6, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo o alcoxi se sustituye opcionalmente con uno o más -OH, -O(alquilo C_1-C_6), -NH_2, -NH(alquilo C_1-C_6) o -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, o

R_5 y R_6, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquenilo C_4-C_{10}; y

cada R_7, R_8 y R_9 es independientemente H, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo o alcoxi se sustituye opcionalmente con uno o más oxo, halo, ciano, -OH, -NH_2, alcoxi C_1-C_6, -NH(alquilo C_1-C_6), N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -NH(haloalquilo C_1-C_6), o -S(alquilo C_1-C_6), o

R_7 y R_8, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_3-C_{10} o un heterociclilo de 3 a 10 miembros.

[8] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula (I'):



(I'),

o una sal, óxido, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

X es N o C;

Y es NR_2 o CR_2;

Z es NR_3 o CR_3;

R_1 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R_{1a};

cada R_{1a} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), $-S(O)_2$(alquilo C_1-C_6), $-S(O)_2(NH_2)$, $-C(O)(H)$, $-C(O)NH_2$, -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$ -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), $-S(O)_2$(alquilo C_1-C_6), -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{1b};

cada R_{1b} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, -O(alquilo C_1-C_6), -O(haloalquilo C_1-C_6), -O(alquenilo C_2-C_6), -O(alquinilo C_2-C_6), $-NH_2$, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -NH(haloalquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), $-S(O)_2$(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, o heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con oxo;

R_2 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{2a};

cada R_{2a} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, $-NH_2$, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -SH, $-S(O)_2NH_2$, $-SF_5$, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6,

haloalquilo C_1-C_6, -S(haloalquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -S(haloalquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{2a1};

cada R_{2a1} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, -NH_2, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -C(O)NH_2, o -OC(O)(alquilo C_1-C_6), en donde el alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más -OH;

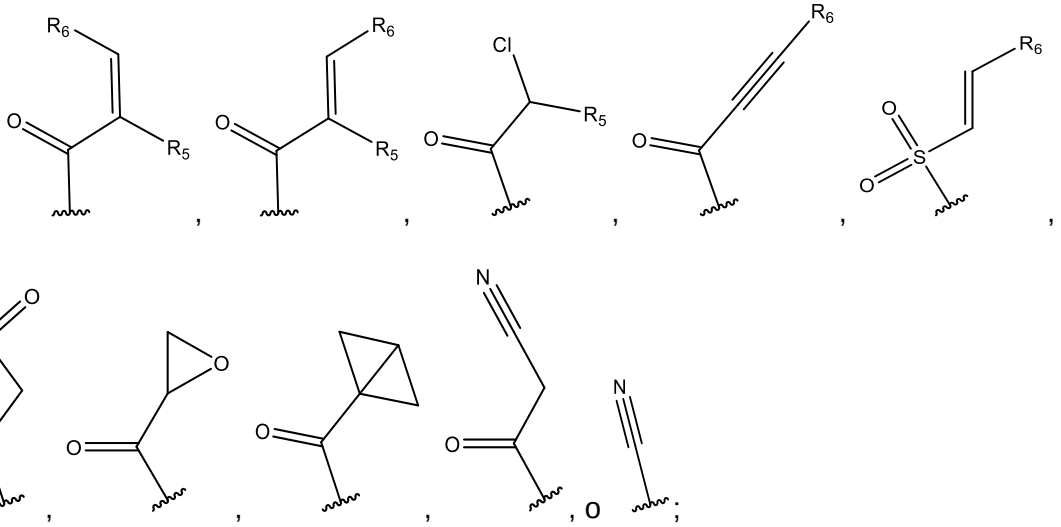
R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 6 a 10 miembros, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más N, O o S adicionales y se sustituye opcionalmente con uno o más R_{3a};

cada R_{3a} es ciano independientemente, halo, -OH, -NH_2, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -N(alquilo C_1-C_6)(haloalquilo C_1-C_6), -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -O(cicloalquilo C_3-C_{10}), -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -S(O)(=NH)(alquilo C_1-C_6), -SO_2(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), o -S(haloalquilo C_1-C_6), en donde el alquilo, alquenilo, alquilanilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, -O(cicloalquilo C_3-C_{10}), -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), heterociclado, cicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más oxo, -CN, alcoxi C_1-C_6, -C(O)(alquilo C_1-C_6), -N(R_{3a1})CO(R_{3a2}), -O(cicloalquilo C_3-C_{10}), -O(arilo C_6-C_{10}), -O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), cicloalquilo C_3-C_{10}, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C_6-C_{10}, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o más alquilo C_1-C_6, o

dos R_{3a}, junto con los átomos a los que se unen, forman un cicloalquilo C_3-C_{10} o heterociclilo de

3 a 10 miembros, en donde el cicloalquilo o heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o más cicloalquilo C_3-C_{10}, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más alquilo C_1-C_6;

R_{3a1} y R_{3a2}, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclilo de 3 a 10 miembros;

$R_{4''}$ es  , o ;

R_5 es H, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6;

R_6 es H, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 o alcoxi C_1-C_6, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo o alcoxi se sustituye opcionalmente con uno o más $-NH_2$, -NH(alquilo C_1-C_6), o -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, o

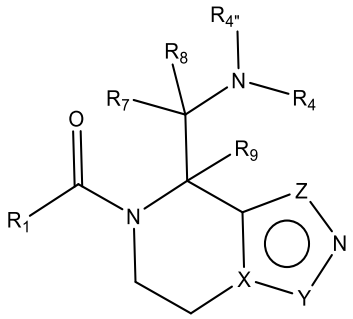
R_5 y R_6, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquenilo C_4-C_{10}; y

cada R_7, R_8 y R_9 es independientemente H, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo o alcoxi se sustituye opcionalmente con uno o más oxo, halo, ciano, -OH, $-NH_2$, alcoxi C_1-C_6, -NH(alquilo C_1-C_6), N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -NH(haloalquilo C_1-C_6), o -S(alquilo C_1-C_6), o

R_7 y R_8, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_3-C_{10} o un

heterociclilo de 3 a 10 miembros.

[9] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula (I'):



(I'),

o una sal, óxido, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

X es N o C;

Y es NR_2 o CR_2;

Z es NR_3 o CR_3;

R_1 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R_{1a};

cada R_{1a} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), $-S(O)_2$(alquilo C_1-C_6), $-S(O)_2(NH_2)$, -C(O)(H), $-C(O)NH_2$, -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$ -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), $-S(O)_2$(alquilo C_1-C_6), -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10

miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{1b};

cada R_{1b} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, -O(alquilo C_1-C_6), -O(haloalquilo C_1-C_6), -O(alquenilo C_2-C_6), -O(alquinilo C_2-C_6), $-NH_2$, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -NH(haloalquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), -S(O)$_2$(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, o heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con oxo;

R_2 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{2a};

cada R_{2a} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, $-NH_2$, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -SH, -S(O)$_2$$NH_2$, $-SF_5$, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -S(haloalquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -S(haloalquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{2a1};

cada R_{2a1} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, $-NH_2$, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), $-C(O)NH_2$, o -OC(O)(alquilo C_1-C_6), en donde el alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más -OH;

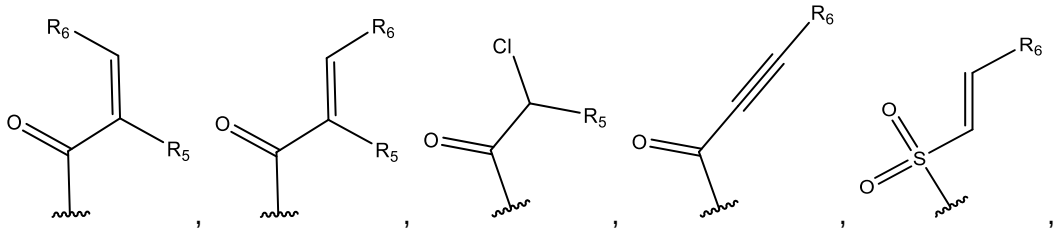
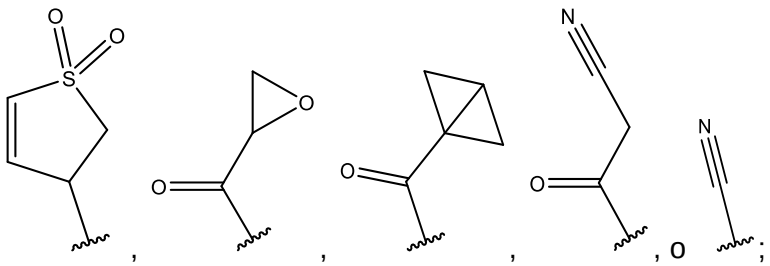
R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 6 a 10 miembros, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más N, O o S adicionales y se sustituye opcionalmente con uno o más R_{3a};

cada R_{3a} independientemente es ciano, halo, -OH, $-NH_2$, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -N(alquilo C_1-C_6)(haloalquilo C_1-C_6), -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -O(cicloalquilo C_3-C_{10}), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, cicloalquilo

C_3-C_{10}, heterociclilo de 3 a 10 miembros, -S(O)(=NH)(alquilo C_1-C_6), -SO_2(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), o -S(haloalquilo C_1-C_6), en donde el alquilo se sustituye opcionalmente con uno o más -N(R_{3a1})CO(R_{3a2}), -O(cicloalquilo C_3-C_{10}), -O(arilo C_6-C_{10}), -O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), o -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), en donde cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o más alquilo C_1-C_6, o

dos R_{3a}, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_3-C_{10} o un heterociclilo de 3 a 10 miembros;

R_{3a1} y R_{3a2}, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclilo de 3 a 10 miembros;

$R_{4''}$ es  ,  , o ;

R_5 es H, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6;

R_6 es H, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 o alcoxi C_1-C_6, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo o alcoxi se sustituye opcionalmente con uno o más -NH_2, -NH(alquilo C_1-C_6), o -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, o

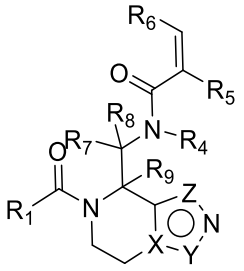
R_5 y R_6, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquenilo C_4-C_{10}; y

cada R_7, R_8 y R_9 es independientemente H, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo o alcoxi se

sustituye opcionalmente con uno o más oxo, halo, ciano, -OH, $-NH_2$, alcoxi C_1-C_6, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -NH(halalquilo C_1-C_6), o -S(alquilo C_1-C_6), o

R_7 y R_8, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_3-C_{10} o un heterociclilo de 3 a 10 miembros.

[10] En algunos aspectos, el compuesto de Fórmula (I') es un compuesto de Fórmula (I):



(I),

o una sal, óxido, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este.

[11] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto que puede obtenerse mediante, u obtenerse mediante, un método para preparar un compuesto como se describe en la presente descripción (p. ej., un método que comprende una o más etapas descritas en cualquiera de los Esquemas 1-18).

[12] En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y uno o más excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables, o una combinación de estos.

[13] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un intermedio como se describe en la presente descripción, que es adecuado para su uso en un método para preparar un compuesto como se describe en la presente descripción (p. ej., el intermedio se selecciona de los intermedios descritos en los Ejemplos).

[14] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para modular la actividad de la helicasa Werner (WRN) (p. ej., *in vitro* o *in vivo*), que comprende poner en contacto

una célula con una cantidad efectiva de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[15] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno descrito en la presente descripción en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la presente descripción.

[16] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno descrito en la presente descripción en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la presente descripción.

[17] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en la modulación de la actividad de WRN (p. ej., *in vitro* o *in vivo*).

[18] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno descrito en la presente descripción.

[19] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno descrito en la presente descripción.

[20] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la fabricación de un medicamento para modular la actividad de WRN (p. ej., *in vitro* o *in vivo*).

[21] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la fabricación de un

medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno descrito en la presente descripción.

[22] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno descrito en la presente descripción.

[23] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para preparar un compuesto de la presente descripción.

[24] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para preparar un compuesto, que comprende una o más etapas descritas en la presente descripción.

[25] A menos que se defina de cualquier otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente descripción tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta descripción. En la descripción, las formas singulares también incluyen la pluralidad a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Aunque los métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente descripción pueden usarse en la práctica o prueba de la presente descripción, a continuación se describen métodos y materiales adecuados. Todas las publicaciones, solicitudes de patentes, patentes y otras referencias mencionadas en la presente descripción se incorporan como referencia. Las referencias citadas en la presente descripción no se admiten como de la técnica anterior a la invención reivindicada. En caso de conflicto, prevalecerá la presente descripción, incluidas las definiciones. Además, los materiales, métodos y ejemplos son solo ilustrativos y no pretenden ser limitantes. En caso de conflicto entre las estructuras químicas y los nombres de los compuestos descritos en la presente descripción, las estructuras químicas controlarán.

[26] Otras características y ventajas de la descripción serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y las reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[27] La presente divulgación se refiere a derivados de octahidro-tetraazabenzoazuleno,

profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de estos, que pueden modular la actividad de la helicasa Werner (WRN) y, en consecuencia, son útiles en métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal. La presente descripción también se refiere a procesos para la preparación de estos compuestos, a composiciones farmacéuticas que los comprenden y a su uso en el tratamiento de trastornos en los que está implicado el WRN, tal como el cáncer.

Definiciones

[28] A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos usados en la descripción y las reivindicaciones tienen los siguientes significados establecidos a continuación.

[29] Sin desear limitarse por esta declaración, se entiende que, aunque en la presente descripción se describen varias opciones para variables, la descripción pretende abarcar modalidades operables que tienen combinaciones de las opciones. La descripción puede interpretarse como que excluye las modalidades no operables causadas por ciertas combinaciones de las opciones. Por ejemplo, aunque en la presente descripción se describen varias opciones para las variables X, Y, Z, R_1, R_{1a}, R_{1b}, R_2, R_{2a}, R_{2a1}, R_3, R_{3a}, R_{3a1}, R_{3a2}, R_4, $R_{4''}$, R_5, R_6, R_7, R_8, y R_9, la descripción puede interpretarse como que excluye estructuras para compuestos no operables causadas por ciertas combinaciones de variables X, Y, Z, R_1, R_{1a}, R_{1b}, R_2, R_{2a}, R_{2a1}, R_3, R_{3a}, R_{3a1}, R_{3a2}, R_4, $R_{4''}$, R_5, R_6, R_7, R_8, y R_9.

[30] Como se usa en la presente descripción, “alquilo”, “alquilo C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 o C_6” o “alquilo C_1-C_6” pretende incluir grupos de hidrocarburos alifáticos saturados de cadena recta (lineal) C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 o C_6 y grupos de hidrocarburos alifáticos saturados ramificados C_3, C_4, C_5 o C_6. Por ejemplo, alquilo C_1-C_6 pretende incluir grupos alquilo C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 y C_6. Los ejemplos de alquilo incluyen, restos que tienen de uno a seis átomos de carbono, tales como, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, i-pentilo o n-hexilo. En algunas modalidades, un alquilo de cadena recta o ramificada tiene seis o menos átomos de carbono (p. ej., C_1-C_6 para cadena recta, C_3-C_6 para cadena ramificada) y en otra modalidad, un alquilo de cadena recta o ramificada tiene cuatro o menos átomos de carbono.

[31] Como se usa en la presente descripción, el término “alquilo sustituido opcionalmente” se refiere a alquilo o alquilo no sustituido que tiene sustituyentes designados que reemplazan uno o más átomos de hidrógeno en uno o más carbonos de la cadena principal de hidrocarburo. Tales sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilatiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (que incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (que incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático.

[32] Como se usa en la presente descripción, el término “alquenilo” incluye grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un doble enlace. Por ejemplo, el término “alquenilo” incluye grupos alquenilo de cadena recta (p. ej., etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, no enilo, decenilo) y grupos alquenilo ramificados. En ciertas modalidades, un grupo alquenilo de cadena recta o ramificada tiene seis o menos átomos de carbono en su cadena principal (p. ej., C_2-C_6 para cadena lineal, C_3-C_6 para cadena ramificada). El término “C_2-C_6” incluye grupos alquenilo que contienen de dos a seis átomos de carbono. El término “C_3-C_6” incluye grupos alquenilo que contienen de tres a seis átomos de carbono.

[33] Como se usa en la presente descripción, el término “alquenilo sustituido opcionalmente” se refiere a alquenilo o alquenilo no sustituido que tiene sustituyentes designados que reemplazan uno o más átomos de hidrógeno en uno o más átomos de carbono de la cadena principal de hidrocarburo. Tales sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo,

dialquilaminocarbonilo, alquilatiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (que incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (que incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático.

[34] Como se usa en la presente descripción, el término “alquinilo” incluye grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un triple enlace. Por ejemplo, “alquinilo” incluye grupos alquinilo de cadena recta (p. ej., etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octilo, noinilo, decinilo) y grupos alquinilo ramificados. En ciertas modalidades, un grupo alquinilo de cadena recta o ramificada tiene seis o menos átomos de carbono en su cadena principal (p. ej., C_2-C_6 para cadena recta, C_3-C_6 para cadena ramificada). El término “C_2-C_6” incluye grupos alquinilo que contienen de dos a seis átomos de carbono. El término “C_3-C_6” incluye grupos alquinilo que contienen de tres a seis átomos de carbono. Como se usa en la presente descripción, “enlazador de alquenileno C_2-C_6” o “enlazador de alquinileno C_2-C_6” pretende incluir grupos de hidrocarburos alifáticos insaturados divalentes de cadena C_2, C_3, C_4, C_5 o C_6 (lineal o ramificada). Por ejemplo, el enlazador de alquenileno C_2-C_6 pretende incluir grupos enlazadores de alquenileno C_2, C_3, C_4, C_5 y C_6.

[35] Como se usa en la presente descripción, el término “alquinilo sustituido opcionalmente” se refiere a alquinilo o alquinilo no sustituido que tiene sustituyentes designados que reemplazan uno o más átomos de hidrógeno en uno o más átomos de carbono de la cadena principal de hidrocarburo. Tales sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilatiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (que incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (que incluye

alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático.

[36] Otros restos sustituidos opcionalmente (tales como cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo sustituidos opcionalmente) incluyen tanto los restos no sustituidos como los restos que tienen uno o más de los sustituyentes designados. Por ejemplo, heterociclilo sustituido incluye aquellos sustituidos con uno o más grupos alquilo, tales como 2,2,6,6-tetrametil-piperidinilo y 2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo.

[37] Como se usa en la presente descripción, el término “cicloalquilo” se refiere a un sistema monocíclico o policíclico de hidrocarburo saturado o parcialmente insaturado (p. ej., anillos fusionados, unidos o espiro) que tiene de 3 a 30 átomos de carbono (p. ej., C_3-C_{12}, C_3-C_{10} o C_3-C_8). Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, y adamantilo. En el caso del cicloalquilo policíclico, solo uno de los anillos en el cicloalquilo necesita ser no aromático.

[38] Como se usa en la presente descripción, el término “heterociclilo” se refiere a un monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, 7-12 miembros bicíclicos (fusionados, unido, o anillos de espiro), o sistema de anillo tricíclico de 11-14 miembros (fusionado, unido, o anillos de espiro) que tienen uno o más heteroátomos (como O, N, S, P, o Se), p. ej., 1 o 1-2 o 1-3 o 1-4 o 1-5 o 1-6 heteroátomos, o *p. ej.* 1, 2, 3, 4, 5, o 6 heteroátomos, se selecciona independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, a menos que se especifique lo contrario. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, entre otros, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, dioxanilo, tetrahidrofuranilo, isoindolinilo, indolinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, oxiranilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, piranilo, morfolinilo, tetrahidrotiopiranilo, 1,4-diazepanilo, 1,4-oxazepanilo, 2-oxa-5-

azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo, 2,6-diazaspiro[3.3]heptanilo, 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decanilo, 1,4-dioxaespiro[4.5]decanilo, 1-oxaspiro[4.5]decanilo, 1-azaespiro[4.5]decanilo, 3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-isobenzofuran]-ilo, 7'H-espiro[ciclohexano-1,5'-furo[3,4-b]piridin]-ilo, 3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-furo[3,4-c]piridin]-ilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-ilo, 1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazolilo, 3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[4,3-d]pirimidinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidinilo, 2-azaespiro[3.3]heptanilo, 2-metil-2-azaespiro[3.3]heptanilo, 2-azaespiro[3.5]nonanilo, 2-metil-2-azaespiro[3.5]nonanilo, 2-azaespiro[4.5]decanilo, 2-metil-2-azaespiro[4.5]decanilo, 2-oxa-azaespiro[3.4]octanilo, 2-oxa-azaspiro[3.4]octan-6-ilo, 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofenilo y similares. En el caso del heterociclilo multicíclico, solo uno de los anillos en el heterociclilo necesita ser no aromático (p. ej., 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]isoxazolilo).

[39] Se entiende que cuando una variable tiene dos uniones al resto de la fórmula del compuesto, las dos uniones podrían estar en el mismo átomo o diferentes átomos de la variable. Por ejemplo, cuando una variable (p. ej., la variable X) es cicloalquilo o heterociclilo, y tiene dos uniones al resto de la fórmula del compuesto, las dos uniones podrían estar en el mismo átomo o diferentes átomos del cicloalquilo o heterociclilo.

[40] Como se usa en la presente descripción, el término “arilo” incluye grupos con aromaticidad, que incluyen sistemas “conjugados” o multicíclicos con uno o más anillos aromáticos y no contienen ningún heteroátomo en la estructura del anillo. El término arilo incluye tanto especies monovalentes como especies divalentes. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, bifenilo, naftilo y similares.

[41] Como se usa en la presente descripción, el término “heteroarilo” pretende incluir un anillo heterocíclico aromático bicíclico estable de 5, 6 o 7 miembros o de 7, 8, 9, 10, 11 o 12 miembros que consiste en átomos de carbono y uno o más heteroátomos, p. ej., 1 o 1-2 o 1-3 o 1-4 o 1-5 o 1-6 heteroátomos, o p. ej. 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos, que se seleccionan independientemente

del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. El átomo de nitrógeno puede sustituirse o no sustituirse (*es decir*, N o NR en donde R es H u otros sustituyentes, como se define). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente (*es decir*, N $\rightarrow$O y $S(O)_p$, donde p = 1 o 2). Debe notarse que el número total de átomos S y O en el heterociclado aromático no es superior a 1. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pirrol, furano, tiofeno, tiazol, isotiazol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, oxazol, isoxazol, isotiazol, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina y similares. Los grupos heteroarilo también pueden fusionarse o unirse con anillos alicílicos o heterocíclicos, que no son aromáticos para formar un sistema multicíclico (p. ej., 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]isoxazolilo).

[42] Además, los términos “arilo” y “heteroarilo” incluyen grupos arilo y heteroarilo multicíclicos, p. ej., tricíclicos, bicíclicos, p. ej., naftaleno, benzoxazol, benzodioxazol, benzotiazol, benzoimidazol, benzotiofeno, quinolina, isoquinolina, naftreno, indolilo, benzofurano, purina, benzofurano, deazapurina, o indolizina.

[43] El cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o anillo heteroarilo puede sustituirse en una o más posiciones de anillo (p. ej., el carbono formador de anillo o heteroátomo tal como N) con tales sustituyentes como se describió anteriormente, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilocarbonilo, aralquilocarbonilo, alquenilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilatiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (que incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (que incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, inino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático. Los grupos arilo y heteroarilo también pueden fusionarse o unirse con anillos alicílicos o heterocíclicos, que no son aromáticos para formar un sistema multicíclico (p. ej., tetralina,

metilendioxifenilo tal como benzo[d][1,3]dioxole-5-ilo).

[44] Como se usa en la presente descripción, el término “aproximadamente” se refiere a una cantidad, valor, o duración mencionada ± 10 % o menos de dicha cantidad, valor, o duración. En algunas modalidades, “aproximadamente” se refiere a una cantidad, valor o duración mencionados ± 10 %, ± 8 %, ± 6 %, ± 5 %, ± 4 %, ± 2 %, ± 1 %, o ± 0,5 %. En otras modalidades, “aproximadamente” se refiere a una cantidad, valor o duración citada ± 10 %, ± 8 %, ± 6 %, ± 5 %, ± 4 %, o ± 2 %. En otras modalidades, “aproximadamente” se refiere a una cantidad, valor o duración mencionados ± 5 %. En algunas modalidades, “aproximadamente” se refiere a una cantidad, valor o duración enumerados ± 2 % o ± 1 %. Por ejemplo, en algunas modalidades, cuando el término “aproximadamente” se usa cuando se menciona una temperatura o intervalo de temperatura, estos términos se refieren a la temperatura o intervalo de temperatura mencionado ± 5 °C, ± 2 °C, o ± 1 °C. En otras modalidades, el término “aproximadamente” se refiere a la temperatura o intervalo de temperatura mencionado ± 2 °C.

[45] Como se usa en la presente descripción, el término “sustituido”, significa que uno cualquiera o más átomos de hidrógeno en el átomo designado se reemplaza con una selección de los grupos indicados, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado, y que la sustitución resulte en un compuesto estable. Cuando un sustituyente es oxo o ceto (*es decir*, =O), entonces se reemplazan 2 átomos de hidrógeno en el átomo. Los sustituyentes de ceto no están presentes en restos aromáticos. Los dobles enlaces de anillo, como se usa en la presente descripción, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos de anillo adyacentes (p. ej., C=C, C=N o N=N). “Compuesto estable” y “estructura estable” pretenden indicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y formularse en un agente terapéutico eficaz.

[46] Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede unirse a cualquier átomo en el anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo a través del cual dicho sustituyente se

une al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede unirse a través de cualquier átomo en tal fórmula. Se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables, pero solo si tales combinaciones resultan en compuestos estables.

[47] Cuando cualquier variable (p. ej., R) ocurre más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cada otra aparición. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo se sustituye con 0-2 restos R, entonces el grupo puede sustituirse opcionalmente con hasta dos restos R y R en cada aparición se selecciona independientemente de la definición de R. Además, se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables, pero solo si tales combinaciones resultan en compuestos estables.

[48] Como se usa en la presente descripción, el término “hidroxi” o “hidroxilo” incluye grupos con un -OH o $-O^-$.

[49] Como se usa en la presente descripción, el término “halo” o “halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

[50] El término “haloalquilo” o “haloalcoxilo” se refiere a un alquilo o alcoxilo sustituido con uno o más átomos de halógeno.

[51] Como se usa en la presente descripción, el término “haloalquilo sustituido opcionalmente” se refiere a haloalquilo no sustituido que tiene sustituyentes designados que reemplazan uno o más átomos de hidrógeno en uno o más átomos de carbono de la cadena principal de hidrocarburo. Tales sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilatiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (que incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (que incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro,

trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático.

[52] Como se usa en la presente descripción, el término “alcoxi” o “alcoxilo” incluye grupos alquilo, alquenilo y alquinilo sustituidos y no sustituidos unidos covalentemente a un átomo de oxígeno. Los ejemplos de grupos alcoxi o radicales alcoxilos incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, isopropiloxi, propoxi, butoxi y grupos pentoxi. Los ejemplos de grupos alcoxi sustituidos incluyen grupos alcoxi halogenados. Los grupos alcoxi pueden sustituirse con grupos tales como alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilocarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilatiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (que incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, en forma de diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (que incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, inino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático. Los ejemplos de grupos alcoxi sustituidos con halógenos incluyen, pero no se limitan a, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi y triclorometoxi.

[53] Como se usa en la presente descripción, las expresiones “uno o más de A, B o C”, “uno o más de A, B o C”, “uno o más de A, B y C”, “uno o más de A, B y C”, “seleccionado del grupo que consiste en A, B y C”, “seleccionado de A, B y C”, y similares se usan indistintamente y todas se refieren a una selección de un grupo que consiste en A, B y/o C, es decir, uno o más As, uno o más B, uno o más C o más, o cualquiera de sus combinaciones, a menos que se indique de cualquier otra manera.

[54] Debe entenderse que la presente descripción proporciona métodos para la síntesis de los compuestos de cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente descripción. La presente descripción también proporciona métodos detallados para la síntesis de varios compuestos descritos de la presente descripción de acuerdo con los siguientes esquemas, así como también

los mostrados en los Ejemplos.

[55] Debe entenderse que, a lo largo de la descripción, donde las composiciones se describen como que tienen, que incluyen, o que comprenden componentes específicos, se contempla que las composiciones también consisten esencialmente en, o consisten en, los componentes mencionados. De manera similar, cuando los métodos o procesos se describen como que tienen, que incluyen, o comprenden etapas específicas del proceso, los procesos también consisten esencialmente en, o consisten en, las etapas de procesamiento mencionadas. Además, debe entenderse que el orden de las etapas para realizar ciertas acciones es inmaterial siempre que la invención permanezca operativa. Además, dos o más etapas o acciones pueden realizarse simultáneamente.

[56] Debe entenderse que los procesos sintéticos de la descripción pueden tolerar una amplia variedad de grupos funcionales, por lo tanto pueden usarse varios materiales de partida sustituidos. Los procesos generalmente proporcionan el compuesto final deseado en o cerca del final del proceso general, aunque puede ser conveniente en ciertos casos convertir adicionalmente el compuesto en una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[57] Debe entenderse que los compuestos de la presente descripción pueden prepararse de diversas maneras mediante el uso de materiales de partida disponibles comercialmente, compuestos conocidos en la literatura, o a partir de intermedios fácilmente preparados, mediante el empleo de métodos y procedimientos sintéticos estándar conocidos por los expertos en la técnica, o que serán evidentes para el experto en la técnica a la luz de las enseñanzas en la presente descripción. Pueden obtenerse métodos y procedimientos sintéticos estándar para la preparación de moléculas orgánicas y transformaciones y manipulaciones de grupos funcionales de la literatura científica relevante o de libros de texto estándar en el campo. Aunque no se limitan a una o varias fuentes, los textos clásicos como Smith, M. B., marzo, J., *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5ª edición, John Wiley y Sons: Nueva York, 2001; Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, John

Wiley & Sons: Nueva York, 1999; R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Editors (1989); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); y l. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), incorporado como referencia en la presente descripción, son libros de referencia útiles y reconocidos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en la técnica.

[58] Un experto en la técnica observará que, durante las secuencias de reacción y esquemas sintéticos descritos en la presente descripción, puede cambiarse el orden de ciertas etapas, tal como la introducción y eliminación de grupos de protección. Un experto en la técnica reconocerá que ciertos grupos pueden requerir protección contra las condiciones de reacción mediante el uso de grupos de protección. Los grupos de protección también pueden usarse para diferenciar grupos funcionales similares en moléculas. Puede encontrar una lista de grupos de protección y cómo introducir y eliminar estos grupos en Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ra edición, John Wiley y Sons: Nueva York, 1999.

[59] Debe entenderse que, a menos que se indique de cualquier otra manera, cualquier descripción de un método de tratamiento o prevención incluye el uso de los compuestos para proporcionar dicho tratamiento o prevención como se describe en la presente descripción. Debe entenderse además, a menos que se indique de cualquier otra manera, cualquier descripción de un método de tratamiento o prevención incluye el uso de los compuestos para preparar un medicamento para tratar o prevenir dicha afección. El tratamiento o prevención incluye el tratamiento o la prevención de animales humanos o no humanos que incluyen roedores y otros modelos de enfermedad.

[60] Debe entenderse que, a menos que se indique de cualquier otra manera, cualquier descripción de un método de tratamiento incluye el uso de los compuestos para proporcionar dicho tratamiento como se describe en la presente descripción. Debe entenderse además, a menos que se indique de cualquier otra manera, cualquier descripción de un método de tratamiento incluye el uso de los compuestos para preparar un medicamento para tratar dicha

afección. El tratamiento incluye el tratamiento de animales humanos o no humanos que incluyen roedores y otros modelos de enfermedad.

[61] Como se usa en la presente descripción, el término “sujeto” incluye animales humanos y no humanos, así como también líneas celulares, cultivos celulares, tejidos y órganos. En algunas modalidades, el sujeto es un mamífero. El mamífero puede ser, p. ej., un mamífero no humano humano humano o apropiado, tal como primate, ratón, rata, perro, gato, vaca, caballo, cabra, camel, oveja o cerdo. El sujeto también puede ser un ave o un ave. En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano.

[62] Como se usa en la presente descripción, el término “sujeto que lo necesita” se refiere a un sujeto que tiene una enfermedad o que tiene un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. Un sujeto que lo necesita puede ser aquel que se ha diagnosticado o identificado previamente como que tiene una enfermedad o trastorno descrito en la presente descripción. Un sujeto que lo necesita también puede ser aquel que padece una enfermedad o trastorno descrito en la presente descripción. Alternativamente, un sujeto que lo necesita puede ser uno que tenga un mayor riesgo de desarrollar tal enfermedad o trastorno con relación a la población en general (es decir, un sujeto que está predispuesto a desarrollar tal trastorno con relación a la población en general). Un sujeto que lo necesita puede tener una enfermedad o trastorno refractario o resistente descrito en la presente descripción (es decir, una enfermedad o trastorno descrito en la presente descripción que no responde o que aún no ha respondido al tratamiento). El sujeto puede ser resistente al inicio del tratamiento o puede volverse resistente durante el tratamiento. En algunas modalidades, el sujeto que lo necesita recibió y fracasó en todas las terapias efectivas conocidas para una enfermedad o trastorno descrito en la presente descripción. En algunas modalidades, el sujeto que lo necesita recibió al menos una terapia anterior.

[63] Como se usa en la presente descripción, el término “tratar” o “trata” describe el manejo y la atención de un paciente con el propósito de combatir una enfermedad, afección o trastorno e incluye la administración de un compuesto de la presente descripción, o una sal, polimorfo o

solvato farmacéuticamente aceptable de este, para aliviar los síntomas o complicaciones de una enfermedad, afección o trastorno, o para eliminar la enfermedad, afección o trastorno. El término "tratar" también puede incluir el tratamiento de una célula *in vitro* o un modelo animal. Debe apreciarse que las referencias a "tratar" o "tratamiento" incluyen el alivio de los síntomas establecidos de una afección. "Tratar" o "tratamiento" de un estado, trastorno o afección por lo tanto incluye: (1) prevenir o retrasar la aparición de síntomas clínicos del estado, trastorno o afección que se desarrolla en un ser humano que puede verse afectado o predispuesto al estado, trastorno o afección, pero aún no experimenta ni muestra síntomas clínicos o subclínicos del estado, trastorno o afección, (2) inhibir el estado, trastorno o afección, es decir, arrestando, reducir o retrasar el desarrollo de la enfermedad o una recidiva de esta (en el caso del tratamiento de mantenimiento) o al menos un síntoma clínico o subclínico de esta, o (3) aliviar o atenuar la enfermedad, es decir, causando regresión del estado, trastorno o afección o al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos.

[64] Debe entenderse que un compuesto de la presente descripción, o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, puede usarse o puede usarse además para prevenir una enfermedad, afección o trastorno relevante, o usarse para identificar candidatos adecuados para tales propósitos.

[65] Como se usa en la presente descripción, el término "prevenir", "previene" o "proteger contra" describe reducir o eliminar la aparición de los síntomas o complicaciones de tal enfermedad, afección o trastorno.

[66] Debe entenderse que un experto en la técnica puede referirse a textos de referencia generales para descripciones detalladas de técnicas conocidas discutidas en la presente descripción o técnicas equivalentes. Estos textos incluyen Ausubel *y otros, Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley y Sons, Inc. (2005); Sambrook *y otros*, *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* (3ra edición), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, Nueva York (2000); Coligan *y otros*, *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Enna *y otros*,

Current Protocols in Pharmacology, John Wiley & Sons, N.Y.; Fingl *y otros*, *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (1975), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18ª edición (1990). Estos textos también pueden denominarse, por supuesto, al hacer o usar un aspecto de la descripción.

[67] Se debe entender que la presente divulgación también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden cualquier compuesto descrito en este documento en combinación con uno o más excipientes, diluyentes, adyuvantes, vehículos farmacéuticamente aceptables, o una combinación de estos.

[68] Como se usa en la presente descripción, el término “composición farmacéutica” es una formulación que contiene los compuestos de la presente descripción en una forma adecuada para la administración a un sujeto. En una modalidad, la composición farmacéutica es a granel o en forma de dosificación unitaria. La forma de dosificación unitaria es cualquiera de una variedad de formas, que incluyen, por ejemplo, una cápsula, una bolsa IV, una tableta, una sola bomba en un inhalador de aerosol o un vial. La cantidad de ingrediente activo (p. ej., una formulación del compuesto descrito o sal, hidrato, solvato o isómero de este) en una dosis unitaria de composición es una cantidad efectiva y varía de acuerdo con el tratamiento particular involucrado. Un experto en la técnica apreciará que a veces es necesario realizar variaciones rutinarias en la dosificación en dependencia de la edad y el estado del paciente. La dosificación también dependerá de la vía de administración. Se contempla una variedad de vías, que incluyen oral, pulmonar, rectal, parenteral, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, inhalacional, bucal, sublingual, intrapleural, intratecal, intranasal y similares. Las formas farmacéuticas para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta descripción incluyen polvos, atomizadores, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. En una modalidad, el compuesto activo se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable, y con cualquier conservante, amortiguador o propulsor que se requiera.

[69] Como se usa en la presente descripción, el término “farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellos compuestos, aniones, cationes, materiales, composiciones, portadores y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable.

[70] Como se usa en la presente descripción, el término “excipiente farmacéuticamente aceptable” se refiere a un excipiente que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que generalmente es segura, no tóxica y ni biológicamente ni de cualquier otra manera indeseable, e incluye un excipiente que es aceptable para su uso en el ambiente, así como también para el uso farmacéutico humano. Un “excipiente farmacéuticamente aceptable” como se usa en la descripción y las reivindicaciones incluye tanto uno como más de uno de tales excipientes.

[71] Debe entenderse que una composición farmacéutica de la descripción se formula para que sea compatible con su vía de administración prevista. Los ejemplos de vías de administración incluyen la administración parenteral, *por ejemplo,* intravenosa, intradérmica, subcutánea, oral (p. ej., ingestión), inhalación, transdérmica (tópica) y transmucosa. Soluciones o suspensiones usadas para parenterales, intradérmica, o aplicación subcutánea puede incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicol, glicerina, propilenglicol u otros solventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metil parabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético; amortiguadores tales como acetatos, citratos o fosfatos, y agentes para el ajuste de la tonicidad tal como cloruro de sodio o dextrosa. El pH puede ajustarse con ácidos o bases, tales como ácido clorhídrico o hidróxido de sodio. La preparación parenteral puede encerrarse en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis múltiples hechos de vidrio o plástico.

[72] Debe entenderse que un compuesto o composición farmacéutica de la descripción puede administrarse a un sujeto en muchos de los métodos bien conocidos usados actualmente para el tratamiento quimioterapéutico. Por ejemplo, un compuesto de la descripción puede inyectarse en el torrente sanguíneo o cavidades corporales o tomarse por vía oral o aplicarse a través de la piel con parches. La dosis elegida debe ser suficiente para constituir un tratamiento eficaz, pero no tan alta como para causar efectos secundarios inaceptables. El estado de la enfermedad (p. ej., una enfermedad o trastorno descrito en la presente descripción) y la salud del paciente deben controlarse preferentemente durante y durante un período razonable después del tratamiento.

[73] Como se usa en la presente descripción, el término “cantidad terapéuticamente efectiva”, se refiere a una cantidad de un agente farmacéutico para tratar, mejorar o prevenir una enfermedad o afección identificada, o para exhibir un efecto terapéutico o inhibidor detectable. El efecto puede detectarse mediante cualquier método de ensayo conocido en la técnica. La cantidad efectiva precisa para un sujeto dependerá del peso corporal, tamaño y salud del sujeto; la naturaleza y extensión de la afección; y el tratamiento o combinación de agentes terapéuticos seleccionados para la administración. La dosificación puede variar dentro de este intervalo en dependencia de la forma de dosificación empleada, la sensibilidad del paciente y la vía de administración.

[74] La dosificación y la administración se ajustan para proporcionar niveles suficientes del/de los agente(s) activos o para mantener el efecto deseado. Los factores que pueden tenerse en cuenta incluyen la gravedad del estado de la enfermedad, la salud general del sujeto, la edad, el peso y el género del sujeto, la dieta, el tiempo y la frecuencia de administración, la combinación(s) de fármacos, la sensibilidad a la reacción y la tolerancia/respuesta al tratamiento. Las composiciones farmacéuticas de acción prolongada pueden administrarse cada 3 a 4 días, cada semana o una vez cada dos semanas en dependencia de la semivida y la velocidad de aclaramiento de la formulación particular.

[75] Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos activos de la presente

descripción pueden fabricarse de una manera que se conoce generalmente, p. ej., por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, fabricación de arrastres, estimulación, emulsificación, encapsulado, atrapamiento o liofilización. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse de manera convencional mediante el uso de uno o más portadores farmacéuticamente aceptables que comprenden excipientes y/o auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. Por supuesto, la formulación apropiada depende de la vía de administración elegida.

[76] Las composiciones farmacéuticas adecuadas para el uso inyectable incluyen soluciones acuosas estériles (donde solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación improvisada de soluciones o dispersiones inyectables estériles. Para la administración intravenosa, los portadores adecuados incluyen solución salina fisiológica, agua bacteriostática, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, N.J.) o solución salina amortiguada con fosfato (PBS). En todos los casos, la composición debe ser estéril y debe ser fluida en la medida en que exista una fácil capacidad de jeringa. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe conservarse contra la acción de contaminación de microorganismos como bacterias y hongos. El portador puede ser un solvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (p. ej., glicerol, propilenglicol, y polietilenglicol líquido, y similares), ciclodextrinas y sus mezclas adecuadas. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un revestimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y mediante el uso de surfactantes. La prevención de la acción de microorganismos puede lograrse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timesal, y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol y sorbitol, y cloruro de sodio en la composición. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede producirse al incluir en la composición un agente que retrasa

la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

[77] Las soluciones inyectables estériles pueden prepararse incorporando el compuesto activo en la cantidad requerida en un solvente apropiado con uno o una combinación de ingredientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguido de esterilización filtrada. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando el compuesto activo dentro de un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación son el secado al vacío y el secado por congelación que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente deseado adicional a partir de una solución filtrada previamente estéril del mismo.

[78] Las composiciones orales generalmente incluyen un diluyente inerte o un portador farmacéuticamente aceptable comestible. Pueden encerrarse en cápsulas de gelatina o comprimirse en tabletas. Para el propósito de la administración terapéutica oral, el compuesto activo puede incorporarse con excipientes y usarse en forma de tabletas, trocos, cápsulas o bolsas. Las composiciones orales también pueden prepararse mediante el uso de un portador de fluidos para su uso como un enjuague bucal, en donde el compuesto en el portador de fluidos se aplica por vía oral y se aplasta y se expectora o se traga. Los agentes aglutinantes farmacéuticamente compatibles, y/o los materiales adyuvantes pueden incluirse como parte de la composición. Los tabletas, píldoras, cápsulas, trocos y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, tragacanto o gelatina de goma; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente desintegrante tal como ácido algínico, Primogel, o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio o Sterotes; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarina o sacarina; o un agente saborizante tal como menta, salicilato de metilo, saborizante de naranja.

[79] Para la administración por inhalación, los compuestos se suministran en forma de un

aerosol pulverizado desde un contenedor o dispensador a presión, que contiene un propulsor adecuado, p. ej., un gas tal como dióxido de carbono, o un nebulizador.

[80] La administración sistémica también puede ser por medios transmucosos o transdérmicos. Para la administración transmucosa o transdérmica, se usan penetrantes apropiados para la barrera a permear en la formulación. Tales penetrantes se conocen generalmente en la técnica, e incluyen, por ejemplo, para la administración transmucosa, detergentes, sales biliares y derivados del ácido fusídico. La administración transmucosa puede llevarse a cabo mediante el uso de aerosoles, polvos o supositorios nasales. Para la administración transdérmica, los compuestos activos se formulan en ungüentos, salvas, geles o cremas como se conoce generalmente en la técnica.

[81] Los compuestos activos pueden prepararse con portadores farmacéuticamente aceptables que protegerán el compuesto contra la eliminación rápida del cuerpo, tal como una formulación de liberación controlada, que incluye implantes y sistemas de suministro microencapsulados. Pueden usarse polímeros biocompatibles, tales como acetato de etilenvinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres, y ácido poliláctico. Los métodos para la preparación de tales formulaciones serán evidentes para los expertos en la técnica. Los materiales también pueden obtenerse comercialmente de Alza Corporation y Nova Pharmaceuticals, Inc. Las suspensiones liposomales (que incluyen liposomas dirigidos a células infectadas con anticuerpos monoclonales contra antígenos virales) también pueden usarse como portadores farmacéuticamente aceptables. Estos pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, como se describe en la patente de Estados Unidos Núm. 4.522.811.

[82] Es especialmente ventajoso formular composiciones orales o parenterales en forma de unidad de dosificación para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La forma unitaria de dosificación como se usa en la presente descripción se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para el sujeto a tratar; cada unidad contiene

una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. La descripción para las formas de la unidad de dosificación de la descripción se dicta por y depende directamente de las características únicas del compuesto activo y del efecto terapéutico particular a lograr.

[83] Debe entenderse que las composiciones farmacéuticas pueden incluirse en un contenedor, paquete o dispensador junto con instrucciones para la administración.

[84] Debe entenderse que, para que los compuestos de la presente descripción sean capaces de formar sales adicionales, todas estas formas también se contemplan dentro del alcance de la descripción reivindicada.

[85] Como se usa en la presente descripción, el término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a derivados de los compuestos de la presente descripción en donde el compuesto parental se modifica al producir sales de ácido o base de estos. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos orgánicos minerales de residuos básicos tales como aminas, sales orgánicas alcalinas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto parental formadas, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen, pero no se limitan a, los derivados de ácidos inorgánicos y orgánicos seleccionados de 2-acetoxibenzoico, 2-hidroxietano sulfónico, acético, ascórbico, benceno sulfónico, benzoico, bicarbonato, carbonoso, cítrico, edético, disulfónico de etano, 1,2-etano sulfónico, fumado, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, glucoliarsanilica, hexilresorcinico, hidrabámica, hidrobrómico, clorhídrico, hidroyódico, hidroximaléico, hidroxinaftoico, isetiónico, láctico, lactobiónico, laurilsulfónico, maleico, málico, mandélico, metano sulfónico, napsílico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, poligalacturónico, propio, salicílico, esteárico, subacético, sucínico, sulfámico, sulfanílico, azufre, tánico, tartárico, tolueno sulfónico, y los ácidos aminas de origen común, *p. ej.*, glicina, alanina,

fenilalanina, arginina, etc.

[86] En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio, una sal de potasio, una sal de calcio, una sal de magnesio, una sal de dietilamina, una sal de colina, una sal de meglumina, una sal de benzatina, una sal de trometamina, una sal de amoniaco, una sal de arginina o una sal de lisina.

[87] Otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácido hexanoico, ácido propónico de ciclopentano, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenesulfónico, ácido 4-toluenoesulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido 4-metilbiciclo-[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido mucoico y similares. La presente descripción abarca además sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto parental se reemplaza por un ion metálico, p. ej., un ion metálico alcalino, un ion tierra alcalino, o un ion aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, y similares. En forma de sal, se entiende que la relación del compuesto al catión o aniión de la sal puede ser 1:1, o cualquier relación distinta de 1:1, p. ej., 3:1, 2:1, 1:2, o 1:3.

[88] Los compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, se administran por vía oral, nasal, transdérmica, pulmonar, inhalacional, bucal, sublingual, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intravenosa, rectal, intrapleural, intratecal y parenteral. En una modalidad, el compuesto se administra por vía oral.

[89] El régimen de dosificación que utiliza los compuestos se selecciona de acuerdo con una variedad de factores que incluyen tipo, especie, edad, peso, sexo y afección médica del paciente; la gravedad de la afección a tratar; la vía de administración; la función renal y hepática del paciente; y el compuesto particular o sal de este empleado.

[90] Las técnicas para la formulación y administración de los compuestos descritos de la descripción pueden encontrarse en *Remington: the Science and Practice of Pharmacy*, 19ª

edición, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995). En una modalidad, los compuestos descritos en la presente descripción, y las sales farmacéuticamente aceptables de estos, se usan en preparaciones farmacéuticas en combinación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen rellenos sólidos inertes o diluyentes y soluciones orgánicas acuosas estériles. Los compuestos estarán presentes en tales composiciones farmacéuticas en cantidades suficientes para proporcionar la cantidad de dosificación deseada en el intervalo descrito en la presente descripción.

[91] Todos los porcentajes y relaciones usados en la presente descripción, a menos que se indique lo contrario, son en peso. Otras características y ventajas de la presente descripción son evidentes a partir de los diferentes ejemplos. Los ejemplos proporcionados ilustran diferentes componentes y metodología útiles para practicar la presente descripción. Los ejemplos no limitan la descripción reivindicada. En base a la presente descripción, el experto en la técnica puede identificar y emplear otros componentes y metodologías útiles para practicar la presente descripción.

[92] En los esquemas sintéticos descritos en la presente descripción, los compuestos pueden estirarse con una configuración particular por simplicidad. Tales configuraciones particulares no deben interpretarse como limitantes de la descripción a uno u otro isómero, tautómero, regioisómero o estereoisómero, ni excluye mezclas de isómeros, tautómeros, regioisómeros o estereoisómeros; sin embargo, se entenderá que un isómero, tautómero, regioisómero o estereoisómero dado puede tener un nivel de actividad más alto que otro isómero, tautómero, regioisómero o estereoisómero.

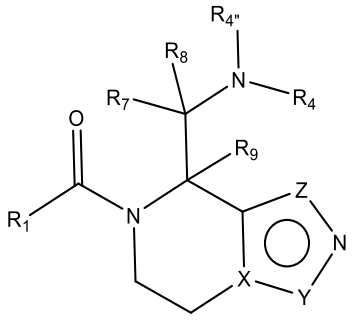
[93] Todas las publicaciones y documentos de patentes citados en la presente descripción se incorporan en la presente descripción como referencia como si cada una de tales publicaciones o documentos se indicara específica e individualmente para incorporarse en la presente descripción como referencia. La mención de publicaciones y documentos de patentes no pretende ser una admisión de que alguna es técnica anterior pertinente, ni constituye ninguna admisión en

cuanto al contenido o fecha de la misma. La invención que se ha descrito ahora a manera de descripción escrita, los expertos en la técnica reconocerán que la invención puede practicarse en una variedad de modalidades y que la descripción y los ejemplos anteriores a continuación son con fines ilustrativos y no limitativos de las reivindicaciones que siguen.

[94] Como se usa en la presente descripción, la frase “compuesto de la descripción” se refiere a aquellos compuestos que se describen en la presente descripción, tanto genérica como específicamente.

Compuestos de la presente descripción

[95] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula (I’):



(I’),

o una sal, óxido, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

X es N o C;

Y es NR_2 o CR_2;

Z es NR_3 o CR_3;

R_1 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R_{1a};

cada R_{1a} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, -NH(alquilo C_1-C_6), -

N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), -S(O)$_2$(alquilo C_1-C_6), -S(O)$_2$(NH_2), -C(O)(H), -C(O)NH_2, -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$ -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), -S(O)$_2$(alquilo C_1-C_6), -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{1b};

cada R_{1b} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, -O(alquilo C_1-C_6), -O(haloalquilo C_1-C_6), -O(alquenilo C_2-C_6), -O(alquinilo C_2-C_6), $-NH_2$, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -NH(haloalquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), -S(O)$_2$(alquilo C_1-C_6), -C(O)NH_2, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, o heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con oxo;

R_2 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{2a};

cada R_{2a} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, $-NH_2$, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -SH, -S(O)$_2$$NH_2$, $-SF_5$, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -S(haloalquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -S(haloalquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{2a1};

cada R_{2a1} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, $-NH_2$, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -C(O)NH_2, o -OC(O)(alquilo C_1-C_6), en donde el alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6,

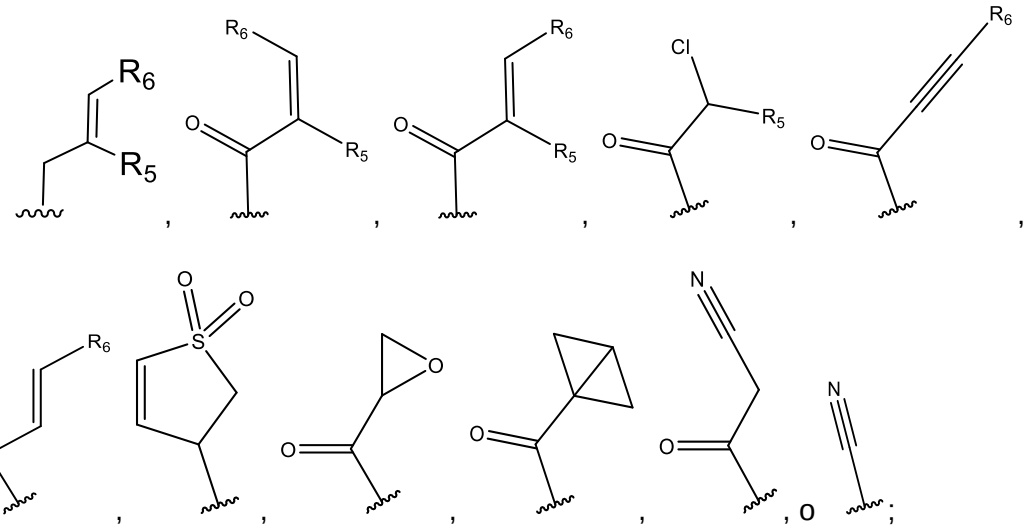
haloalquilo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más -OH;

R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 6 a 10 miembros, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más N, O o S adicionales y se sustituye opcionalmente con uno o más R_{3a};

cada R_{3a} es ciano independientemente, halo, -OH, -NH_2, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -N(alquilo C_1-C_6)(haloalquilo C_1-C_6), -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -O(cicloalquilo C_3-C_{10}), -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, heterociclilo de 3 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -S(O)(=NH)(alquilo C_1-C_6), -SO_2(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), o -S(haloalquilo C_1-C_6), en donde el -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -N(alquilo C_1-C_6)(haloalquilo C_1-C_6), -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -O(cicloalquilo C_3-C_{10}), -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, heterociclilo de 3 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -S(O)(=NH)(alquilo C_1-C_6), -SO_2(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), o -S(haloalquilo C_1-C_6) se sustituye opcionalmente con uno o más oxo, ciano, heterociclilo de 3 a 10 miembros, -C(O)(alquilo C_1-C_6), heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con alcoxi C_1-C_6, -N(R_{3a1})CO(R_{3a2}), -O(cicloalquilo C_3-C_{10}), -O(arilo C_6-C_{10}), -O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), o -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), o

dos R_{3a}, junto con los átomos a los que se unen, forman un cicloalquilo C_3-C_{10} o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el cicloalquilo o heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o más cicloalquilo C_3-C_{10}, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más alquilo C_1-C_6;

R_{3a1} y R_{3a2}, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclilo de 3 a 10 miembros;

$R_{4''}$ es 

R_5 es H, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6,

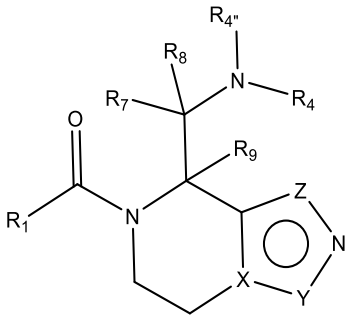
R_6 es H, halo, ciano, -SO_2(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquilo C_2-C_6 o alcoxi C_1-C_6, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo o alcoxi se sustituye opcionalmente con uno o más -OH, -O(alquilo C_1-C_6), -NH_2, -NH(alquilo C_1-C_6) o -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, o

R_5 y R_6, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquenilo C_4-C_{10}; y

cada R_7, R_8 y R_9 es independientemente H, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo o alcoxi se sustituye opcionalmente con uno o más oxo, halo, ciano, -OH, -NH_2, alcoxi C_1-C_6, -NH(alquilo C_1-C_6), N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -NH(haloalquilo C_1-C_6), o -S(alquilo C_1-C_6), o

R_7 y R_8, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_3-C_{10} o un heterociclilo de 3 a 10 miembros.

[96] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula (I'):



(I'),

o una sal, óxido, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

X es N o C;

Y es NR_2 o CR_2;

Z es NR_3 o CR_3;

R_1 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R_{1a};

cada R_{1a} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), $-S(O)_2$(alquilo C_1-C_6), $-S(O)_2(NH_2)$, -C(O)(H), $-C(O)NH_2$, -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$ -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), $-S(O)_2$(alquilo C_1-C_6), -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{1b};

cada R_{1b} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, -O(alquilo C_1-C_6), -O(haloalquilo C_1-C_6),

-O(alquenilo C_2-C_6), -O(alquinilo C_2-C_6), -NH_2, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -NH(haloalquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), -S(O)$_2$(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, o heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con oxo;

R_2 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{2a};

cada R_{2a} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, -NH_2, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -SH, -S(O)$_2$$NH_2$, -$SF_5$, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -S(haloalquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -S(haloalquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{2a1};

cada R_{2a1} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, -NH_2, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -C(O)NH_2, o -OC(O)(alquilo C_1-C_6), en donde el alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más -OH;

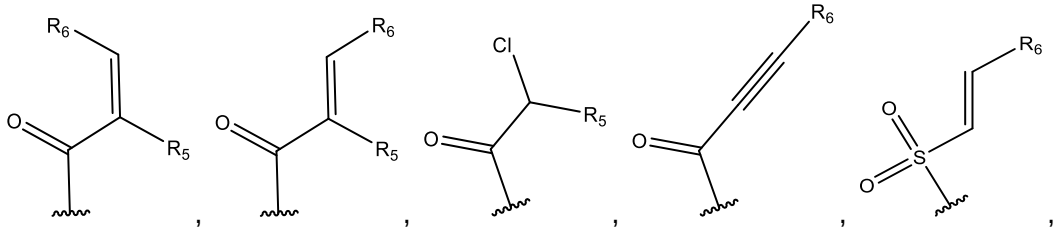
R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 6 a 10 miembros, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más N, O o S adicionales y se sustituye opcionalmente con uno o más R_{3a};

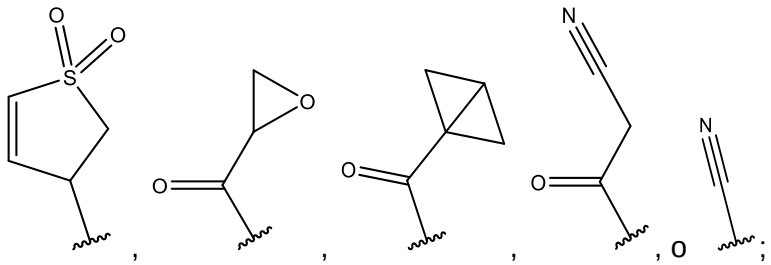
cada R_{3a} es independientemente ciano, halo, -OH, -NH_2, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -N(alquilo C_1-C_6)(haloalquilo C_1-C_6), -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -O(cicloalquilo C_3-C_{10}), -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -S(O)(=NH)(alquilo C_1-C_6), -SO_2(alquilo C_1-C_6), -

S(alquilo C_1-C_6), o -S(haloalquilo C_1-C_6), en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, -O(cicloalquilo C_3-C_{10}), -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), heterociclado, cicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más oxo, -CN, alcoxi C_1-C_6, -C(O)(alquilo C_1-C_6), -N(R_{3a1})CO(R_{3a2}), -O(cicloalquilo C_3-C_{10}), -O(arilo C_6-C_{10}), -O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), cicloalquilo C_3-C_{10}, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C_6-C_{10}, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o más alquilo C_1-C_6, o

dos R_{3a}, junto con los átomos a los que se unen, forman un cicloalquilo C_3-C_{10} o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el cicloalquilo o heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o más cicloalquilo C_3-C_{10}, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más alquilo C_1-C_6;

R_{3a1} y R_{3a2}, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclilo de 3 a 10 miembros;

$R_{4''}$ es 

, 

, o ;

R_5 es H, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6;

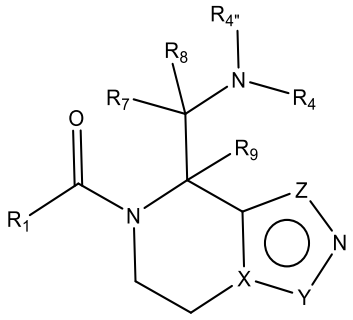
R_6 es H, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 o alcoxi C_1-C_6, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo o alcoxi se sustituye opcionalmente con uno o más $-NH_2$, -NH(alquilo C_1-C_6), o -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, o

R_5 y R_6, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquenilo C_4-C_{10}; y

cada R_7, R_8 y R_9 es independientemente H, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo o alcoxi se sustituye opcionalmente con uno o más oxo, halo, ciano, -OH, $-NH_2$, alcoxi C_1-C_6, -NH(alquilo C_1-C_6), N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -NH(haloalquilo C_1-C_6), o -S(alquilo C_1-C_6), o

R_7 y R_8, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_3-C_{10} o un heterociclilo de 3 a 10 miembros.

[97] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula (I'):



(I'),

o una sal, óxido, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

X es N o C;

Y es NR_2 o CR_2;

Z es NR_3 o CR_3;

R_1 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros está opcionalmente

sustituido con uno o más R_{1a};

cada R_{1a} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), $-S(O)_2$(alquilo C_1-C_6), $-S(O)_2(NH_2)$, -C(O)(H), $-C(O)NH_2$, -O(3 a 10 miembros heterociclilo), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$ -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), $-S(O)_2$(alquilo C_1-C_6), -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{1b};

cada R_{1b} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, -O(alquilo C_1-C_6), -O(haloalquilo C_1-C_6), -O(alquenilo C_2-C_6), -O(alquinilo C_2-C_6), $-NH_2$, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -NH(haloalquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), $-S(O)_2$(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, o heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con oxo;

R_2 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{2a};

cada R_{2a} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, $-NH_2$, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -SH, $-S(O)_2NH_2$, $-SF_5$, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -S(haloalquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -S(haloalquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{2a1};

cada R_{2a1} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, $-NH_2$, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6,

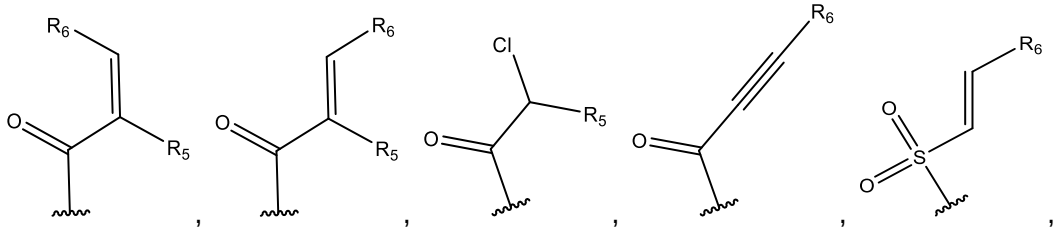
alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -C(O)NH_2, o -OC(O)(alquilo C_1-C_6), en donde el alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más -OH;

R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 6 a 10 miembros, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más N, O o S adicionales y se sustituye opcionalmente con uno o más R_{3a};

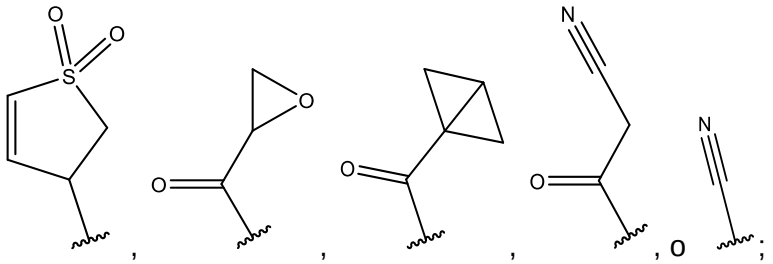
cada R_{3a} es independientemente ciano, halo, -OH, -NH_2, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -N(alquilo C_1-C_6)(haloalquilo C_1-C_6), -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -O(cicloalquilo C_3-C_{10}), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, heterociclilo de 3 a 10 miembros, -S(O)(=NH)(alquilo C_1-C_6), -SO_2(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), o -S(haloalquilo C_1-C_6), en donde el alquilo se sustituye opcionalmente con uno o más -N(R_{3a1})CO(R_{3a2}), -O(cicloalquilo C_3-C_{10}), -O(arilo C_6-C_{10}), -O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), o -O(3 a 10 miembros heterociclilo), en donde cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o más alquilo C_1-C_6, o

dos R_{3a}, junto con los átomos a los que se unen, forman un cicloalquilo C_3-C_{10} o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el cicloalquilo o heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o más cicloalquilo C_3-C_{10}, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más alquilo C_1-C_6;

R_{3a1} y R_{3a2}, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclilo de 3 a 10 miembros;

$R_{4''}$ es 

,



, o ;

R_5 es H, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6;

R_6 es H, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 o alcoxi C_1-C_6, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo o alcoxi se sustituye opcionalmente con uno o más $-NH_2$, -NH(alquilo C_1-C_6), o $-N(\text{alquilo } C_1\text{-}C_6)_2$, o

R_5 y R_6, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquenilo C_4-C_{10}; y

cada R_7, R_8 y R_9 es independientemente H, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo o alcoxi se sustituye opcionalmente con uno o más oxo, halo, ciano, -OH, $-NH_2$, alcoxi C_1-C_6, -NH(alquilo C_1-C_6), $N(\text{alquilo } C_1\text{-}C_6)_2$, -NH(haloalquilo C_1-C_6), o -S(alquilo C_1-C_6), o

R_7 y R_8, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_3-C_{10} o un heterociclilo de 3 a 10 miembros.

[98] En algunas modalidades, el compuesto es de Fórmula (I'), en donde:

X es N o C;

Y es NR_2 o CR_2;

Z es NR_3 o CR_3;

R_1 es cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, o heteroarilo de 5 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{1a};

cada R_{1a} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, $-NH_2$, -NH(alquilo C_1-C_6), $-NO_2$, -S(alquilo C_1-C_6), $-S(O)_2(NH_2)$, $-C(O)NH_2$, -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6,

alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el -NH(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{1b};

cada R_{1b} es independientemente halo, ciano, -OH, -O(alquilo C_1-C_6), -C(O)NH_2, o heterociclilo de 3 a 10 miembros;

R_2 es alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{2a};

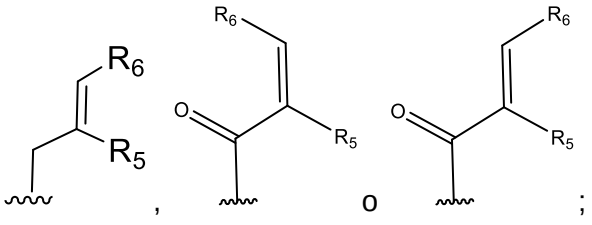
cada R_{2a} es independientemente halo, ciano, -OH, -NH_2, alquilo C_1-C_6, arilo C_6-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{10}, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -S(alquilo C_1-C_6), en donde el alquilo C_1-C_6, arilo C_6-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{10}, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o -S(alquilo C_1-C_6) se sustituye opcionalmente con uno o más R_{2a1};

cada R_{2a1} es independientemente halo o -OH;

cada R_{3a} es independientemente halo, -OH, -O(cicloalquilo C_3-C_{10}), -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el -O(cicloalquilo C_3-C_{10}), -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, El heteroarilo de 5 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más oxo, ciano, heterociclilo de 3 a 10 miembros, -C(O)(alquilo C_1-C_6), heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6, o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con alcoxi C_1-C_6, o

dos R_{3a}, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_3-C_{10} o un heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el cicloalquilo C_3-C_{10} o el heterociclilo de 3 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el heteroarilo de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo

C_1-C_6;

$R_{4''}$ es  ;

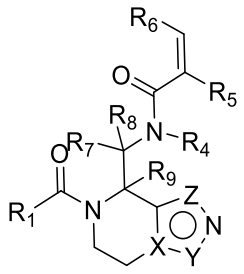
R_5 es H o halo,

R_6 es alquilo H, halo, -SO_2(alquilo C_1-C_6), o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más -O(alquilo C_1-C_6), o -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, o

R_5 y R_6, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquenilo C_4-C_{10}; y

cada R_7, R_8 y R_9 es independientemente alquilo H o C_1-C_6.

[99] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula (I):

 (I),

o una sal, óxido, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

X es N o C;

Y es NR_2 o CR_2;

Z es NR_3 o CR_3;

R_1 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R_{1a};

cada R_{1a} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), $-S(O)_2$(alquilo C_1-C_6), $-S(O)_2(NH_2)$, -C(O)(H), $-C(O)NH_2$, -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), $-S(O)_2$(alquilo C_1-C_6), -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{1b};

cada R_{1b} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, -O(alquilo C_1-C_6), -O(haloalquilo C_1-C_6), -O(alquenilo C_2-C_6), -O(alquinilo C_2-C_6), $-NH_2$, -NH(alquilo C_1-C_6), $-N(\text{alquilo } C_1\text{-}C_6)_2$, -NH(haloalquilo C_1-C_6), $-S(O)_2$(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10} o heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con oxo;

R_2 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{2a};

cada R_{2a} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, $-NH_2$, -NH(alquilo C_1-C_6), $-N(\text{alquilo } C_1\text{-}C_6)_2$, -SH, $-S(O)_2NH_2$, $-SF_5$, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -S(haloalquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -S(haloalquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{2a1};

cada R_{2a1} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, $-NH_2$, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), $-C(O)NH_2$, o -OC(O)(alquilo C_1-C_6), en donde el alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6,

haloalquilo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más -OH;

R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 6 a 10 miembros, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más N, O o S adicionales y se sustituye opcionalmente con uno o más R_{3a};

cada R_{3a} es independientemente ciano, halo, -OH, -NH_2, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -N(alquilo C_1-C_6)(haloalquilo C_1-C_6), -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -O(cicloalquilo C_3-C_{10}), -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -S(O)(=NH)(alquilo C_1-C_6), -SO_2(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), o -S(haloalquilo C_1-C_6), en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, -O(cicloalquilo C_3-C_{10}), -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), heterociclado, cicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más oxo, -CN, alcoxi C_1-C_6, -C(O)(alquilo C_1-C_6), -N(R_{3a1})CO(R_{3a2}), -O(cicloalquilo C_3-C_{10}), -O(arilo C_6-C_{10}), -O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), cicloalquilo C_3-C_{10}, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C_6-C_{10}, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o más alquilo C_1-C_6, o

dos R_{3a}, junto con los átomos a los que se unen, forman un cicloalquilo C_3-C_{10} o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el cicloalquilo o heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o más cicloalquilo C_3-C_{10}, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más alquilo C_1-C_6;

R_{3a1} y R_{3a2}, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclilo de 3 a 10 miembros;

R_5 es H, halo, ciano o alquilo C_1-C_6;

R_6 es H, halo, ciano, alquilo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6, en donde el alquilo o alcoxi se sustituye

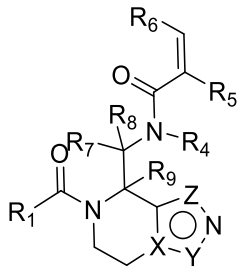
opcionalmente con uno o más -NH_2, -NH(alquilo C_1-C_6), o -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, o

R_5 y R_6, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquenilo C_4-C_{10}; y

cada R_7, R_8 y R_9 es independientemente H, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo o alcoxi se sustituye opcionalmente con uno o más oxo, halo, ciano, -OH, -NH_2, alcoxi C_1-C_6, -NH(alquilo C_1-C_6), N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -NH(haloalquilo C_1-C_6), o -S(alquilo C_1-C_6), o

R_7 y R_8, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_3-C_{10} o un heterociclilo de 3 a 10 miembros.

[100] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula (I):



(I),

o una sal, óxido, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

X es N o C;

Y es NR_2 o CR_2;

Z es NR_3 o CR_3;

R_1 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R_{1a};

cada R_{1a} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, -NH_2, -NO_2, -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), -S(O)$_2$(alquilo C_1-C_6), -S(O)$_2$(NH_2), -C(O)(H), -$C(O)NH_2$, -O(heterociclilo de 3 a

10 miembros), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), -$S(O)_2$(alquilo C_1-C_6), -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{1b};

cada R_{1b} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, -O(alquilo C_1-C_6), -O(haloalquilo C_1-C_6), -O(alquenilo C_2-C_6), -O(alquinilo C_2-C_6), $-NH_2$, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -NH(haloalquilo C_1-C_6), -$S(O)_2$(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10} o heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con oxo;

R_2 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{2a};

cada R_{2a} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, $-NH_2$, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -SH, -$S(O)_2NH_2$, -SF_5, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -S(haloalquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -S(haloalquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{2a1};

cada R_{2a1} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, $-NH_2$, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -$C(O)NH_2$, o -OC(O)(alquilo C_1-C_6), en donde el alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más -OH;

R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 6 a 10 miembros, en

donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más N, O o S adicionales y se sustituye opcionalmente con uno o más R_{3a};

cada R_{3a} es independientemente ciano, halo, -OH, $-NH_2$, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -N(alquilo C_1-C_6)(haloalquilo C_1-C_6), -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -O(cicloalquilo C_3-C_{10}), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, heterociclilo de 3 a 10 miembros, -S(O)(=NH)(alquilo C_1-C_6), $-SO_2$(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), o -S(haloalquilo C_1-C_6), en donde el alquilo se sustituye opcionalmente con uno o más -N(R_{3a1})CO(R_{3a2}), -O(cicloalquilo C_3-C_{10}), -O(arilo C_6-C_{10}), -O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), o -O(3 a 10 miembros heterociclilo), en donde cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o más alquilo C_1-C_6, o

dos R_{3a}, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_3-C_{10} o un heterociclilo de 3 a 10 miembros;

R_{3a1} y R_{3a2}, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclilo de 3 a 10 miembros;

R_5 es H, halo, ciano o alquilo C_1-C_6;

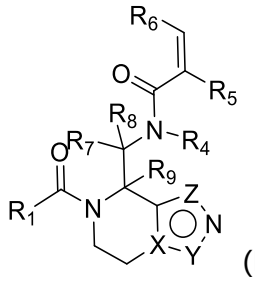
R_6 es H, halo, ciano, alquilo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6, en donde el alquilo o alcoxi se sustituye opcionalmente con uno o más $-NH_2$, -NH(alquilo C_1-C_6), o -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, o

R_5 y R_6, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquenilo C_4-C_{10}; y

cada R_7, R_8 y R_9 es independientemente H, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo o alcoxi se sustituye opcionalmente con uno o más oxo, halo, ciano, -OH, $-NH_2$, alcoxi C_1-C_6, -NH(alquilo C_1-C_6), N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -NH(haloalquilo C_1-C_6), o -S(alquilo C_1-C_6), o

R_7 y R_8, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_3-C_{10} o un heterociclilo de 3 a 10 miembros.

[101] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula (I):



(I),

o una sal, óxido, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

X es N o C;

Y es NR_2 o CR_2;

Z es NR_3 o CR_3;

R_1 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R_{1a};

cada R_{1a} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), $-S(O)_2$(alquilo C_1-C_6), $-S(O)_2(NH_2)$, -C(O)(H), $-C(O)NH_2$, -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), $-S(O)_2$(alquilo C_1-C_6), -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{1b};

cada R_{1b} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, -O(alquilo C_1-C_6), -O(haloalquilo C_1-C_6), -O(alquenilo C_2-C_6), -O(alquinilo C_2-C_6), $-NH_2$, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -

NH(haloalquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), -$S(O)_2$(alquilo C_1-C_6), -$C(O)NH_2$, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, o heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con oxo;

R_2 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{2a};

cada R_{2a} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, -NH_2, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -SH, -$S(O)_2NH_2$, -SF_5, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -S(haloalquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -S(haloalquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{2a1};

cada R_{2a1} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, -NH_2, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -$C(O)NH_2$, o -OC(O)(alquilo C_1-C_6), en donde el alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más -OH;

R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 6 a 10 miembros, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más N, O o S adicionales y se sustituye opcionalmente con uno o más R_{3a};

cada R_{3a} es ciano independientemente, halo, -OH, -NH_2, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -N(alquilo C_1-C_6)(haloalquilo C_1-C_6), -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -O(cicloalquilo C_3-C_{10}), -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, heterociclilo de 3 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -S(O)(=NH)(alquilo C_1-C_6), -SO_2(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), o -S(haloalquilo C_1-C_6), en donde el -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -N(alquilo C_1-

C_6)(haloalquilo C_1-C_6), -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -O(cicloalquilo C_3-C_{10}), -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, heterociclilo de 3 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -S(O)(=NH)(alquilo C_1-C_6), -SO_2(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), o -S(haloalquilo C_1-C_6) se sustituye opcionalmente con uno o más oxo, ciano, heterociclilo de 3 a 10 miembros, -C(O)(alquilo C_1-C_6), heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con alcoxi C_1-C_6, -N(R_{3a1})CO(R_{3a2}), -O(cicloalquilo C_3-C_{10}), -O(arilo C_6-C_{10}), -O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), o -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), o

dos R_{3a}, junto con los átomos a los que se unen, forman un cicloalquilo C_3-C_{10} o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el cicloalquilo o heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o más cicloalquilo C_3-C_{10}, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más alquilo C_1-C_6;

R_{3a1} y R_{3a2}, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclilo de 3 a 10 miembros;

R_5 es H, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6;

R_6 es H, halo, ciano, -SO_2(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquilo C_2-C_6 o alcoxi C_1-C_6, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo o alcoxi se sustituye opcionalmente con uno o más -OH, -O(alquilo C_1-C_6), -NH_2, -NH(alquilo C_1-C_6) o -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, o

R_5 y R_6, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquenilo C_4-C_{10}; y

cada R_7, R_8 y R_9 es independientemente H, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo o alcoxi se sustituye opcionalmente con uno o más oxo, halo, ciano, -OH, -NH_2, alcoxi C_1-C_6, -NH(alquilo C_1-C_6), N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -NH(haloalquilo C_1-C_6), o -S(alquilo C_1-C_6), o

R_7 y R_8, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_3-C_{10} o un heterociclilo de 3 a 10 miembros.

[102] En algunas modalidades, el compuesto es de Fórmula (I), en donde:

X es C;

Y es NR_2;

Z es CR_3;

R_1 es cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, o heteroarilo de 5 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{1a};

cada R_{1a} es independientemente oxo, ciano, -$C(O)NH_2$, -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), halo, -OH, -NH_2, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, o heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{1b};

cada R_{1b} es independientemente -O(alquilo C_1-C_6) o heterociclilo de 3 a 10 miembros;

R_2 es arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente se sustituye con uno o más R_{2a};

cada R_{2a} es independientemente halo, -OH, -NH_2, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_{10}, en donde el alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_{10} se sustituye opcionalmente con uno o más R_{2a1};

cada R_{2a1} es independientemente halo;

R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 6 a 10 miembros, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más O o N adicionales y se sustituye opcionalmente con uno o más R_{3a};

cada R_{3a} es independientemente halo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, –O(cicloalquilo C_3-C_{10}), u -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), en donde el alcoxi, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo

se sustituye opcionalmente con uno o más oxo, -CN, -C(O)(alquilo C_1-C_6), alcoxi C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, o

dos R_{3a}, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_1-C_6;

R_5 es H o halo;

R_6 es alquilo H o C_1-C_6 opcionalmente sustituido con -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, o

R_5 y R_6, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquenilo C_4-C_{10}; y

cada R_7, R_8 y R_9 es independientemente alquilo H o C_1-C_6.

[103] En algunas modalidades, el compuesto es de Fórmula (I), en donde:

X es C;

Y es NR_2;

Z es CR_3;

R_1 es cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, o heteroarilo de 5 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{1a};

cada R_{1a} es independientemente oxo, ciano, -C(O)NH_2, -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), halo, -OH, -NH_2, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, o heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{1b};

cada R_{1b} es independientemente -O(alquilo C_1-C_6) o heterociclilo de 3 a 10 miembros;

R_2 es arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente se sustituye con uno o más R_{2a};

cada R_{2a} es independientemente halo, -OH, -NH_2, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_{10}, en donde el alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-

C_{10} se sustituye opcionalmente con uno o más R_{2a1};

cada R_{2a1} es independientemente halo;

R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 6 a 10 miembros, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más O o N adicionales y se sustituye opcionalmente con uno o más R_{3a};

cada R_{3a} es independientemente halo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o –O(cicloalquilo C_3-C_{10});

R_5 es H o halo;

R_6 es alquilo H o C_1-C_6 opcionalmente sustituido con -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, o

R_5 y R_6, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquenilo C_4-C_{10}; y

cada R_7, R_8 y R_9 es independientemente alquilo H o C_1-C_6.

[104] Se entiende que, para un compuesto de la presente descripción, variables X, S, Z, R_1, R_{1a}, R_{1b}, R_2, R_{2a}, R_{2a1}, R_3, R_{3a}, R_{3a1}, R_{3a2}, $R_{4"}$, R_5, R_6, R_7, R_8, y R_9 puede ser, cuando proceda, seleccionado de los grupos descritos en la presente descripción, y cualquier grupo descrito en la presente descripción para cualquiera de las variables X, S, Z, R_1, R_{1a}, R_{1b}, R_2, R_{2a}, R_{2a1}, R_3, R_{3a}, R_{3a1}, R_{3a2}, $R_{4"}$, R_5, R_6, R_7, R_8, y R_9 pueden combinarse, cuando proceda, con cualquier grupo descrito en la presente descripción para uno o más del resto de las variables X, S, Z, R_1, R_{1a}, R_{1b}, R_2, R_{2a}, R_{2a1}, R_3, R_{3a}, R_{3a1}, R_{3a2}, $R_{4"}$, R_5, R_6, R_7, R_8, y R_9.

[105] En algunas modalidades, X es N o C.

[106] En algunas modalidades, X es N. En algunas modalidades, X es C.

[107] En algunas modalidades, Y es NR_2 o CR_2.

[108] En algunas modalidades, Y es NR_2. En algunas modalidades, Y es CR_2.

[109] En algunas modalidades, Z es N R_3 o CR_3.

[110] En algunas modalidades, Z es NR_3.

[111] En algunas modalidades, Z es CR_3.

[112] En algunas modalidades, R_1 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10

miembros, en donde el alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R_{1a}.

[113] En algunas modalidades, R_1 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros.

[114] En algunas modalidades, R_1 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 o haloalquilo C_1-C_6, en donde el alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más R_{1a}.

[115] En algunas modalidades, R_1 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 o haloalquilo C_1-C_6.

[116] En algunas modalidades, R_1 es alquilo C_1-C_6.

[117] En algunas modalidades, R_1 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más R_{1a}.

[118] En algunas modalidades, R_1 es alquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más R_{1a}.

[119] En algunas modalidades, R_1 es metilo. En algunas modalidades, R_1 es etilo. En algunas modalidades, R_1 es propilo. En algunas modalidades, R_1 es butilo. En algunas modalidades, R_1 es pentilo. En algunas modalidades, R_1 es hexilo. En algunas modalidades, R_1 es isopropilo. En algunas modalidades, R_1 es isobutilo. En algunas modalidades, R_1 es isopentilo. En algunas modalidades, R_1 es isohexilo. En algunas modalidades, R_1 es secbutilo. En algunas modalidades, R_1 es secpentilo. En algunas modalidades, R_1 es sechexilo. En algunas modalidades, R_1 es terbutilo.

[120] En algunas modalidades, R_1 es alquenilo de C_2-C_6 (por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo).

[121] En algunas modalidades, R_1 es alquenilo C_2-C_6 (por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo) opcionalmente sustituido con uno o más R_{1a}.

[122] En algunas modalidades, R_1 es alquenilo C_2-C_6 (por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo)

sustituido con uno o más R_{1a}.

[123] En algunas modalidades, R_1 es alquinilo C_2-C_6 (por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo).

[124] En algunas modalidades, R_1 es alquinilo C_2-C_6 (por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo) opcionalmente sustituido con uno o más R_{1a}.

[125] En algunas modalidades, R_1 es alquinilo C_2-C_6 (por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo) sustituido con uno o más R_{1a}.

[126] En algunas modalidades, R_1 es haloalquilo C_1-C_6.

[127] En algunas modalidades, R_1 es haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más R_{1a}.

[128] En algunas modalidades, R_1 es haloalquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más R_{1a}.

[129] En algunas modalidades, R_1 es halometilo. En algunas modalidades, R_1 es haloetilo. En algunas modalidades, R_1 es halopropilo. En algunas modalidades, R_1 es halobutilo. En algunas modalidades, R_1 es halopentilo. En algunas modalidades, R_1 es haloexilo.

[130] En algunas modalidades, R_1 es cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{1a}.

[131] En algunas modalidades, R_1 es cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros.

[132] En algunas modalidades, R_1 es cicloalquilo C_3-C_{10}.

[133] En algunas modalidades, R_1 es cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido con uno o más R_{1a}.

[134] En algunas modalidades, R_1 es cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido con uno o más R_{1a}.

[135] En algunas modalidades, R_1 es cicloalquilo C_3-C_7.

[136] En algunas modalidades, R_1 es cicloalquilo C_3-C_7 opcionalmente sustituido con uno o más R_{1a}.

[137] En algunas modalidades, R_1 es cicloalquilo C_3-C_7 sustituido con uno o más R_{1a}.

[138] En algunas modalidades, R_1 es arilo C_6-C_{10}.

[139] En algunas modalidades, R_1 es arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido con uno o más R_{1a}.

[140] En algunas modalidades, R_1 es arilo C_6-C_{10} sustituido con uno o más R_{1a}.

[141] En algunas modalidades, R_1 es arilo C_6.

[142] En algunas modalidades, R_1 es arilo C_6 opcionalmente sustituido con uno o más R_{1a}.

[143] En algunas modalidades, R_1 es arilo C_6 sustituido con uno o más R_{1a}.

[144] En algunas modalidades, R_1 es heteroarilo de 5 a 10 miembros.

[145] En algunas modalidades, R_1 es heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R_{1a}.

[146] En algunas modalidades, R_1 es heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con uno o más R_{1a}.

[147] En algunas modalidades, R_1 es heteroarilo de 6 a 9 miembros.

[148] En algunas modalidades, R_1 es heteroarilo de 6 a 9 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R_{1a}.

[149] En algunas modalidades, R_1 es heteroarilo de 6 a 9 miembros sustituido con uno o más R_{1a}.

[150] En algunas modalidades, R_1 es heteroarilo de 9 miembros.

[151] En algunas modalidades, R_1 es heteroarilo de 9 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R_{1a}.

[152] En algunas modalidades, R_1 es heteroarilo de 9 miembros sustituido con uno o más R_{1a}.

[153] En algunas modalidades, R_1 es heteroarilo de 5 o 6 miembros.

[154] En algunas modalidades, R_1 es heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R_{1a}.

[155] En algunas modalidades, R_1 es heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido con uno o más R_{1a}.

[156] En algunas modalidades, R_1 es heterociclilo de 3 a 10 miembros.

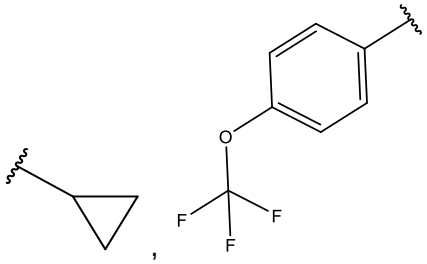
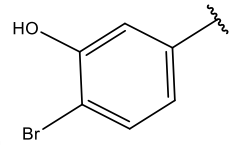
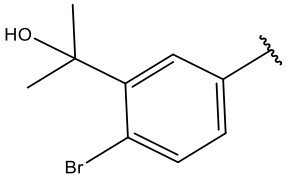
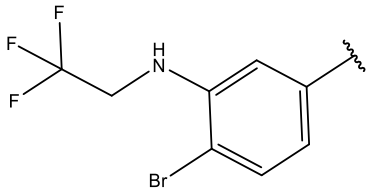
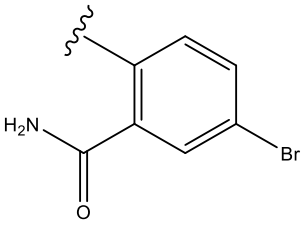
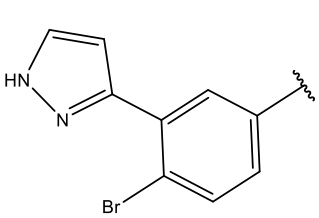
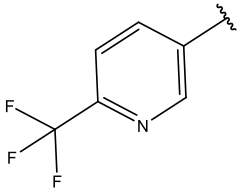
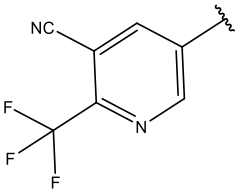
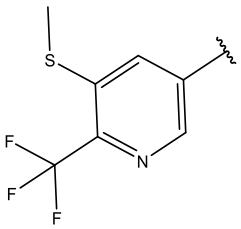
[157] En algunas modalidades, R_1 es heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R_{1a}.

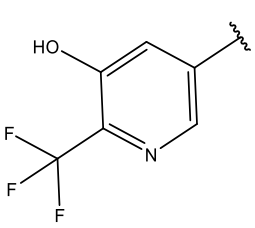
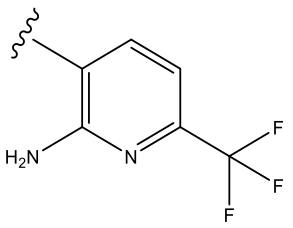
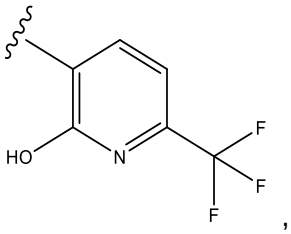
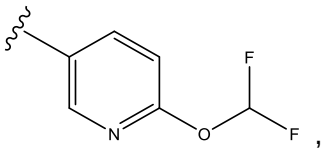
[158] En algunas modalidades, R_1 es heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido con uno o más R_{1a}.

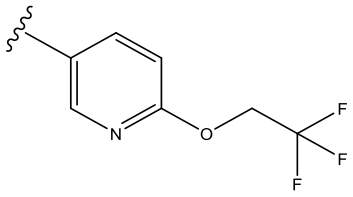
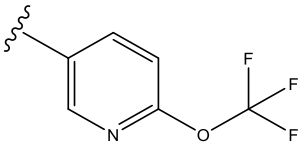
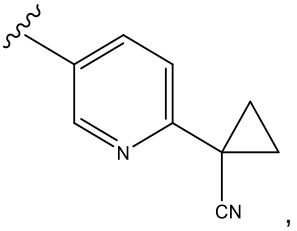
[159] En algunas modalidades, R_1 es cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros.

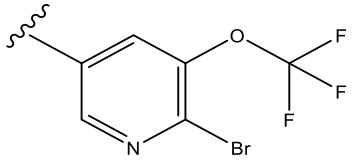
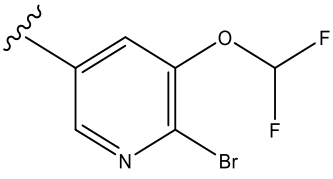
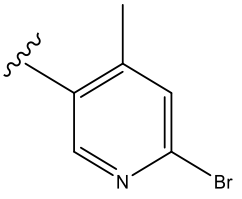
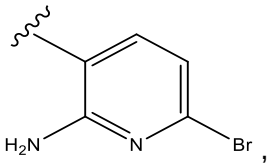
[160] En algunas modalidades, R_1 es cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{1a}.

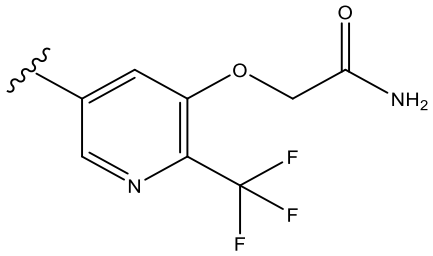
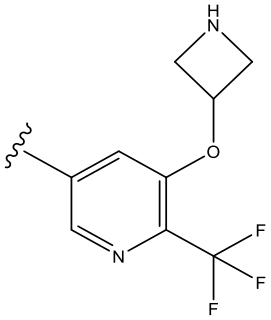
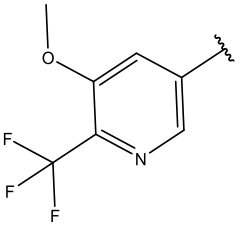
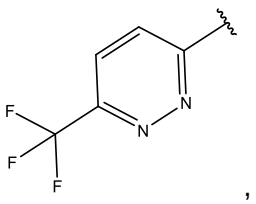
[161] En algunas modalidades, R_1 es cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros se sustituye con uno o más R_{1a}.

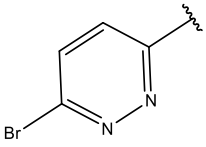
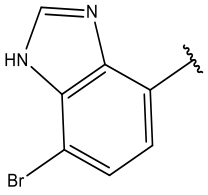
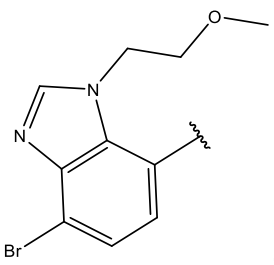
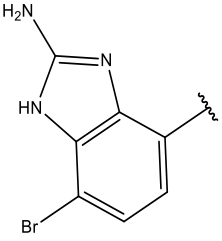
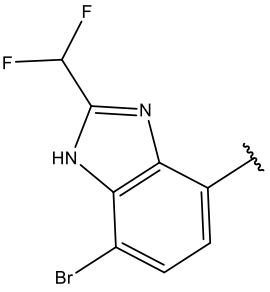
[162] En algunas modalidades, R_1 es:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

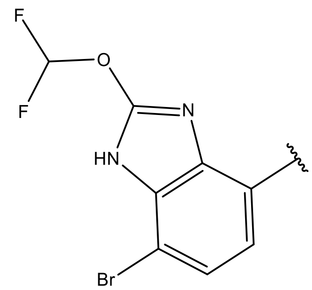
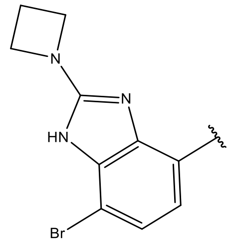
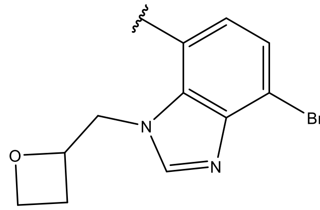
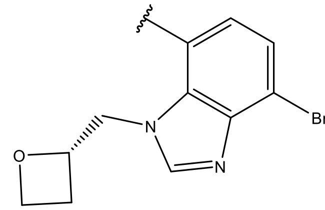





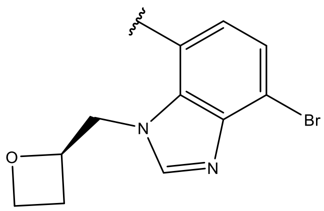
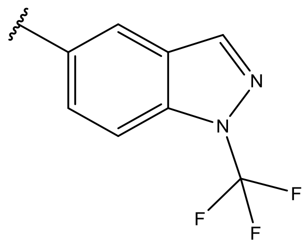
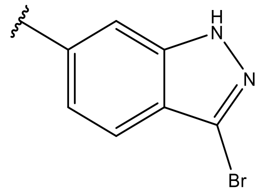
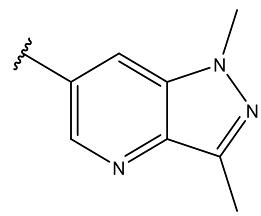




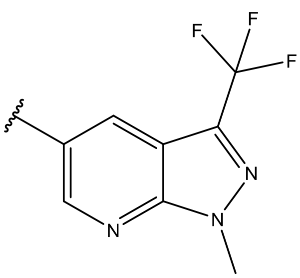
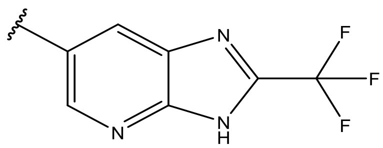
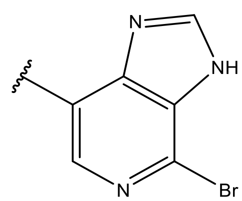
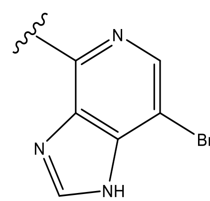





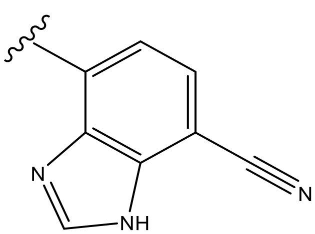
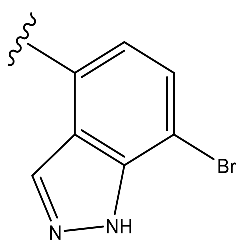
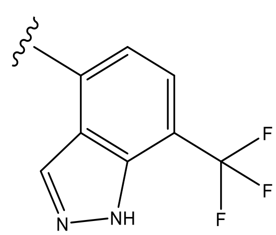
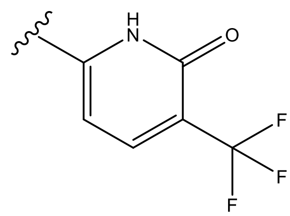





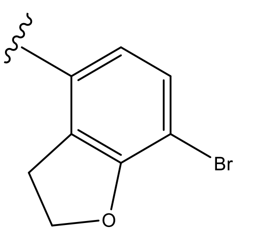
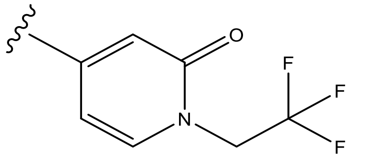
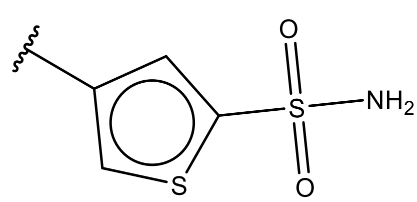






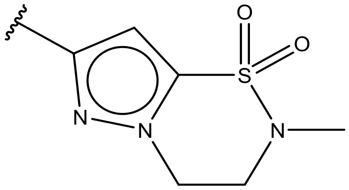
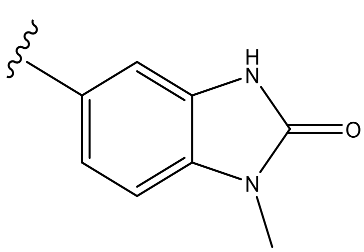
 ,  ,  ,  ,

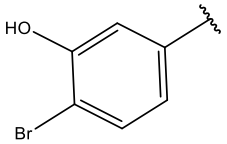
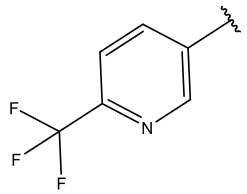
 ,  ,  ,  ,

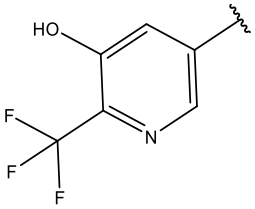
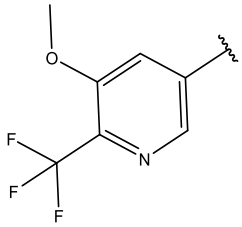
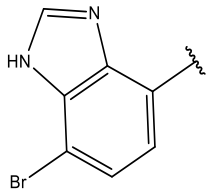
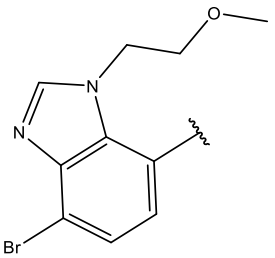
 ,  ,  ,  ,

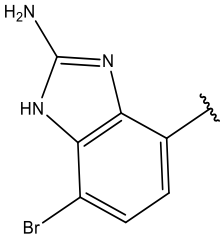
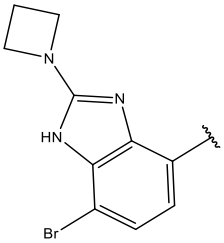
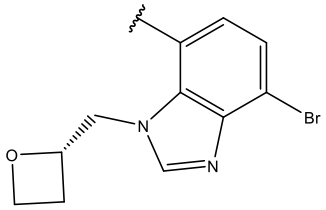
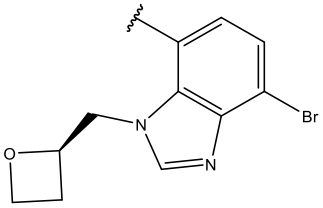
 ,  ,  ,  ,

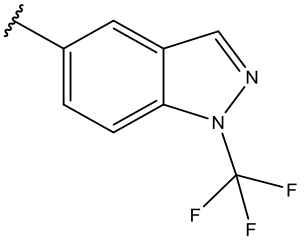
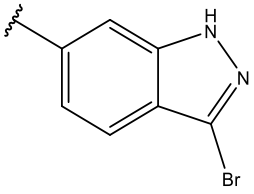
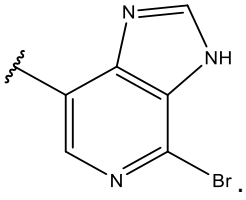
 ,  ,  ,

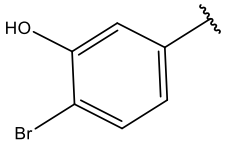
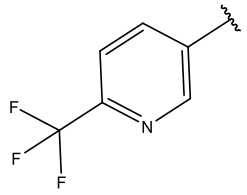
 , o  .

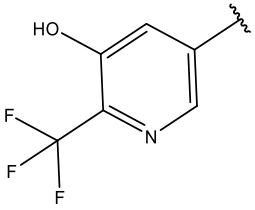
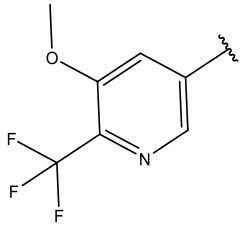
[163] En algunas modalidades, R_1 es:  ,  ,

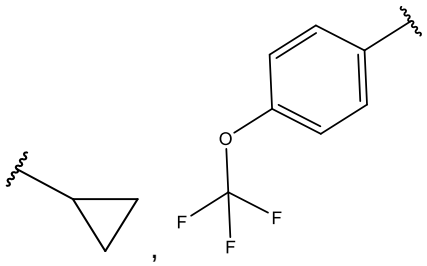
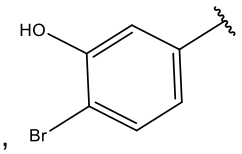
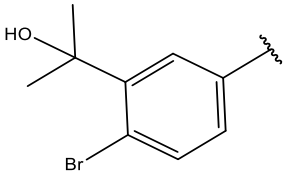
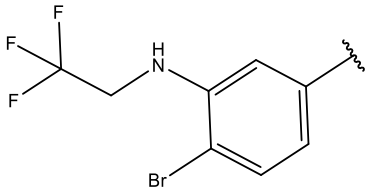
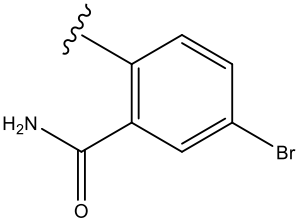
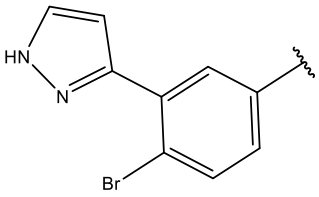
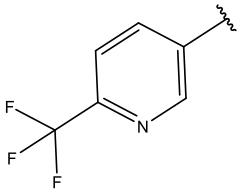
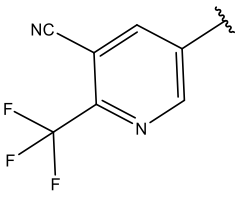
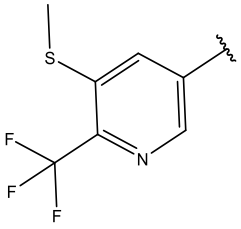
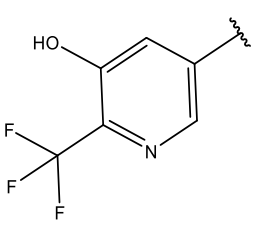
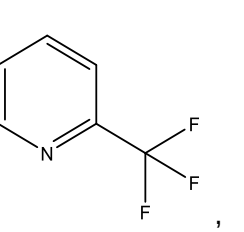
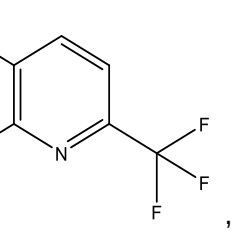
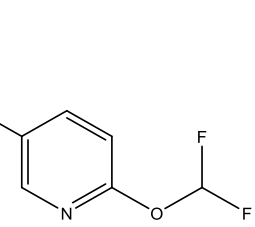
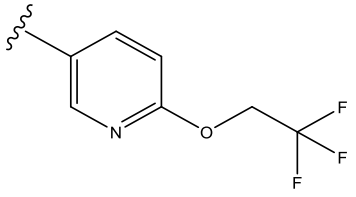
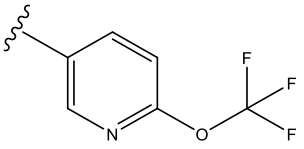
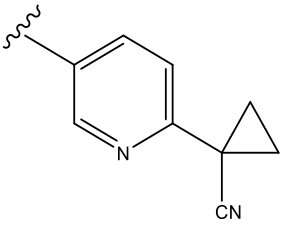
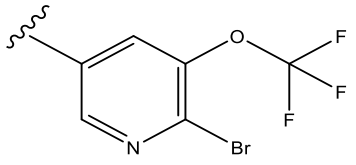
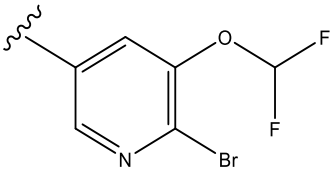
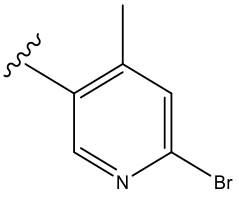
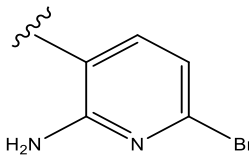
 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,

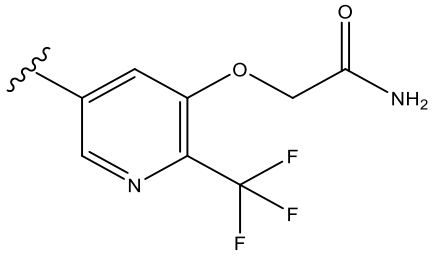
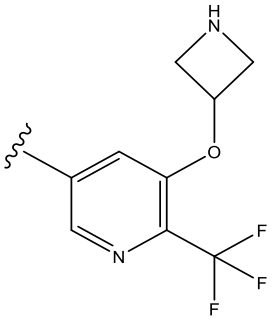
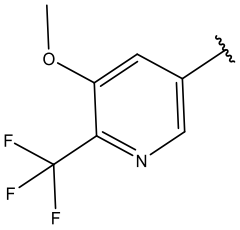
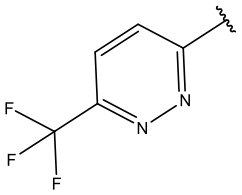
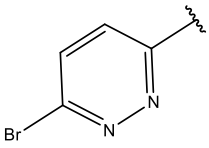
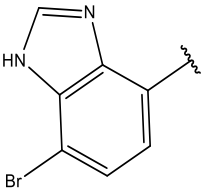
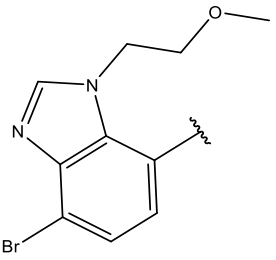
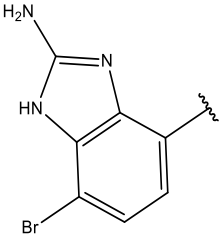
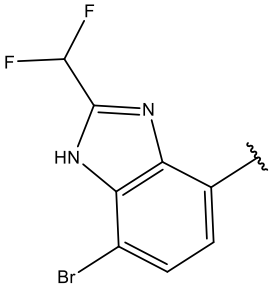
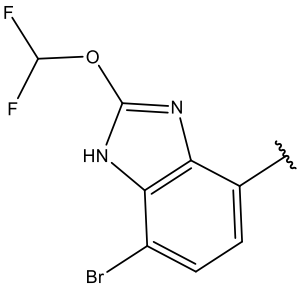
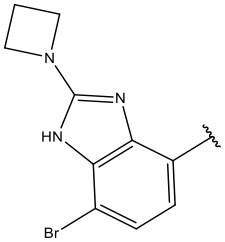
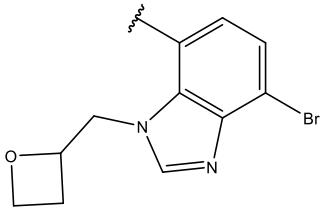
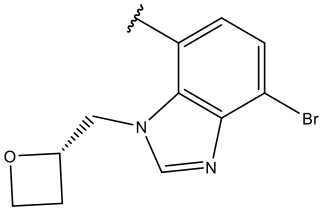
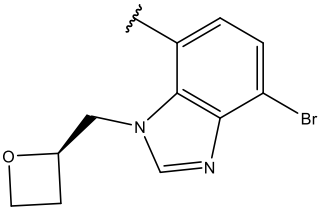
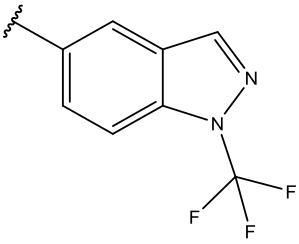
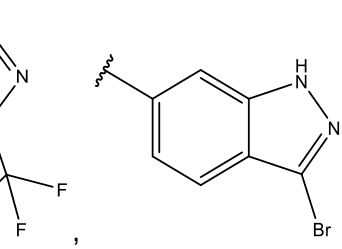
 ,  , o  .

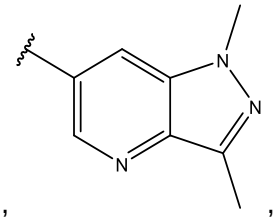
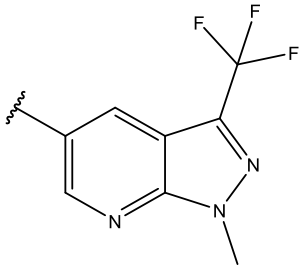
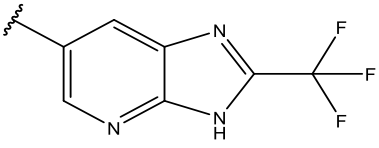
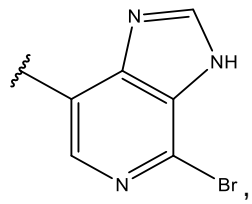
[164] En algunas modalidades, R_1 es:  ,  ,

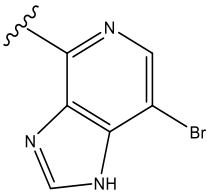
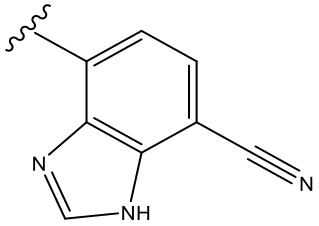
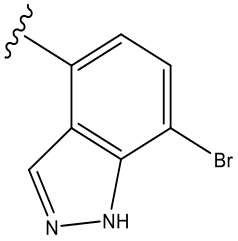
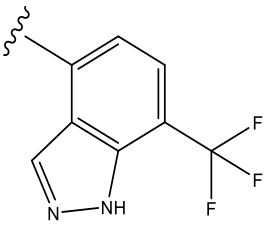
 , o  .

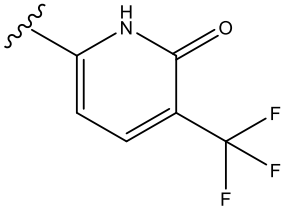
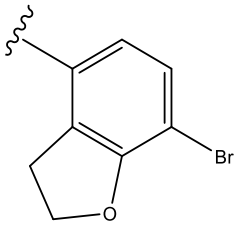
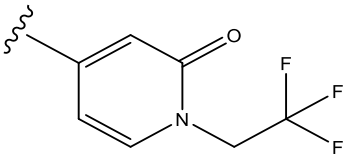
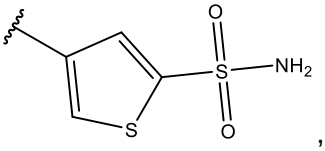
[165] En algunas modalidades, R_1 es:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

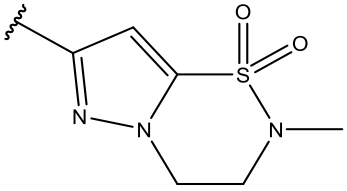
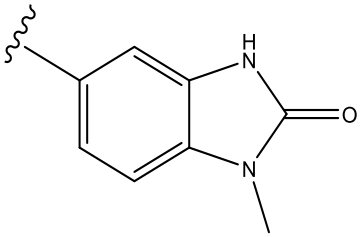
25

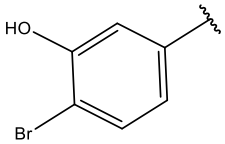
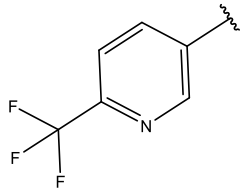

















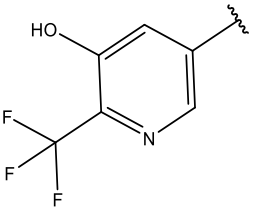
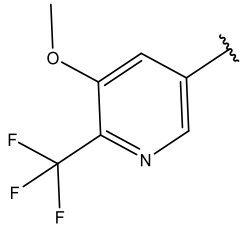
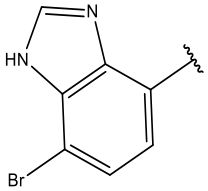
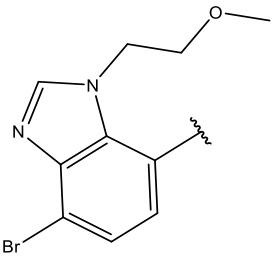





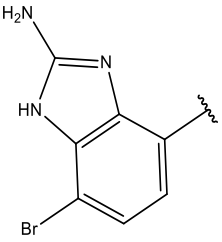
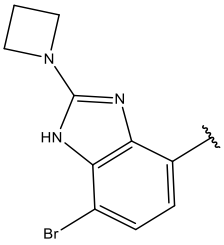
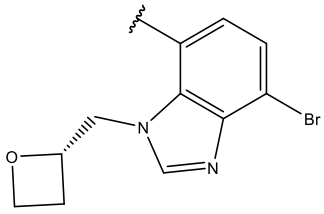
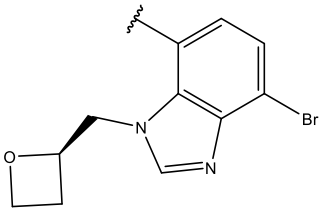





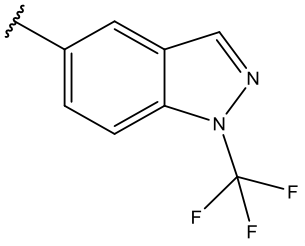
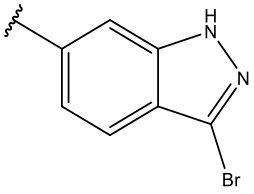
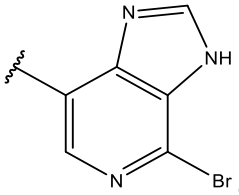





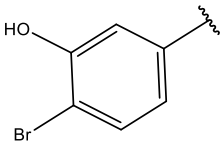
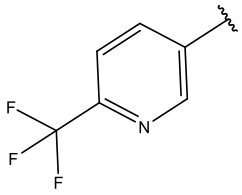
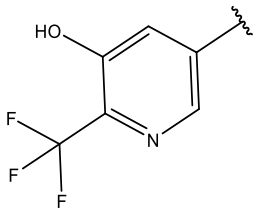
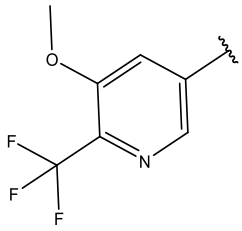

, o

.

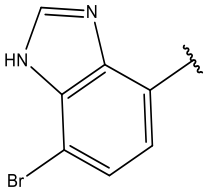
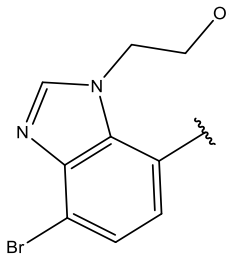
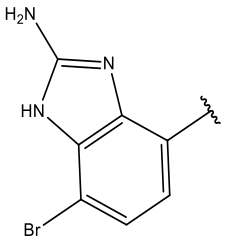
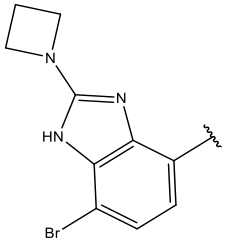
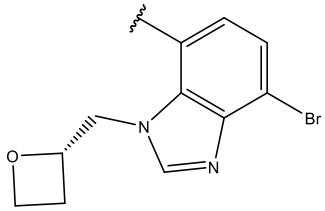
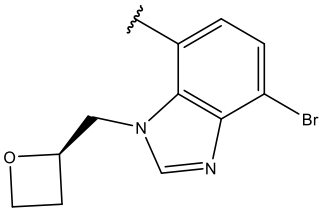
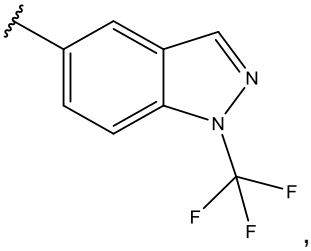
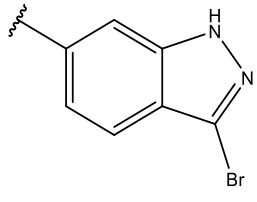
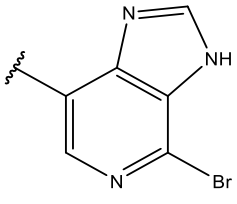
[166] En algunas modalidades, R_1 es:



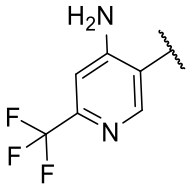
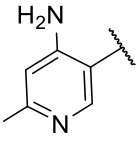
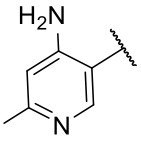





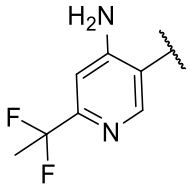
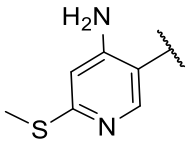
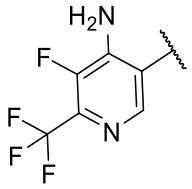
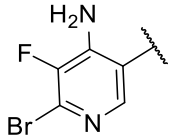
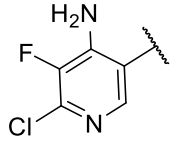
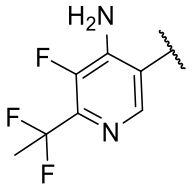





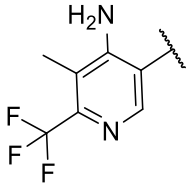
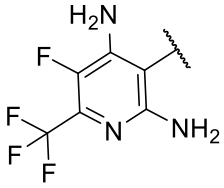
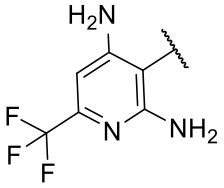


, o

.

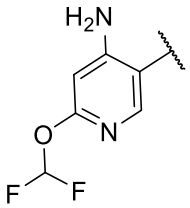
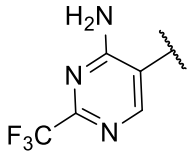
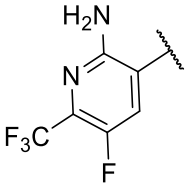
[167] En algunas modalidades, R_1 es: 
, 
, 
, o 
.

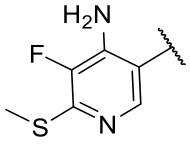
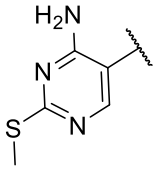
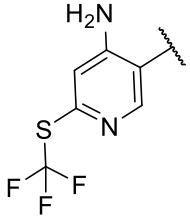
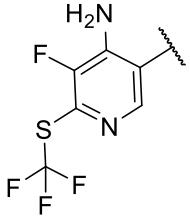
[168] En algunas modalidades, R_1 es: 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, o 
.

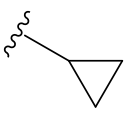
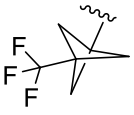
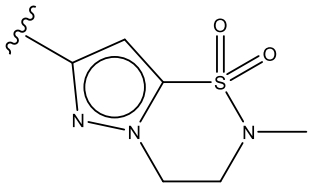
[169] En algunas modalidades, R_1 es:  ,  ,  ,

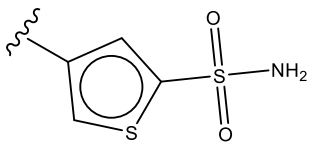
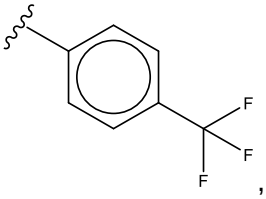
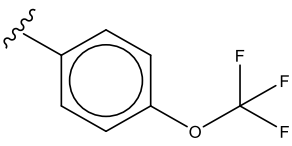
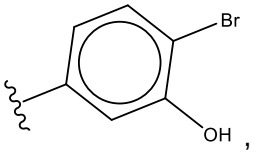
 ,  ,  ,  ,  ,  ,

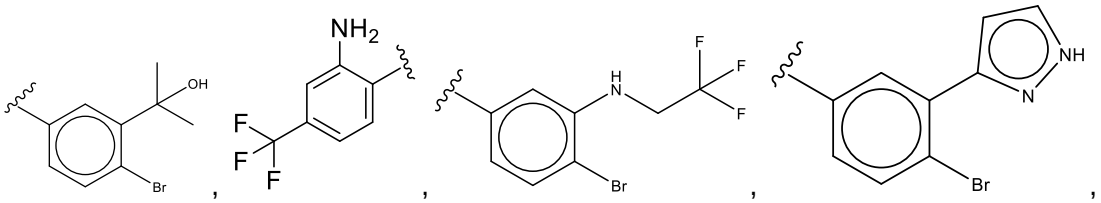
 ,  , o  .

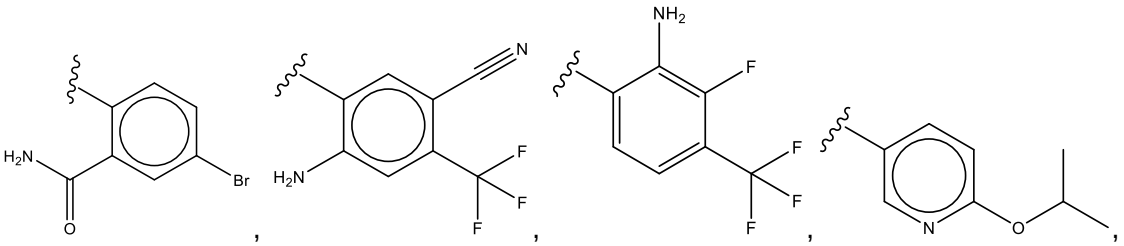
[170] En algunas modalidades, R_1 es:  ,  ,  ,

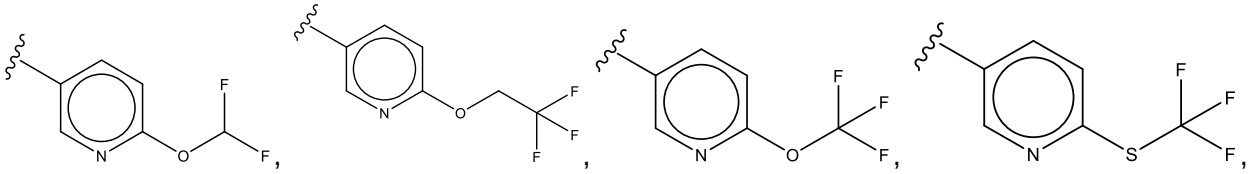
 ,  ,  , o  .

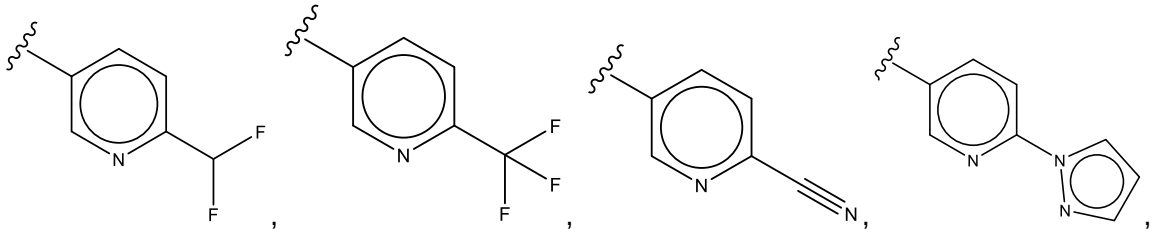
[171] En algunas modalidades, R_1 es:  ,  ,  ,

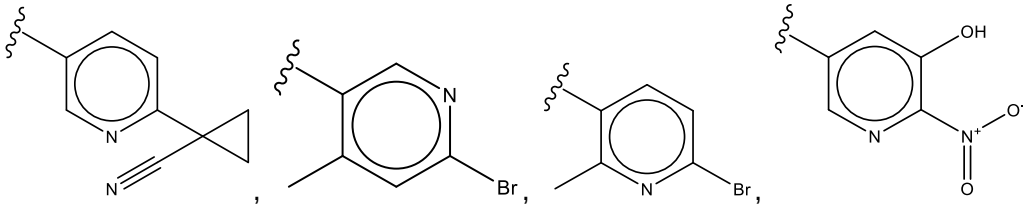
 ,  ,  ,  ,

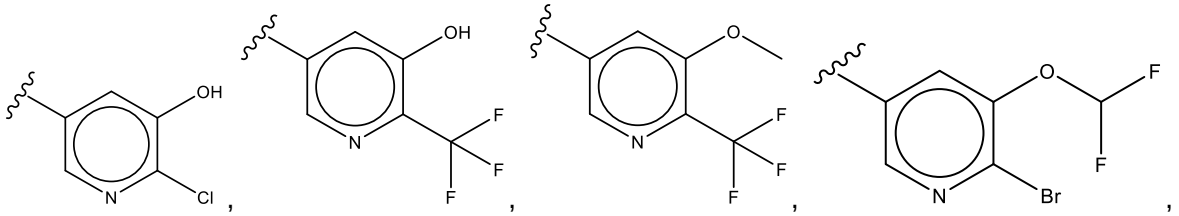


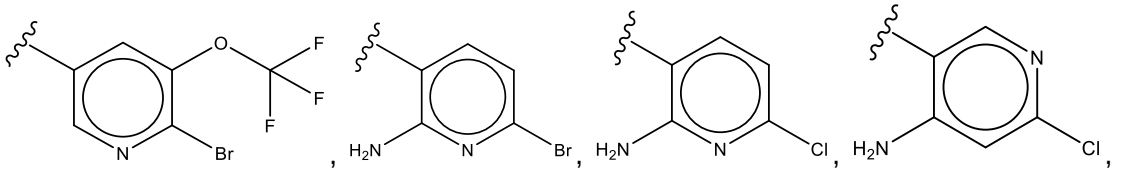


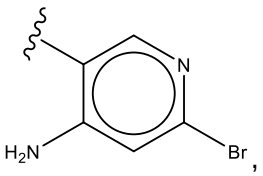
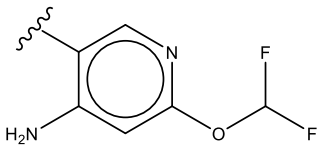
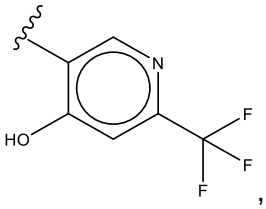
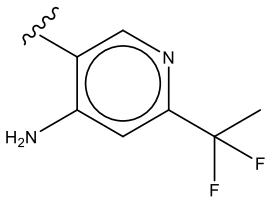


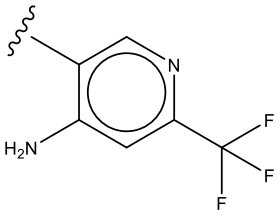
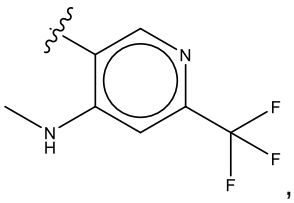
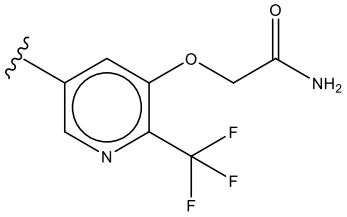
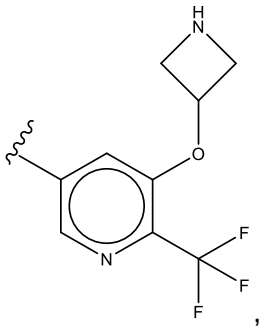


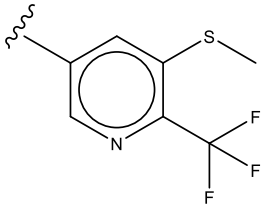
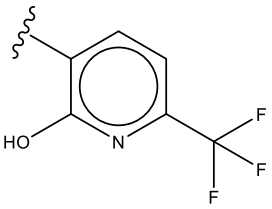
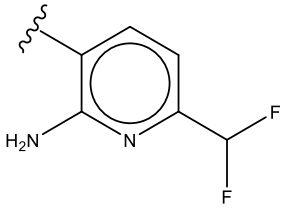
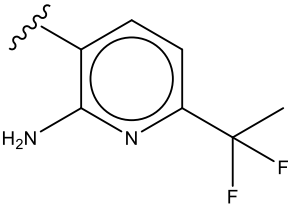


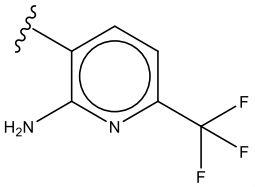
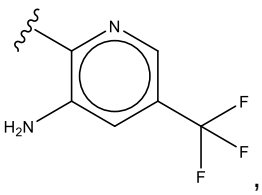
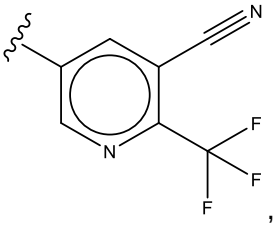
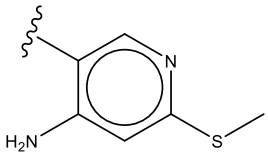


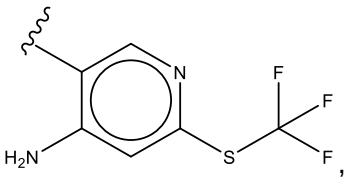
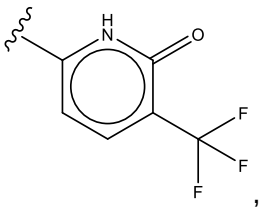
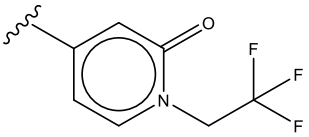
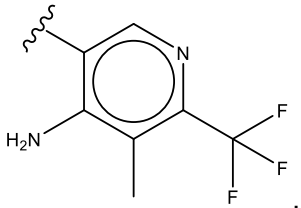


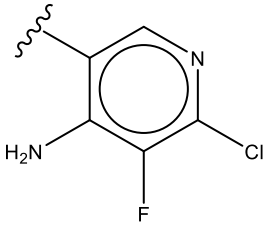
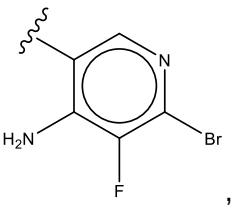
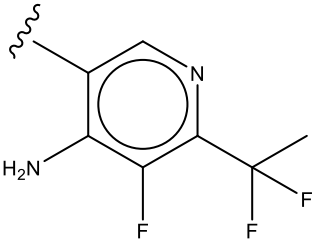
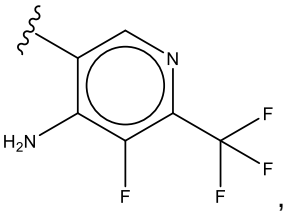





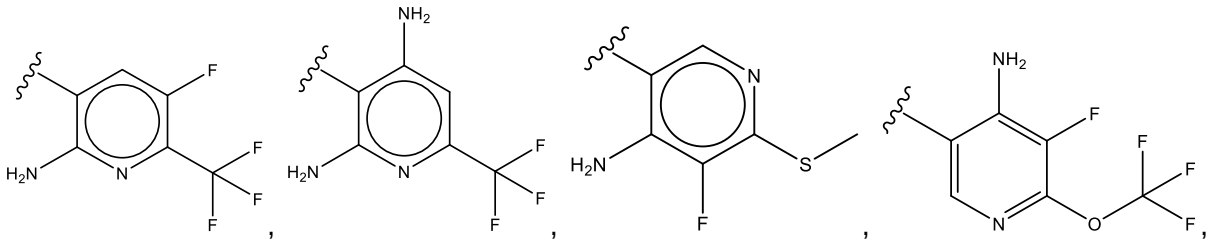





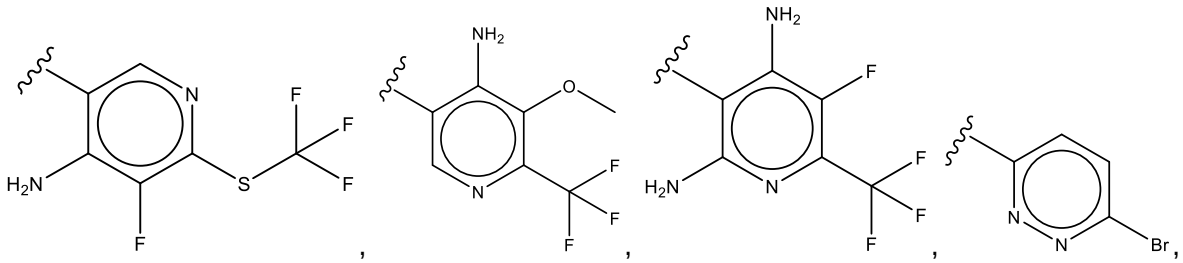





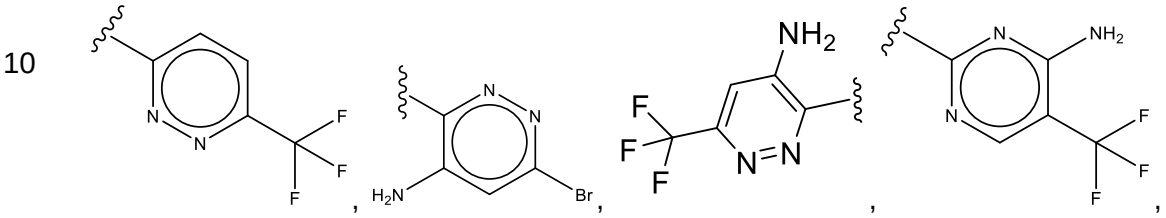





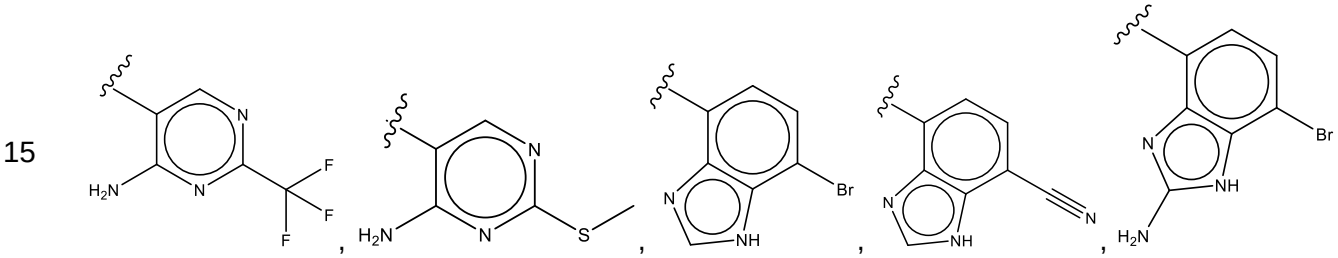





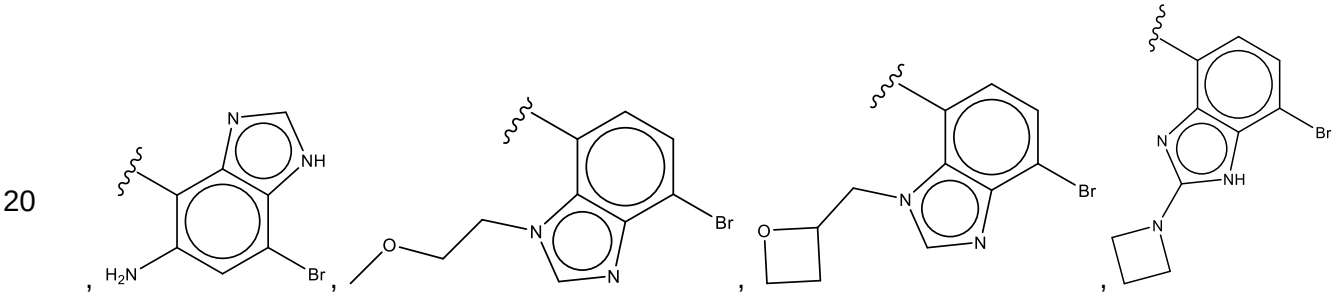





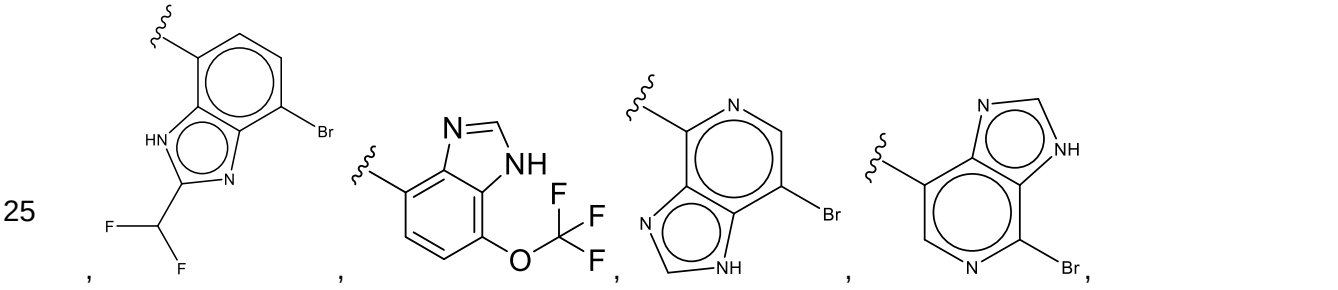


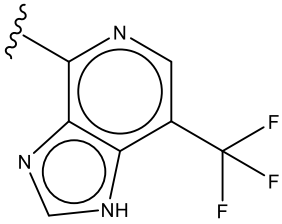
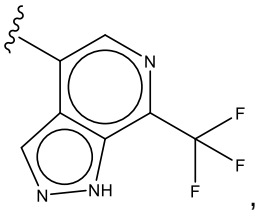
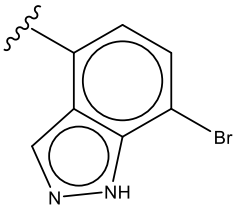
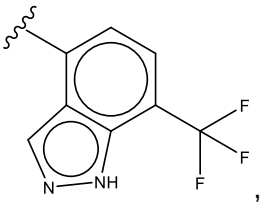


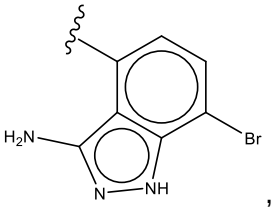
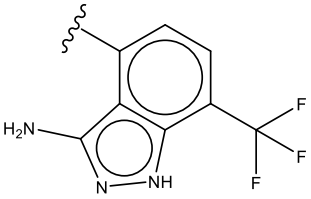
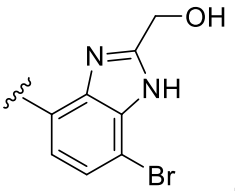
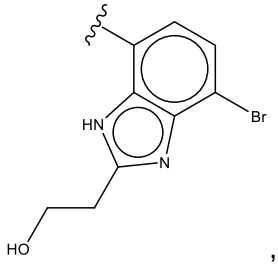


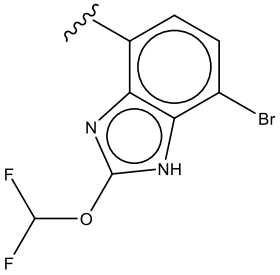
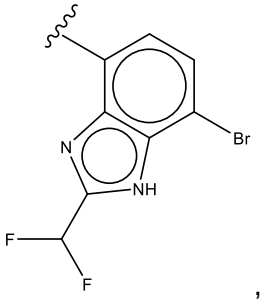
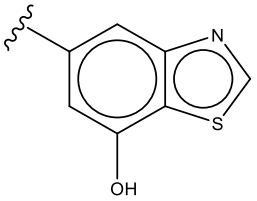
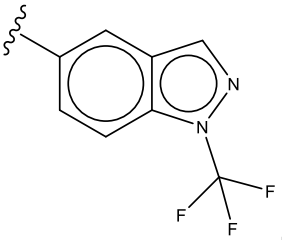


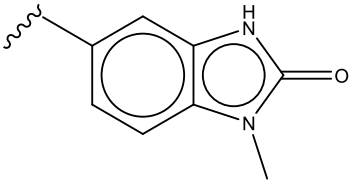
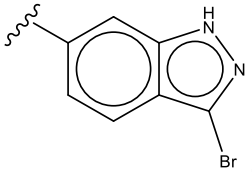
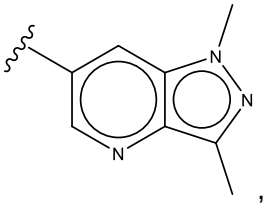
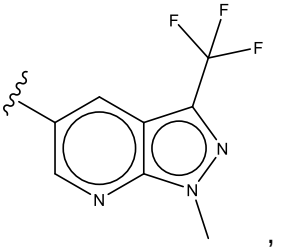


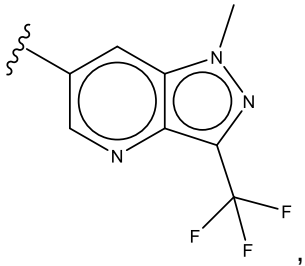
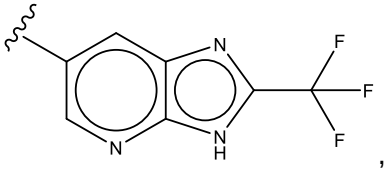
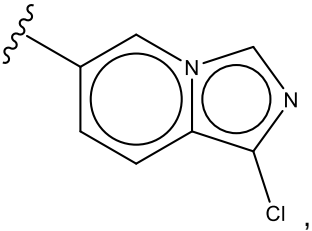
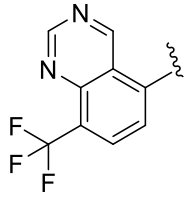


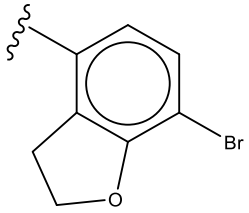

,

,

,

,


,

,

,

,


,

,

,

,


,

,

,

,


,

,

,

, o


.

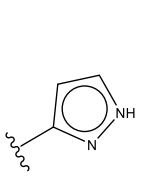
[172] En algunas modalidades, R_1 es cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{1a};

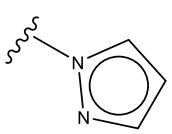
cada R_{1a} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, $-NH_2$, -NH(alquilo C_1-C_6), $-NO_2$, -S(alquilo C_1-C_6), $-S(O)_2(NH_2)$, $-C(O)NH_2$, -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el -NH(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{1b}; y

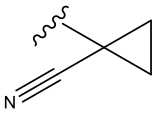
cada R_{1b} es independientemente halo, ciano, -OH, -O(alquilo C_1-C_6), $-C(O)NH_2$, o heterociclilo de 3 a 10 miembros.

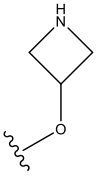
[173] En algunas modalidades, R_1 es cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{1a};

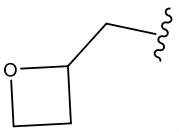
cada R_{1a} es independientemente oxo, flúor, cloro, bromo, ciano, -OH, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCH_2C(O)NH_2$, $-SCH_3$, $-SCF_3$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-NH(CH_2CF_3)$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CHF_2$, $-CF_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CF_3$, $-S(O)_2(NH_2)$, $-C(O)NH_2$,

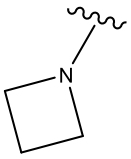


,


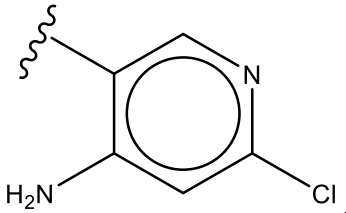
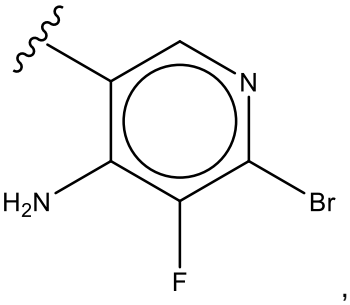
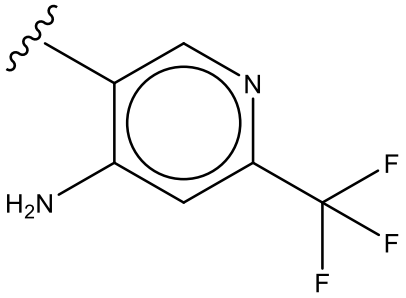
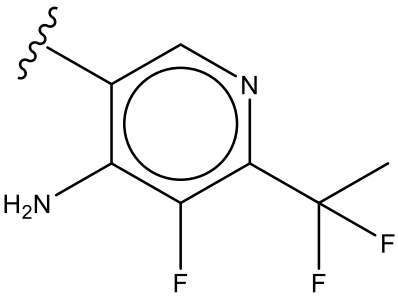
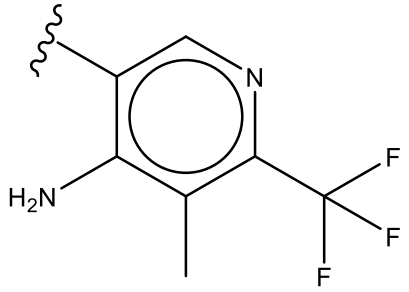
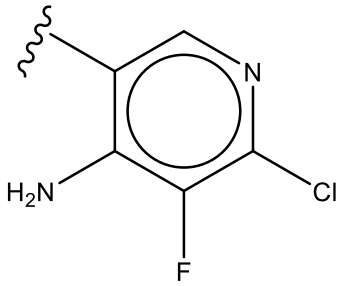
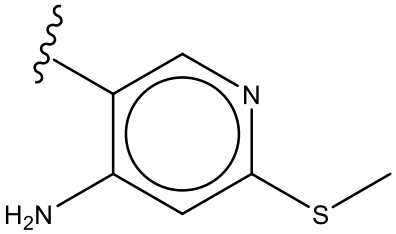
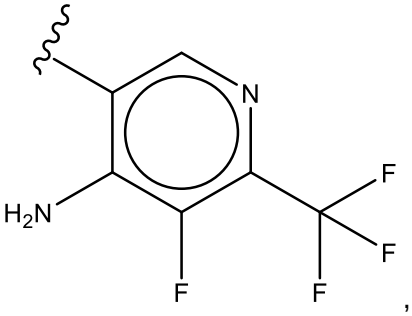
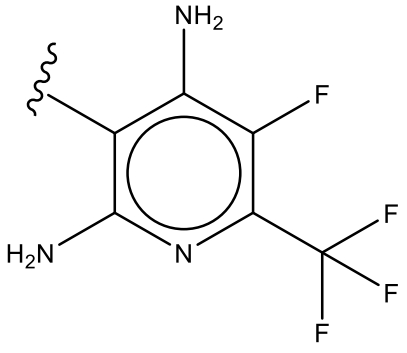
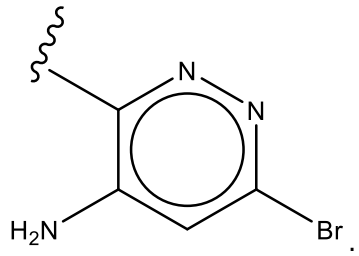
,


,


,


, o


.

[174] En algunas modalidades, R_1 es:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  .

[175] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente halo, $-NH_2$, -S(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6.

[176] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente flúor, cloro, bromo, $-NH_2$, $-SCH_3$, $-CH_3$, $-CF_3$ o $-CF_2CH_3$.

[177] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, $-NH_2$, -

NO_2, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$ -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), -$S(O)_2$(alquilo C_1-C_6), -$S(O)_2(NH_2)$, -C(O)(H), -$C(O)NH_2$, -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$ -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), -$S(O)_2$(alquilo C_1-C_6), -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{1b}.

[178] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$ -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), -$S(O)_2$(alquilo C_1-C_6), -$S(O)_2(NH_2)$, -C(O)(H), -$C(O)NH_2$, -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$ -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), -$S(O)_2$(alquilo C_1-C_6), -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye con uno o más R_{1b}.

[179] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$ -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), -$S(O)_2$(alquilo C_1-C_6), -$S(O)_2(NH_2)$, -C(O)(H), -$C(O)NH_2$, -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros.

[180] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), -C(O)H, -$C(O)NH_2$, -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10

miembros, en donde el -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), -C(O)H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{1b}.

[181] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, -NH_2, -NO_2, -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), -C(O)H, -C(O)NH_2, -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros.

[182] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente oxo.

[183] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente halo.

[184] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente F, Cl, Br o I. En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente F, Cl o Br. En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente F o Cl.

[185] En algunas modalidades, cada R_{1a} es F independientemente. En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente Cl. En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente Br. En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente I.

[186] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente ciano.

[187] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente -OH.

[188] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente -NH_2.

[189] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente -NO_2.

[190] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6).

[191] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), en donde el -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6) se sustituye opcionalmente con uno o más R_{1b}.

[192] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), en donde el -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6) se sustituye con uno o más R_{1b}.

[193] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente -S(alquilo C_1-C_6).

[194] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente -S(alquilo C_1-C_6), en donde el -S(alquilo C_1-C_6) se sustituye opcionalmente con uno o más R_{1b}.

[195] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente -S(alquilo C_1-C_6), en donde el -S(alquilo C_1-C_6) se sustituye con uno o más R_{1b}.

[196] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente -$S(O)_2$(alquilo C_1-C_6).

[197] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente -$S(O)_2$(alquilo C_1-C_6), en donde el -$S(O)_2$(alquilo C_1-C_6) se sustituye opcionalmente con uno o más R_{1b}.

[198] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente -$S(O)_2$(alquilo C_1-C_6), en donde el -$S(O)_2$(alquilo C_1-C_6) se sustituye con uno o más R_{1b}.

[199] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente -$S(O)_2(NH_2)$.

[200] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente -C(O)(H).

[201] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente -$C(O)NH_2$.

[202] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente O(heterociclilo de 3 a 10 miembros).

[203] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), donde el -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros) está opcionalmente sustituido con uno o más R_{1b}.

[204] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), donde el -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros) está sustituido con uno o más R_{1b}.

[205] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el alquilo C1-C6, alquenilo C2-C6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R_{1b}.

[206] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6,

alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros.

[207] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6, en donde el alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más R_{1b}.

[208] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6.

[209] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente alquilo C_1-C_6.

[210] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más R_{1b}.

[211] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente alquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más R_{1b}.

[212] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente metilo. En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente etilo. En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente propilo. En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente butilo. En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente pentilo. En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente hexilo. En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente isopropilo. En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente isobutilo. En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente isopentilo. En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente isohexilo. En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente sebutilo. En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente secpentilo. En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente sechexilo. En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente tercbutilo.

[213] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente alquenilo C_2-C_6.

[214] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más R_{1b}.

[215] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente alquenilo C_2-C_6 sustituido con uno o más R_{1b}.

[216] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente alquinilo C_2-C_6.

[217] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más R_{1b}.

[218] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente alquinilo C_2-C_6 sustituido con uno o más R_{1b}.

[219] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente alcoxi C_1-C_6.

[220] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más R_{1b}.

[221] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente alcoxi C_1-C_6 sustituido con uno o más R_{1b}.

[222] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente haloalquilo C_1-C_6.

[223] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más R_{1b}.

[224] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente haloalquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más R_{1b}.

[225] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente halometilo. En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente haloetilo. En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente halopropilo. En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente halobutilo. En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente halopentilo. En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente halohexil.

[226] En algunas modalidades, cada R_{1a} es cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{1b}.

[227] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros.

[228] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente cicloalquilo C_3-C_{10}.

[229] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido con uno o más R_{1b}.

[230] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido con uno o más R_{1b}.

[231] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente cicloalquilo C_3-C_7.

[232] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente cicloalquilo C_3-C_7 opcionalmente sustituido con uno o más R_{1b}.

[233] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente cicloalquilo C_3-C_7 sustituido con uno o más R_{1b}.

[234] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente heterociclilo de 3 a 10 miembros.

[235] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R_{1b}.

[236] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido con uno o más R_{1b}.

[237] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente heterociclilo de 3 a 7 miembros.

[238] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente heterociclilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R_{1b}.

[239] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente heterociclilo de 3 a 7 miembros sustituido con uno o más R_{1b}.

[240] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente arilo C_6-C_{10}.

[241] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente arilo C_6-C_{10} opcionalmente

sustituido con uno o más R_{1b}.

[242] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente arilo C_6-C_{10} sustituido con uno o más R_{1b}.

[243] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente arilo C_6.

[244] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente arilo C_6 opcionalmente sustituido con uno o más R_{1b}.

[245] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente arilo C_6 sustituido con uno o más R_{1b}.

[246] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente heteroarilo de 5 a 10 miembros.

[247] En algunas modalidades, cada R_{1a} es heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R_{1b}.

[248] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con uno o más R_{1b}.

[249] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente heteroarilo de 5 o 6 miembros.

[250] En algunas modalidades, cada R_{1a} es heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R_{1b}.

[251] En algunas modalidades, cada R_{1a} es heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido con uno o más R_{1b}.

[252] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente halo, -OH, -NH_2, -NH(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o heterociclilo de 3 a 10 miembros.

[253] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente halo, -OH, -NH_2, -NH(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el -NH(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, o heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más

R_{1b}.

[254] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente oxo, ciano, -C(O)NH_2, -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), halo, -OH, -NH_2, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, o heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye con uno o más R_{1b}.

[255] En algunas modalidades, cada R_{1a} es independientemente oxo, ciano, -O(CH_2)C(O)NH_2, -O-azetidinilo, -OCF_3, -C(O)NH_2, -CH_2CF_3, -C(CH_3)$_2$(OH), -$OCHF_2$, -CH_3, -OH, Br, -CF_3, -CHF_2, -(CH_2)$_2$-OCH_3, -NH_2, -NH-CH_2-CF_3, -(CH_2)-oxetanilo, azetidinilo, pirazolilo, ciclopropilo, -S(O_2)(NH_2), -SCH_3 u -OCH_3.

[256] En algunas modalidades, cada R_{1b} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, -O(alquilo C_1-C_6), -O(haloalquilo C_1-C_6), -O(alquenilo C_2-C_6), -O(alquinilo C_2-C_6), -NH_2, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -NH(haloalquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), -S(O_2)(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, o heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con oxo.

[257] En algunas modalidades, cada R_{1b} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, -O(alquilo C_1-C_6), -O(haloalquilo C_1-C_6), -O(alquenilo C_2-C_6), -O(alquinilo C_2-C_6), -NH_2, -S(alquilo C_1-C_6), -S(O_2)(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, o heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con oxo.

[258] En algunas modalidades, cada R_{1b} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, -O(alquilo C_1-C_6), -O(haloalquilo C_1-C_6), -O(alquenilo C_2-C_6), -O(alquinilo C_2-C_6), -NH_2, -S(alquilo C_1-C_6), -S(O_2)(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, o heterociclilo de 3 a 10 miembros.

[259] En algunas modalidades, cada R_{1b} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, -O(alquilo C_1-C_6), -O(haloalquilo C_1-C_6), -O(alquenilo C_2-C_6), -O(alquinilo C_2-C_6), -NH_2, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -NH(haloalquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), -S(O_2)(alquilo C_1-C_6), -C(O)NH_2, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, o heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con oxo.

[260] En algunas modalidades, cada R_{1b} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, -O(alquilo C_1-C_6), -O(haloalquilo C_1-C_6), -O(alquenilo C_2-C_6), -O(alquinilo C_2-C_6), $-NH_2$, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -NH(haloalquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), -S(O)$_2$(alquilo C_1-C_6), -$C(O)NH_2$, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, o heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido con oxo.

[261] En algunas modalidades, cada R_{1b} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, -O(alquilo C_1-C_6), -O(haloalquilo C_1-C_6), -O(alquenilo C_2-C_6), -O(alquinilo C_2-C_6), $-NH_2$, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -NH(haloalquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), -S(O)$_2$(alquilo C_1-C_6), -$C(O)NH_2$, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, o heterociclilo de 3 a 10 miembros.

[262] En algunas modalidades, cada R_{1b} es independientemente oxo.

[263] En algunas modalidades, cada R_{1b} es independientemente halo.

[264] En algunas modalidades, cada R_{1b} es independientemente F, Cl, Br o I. En algunas modalidades, cada R_{1b} es independientemente F, Cl o Br. En algunas modalidades, cada R_{1b} es independientemente F o Cl.

[265] En algunas modalidades, cada R_{1b} es F independientemente. En algunas modalidades, cada R_{1b} es Cl independientemente. En algunas modalidades, cada R_{1b} es independientemente Br. En algunas modalidades, cada R_{1b} es independientemente I.

[266] En algunas modalidades, cada R_{1b} es independientemente ciano.

[267] En algunas modalidades, cada R_{1b} es independientemente -OH.

[268] En algunas modalidades, cada R_{1b} es independientemente -O(alquilo C_1-C_6).

[269] En algunas modalidades, cada R_{1b} es independientemente -O(haloalquilo C_1-C_6).

[270] En algunas modalidades, cada R_{1b} es independientemente -O(alquenilo C_2-C_6).

[271] En algunas modalidades, cada R_{1b} es independientemente -O(alquinilo C_2-C_6).

[272] En algunas modalidades, cada R_{1b} es independientemente $-NH_2$, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$ o -NH(haloalquilo C_1-C_6).

[273] En algunas modalidades, cada R_{1b} es independientemente $-NH_2$.

[274] En algunas modalidades, cada R_{1b} es independientemente -NH(alquilo C_1-C_6).

[275] En algunas modalidades, cada R_{1b} es independientemente -N(alquilo C_1-C_6)$_2$.

[276] En algunas modalidades, cada R_{1b} es independientemente -NH(haloalquilo C_1-C_6).

[277] En algunas modalidades, cada R_{1b} es independientemente -S(alquilo C_1-C_6).

[278] En algunas modalidades, cada R_{1b} es independientemente -S(O)$_2$(alquilo C_1-C_6).

[279] En algunas modalidades, cada R_{1b} es independientemente -C(O)NH_2.

[280] En algunas modalidades, cada R_{1b} es independientemente alquilo C_1-C_6.

[281] En algunas modalidades, cada R_{1b} es independientemente cicloalquilo C_3-C_{10}.

[282] En algunas modalidades, cada R_{1b} es independientemente cicloalquilo C_3-C_7.

[283] En algunas modalidades, cada R_{1b} es independientemente heterociclilo de 3 a 10 miembros.

[284] En algunas modalidades, cada R_{1b} es heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con oxo.

[285] En algunas modalidades, cada R_{1b} es heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido con oxo.

[286] En algunas modalidades, cada R_{1b} es independientemente heterociclilo de 3 a 7 miembros.

[287] En algunas modalidades, cada R_{1b} es heterociclilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con oxo.

[288] En algunas modalidades, cada R_{1b} es independientemente -O(alquilo C_1-C_6) o heterociclilo de 3 a 10 miembros.

[289] En algunas modalidades, cada R_{1b} es independientemente -OCH_3 u oxetanilo.

[290] En algunas modalidades, R_2 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R_{2a}.

[291] En algunas modalidades, R_2 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6,

haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros.

[292] En algunas modalidades, R_2 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 en donde el alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más R_{2a}.

[293] En algunas modalidades, R_2 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6.

[294] En algunas modalidades, R_2 es alquilo C_1-C_6.

[295] En algunas modalidades, R_2 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más R_{2a}.

[296] En algunas modalidades, R_2 es alquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más R_{2a}.

[297] En algunas modalidades, R_2 es metilo. En algunas modalidades, R_2 es etilo. En algunas modalidades, R_2 es propilo. En algunas modalidades, R_2 es butilo. En algunas modalidades, R_2 es pentilo. En algunas modalidades, R_2 es hexilo. En algunas modalidades, R_2 es isopropilo. En algunas modalidades, R_2 es isobutilo. En algunas modalidades, R_2 es isopentilo. En algunas modalidades, R_2 es isohexilo. En algunas modalidades, R_2 es secbutilo. En algunas modalidades, R_2 es secpentilo. En algunas modalidades, R_2 es sechexilo. En algunas modalidades, R_2 es terbutilo.

[298] En algunas modalidades, R_2 es alquenilo de C_2-C_6 (por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo).

[299] En algunas modalidades, R_2 es alquenilo C_2-C_6 (por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo) opcionalmente sustituido con uno o más R_{2a}.

[300] En algunas modalidades, R_2 es alquenilo C_2-C_6 (por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo) sustituido con uno o más R_{2a}.

[301] En algunas modalidades, R_2 es alquinilo C_2-C_6 (por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo).

[302] En algunas modalidades, R_2 es alquinilo C_2-C_6 (por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo) opcionalmente sustituido con uno o más R_{2a}.

[303] En algunas modalidades, R_2 es alquinilo C_2-C_6 (por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo) sustituido con uno o más R_{2a}.

[304] En algunas modalidades, R_2 es haloalquilo C_1-C_6.

[305] En algunas modalidades, R_2 es haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más R_{2a}.

[306] En algunas modalidades, R_2 es haloalquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más R_{2a}.

[307] En algunas modalidades, R_2 es halometilo. En algunas modalidades, R_2 es haloetilo. En algunas modalidades, R_2 es halopropilo. En algunas modalidades, R_2 es halobutilo. En algunas modalidades, R_2 es halopentilo. En algunas modalidades, R_2 es haloexilo.

[308] En algunas modalidades, R_2 es alcoxi C_1-C_6.

[309] En algunas modalidades, R_2 es alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más R_{2a}.

[310] En algunas modalidades, R_2 es alcoxi C_1-C_6 sustituido con uno o más R_{2a}.

[311] En algunas modalidades, R_2 es metoxi. En algunas modalidades, R_2 es etoxi. En algunas modalidades, R_2 es propoxi. En algunas modalidades, R_2 es butoxi. En algunas modalidades, R_2 es pentoxi. En algunas modalidades, R_2 es hexoxi.

[312] En algunas modalidades, R_2 es cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{2a}.

[313] En algunas modalidades, R_2 es cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros.

[314] En algunas modalidades, R_2 es cicloalquilo C_3-C_{10}.

[315] En algunas modalidades, R_2 es cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido con uno o más R_{2a}.

[316] En algunas modalidades, R_2 es cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido con uno o más R_{2a}.

[317] En algunas modalidades, R_2 es cicloalquilo C_3-C_7.

[318] En algunas modalidades, R_2 es cicloalquilo C_3-C_7 opcionalmente sustituido con uno o más R_{2a}.

[319] En algunas modalidades, R_2 es cicloalquilo C_3-C_7 sustituido con uno o más R_{2a}.

[320] En algunas modalidades, R_2 es arilo C_6-C_{10}.

[321] En algunas modalidades, R_2 es arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido con uno o más R_{2a}.

[322] En algunas modalidades, R_2 es arilo C_6-C_{10} sustituido con uno o más R_{2a}.

[323] En algunas modalidades, R_2 es arilo C_6.

[324] En algunas modalidades, R_2 es arilo C_6 opcionalmente sustituido con uno o más R_{2a}.

[325] En algunas modalidades, R_2 es arilo C_6 sustituido con uno o más R_{2a}.

[326] En algunas modalidades, R_2 es heteroarilo de 5 a 10 miembros.

[327] En algunas modalidades, R_2 es heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R_{2a}.

[328] En algunas modalidades, R_2 es heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con uno o más R_{2a}.

[329] En algunas modalidades, R_2 es heteroarilo de 5 o 6 miembros.

[330] En algunas modalidades, R_2 es heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R_{2a}.

[331] En algunas modalidades, R_2 es heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido con uno o más R_{2a}.

[332] En algunas modalidades, R_2 es heteroarilo de 6 miembros.

[333] En algunas modalidades, R_2 es heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R_{2a}.

[334] En algunas modalidades, R_2 es heteroarilo de 6 miembros sustituido con uno o más R_{2a}.

[335] En algunas modalidades, R_2 es heterociclilo de 3 a 10 miembros.

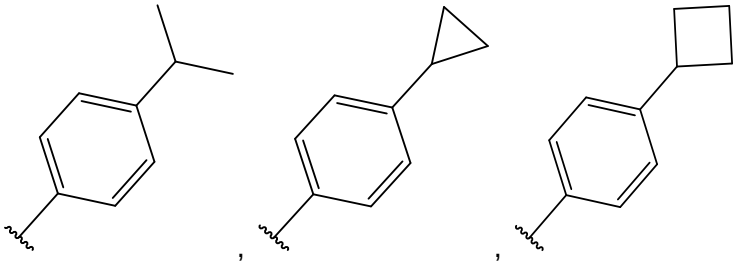
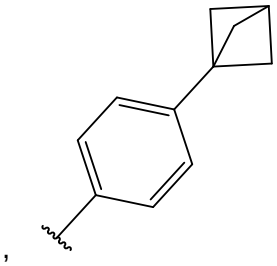
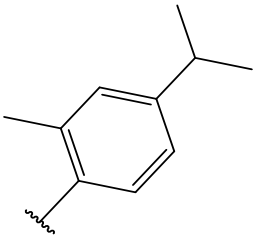
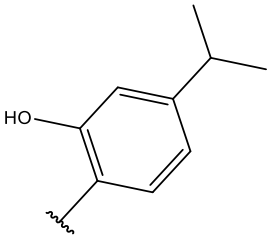
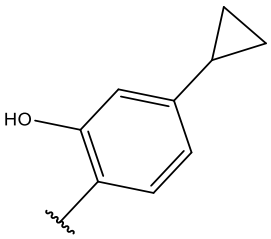
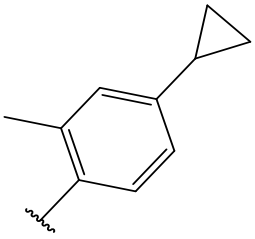
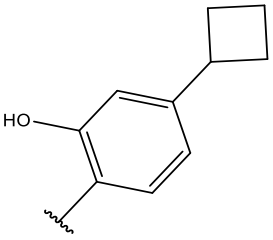
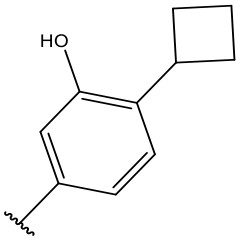
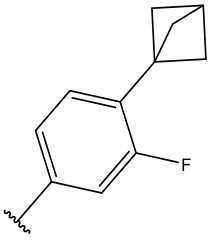
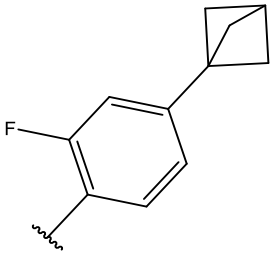
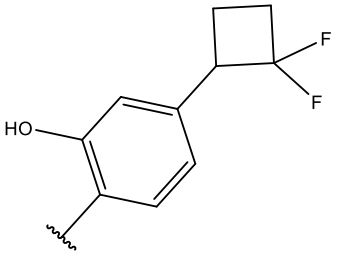
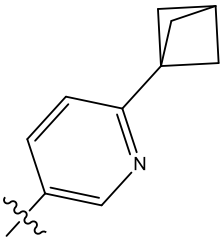
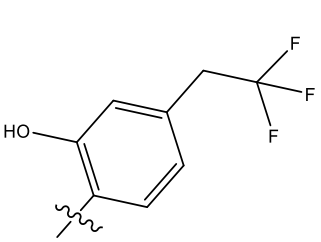
[336] En algunas modalidades, R_2 es heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R_{2a}.

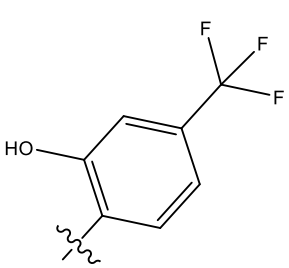
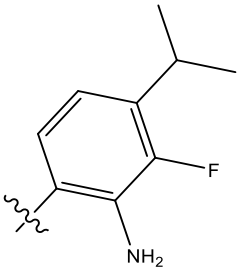
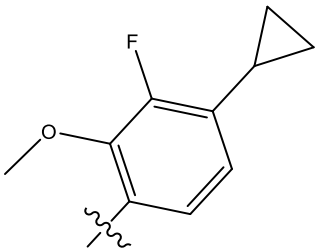
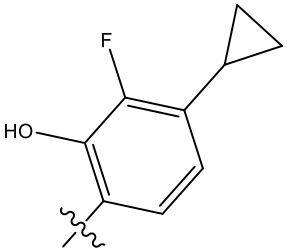
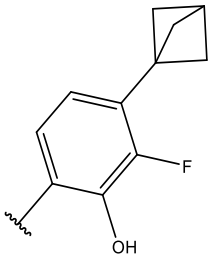
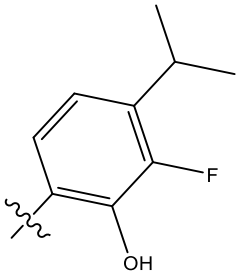
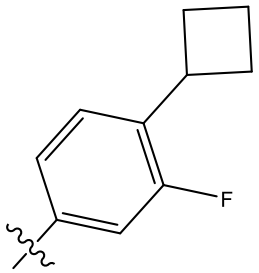
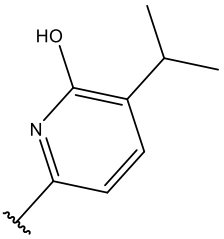
[337] En algunas modalidades, R_2 es heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido con uno o más R_{2a}.

[338] En algunas modalidades, R_2 es arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros.

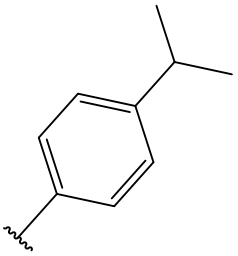
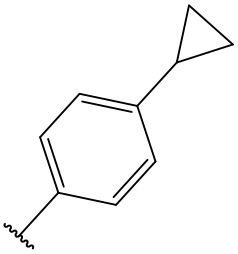
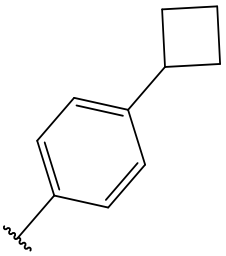
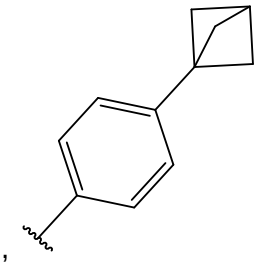
[339] En algunas modalidades, R_2 es arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente se sustituye con uno o más R_{2a}.

[340] En algunas modalidades, R_2 es arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros se sustituye con uno o más R_{2a}.

[341] En algunas modalidades, R_2 es:  , , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

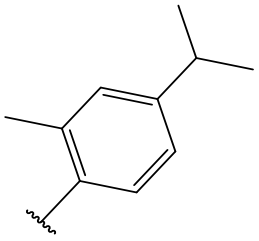
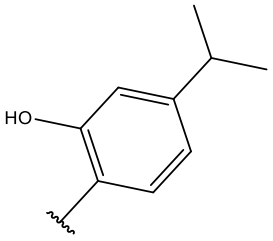









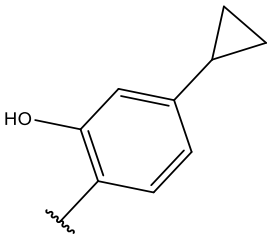
[342] En algunas modalidades, R_2 es:

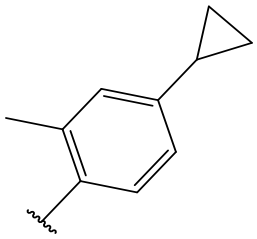
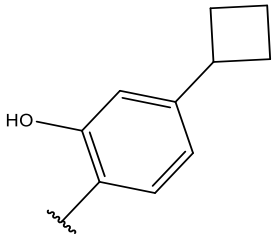





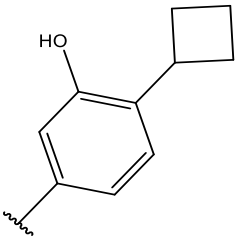
.:

[343] En algunas modalidades, R_2 es:

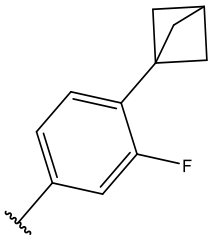



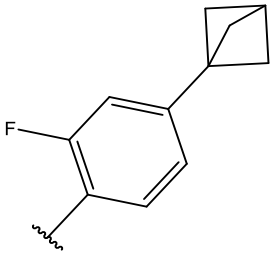


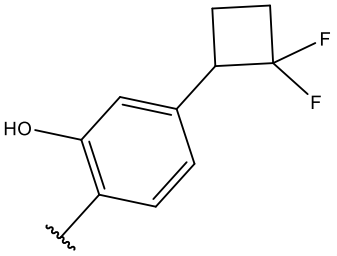
,

,


,


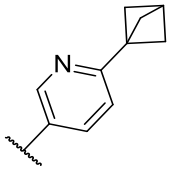
,

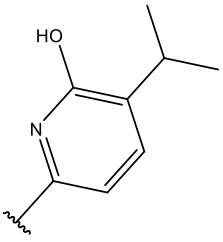


,


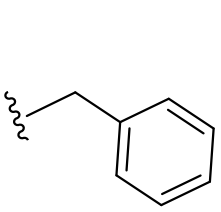
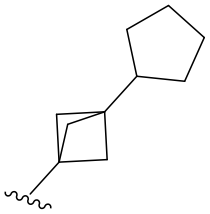
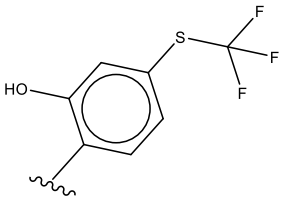
, o


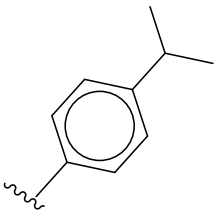
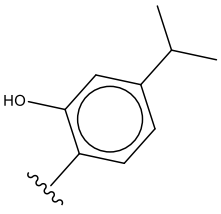
.

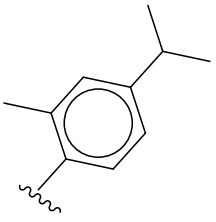
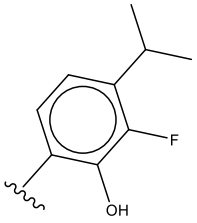
[344] En algunas modalidades, R_2 es


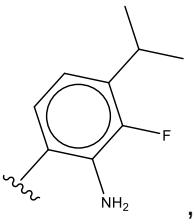
o


.

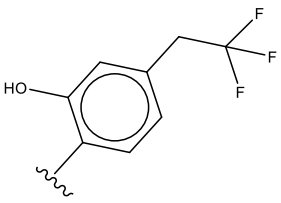
[345] En algunas modalidades, R_2 es:

,

,


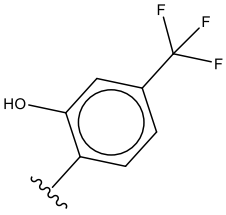
,

,


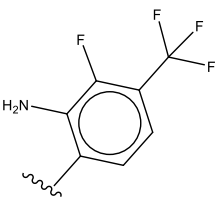
,

,


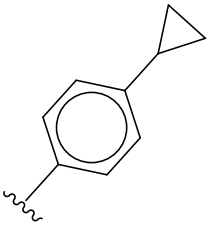
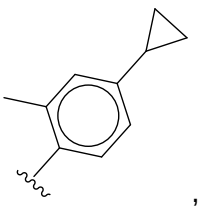
,


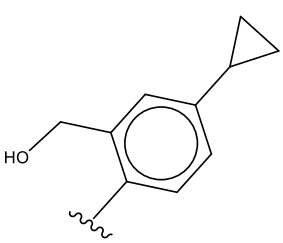
,

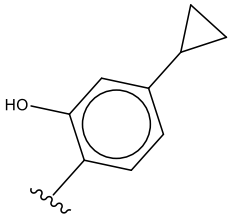


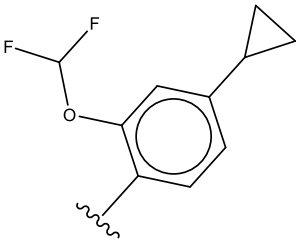
,


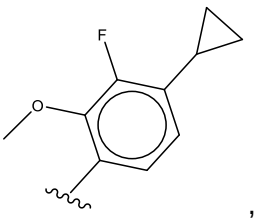
,


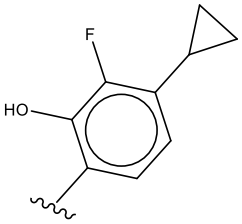
,

,

,

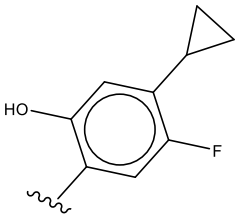


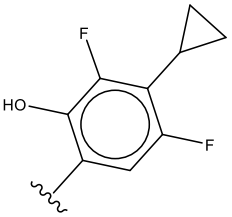
,


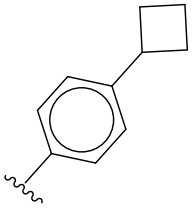
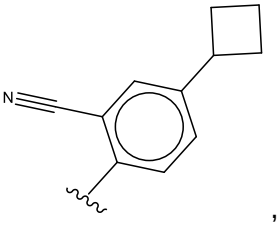
,


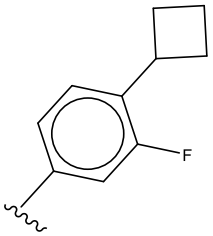
,


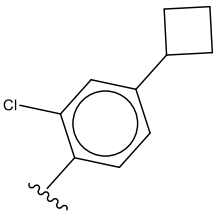
,


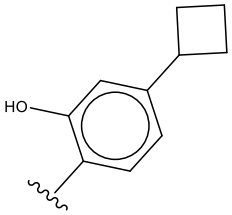
,


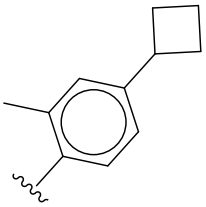
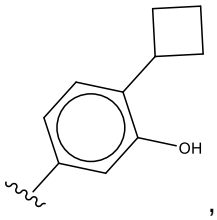
,


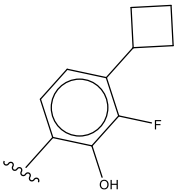
,

,


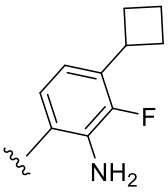
,


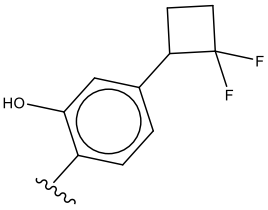
,


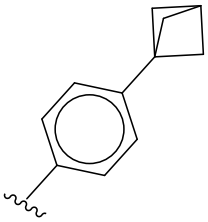
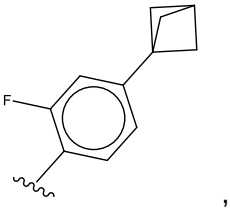
,


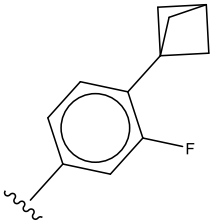
,

,


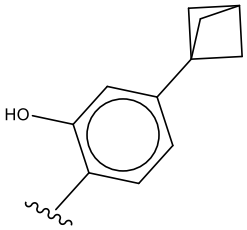
,


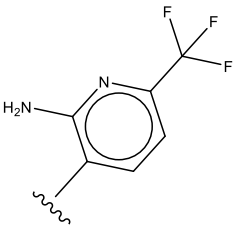
,


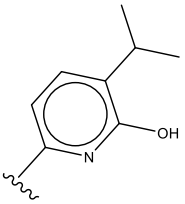
,


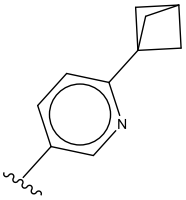
,

,


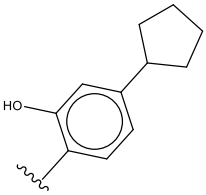
,


,


,


,


,


, o


.

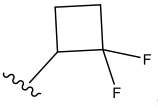
[346] En algunas modalidades, R_2 es alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5

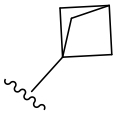
a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{2a};

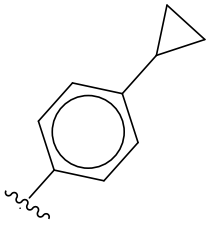
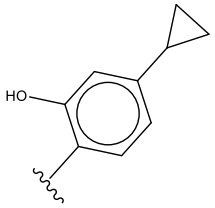
cada R_{2a} es independientemente halo, ciano, -OH, $-NH_2$, alquilo C_1-C_6, arilo C_6-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{10}, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -S(alquilo C_1-C_6), en donde el alquilo C_1-C_6, arilo C_6-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{10}, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o -S(alquilo C_1-C_6) se sustituye opcionalmente con uno o más R_{2a1}; y

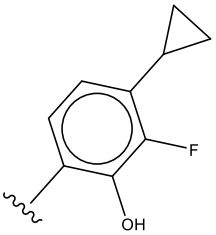
cada R_{2a1} es independientemente halo o -OH.

[347] En algunas modalidades, R_2 es alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{2a}; y

cada R_{2a} es independientemente fluoro, cloro, ciano, -OH, $-NH_2$, fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, $-SCF_3$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CF_3$, $-CH(CF_3)_2$ 

, o  .

[348] En algunas modalidades, R_2  , 

, o 

.

[349] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente halo, -OH, o cicloalquilo C_3-C_{10}.

[350] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente fluoro, -OH o ciclopropilo.

[351] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, $-NH_2$, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -SH, $-S(O)_2NH_2$, $-SF_5$, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, -S(alquilo C_1-C_6), -S(haloalquilo C_1-C_6), cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10

miembros, en donde el alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, -S(alquilo C_1-C_6), -S(haloalquilo C_1-C_6), cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{2a1}.

[352] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, -NH_2, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -SH, -$S(O)_2NH_2$, -SF_5, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, -S(alquilo C_1-C_6), -S(haloalquilo C_1-C_6), cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros.

[353] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente oxo.

[354] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente halo.

[355] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente F, Cl, Br o I. En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente F, Cl o Br. En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente F o Cl.

[356] En algunas modalidades, cada R_{2a} es F independientemente. En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente Cl. En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente Br. En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente I.

[357] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente ciano.

[358] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente -OH.

[359] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente -NH_2.

[360] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente -NH(alquilo C_1-C_6).

[361] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente -N(alquilo C_1-C_6)$_2$.

[362] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente -SH.

[363] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente -$S(O)_2NH_2$.

[364] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente -SF_5.

[365] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, -S(alquilo C_1-C_6) o -S(haloalquilo C_1-C_6), en donde

el alquilo C_1-C_6, alquilo C_2-C_6, alquilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, -S(alquilo C_1-C_6) o -S(haloalquilo C_1-C_6) se sustituye opcionalmente con uno o más R_{2a1}.

[366] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, -S(alquilo C_1-C_6) o -S(haloalquilo C_1-C_6).

[367] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente alquilo C_1-C_6.

[368] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más R_{2a1}.

[369] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente alquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más R_{2a1}.

[370] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente metilo. En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente etilo. En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente propilo. En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente butilo. En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente pentilo. En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente hexilo. En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente isopropilo. En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente isobutilo. En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente isopentilo. En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente isohexilo. En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente sebutilo. En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente secpentilo. En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente sechexilo. En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente tercbutilo.

[371] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente alquenilo C_2-C_6.

[372] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más R_{2a1}.

[373] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente alquenilo C_2-C_6 sustituido con uno o más R_{2a1}.

[374] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente alquinilo C_2-C_6.

[375] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más R_{2a1}.

[376] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente alquinilo C_2-C_6 sustituido con uno o más R_{2a1}.

[377] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente haloalquilo C_1-C_6.

[378] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más R_{2a1}.

[379] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente haloalquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más R_{2a1}.

[380] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente halometilo. En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente haloetilo. En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente halopropilo. En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente halobutilo. En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente halopentilo. En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente halohexil.

[381] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente alcoxi C_1-C_6.

[382] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más R_{2a1}.

[383] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente alcoxi C_1-C_6 sustituido con uno o más R_{2a1}.

[384] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente metoxi. En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente etoxi. En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente propoxi. En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente butoxi. En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente pentoxi. En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente hexoxi.

[385] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente -S(alquilo C_1-C_6).

[386] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente -S(alquilo C_1-C_6), en donde el

alquilo C_1-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más R_{2a1}.

[387] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente -S(alquilo C_1-C_6), en donde el alquilo C_1-C_6 se sustituye con uno o más R_{2a1}.

[388] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente -S(haloalquilo C_1-C_6).

[389] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente -S(haloalquilo C_1-C_6), en donde el haloalquilo C_1-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más R_{2a1}.

[390] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente -S(haloalquilo C_1-C_6), en donde el haloalquilo C_1-C_6 se sustituye con uno o más R_{2a1}.

[391] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{2a1}.

[392] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros.

[393] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente cicloalquilo C_3-C_{10}.

[394] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido con uno o más R_{2a1}.

[395] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido con uno o más R_{2a1}.

[396] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente cicloalquilo C_3-C_7.

[397] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente cicloalquilo C_3-C_7 opcionalmente sustituido con uno o más R_{2a1}.

[398] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente cicloalquilo C_3-C_7 sustituido con uno o más R_{2a1}.

[399] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente heterociclilo de 3 a 10 miembros.

[400] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R_{2a1}.

[401] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido con uno o más R_{2a1}.

[402] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente heterociclilo de 3 a 7 miembros.

[403] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente heterociclilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R_{2a1}.

[404] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente heterociclilo de 3 a 7 miembros sustituido con uno o más R_{2a1}.

[405] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente arilo C_6-C_{10}.

[406] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido con uno o más R_{2a1}.

[407] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente arilo C_6-C_{10} sustituido con uno o más R_{2a1}.

[408] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente arilo C_6.

[409] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente arilo C_6 opcionalmente sustituido con uno o más R_{2a1}.

[410] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente arilo C_6 sustituido con uno o más R_{2a1}.

[411] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente heteroarilo de 5 a 10 miembros.

[412] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R_{2a1}.

[413] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con uno o más R_{2a1}.

[414] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente heteroarilo de 5 o 6 miembros.

[415] En algunas modalidades, cada R_{2a} es heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R_{2a1}.

[416] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido con uno o más R_{2a1}.

[417] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente halo, -OH, $-NH_2$, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_{10}, en donde el alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_{10} se sustituye opcionalmente con uno o más R_{2a1}.

[418] En algunas modalidades, cada R_{2a} es independientemente metilo, isopropilo, $-CH_2CF_3$, $-CF_3$, $-NH_2$, $-OCH_3$, ciclobutilo, ciclopropilo, -OH, -(ciclopropilo)-F_2, F o biciclo[1.1.1]pentano.

[419] En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, $-NH_2$, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), $-C(O)NH_2$, o -OC(O)(alquilo C_1-C_6), en donde alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C6, -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), o -OC(O)(alquilo C_1-C_6) se sustituye opcionalmente con uno o más -OH.

[420] En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, $-NH_2$, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), $-C(O)NH_2$ o -OC(O)(alquilo C_1-C_6).

[421] En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, $-NH_2$, -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), $-C(O)NH_2$ o -OC(O)(alquilo C_1-C_6), en donde el -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6) o -OC(O)(alquilo C_1-C_6) se sustituye opcionalmente con uno o más -OH.

[422] En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, $-NH_2$, -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), $-C(O)NH_2$ o -OC(O)(alquilo C_1-C_6).

[423] En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente oxo.

[424] En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente halo.

[425] En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente F, Cl, Br o I. En algunas

modalidades, cada R_{2a1} es independientemente F, Cl o Br. En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente F o Cl.

[426] En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente F. En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente Cl. En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente Br. En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente I.

[427] En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente ciano.

[428] En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente -OH.

[429] En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente $-NH_2$.

[430] En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente $-C(O)NH_2$.

[431] En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6).

[432] En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), en donde el -OC(O)(alquilo C_1-C_6) se sustituye opcionalmente con uno o más -OH.

[433] En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), en donde el -OC(O)(alquilo C_1-C_6) se sustituye con uno o más -OH.

[434] En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente -OC(O)(alquilo C_1-C_6).

[435] En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente alquilo -OC(O)(C_1-C_6), en donde el -OC(O)(alquilo C_1-C_6) se sustituye opcionalmente con uno o más -OH.

[436] En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente alquilo -OC(O)(C_1-C_6), en donde el -OC(O)(alquilo C_1-C_6) se sustituye con uno o más -OH.

[437] En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6, en donde el alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más -OH.

[438] En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6.

[439] En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente alquilo C_1-C_6.

[440] En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente alquilo C_1-C_6 opcionalmente

sustituido con uno o más -OH.

[441] En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente alquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más -OH.

[442] En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente metilo. En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente etilo. En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente propilo. En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente butilo. En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente pentilo. En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente hexilo. En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente isopropilo. En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente isobutilo. En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente isopentilo. En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente isohexilo. En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente secbutilo. En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente secpentilo. En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente sechexilo. En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente tercbutilo.

[443] En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente alquenilo C_2-C_6.

[444] En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más -OH.

[445] En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente alquenilo C_2-C_6 sustituido con uno o más -OH.

[446] En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente alquinilo C_2-C_6.

[447] En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más -OH.

[448] En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente alquinilo C_2-C_6 sustituido con uno o más -OH.

[449] En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente haloalquilo C_1-C_6.

[450] En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente haloalquilo C_1-C_6

opcionalmente sustituido con uno o más -OH.

[451] En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente haloalquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más -OH.

[452] En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente halometilo. En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente haloetilo. En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente halopropilo. En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente halobutilo. En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente halopentilo. En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente halohexilo.

[453] En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente alcoxi C_1-C_6.

[454] En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más -OH.

[455] En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente alcoxi C_1-C_6 sustituido con uno o más -OH.

[456] En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente metoxi. En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente etoxi. En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente propoxi. En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente butoxi. En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente pentoxi. En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente hexoxi.

[457] En algunas modalidades, cada R_{2a1} es independientemente F.

[458] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 6 a 10 miembros, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más N, O o S adicionales y se sustituye opcionalmente con uno o más R_{3a}.

[459] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 6 a 10 miembros, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más N, O o S adicionales y se sustituye con uno o más R_{3a}.

[460] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un

heterociclilo de 6 a 10 miembros, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más N, O o S adicionales.

[461] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 6 a 10 miembros, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más O o N adicionales y se sustituye opcionalmente con uno o más R_{3a}.

[462] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 6 a 10 miembros, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más O o N adicionales y se sustituye con uno o más R_{3a}.

[463] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 6 a 10 miembros, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más O o N adicionales.

[464] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 6 a 10 miembros, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más O adicionales y se sustituye opcionalmente con uno o más R_{3a}.

[465] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 6 a 10 miembros, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más O adicionales y se sustituye con uno o más R_{3a}.

[466] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 6 a 10 miembros, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más O adicionales.

[467] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R_{3a}..

[468] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclilo de 6 a 10 miembros sustituido con uno o más R_{3a}..

[469] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 6 a 10 miembros.

[470] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 6 miembros, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más N, O o S adicionales y se sustituye opcionalmente con uno o más R_{3a}.

[471] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 6 miembros, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más N, O o S adicionales y se sustituye con uno o más R_{3a}.

[472] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 6 miembros, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más N, O o S adicionales.

[473] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 6 miembros, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más O adicionales y se sustituye opcionalmente con uno o más R_{3a}.

[474] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 6 miembros, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más O adicionales y se sustituye con uno o más R_{3a}.

[475] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 6 miembros, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más O o S adicionales.

[476] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclilo de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R_{3a}..

[477] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclilo de 6 miembros sustituido con uno o más R_{3a}..

[478] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 6 miembros.

[479] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 7 miembros, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más N,

O o S adicionales y se sustituye opcionalmente con uno o más R_{3a}.

[480] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 7 miembros, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más N, O o S adicionales y se sustituye con uno o más R_{3a}.

[481] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 7 miembros, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más N, O o S adicionales.

[482] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 7 miembros, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más O adicionales y se sustituye opcionalmente con uno o más R_{3a}.

[483] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 7 miembros, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más O adicionales y se sustituye con uno o más R_{3a}.

[484] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 7 miembros, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más O o S adicionales.

[485] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclilo de 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R_{3a}..

[486] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclilo de 7 miembros sustituido con uno o más R_{3a}..

[487] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 7 miembros.

[488] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 8 miembros, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más N, O o S adicionales y se sustituye opcionalmente con uno o más R_{3a}.

[489] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un

heterociclilo de 8 miembros, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más N, O o S adicionales y se sustituye con uno o más R_{3a}.

[490] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 8 miembros, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más N, O o S adicionales.

[491] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 8 miembros, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más O adicionales y se sustituye opcionalmente con uno o más R_{3a}.

[492] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 8 miembros, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más O adicionales y se sustituye con uno o más R_{3a}.

[493] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 8 miembros, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más O o S adicionales.

[494] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclilo de 8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R_{3a}..

[495] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclilo de 8 miembros sustituido con uno o más R_{3a}..

[496] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 8 miembros.

[497] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 9 miembros, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más N, O o S adicionales y se sustituye opcionalmente con uno o más R_{3a}.

[498] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 9 miembros, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más N, O o S adicionales y se sustituye con uno o más R_{3a}.

[499] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 9 miembros, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más N, O o S adicionales.

[500] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 9 miembros, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más O adicionales y se sustituye opcionalmente con uno o más R_{3a}.

[501] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 9 miembros, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más O adicionales y se sustituye con uno o más R_{3a}.

[502] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 9 miembros, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más O o S adicionales.

[503] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclilo de 9 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R_{3a}..

[504] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclilo de 9 miembros sustituido con uno o más R_{3a}..

[505] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 9 miembros.

[506] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 10 miembros, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más N, O o S adicionales y se sustituye opcionalmente con uno o más R_{3a}.

[507] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 10 miembros, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más N, O o S adicionales y se sustituye con uno o más R_{3a}.

[508] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 10 miembros, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más N,

O o S adicionales.

[509] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 10 miembros, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más O adicionales y se sustituye opcionalmente con uno o más R_{3a}.

[510] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 10 miembros, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más O adicionales y se sustituye con uno o más R_{3a}.

[511] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 10 miembros, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más O o S adicionales.

[512] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclilo de 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R_{3a}..

[513] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclilo de 10 miembros sustituido con uno o más R_{3a}..

[514] En algunas modalidades, R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 10 miembros.

[515] En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente ciano, halo, -OH, $-NH_2$, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -N(alquilo C_1-C_6)(haloalquilo C_1-C_6), -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -O(cicloalquilo C_3-C_{10}), -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -S(O)(=NH)(alquilo C_1-C_6), -SO_2(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), o -S(haloalquilo C_1-C_6), en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, -O(cicloalquilo C_3-C_{10}), -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), heterociclado, cicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más oxo, -CN, alcoxi C_1-C_6, -C(O)(alquilo C_1-C_6), -N(R_{3a1})CO(R_{3a2}), -O(cicloalquilo C_3-C_{10}), -O(arilo C_6-C_{10}), -O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros),

cicloalquilo C_3-C_{10}, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C_6-C_{10}, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o más alquilo C_1-C_6.

[516] En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente ciano, halo, -OH, -NH_2, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -N(alquilo C_1-C_6)(haloalquilo C_1-C_6), -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -O(cicloalquilo C_3-C_{10}), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, heterociclilo de 3 a 10 miembros, -S(O)(=NH)(alquilo C_1-C_6), -SO_2(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), o -S(haloalquilo C_1-C_6), en donde el alquilo se sustituye opcionalmente con uno o más -N(R_{3a1})CO(R_{3a2}), -O(cicloalquilo C_3-C_{10}), -O(arilo C_6-C_{10}), -O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), o -O(3 a 10 miembros heterociclilo), en donde cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o más alquilo C_1-C_6.

[517] En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente ciano, halo, -OH, -NH_2, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -N(alquilo C_1-C_6)(haloalquilo C_1-C_6), -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -O(cicloalquilo C_3-C_{10}), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, heterociclilo de 3 a 10 miembros, -S(O)(=NH)(alquilo C_1-C_6), -SO_2(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), o -S(haloalquilo C_1-C_6), en donde el alquilo se sustituye opcionalmente con uno o más -N(R_{3a1})CO(R_{3a2}), -O(cicloalquilo C_3-C_{10}), -O(arilo C_6-C_{10}), -O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), o -O(3 a 10 miembros heterociclilo).

[518] En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente ciano, halo, -OH, -NH_2, -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -N(alquilo C_1-C_6)(haloalquilo C_1-C_6), -O(cicloalquilo C_3-C_{10}), alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con -N(R_{3a1})CO(R_{3a2}), alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, heterociclilo de 3 a 10 miembros, -S(O)(=NH)(alquilo C_1-C_6), -SO_2(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), o -S(haloalquilo C_1-C_6); o dos R_{3a}, junto con los átomos a los que están unidos, formar un cicloalquilo C_3-C_{10} o heterociclilo de 3 a 10 miembros.

[519] En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente ciano, halo, -OH, -NH_2, -NH-

C(O)(alquilo C_1-C_6), -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -N(alquilo C_1-C_6)(haloalquilo C_1-C_6), -O(cicloalquilo C_3-C_{10}), alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con -N(R_{3a1})CO(R_{3a2}), alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, heterociclilo de 3 a 10 miembros, -S(O)(=NH)(alquilo C_1-C_6), -SO_2(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), o -S(haloalquilo C_1-C_6).

[520] En algunas modalidades, dos R_{3a}, junto con los átomos a los que se unen, forman un cicloalquilo C_3-C_{10} o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el cicloalquilo o heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o más cicloalquilo C_3-C_{10}, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más alquilo C_1-C_6.

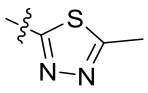
[521] En algunas modalidades, dos R_{3a}, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_3-C_{10} o un heterociclilo de 3 a 10 miembros.

[522] En algunas modalidades, dos R_{3a}, junto con los átomos a los que se unen, forman un cicloalquilo C_3-C_{10}.

[523] En algunas modalidades, dos R_{3a}, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 3 a 10 miembros.

[524] En algunas modalidades dos R_{3a}, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_1-C_6.

[525] En algunas modalidades dos R_{3a}, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido con uno o más heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con uno o más alquilo C_1-C_6.

[526] En algunas modalidades, dos R_{3a}, junto con los átomos a los que están unidos, forman ciclopropilo o azetidinilo sustituido con 

.

[527] En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente ciano.

[528] En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente halo.

[529] En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente -OH.

[530] En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente $-NH_2$.

[531] En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente F, Cl, Br o I. En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente F, Cl o Br. En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente F o Cl.

[532] En algunas modalidades, cada R_{3a} es F independientemente. En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente Cl. En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente Br. En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente I.

[533] En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6).

[534] En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$ o -N(alquilo C_1-C_6)(haloalquilo C_1-C_6).

[535] En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente -NH(alquilo C_1-C_6).

[536] En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente -N(alquilo C_1-C_6)$_2$.

[537] En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente -N(alquilo C_1-C_6)(haloalquilo C_1-C_6).

[538] En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente -S(alquilo C_1-C_6).

[539] En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente -S(haloalquilo C_1-C_6).

[540] En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente -S(O)(=NH)(alquilo C_1-C_6).

[541] En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente -SO_2(alquilo C_1-C_6).

[542] En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6.

[543] En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente alquilo C_1-C_6.

[544] En algunas modalidades, cada R_{3a} es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más -N(R_{3a1})CO(R_{3a2}), -O(cicloalquilo C_3-C_{10}), -O(arilo C_6-C_{10}), -O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), o -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros).

[545] En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más -N(R_{3a1})CO(R_{3a2}).

[546] En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más -O(cicloalquilo C_3-C_{10}).

[547] En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más -O(arilo C_6-C_{10}).

[548] En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más -O(heteroarilo de 5 a 10 miembros).

[549] En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros).

[550] En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente metilo. En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente etilo. En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente propilo. En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente butilo. En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente pentilo. En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente hexilo. En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente isopropilo. En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente isobutilo. En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente isopentilo. En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente isohexilo. En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente sebutilo. En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente secpentilo. En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente sechexilo. En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente tercbutilo.

[551] En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente alquenilo C_2-C_6.

[552] En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente alquinilo C_2-C_6.

[553] En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente haloalquilo C_1-C_6.

[554] En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente halometilo. En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente haloetilo. En algunas modalidades, cada R_{3a} es

independientemente halopropilo. En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente halobutilo. En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente halopentilo. En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente halohexil.

[555] En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente alcoxi C_1-C_6.

[556] En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente metoxi. En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente etoxi. En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente propoxi. En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente butoxi. En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente pentoxi. En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente hexoxi.

[557] En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente haloalcoxi C_1-C_6.

[558] En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente halometoxi. En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente haloetoxi. En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente halopropoxi. En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente halobutoxi. En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente halopentoxi. En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente halohexoxi.

[559] En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente cicloalquilo C_3-C_{10} o heterociclilo de 3 a 10 miembros.

[560] En algunas modalidades, cada R_{3a} es –O(cicloalquilo C_3-C_{10}) o –(O)(heterociclilo de 3 a 10 miembros).

[561] En algunas modalidades, cada R_{3a} es –O(cicloalquilo C_3-C_{10}) o –(O)(heterociclilo de 3 a 10 miembros), en donde el cicloalquilo o heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o más -C(O)(alquilo C_1-C_6) o -CN.

[562] En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente –O(cicloalquilo C_3-C_{10}).

[563] En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente –O(cicloalquilo C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido con -CN.

[564] En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente –O(cicloalquilo C_3-C_{10})

sustituido con -CN.

[565] En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente –(O)(heterociclilo de 3 a 10 miembros).

[566] En algunas modalidades, cada R_{3a} es –(O)(heterociclilo de 3 a 10 miembros) opcionalmente sustituido con -C(O)(alquilo C_1-C_6).

[567] En algunas modalidades, cada R_{3a} es –(O)(heterociclilo de 3 a 10 miembros) sustituido con -C(O)(alquilo C_1-C_6).

[568] En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con oxo.

[569] En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con oxo.

[570] En algunas modalidades, cada R_{3a} es alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros.

[571] En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_{10}.

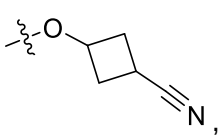
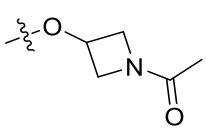
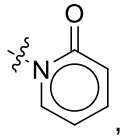
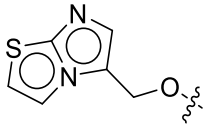
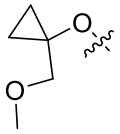
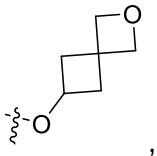
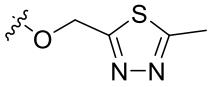
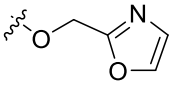
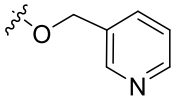
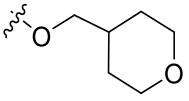
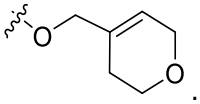
[572] En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente alcoxi C_1-C_6 sustituido con alcoxi C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_{10}.

[573] En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente alcoxi C_1-C_6 sustituido con heteroarilo de 5 a 10 miembros.

[574] En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente halo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6 o –O(cicloalquilo C_3-C_{10}).

[575] En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente halo, -OH, -O(cicloalquilo C_3-C_{10}), -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el -O(cicloalquilo C_3-C_{10}), -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, El heteroarilo de 5 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más oxo, ciano, heterociclilo de 3 a 10 miembros, -C(O)(alquilo C_1-C_6), heteroarilo de 5 a 10

miembros opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6, o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con alcoxi C_1-C_6.

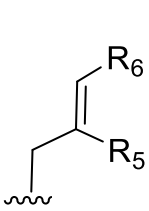
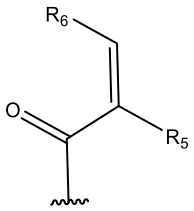
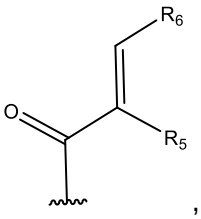
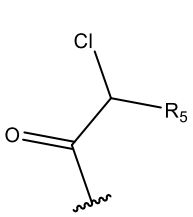
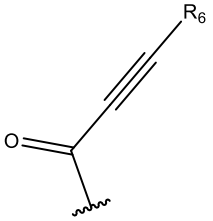
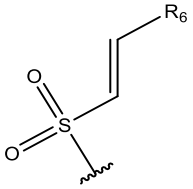
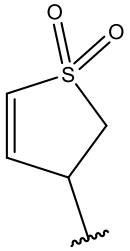
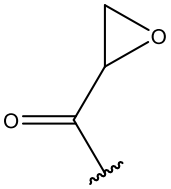
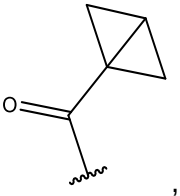
[576] En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente F, CH_3, -OH, $-OCH_3$, -O(ciclopropilo),  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  .

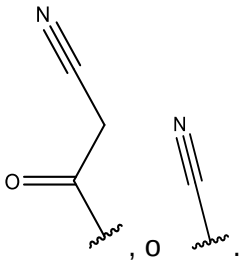
[577] En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente F, CH_3, $-OCH_3$, o -O(ciclopropilo).

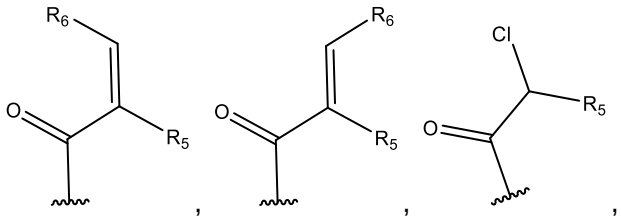
[578] En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente halo, alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6.

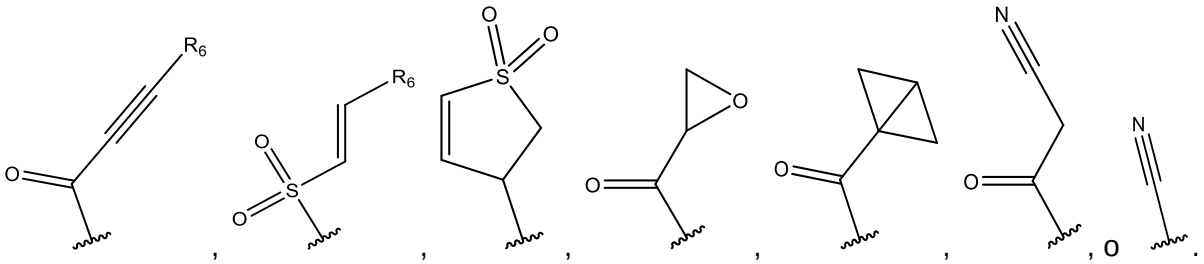
[579] En algunas modalidades, cada R_{3a} es independientemente F, CH_3, o $-OCH_3$.

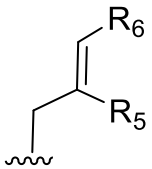
[580] En algunas modalidades, R_{3a1} y R_{3a2}, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclilo de 3 a 10 miembros.

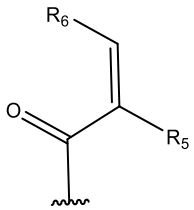
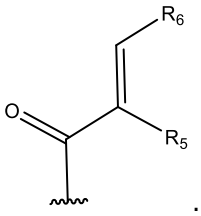
[581] En algunas modalidades, $R_{4''}$ es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

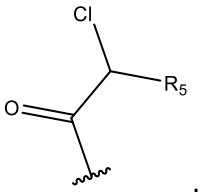


[582] En algunas modalidades, $R_{4''}$ es 

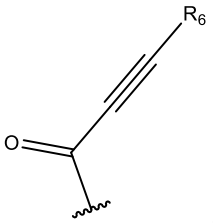


[583] En algunas modalidades, $R_{4''}$ es 
.

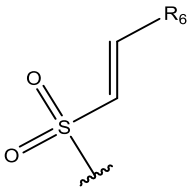
[584] En algunas modalidades, $R_{4''}$ es 
. En algunas modalidades, $R_{4''}$ es 
.

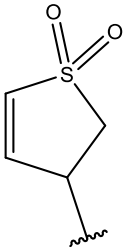
[585] En algunas modalidades, $R_{4''}$ es 

.

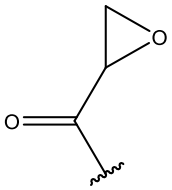
[586] En algunas modalidades, $R_{4''}$ es 

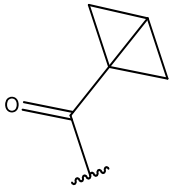
.

[587] En algunas modalidades, $R_{4''}$ es 

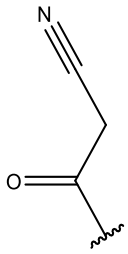
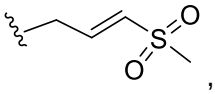
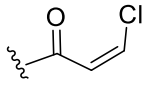
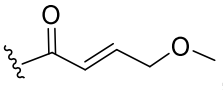
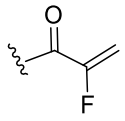
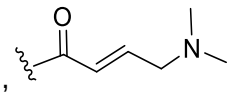
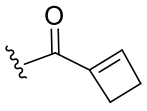
. En algunas modalidades, $R_{4''}$ es 

.

[588] En algunas modalidades, $R_{4''}$ es 

. En algunas modalidades, $R_{4''}$ es 

.

[589] En algunas modalidades, $R_{4''}$ es  . En algunas modalidades, $R_{4''}$ es  . En algunas modalidades, $R_{4''}$ es  ,  ,  ,  ,  ,  , o  .

[590] En algunas modalidades, R_5 es H, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6.

[591] En algunas modalidades, R_5 es H.

[592] En algunas modalidades, R_5 es halo o ciano.

[593] En algunas modalidades, R_5 es halo.

[594] En algunas modalidades, R_5 es F, Cl, Br o I. En algunas modalidades, R_5 es F, Cl o Br. En algunas modalidades, R_5 es F o Cl.

[595] En algunas modalidades, R_5 es F. En algunas modalidades, R_5 es Cl. En algunas modalidades, R_5 es Br. En algunas modalidades, R_5 es I.

[596] En algunas modalidades, R_5 es ciano.

[597] En algunas modalidades, R_5 es H o halo.

[598] En algunas modalidades, R_5 es H o F.

[599] En algunas modalidades, R_5 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6.

[600] En algunas modalidades, R_5 es alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R_5 es alquenilo C_2-C_6. En algunas modalidades, R_5 es alquinilo C_2-C_6. En algunas modalidades, R_5 es haloalquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R_5 es alcoxi C_1-C_6.

[601] En algunas modalidades, R_6 es H, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 o alcoxi C_1-C_6, en donde el alquilo, alquenilo, alquilo o alcoxi se sustituye opcionalmente con uno o más -NH_2, -NH(alquilo C_1-C_6), o -N(alquilo C_1-C_6)$_2$.

[602] En algunas modalidades, R_6 es H, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 o alcoxi C_1-C_6.

[603] En algunas modalidades, R_6 es H, halo, ciano, -SO_2(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 o alcoxi C_1-C_6, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo o alcoxi se sustituye opcionalmente con uno o más -OH, -O(alquilo C_1-C_6), -NH_2, -NH(alquilo C_1-C_6) o -N(alquilo C_1-C_6)$_2$.

[604] En algunas modalidades, R_6 es H, halo, ciano, -SO_2(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 o alcoxi C_1-C_6, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo o alcoxi se sustituye con uno o más -OH, -O(alquilo C_1-C_6), -NH_2, -NH(alquilo C_1-C_6) o -N(alquilo C_1-C_6)$_2$.

[605] En algunas modalidades, R_6 es H, halo, ciano, -SO_2(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 o alcoxi C_1-C_6.

[606] En algunas modalidades, R_6 es H, cloro, -SO_2(alquilo C_1-C_6) o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con -N(alquilo C_1-C_6)$_2$ u -O(alquilo C_1-C_6).

[607] En algunas modalidades, R_6 es H, cloro, -SO_2(alquilo C_1-C_6) o alquilo C_1-C_6 sustituido con -N(alquilo C_1-C_6)$_2$ u -O(alquilo C_1-C_6).

[608] En algunas modalidades, R_6 es H, cloro, -SO_2(alquilo C_1-C_6) o alquilo C_1-C_6.

[609] En algunas modalidades, R_6 es H.

[610] En algunas modalidades, R_6 es halo o ciano.

[611] En algunas modalidades, R_6 es halo:

[612] En algunas modalidades, R_6 es F, Cl, Br o I. En algunas modalidades, R_6 es F, Cl o Br. En algunas modalidades, R_6 es F o Cl.

[613] En algunas modalidades, R_6 es F. En algunas modalidades, R_6 es Cl. En algunas modalidades, R_6 es Br. En algunas modalidades, R_6 es I.

[614] En algunas modalidades, R_6 es ciano.

[615] En algunas modalidades, R_6 es -SO_2(alquilo C_1-C_6).

[616] En algunas modalidades, R_6 es alquilo C_1-C_6.

[617] En algunas modalidades, R_6 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con -OH.

[618] En algunas modalidades, R_6 es alquilo C_1-C_6 sustituido con -OH.

[619] En algunas modalidades, R_6 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con -O(alquilo C_1-C_6).

[620] En algunas modalidades, R_6 es alquilo C_1-C_6 sustituido con -O(alquilo C_1-C_6).

[621] En algunas modalidades, R_6 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con -NH_2.

[622] En algunas modalidades, R_6 es alquilo C_1-C_6 sustituido con -NH_2.

[623] En algunas modalidades, R_6 es alquilo C_1-C_6.

[624] En algunas modalidades, R_6 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con -NH(alquilo C_1-C_6).

[625] En algunas modalidades, R_6 es alquilo C_1-C_6 sustituido con -NH(alquilo C_1-C_6).

[626] En algunas modalidades, R_6 es alquilo C_1-C_6.

[627] En algunas modalidades, R_6 es alquilo C_1-C_6 sustituido opcionalmente con -N(alquilo C_1-C_6)$_2$.

[628] En algunas modalidades, R_6 es alquilo C_1-C_6 sustituido con -N(alquilo C_1-C_6)$_2$.

[629] En algunas modalidades, R_6 es alcoxi C_1-C_6.

[630] En algunas modalidades, R_6 es alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más -NH_2, -NH(alquilo C_1-C_6) o -N(alquilo C_1-C_6)$_2$.

[631] En algunas modalidades, R_6 es alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más OH, -O(alquilo C_1-C_6), -NH_2, -NH(alquilo C_1-C_6) o -N(alquilo C_1-C_6)$_2$.

[632] En algunas modalidades, R_6 es alquenilo C_2-C_6.

[633] En algunas modalidades, R_6 es alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más -NH_2, -NH(alquilo C_1-C_6), o -N(alquilo C_1-C_6)$_2$.

[634] En algunas modalidades, R_6 es alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más OH, -O(alquilo C_1-C_6), -NH_2, -NH(alquilo C_1-C_6) o -N(alquilo C_1-C_6)$_2$.

[635] En algunas modalidades, R_6 es alquinilo C_2-C_6.

[636] En algunas modalidades, R_6 es alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más -NH_2, -NH(alquilo C_1-C_6) o -N(alquilo C_1-C_6)$_2$.

[637] En algunas modalidades, R_6 es alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más OH, -O(alquilo C_1-C_6), -NH_2, -NH(alquilo C_1-C_6) o -N(alquilo C_1-C_6)$_2$.

[638] En algunas modalidades, R_6 es alcoxi C_1-C_6.

[639] En algunas modalidades, R_5 y R_6, junto con los átomos a los que se unen, forman un cicloalquilenilo C_4-C_{10}.

[640] En algunas modalidades, R_5 y R_6, junto con los átomos a los que se unen, forman un cicloalquilenilo C_4.

[641] En algunas modalidades, R_5 y R_6, junto con los átomos a los que se unen, forman un cicloalquilenilo C_5.

[642] En algunas modalidades, R_5 y R_6, junto con los átomos a los que se unen, forman un cicloalquilenilo C_6.

[643] En algunas modalidades, R_5 y R_6, junto con los átomos a los que se unen, forman un cicloalquilenilo C_7.

[644] En algunas modalidades, R_5 y R_6, junto con los átomos a los que se unen, forman un cicloalquilenilo C_8.

[645] En algunas modalidades, R_5 y R_6, junto con los átomos a los que se unen, forman un cicloalquilenilo C_9.

[646] En algunas modalidades, R_5 y R_6, junto con los átomos a los que se unen, forman un cicloalquilenilo C_{10}.

[647] En algunas modalidades, cada R_7, R_8 y R_9 es independientemente H, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6, en donde el alquilo, alquenilo,

alquinilo, haloalquilo o alcoxi se sustituye opcionalmente con uno o más oxo, halo, ciano, -OH, -NH_2, alcoxi C_1-C_6, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -NH(haloalquilo C_1-C_6), o -S(alquilo C_1-C_6), o

R_7 y R_8, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_3-C_{10} o un heterociclilo de 3 a 10 miembros.

[648] En algunas modalidades, cada R_7, R_8 y R_9 es independientemente H, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo o alcoxi se sustituye opcionalmente con uno o más oxo, halo, ciano, -OH, -NH_2, alcoxi C_1-C_6, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -NH(haloalquilo C_1-C_6), o -S(alquilo C_1-C_6).

[649] En algunas modalidades, cada R_7, R_8 y R_9 es independientemente H, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6.

[650] En algunas modalidades, cada R_7, R_8 y R_9 es independientemente H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6.

[651] En algunas modalidades, cada R_7, R_8, y R_9 es independientemente H.

[652] En algunas modalidades, cada R_7, R_8 y R_9 es independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6.

[653] En algunas modalidades, R_7 es H, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6.

[654] En algunas modalidades, R_7 es H, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo o alcoxi se sustituye opcionalmente con uno o más oxo, halo, ciano, -OH, -NH_2, alcoxi C_1-C_6, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -NH(haloalquilo C_1-C_6), o -S(alquilo C_1-C_6).

[655] En algunas modalidades, R_7 es H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6.

[656] En algunas modalidades, R_7 es H.

[657] En algunas modalidades, R_7 es alquilo H o C_1-C_6.

[658] En algunas modalidades, R_7 es ciano.

[659] En algunas modalidades, R_7 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6.

[660] En algunas modalidades, R_7 es alquilo C_1-C_6.

[661] En algunas modalidades, R_7 es metilo. En algunas modalidades, R_7 es etilo. En algunas modalidades, R_7 es propilo. En algunas modalidades, R_7 es butilo. En algunas modalidades, R_7 es pentilo. En algunas modalidades, R_7 es hexilo. En algunas modalidades, R_7 es isopropilo. En algunas modalidades, R_7 es isobutilo. En algunas modalidades, R_7 es isopentilo. En algunas modalidades, R_7 es isohexilo. En algunas modalidades, R_7 es secbutilo. En algunas modalidades, R_7 es secpentilo. En algunas modalidades, R_7 es sechexilo. En algunas modalidades, R_7 es terbutilo.

[662] En algunas modalidades, R_7 es alquenilo de C_2-C_6 (por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo).

[663] En algunas modalidades, R_7 es alquinilo C_2-C_6 (por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo).

[664] En algunas modalidades, R_7 es haloalquilo C_1-C_6.

[665] En algunas modalidades, R_7 es halometilo. En algunas modalidades, R_7 es haloetilo. En algunas modalidades, R_7 es halopropilo. En algunas modalidades, R_7 es halobutilo. En algunas modalidades, R_7 es halopentilo. En algunas modalidades, R_7 es haloexilo.

[666] En algunas modalidades, R_7 es alcoxi C_1-C_6.

[667] En algunas modalidades, R_7 es metoxi. En algunas modalidades, R_7 es etoxi. En algunas modalidades, R_7 es propoxi. En algunas modalidades, R_7 es butoxi. En algunas modalidades, R_7 es pentoxi. En algunas modalidades, R_7 es hexoxi.

[668] En algunas modalidades, R_8 es H, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo o alcoxi se sustituye opcionalmente con uno o más oxo, halo, ciano, -OH, -NH_2, alcoxi C_1-C_6, -NH(alquilo C_1-

C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -NH(haloalquilo C_1-C_6), o -S(alquilo C_1-C_6).

[669] En algunas modalidades, R_8 es H, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6.

[670] En algunas modalidades, R_8 es H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6.

[671] En algunas modalidades, R_8 es H.

[672] En algunas modalidades, R_8 es alquilo H o C_1-C_6.

[673] En algunas modalidades, R_8 es ciano.

[674] En algunas modalidades, R_8 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6.

[675] En algunas modalidades, R_8 es C_1-C_6 alquilo.

[676] En algunas modalidades, R_8 es metilo. En algunas modalidades, R_8 es etilo. En algunas modalidades, R_8 es propilo. En algunas modalidades, R_8 es butilo. En algunas modalidades, R_8 es pentilo. En algunas modalidades, R_8 es hexilo. En algunas modalidades, R_8 es isopropilo. En algunas modalidades, R_8 es isobutilo. En algunas modalidades, R_8 es isopentilo. En algunas modalidades, R_8 es isohexilo. En algunas modalidades, R_8 es secbutilo. En algunas modalidades, R_8 es secpentilo. En algunas modalidades, R_8 es sechexilo. En algunas modalidades, R_8 es tercbutilo.

[677] En algunas modalidades, R_8 es alquenilo C_2-C_6 (por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo).

[678] En algunas modalidades, R_8 es alquinilo C_2-C_6 (por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo).

[679] En algunas modalidades, R_8 es C_1-C_6 haloalquilo.

[680] En algunas modalidades, R_8 es halometilo. En algunas modalidades, R_8 es haloetilo. En algunas modalidades, R_8 es halopropilo. En algunas modalidades, R_8 es halobutilo. En algunas modalidades, R_8 es halopentilo. En algunas modalidades, R_8 es halohexilo.

[681] En algunas modalidades, R_8 es C_1-C_6 alcoxi.

[682] En algunas modalidades, R_8 es metoxi. En algunas modalidades, R_8 es etoxi. En algunas

modalidades, R_8 es propoxi. En algunas modalidades, R_8 es butoxi. En algunas modalidades, R_8 es pentoxi. En algunas modalidades, R_8 es hexoxi.

[683] En algunas modalidades, R_9 es alquilo H, alquilo C_1-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquenilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6, en donde el alquilo, alquenilo, alquilo, haloalquilo o alcoxi se sustituye opcionalmente con uno o más oxo, halo, ciano, -OH, -NH_2, alcoxi C_1-C_6, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -NH(haloalquilo C_1-C_6), o -S(alquilo C_1-C_6).

[684] En algunas modalidades, R_9 es H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6.

[685] En algunas modalidades, R_9 es H, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6.

[686] En algunas modalidades, R_9 es H.

[687] En algunas modalidades, R_9 es alquilo H o C_1-C_6.

[688] En algunas modalidades, R_9 es ciano.

[689] En algunas modalidades, R_9 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6.

[690] En algunas modalidades, R_9 es C_1-C_6 alquilo.

[691] En algunas modalidades, R_9 es metilo. En algunas modalidades, R_9 es etilo. En algunas modalidades, R_9 es propilo. En algunas modalidades, R_9 es butilo. En algunas modalidades, R_9 es pentilo. En algunas modalidades, R_9 es hexilo. En algunas modalidades, R_9 es isopropilo. En algunas modalidades, R_9 es isobutilo. En algunas modalidades, R_9 es isopentilo. En algunas modalidades, R_9 es isohexilo. En algunas modalidades, R_9 es secbutilo. En algunas modalidades, R_9 es secpentilo. En algunas modalidades, R_9 es sechexilo. En algunas modalidades, R_9 es tercbutilo.

[692] En algunas modalidades, R_9 es alquenilo de C_2-C_6 (por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo).

[693] En algunas modalidades, R_9 es alquinilo C_2-C_6 (por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo).

[694] En algunas modalidades, R_9 es C_1-C_6 haloalquilo.

[695] En algunas modalidades, R_9 es halometilo. En algunas modalidades, R_9 es haloetilo. En algunas modalidades, R_9 es halopropilo. En algunas modalidades, R_9 es halobutilo. En algunas modalidades, R_9 es halopentilo. En algunas modalidades, R_9 es halohexilo.

[696] En algunas modalidades, R_9 es C_1-C_6 alcoxi.

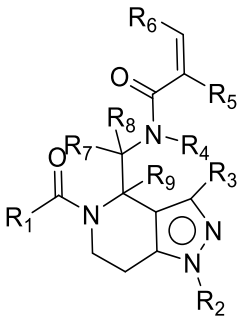
[697] En algunas modalidades, R_9 es metoxi. En algunas modalidades, R_9 es etoxi. En algunas modalidades, R_9 es propoxi. En algunas modalidades, R_9 es butoxi. En algunas modalidades, R_9 es pentoxi. En algunas modalidades, R_9 es hexoxi.

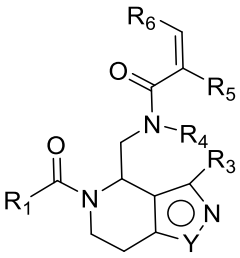
[698] En algunas modalidades, R_7 y R_8, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_3-C_{10} o un heterociclilo de 3 a 10 miembros.

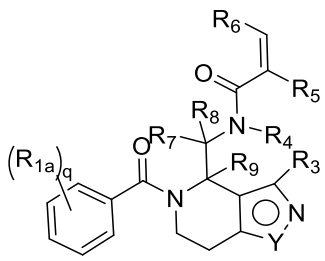
[699] En algunas modalidades, R_7 y R_8, junto con los átomos a los que se unen, forman un cicloalquilo C_3-C_{10}.

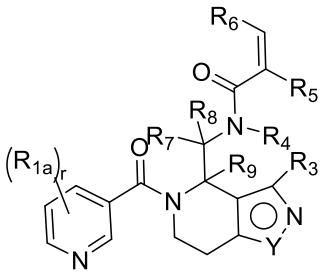
[700] En algunas modalidades, R_7 y R_8, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 3 a 10 miembros.

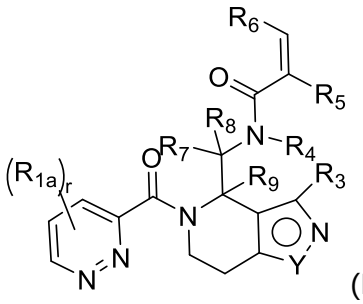
[701] En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), o (II-e):


(II-a),


(II-b),


(II-c),


(II-d), o

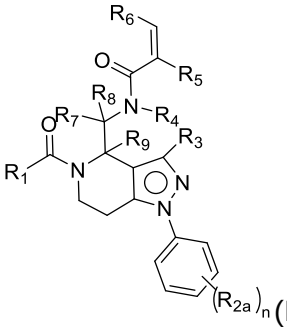


(II-e),

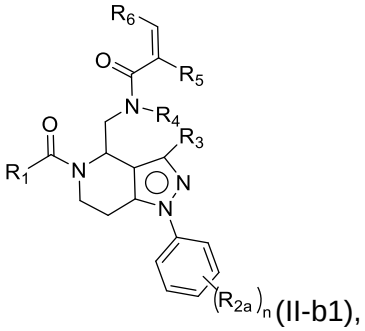
o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, en donde q es 0, 1, 2, 3, o 4, o 5; y r es 0, 1, 2, 3, o 4.

[702] En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (II-a) o (II-b) en donde R_1 es heteroarilo de 5 a 10 miembros.

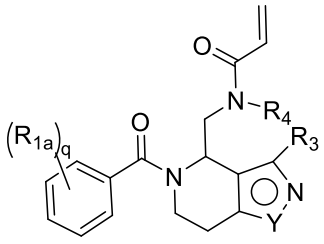
[703] En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (II-a1), (II-b1), (II-c1), (II-d1) o (II-e):



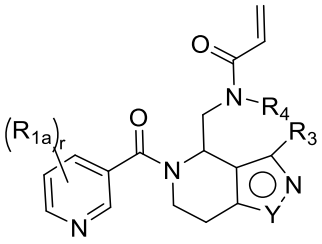
(II-a1),



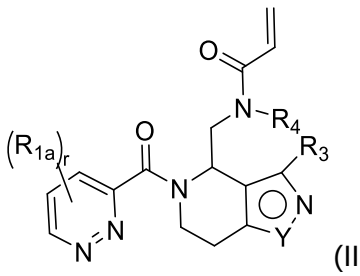
(II-b1),



(II-c1),



(II-d1), o



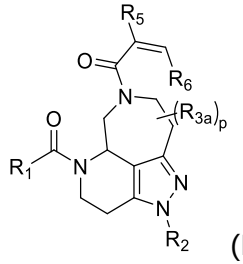
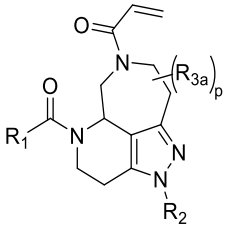
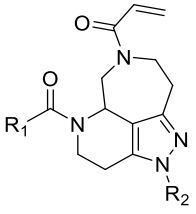
(II-e1),

o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable

de este, en donde n es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; q es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; y r es 0, 1, 2, 3, o 4.

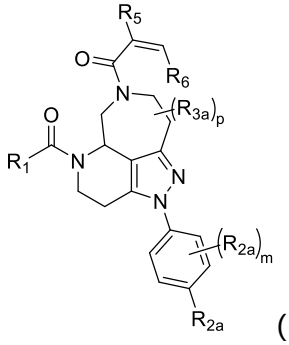
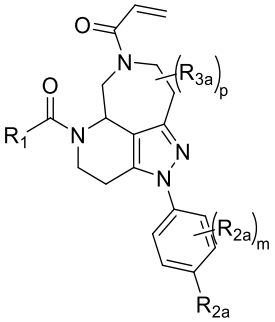
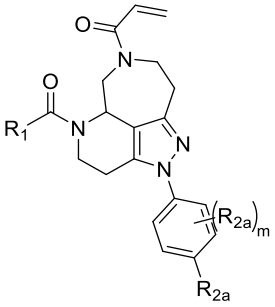
[704] En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (II-a1) o (II-b1) en donde R_1 es heteroarilo de 5 a 10 miembros.

[705] En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (III-a'), (III-b'), o (III-c'):


(III-a'),

(III-b') o

(III-c'),

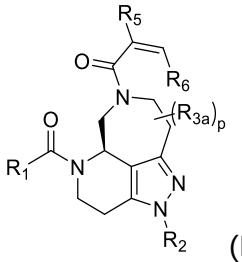
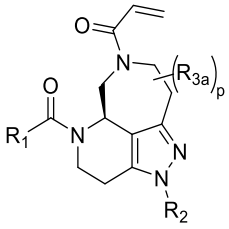
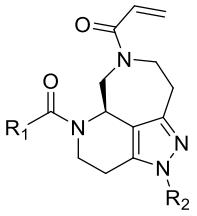
o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, en donde p es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6.

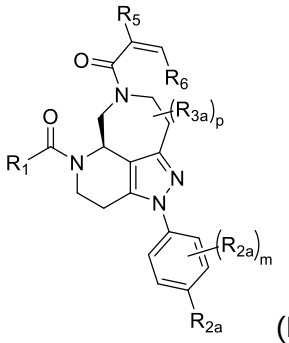
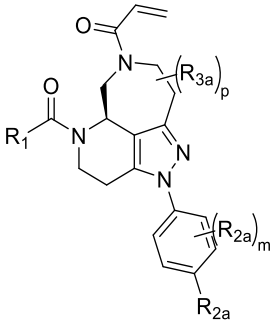
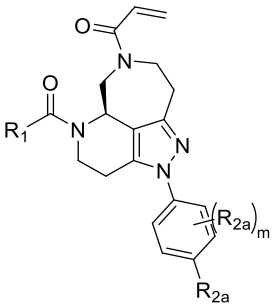
[706] En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (III-a), (III-b), o (III-c):


(III-a),

(III-b) o

(III-c),

o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, en donde m es 0, 1, 2, 3, o 4 y p es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6.

[707] En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (III-a"'), (III-b"'), (III-c"'), (III-a"), (III-b"), o (III-c"):

 (III-a"'),  (III-b"'),  (III-c"'),

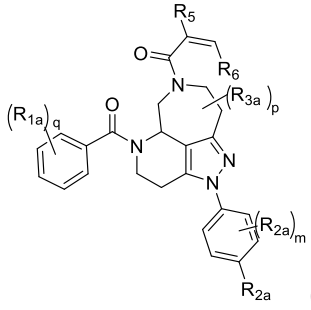
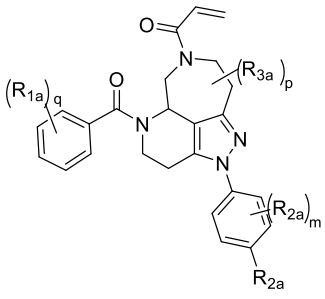
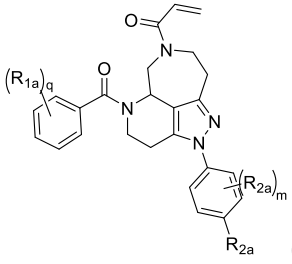
 (III-a"),  (III-b"), o  (III-c"),

o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, en donde m es 0, 1, 2, 3, o 4 y p es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6.

[708] En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (III-a'), (III-b'), (III-c'), (III-a), (III-b) o (III-c) en donde R_1 es heteroarilo de 5 a 10 miembros.

[709] En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (III-a"'), (III-b"'), (III-c"'), (III-a"), (III-b"), o (III-c") en donde R_1 es heteroarilo de 5 a 10 miembros.

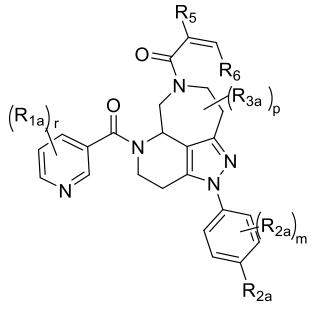
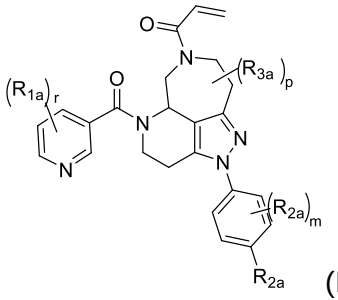
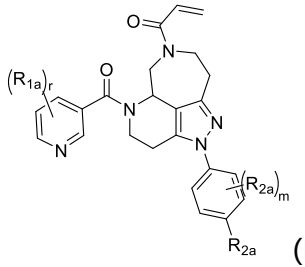
[710] En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (IV-a), (IV-b), o (IV-c):

 (IV-a),  (IV-b), o  (IV-c),

o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, en donde m es 0, 1, 2, 3, o 4; p es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6; y q es 0, 1, 2, 3, 4, o 5.

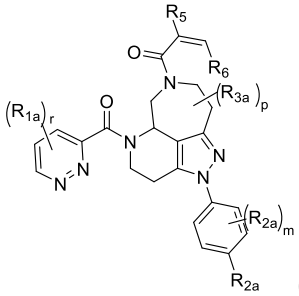
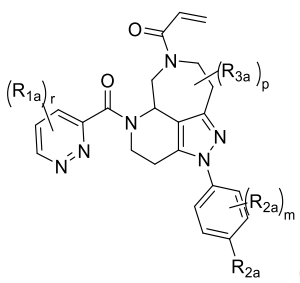
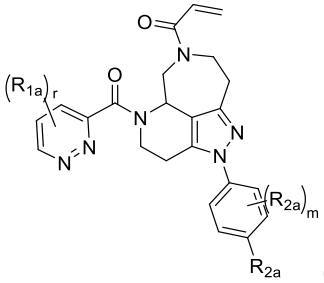
[711] En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (IV-d), (IV-e), o

(IV-f):


(IV-d),

(IV-e), o

(IV-f),

o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, en donde m es 0, 1, 2, 3 o 4; p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y r es 0, 1, 2, 3 o 4.

[712] En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (IV-g), (IV-h), o (IV-i):


(IV-g),

(IV-h) o

(IV-i),

o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, en donde m es 0, 1, 2, 3 o 4; p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y r es 0, 1, 2, 3 o 4.

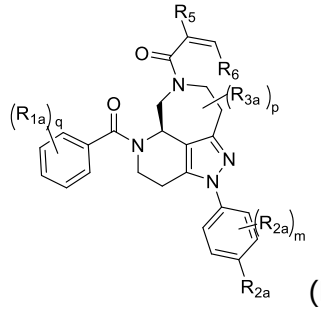
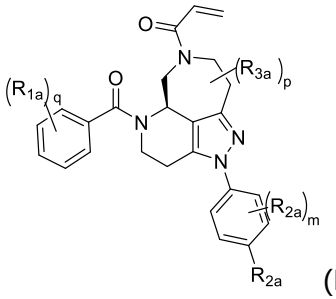
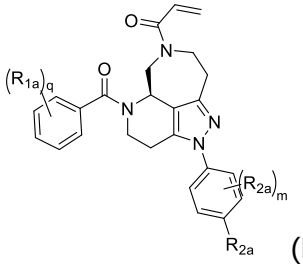
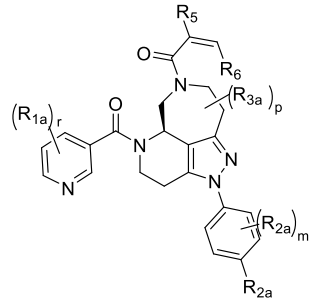
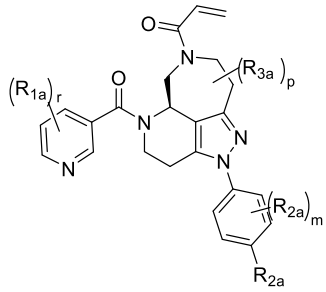
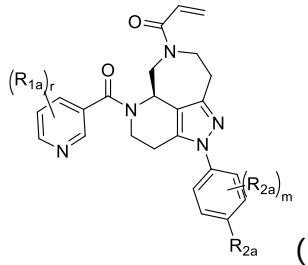
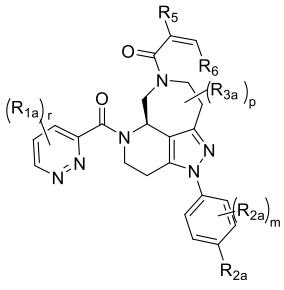
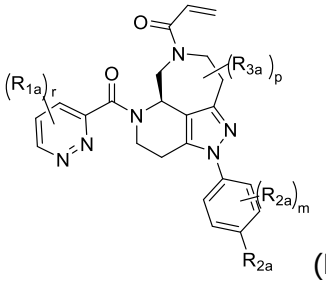
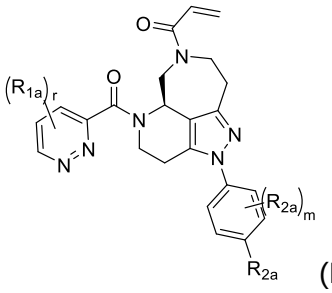
[713] En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (IV-a), (IV-b), (IV-c), (IV-d), (IV-e), (IV-f), (IV-g), (IV-h), o (IV-i), en donde cada R_{2a} es independientemente halo, -OH o cicloalquilo C_3-C_{10}.

[714] En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (IV-a), (IV-b), (IV-c), (IV-d), (IV-e), (IV-f), (IV-g), (IV-h) o (IV-i), en donde cada R_{2a} es independientemente fluoro, -OH o ciclopropilo.

[715] En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (IV-a), (IV-b), (IV-c), (IV-d), (IV-e), (IV-f), (IV-g), (IV-h), o (IV-i), en donde cada R_{1a} es independientemente halo, -NH_2, -S(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6.

[716] En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (IV-a), (IV-b), (IV-c), (IV-d), (IV-e), (IV-f), (IV-g), (IV-h), o (IV-i), en donde cada R_{1a} es independientemente fluoro, cloro, bromo, $-NH_2$, $-SCH_3$, $-CH_3$, $-CF_3$ o $-CF_2CH_3$.

[717] En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (IV-a'), (IV-b'), (IV-c'), (IV-d'), (IV-e'), (IV-f'), (IV-g'), (IV-h'), o (IV-i'):


(IV-a'),

(IV-b'),

(IV-c'),

(IV-d'),

(IV-e'),

(IV-f'),

(IV-g'),

(IV-h'), o

(IV-i'),

o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, en donde m es 0, 1, 2, 3 o 4; p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y r es 0, 1, 2, 3 o 4.

[718] En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (IV-a'), (IV-b'), (IV-c'), (IV-d'), (IV-e'), (IV-f'), (IV-g'), (IV-h') o (IV-i'), en donde cada R_{2a} es independientemente halo, -OH o cicloalquilo C_3-C_{10}.

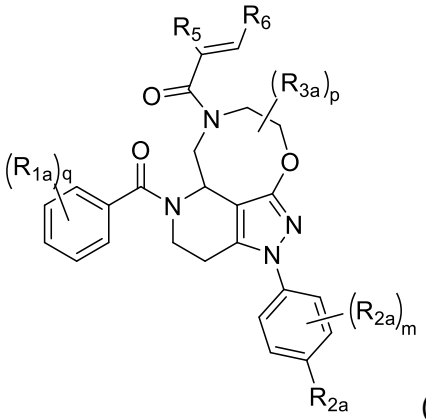
[719] En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (IV-a'), (IV-b'), (IV-

c'), (IV-d'), (IV-e'), (IV-f'), (IV-g'), (IV-h') o (IV-i'), en donde cada R_{2a} es independientemente fluoro, -OH o ciclopropilo.

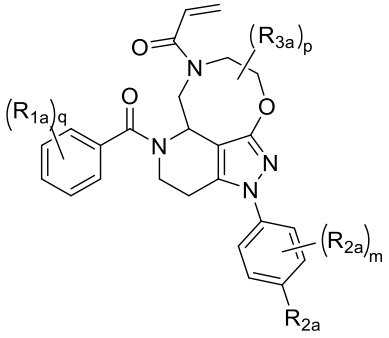
[720] En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (IV-a'), (IV-b'), (IV-c'), (IV-d'), (IV-e'), (IV-f'), (IV-g'), (IV-h') o (IV-i'), en donde cada R_{1a} es independientemente halo, $-NH_2$, -S(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6.

[721] En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (IV-a'), (IV-b'), (IV-c'), (IV-d'), (IV-e'), (IV-f'), o (IV-g'), (IV-h'), o (IV-i'), en donde cada R_{1a} es independientemente fluoro, cloro, bromo, $-NH_2$, $-SCH_3$, $-CH_3$, $-CF_3$ o $-CF_2CH_3$.

[722] En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (V-a) o (V-b):



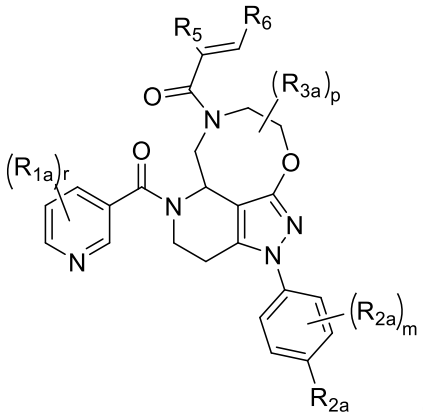
(V-a) o



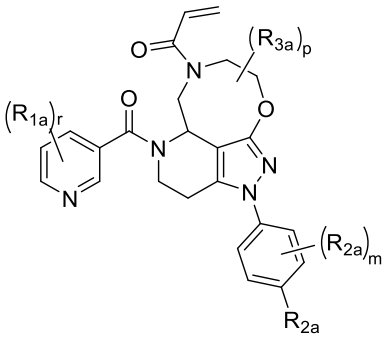
(V-b),

o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, en donde m es 0, 1, 2, 3, o 4; p es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6; y q es 0, 1, 2, 3, 4, o 5.

[723] En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (V-c) o (V-d):



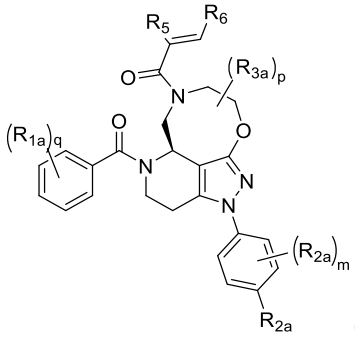
(V-c) o

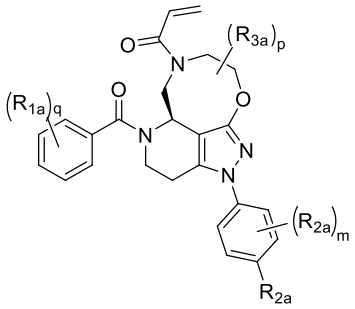


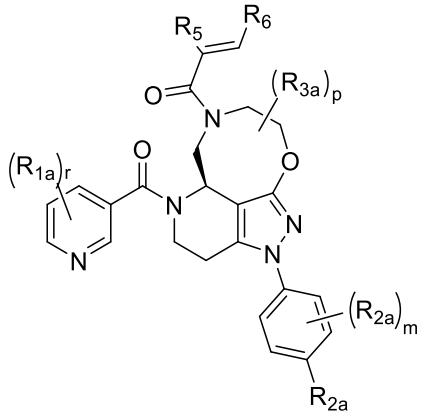
(V-d),

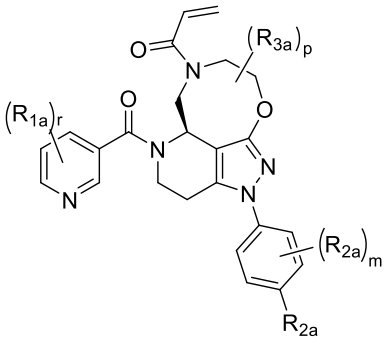
o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, en donde m es 0, 1, 2, 3 o 4; p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y r es 0, 1, 2, 3 o 4.

[724] En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (V-a'), (V-b'), (V-c'), o (V-d'):


(V-a'),

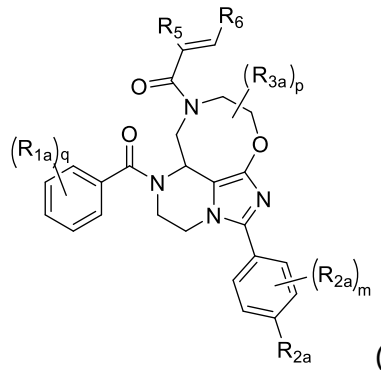
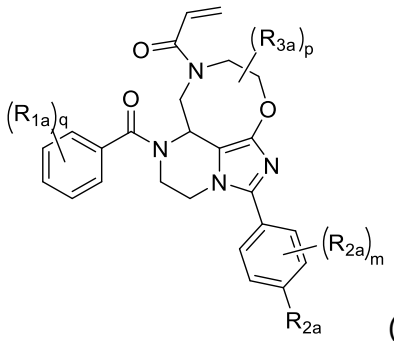

(V-b'),


(V-c'), o


(V-d'),

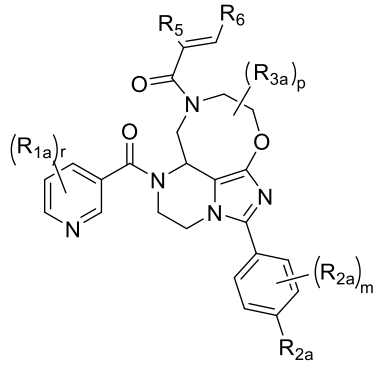
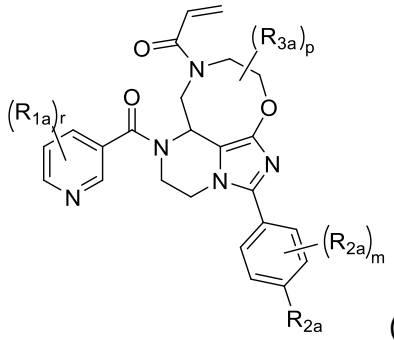
o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, en donde m es 0, 1, 2, 3 o 4; p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; q es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y r es 0, 1, 2, 3 o 4.

[725] En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (VI-a) o (VI-b):


(VI-a) o

(VI-b),

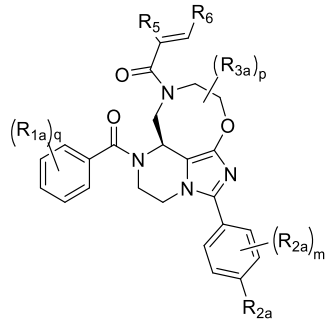
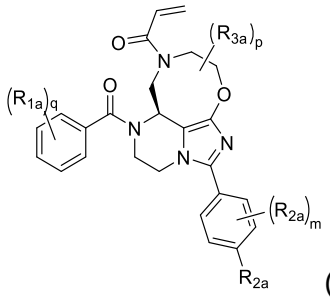
o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, en donde m es 0, 1, 2, 3, o 4; p es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6; y q es 0, 1, 2, 3, 4, o 5.

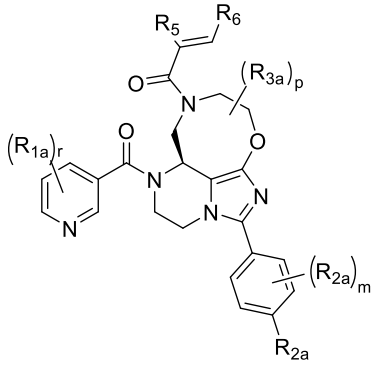
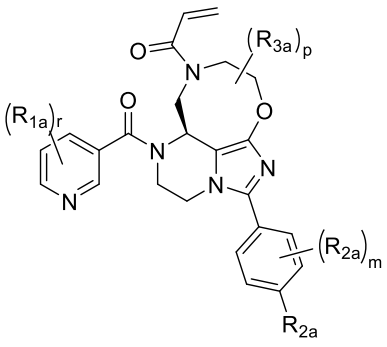
[726] En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (VI-c) o (VI-d):


(VI-c) o

(VI-d),

o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, en donde m es 0, 1, 2, 3 o 4; p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y r es 0, 1, 2, 3 o 4.

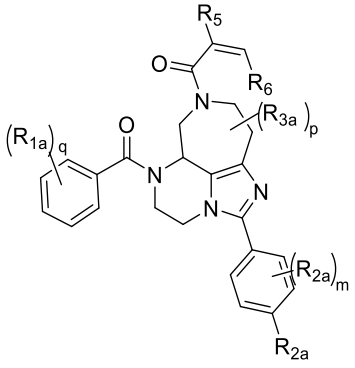
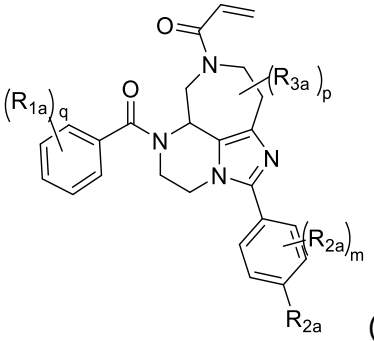
[727] En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (VI-a'), (VI-b'), (VI-c'), o (VI-d'):


(VI-a'),

(VI-b'),


(VI-c'), o

(VI-d'),

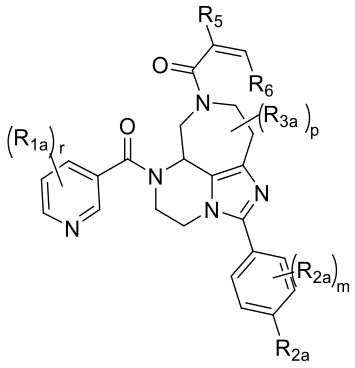
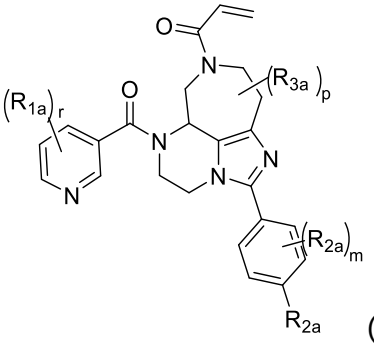
o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, en donde m es 0, 1, 2, 3 o 4; p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; q es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y r es 0, 1, 2, 3 o 4.

[728] En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (VII-a) o (VII-b):


(VII-a) o

(VII-b),

o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, en donde m es 0, 1, 2, 3, o 4; p es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6; y q es 0, 1, 2, 3, 4, o 5.

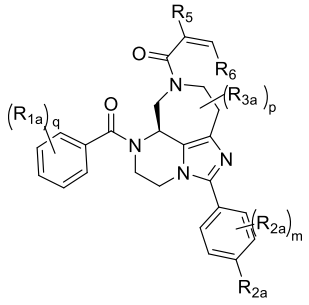
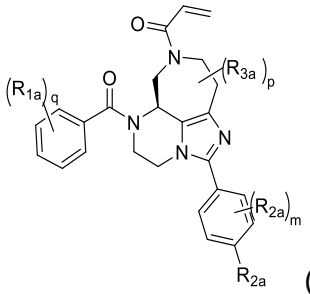
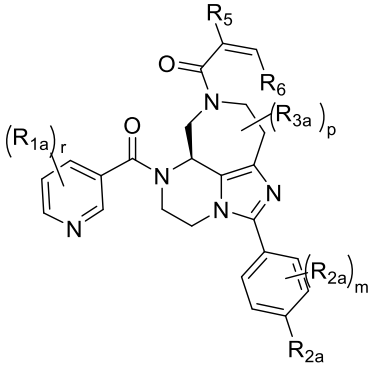
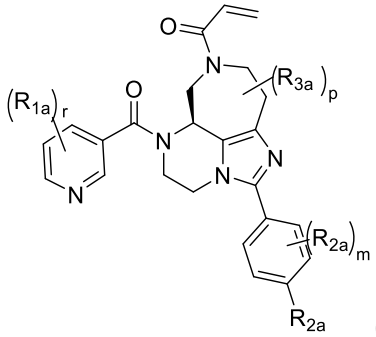
[729] En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (VII-c) o (VII-d):


(VII-c) o

(VII-d),

o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable

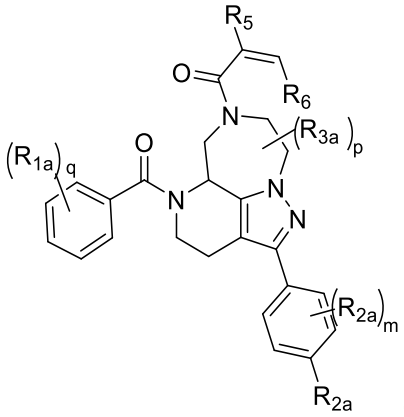
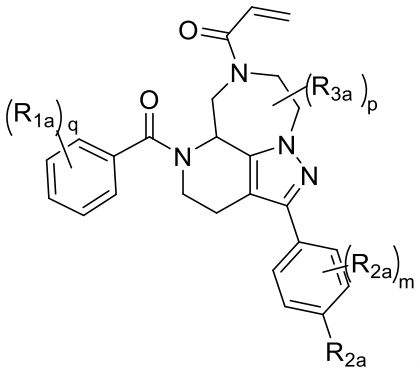
de este, en donde m es 0, 1, 2, 3 o 4; p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y r es 0, 1, 2, 3 o 4.

[730] En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (VII-a'), (VII-b'), (VII-c') o (VII-d'):


(VII-a'),

(VII-b'),

(VII-c'), o

(VII-d'),

o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, en donde m es 0, 1, 2, 3 o 4; p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; q es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y r es 0, 1, 2, 3 o 4.

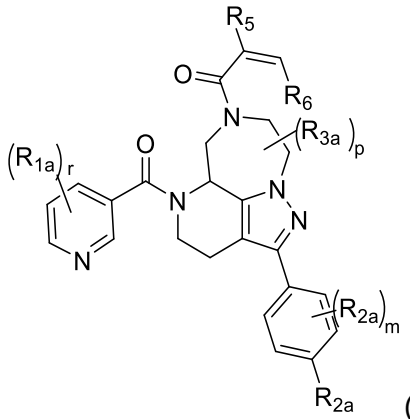
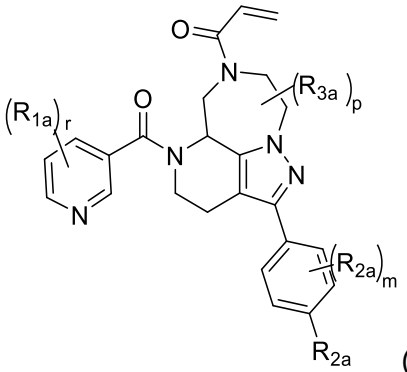
[731] En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (VIII-a) o (VIII-b):


(VIII-a) o

(VIII-b),

o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable

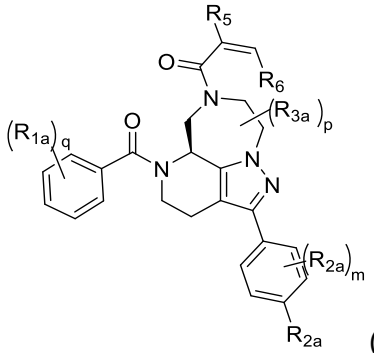
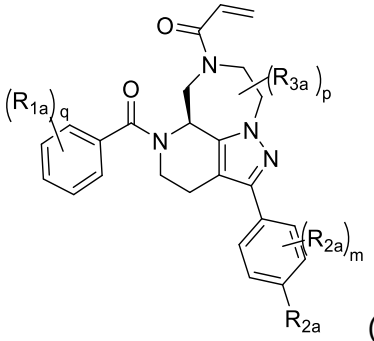
de este, en donde m es 0, 1, 2, 3, o 4; p es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6; y q es 0, 1, 2, 3, 4, o 5.

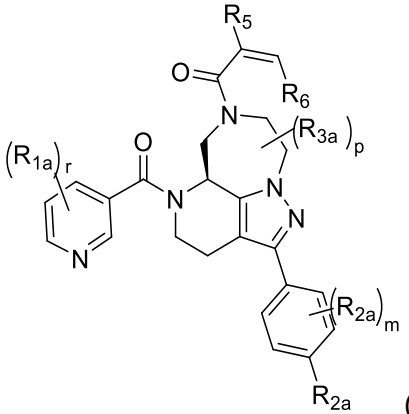
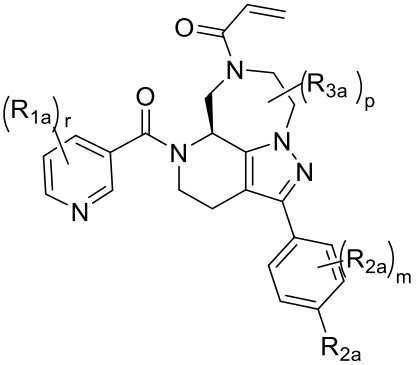
[732] En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (VIII-c) o (VIII-d):


(VIII-c) o

(VIII-d),

o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, en donde m es 0, 1, 2, 3 o 4; p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y r es 0, 1, 2, 3 o 4.

[733] En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (VIII-a'), (VIII-b'), (VIII-c') o (VIII-d'):


(VIII-a'),

(VIII-b'),


(VIII-c'), o

(VIII-d'),

o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, en donde m es 0, 1, 2, 3 o 4; p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; q es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y r es 0, 1, 2, 3 o 4.

[734] En algunas modalidades, n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

[735] En algunas modalidades, n es 1, 2, 3, 4 o 5.

[736] En algunas modalidades, n es 0. En algunas modalidades, n es 1. En algunas modalidades, n es 2. En algunas modalidades, n es 3. En algunas modalidades, n es 4. En algunas modalidades, n es 5.

[737] En algunas modalidades, n es 1 o 2.

[738] En algunas modalidades, m es 0, 1, 2, 3 o 4.

[739] En algunas modalidades, m es 1, 2, 3 o 4.

[740] En algunas modalidades, m es 0. En algunas modalidades, m es 1. En algunas modalidades, m es 2. En algunas modalidades, m es 3. En algunas modalidades, m es 4.

[741] En algunas modalidades, p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

[742] En algunas modalidades, p es 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

[743] En algunas modalidades, p es 0. En algunas modalidades, p es 1. En algunas modalidades, p es 2. En algunas modalidades, p es 3. En algunas modalidades, p es 4. En algunas modalidades, p es 5. En algunas modalidades, p es 6.

[744] En algunas modalidades, p es 1 o 2.

[745] En algunas modalidades, q es 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

[746] En algunas modalidades, q es 1, 2, 3, 4 o 5.

[747] En algunas modalidades, q es 0. En algunas modalidades, q es 1. En algunas modalidades, q es 2. En algunas modalidades, q es 3. En algunas modalidades, q es 4. En algunas modalidades, q es 5.

[748] En algunas modalidades, q es 1 o 2.

[749] En algunas modalidades, r es 1, 2, 3 o 4.

[750] En algunas modalidades, r es 0. En algunas modalidades, r es 1. En algunas modalidades, r es 2. En algunas modalidades, r es 3. En algunas modalidades, r es 4.

[751] En algunas modalidades, r es 1 o 2.

[752] En algunas modalidades, r es 3; m es 1; y p es 0.

[753] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona entre los compuestos descritos en la Tabla 1, o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de este.

[754] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona entre los compuestos descritos en la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[755] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona entre los profármacos de los compuestos descritos en la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[756] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de los compuestos descritos en la Tabla 1.

[757] En algunas modalidades, el compuesto de la Tabla 1 comprende un estereocentro (S).

[758] En algunas modalidades, el compuesto de la Tabla 1 comprende un estereocentro (R).

[759] En algunas modalidades, el compuesto de la Tabla 1 comprende un estereocentro (S) y un estereocentro (R).

[760] En algunas modalidades, el compuesto de la Tabla 1 comprende dos (S) estereocentros.

[761] En algunas modalidades, el compuesto de la Tabla 1 comprende dos (R) estereocentros.

[762] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona entre los compuestos descritos en la Tabla 2, o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de este.

[763] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona entre los compuestos descritos en la Tabla 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[764] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona entre los profármacos de los compuestos descritos en la Tabla 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[765] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de los compuestos descritos en la Tabla 2.

[766] En algunas modalidades, el compuesto de la Tabla 2 comprende un estereocentro (S).

[767] En algunas modalidades, el compuesto de la Tabla 2 comprende un estereocentro (R).

[768] En algunas modalidades, el compuesto de la Tabla 2 comprende un estereocentro (S) y un estereocentro (R).

[769] En algunas modalidades, el compuesto de la Tabla 2 comprende dos (S) estereocentros.

[770] En algunas modalidades, el compuesto de la Tabla 2 comprende dos (R) estereocentros.

[771] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona entre los compuestos descritos en la Tabla 1A, o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de este.

[772] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona entre los compuestos descritos en la Tabla 1A, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[773] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona entre los profármacos de los compuestos descritos en la Tabla 1A, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[774] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de los compuestos descritos en la Tabla 1A.

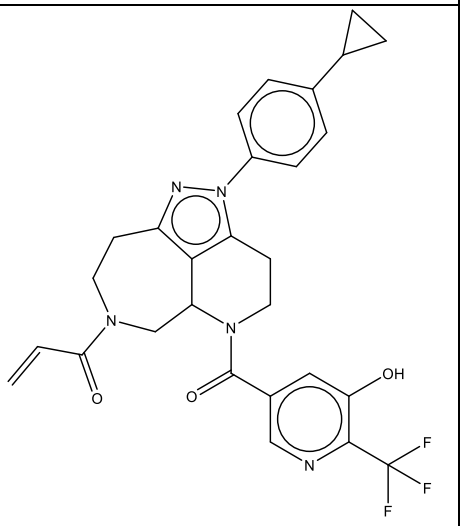
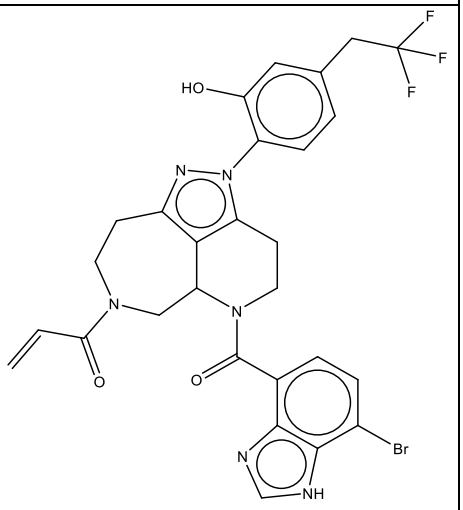
[775] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona entre los compuestos descritos en la Tabla 2A, o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de este.

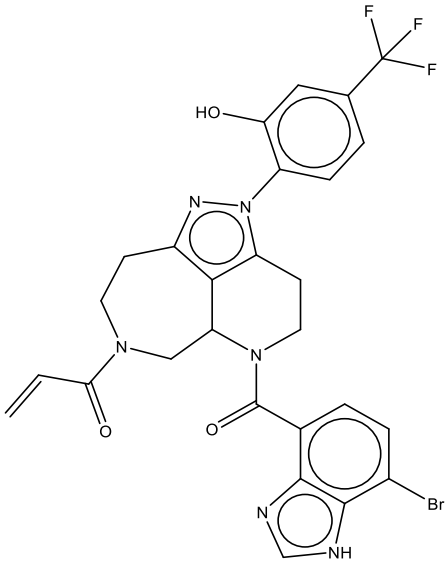
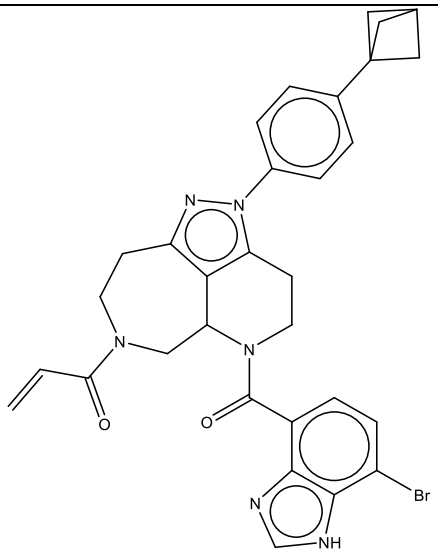
[776] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona entre los compuestos descritos en la Tabla 2A, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

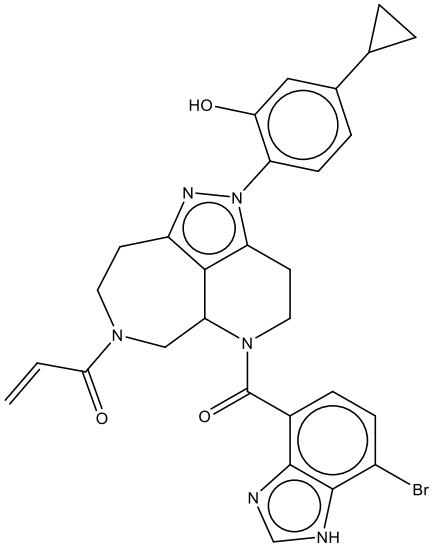
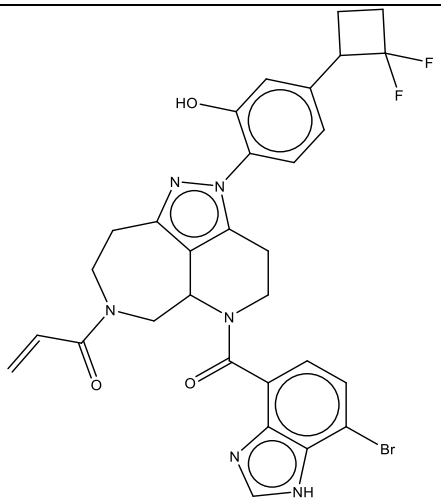
[777] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona entre los profármacos de los compuestos descritos en la Tabla 2A, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

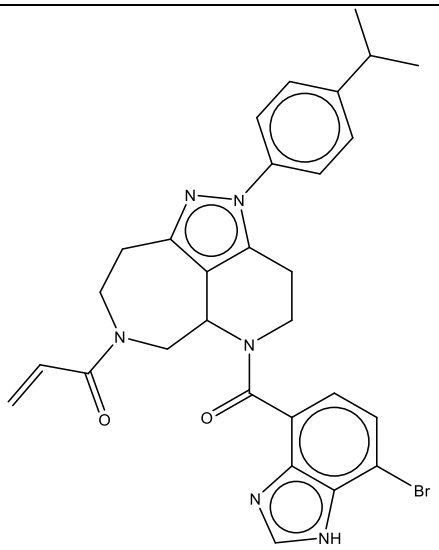
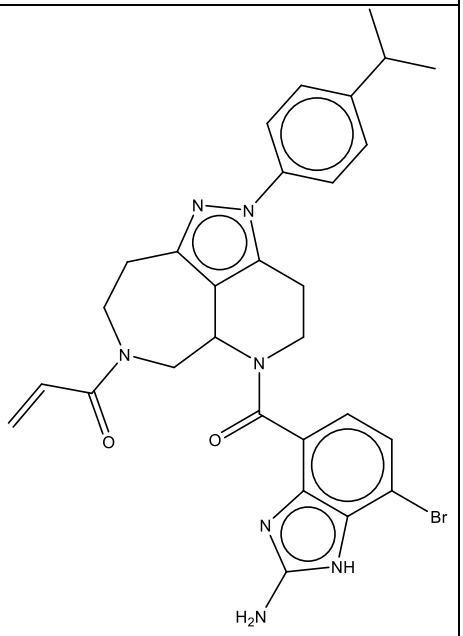
[778] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de los compuestos descritos en la Tabla 2A.

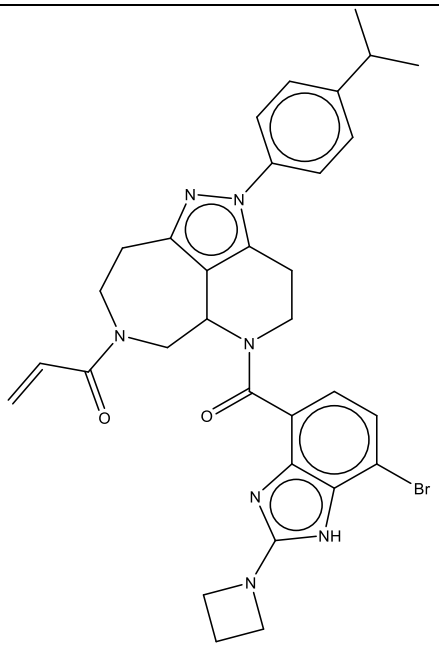
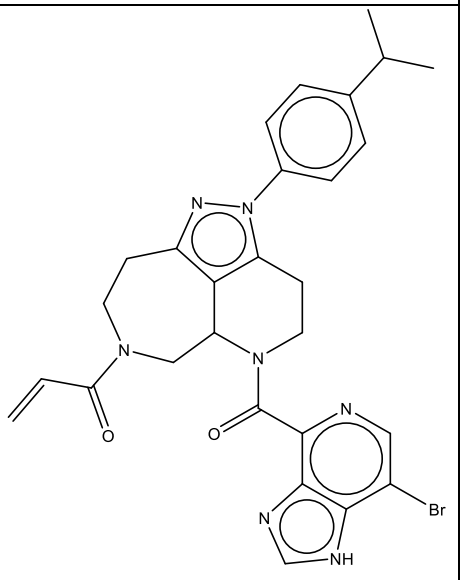
Tabla 1

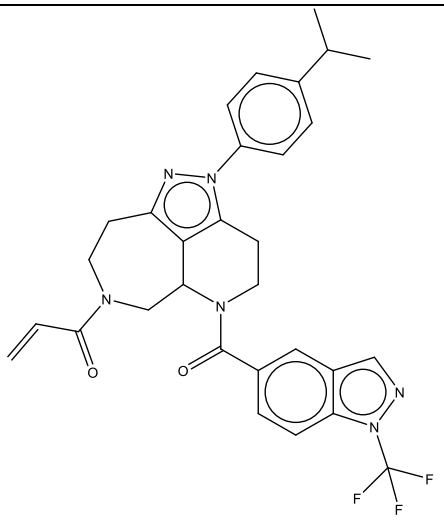
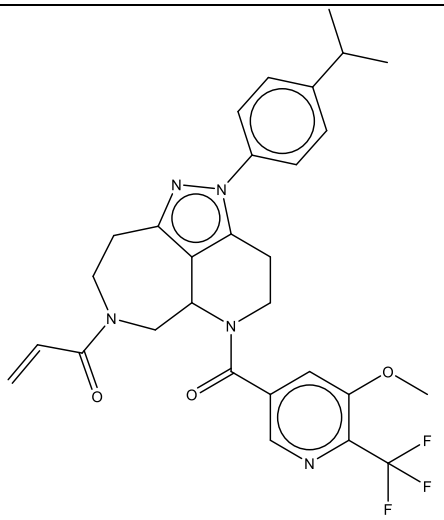
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
1	**A-4**	1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
2	**A-5**	1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(2-hidroxi-4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

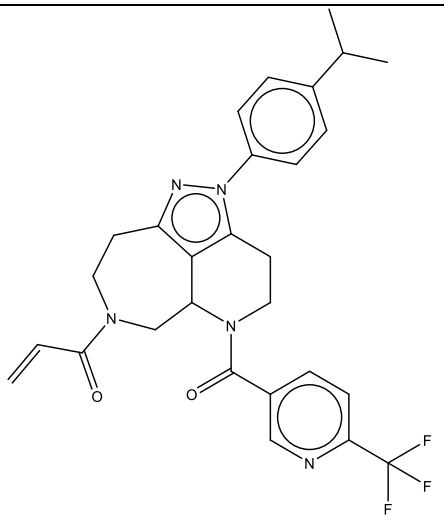
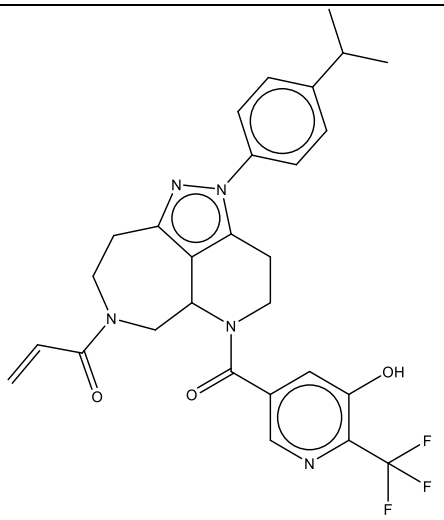
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
3	**A-6**	1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
4	**A-7**	1-(2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

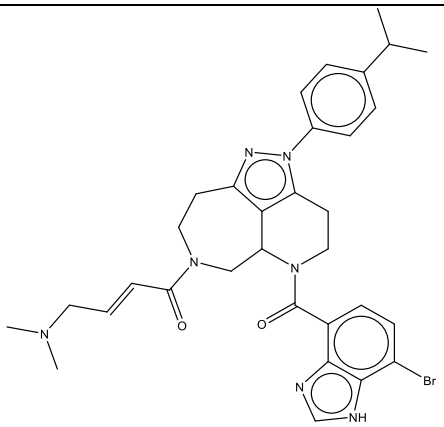
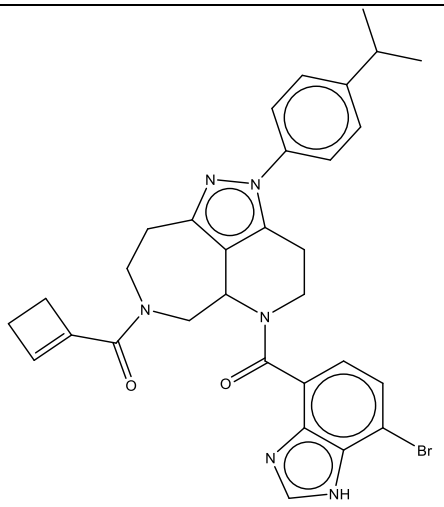
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
5	**A-8**	1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
6	**A-9**	1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-(2,2-difluorociclobutil)-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

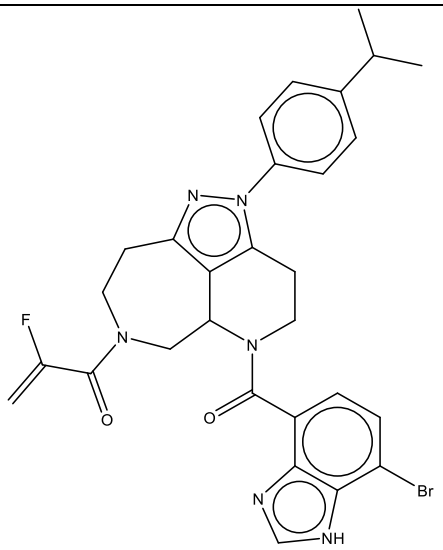
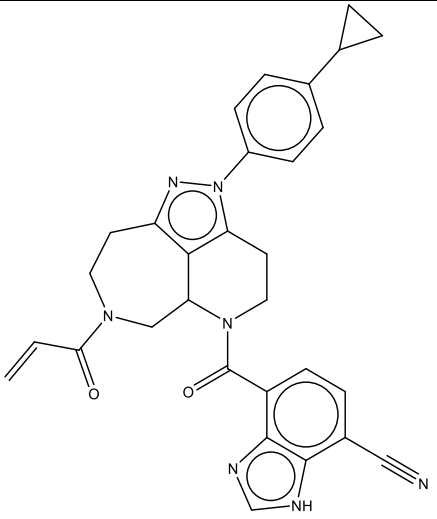
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
7	**B-2**	1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
8	**B-3**	1-(5-(2-amino-7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

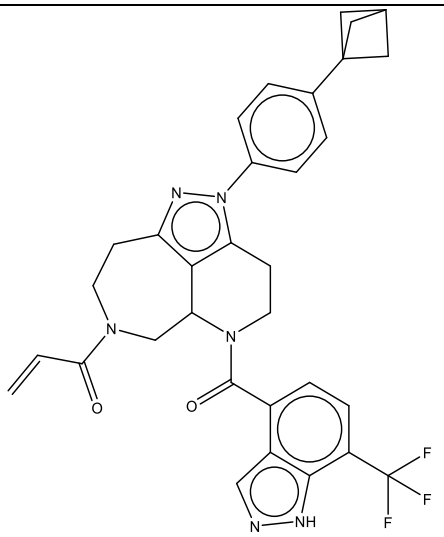
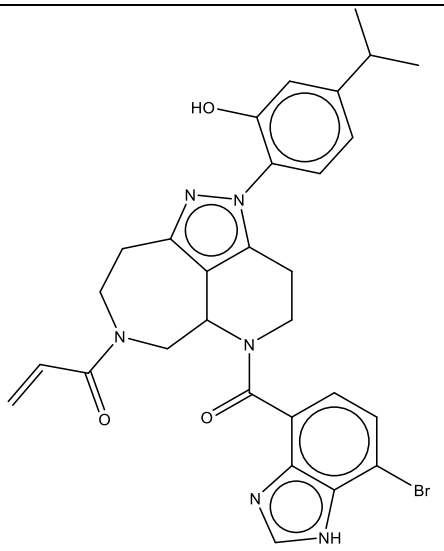
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
9	**B-4**	1-(5-(2-(azetidin-1-il)-7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
10	**B-5**	1-(5-(7-bromo-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

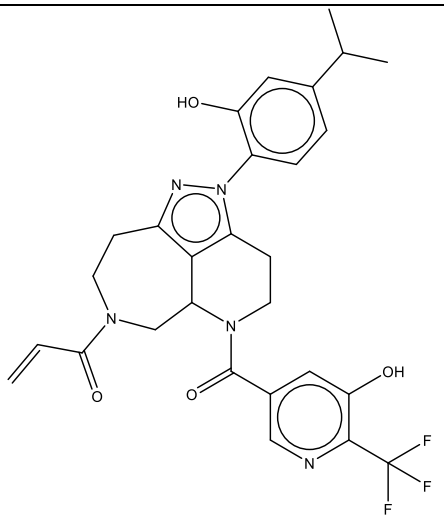
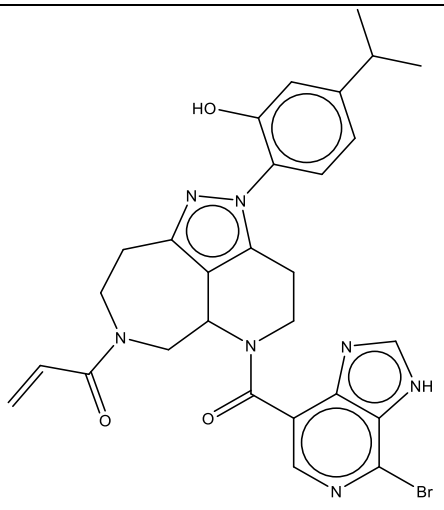
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
11	**B-6**	1-(2-(4-isopropilfenil)-5-(1-(trifluorometil)-1H-indazol-5-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
12	**B-7**	1-(2-(4-isopropilfenil)-5-(5-metoxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

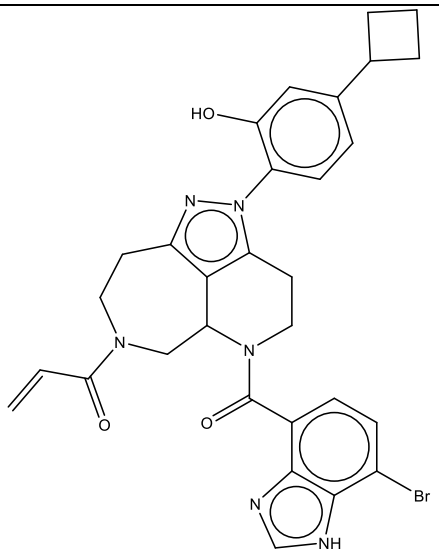
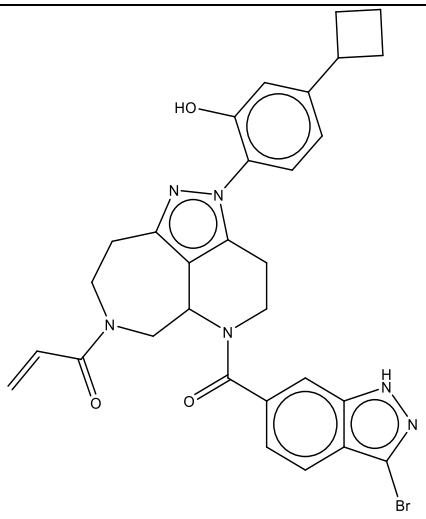
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
13	**B-8**	1-(2-(4-isopropilfenil)-5-(6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
14	**B-9**	1-(5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

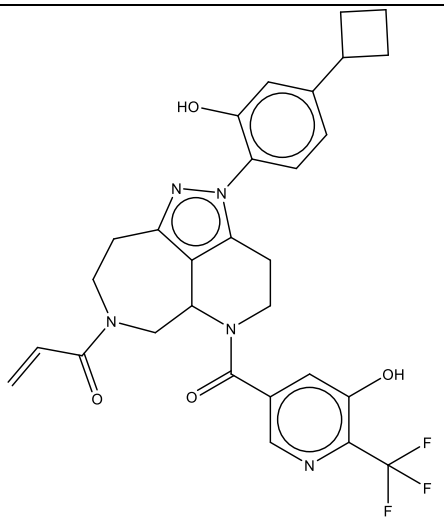
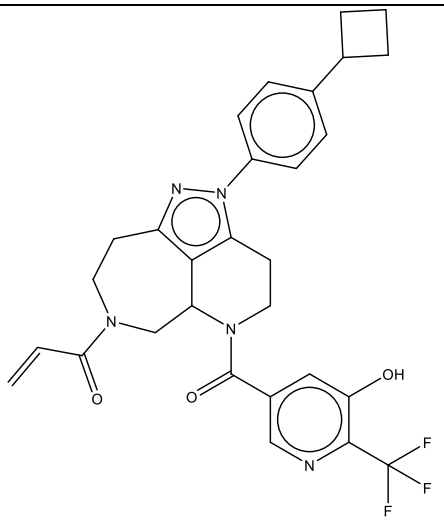
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
15	**B-10**	1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona	
16	**B-11**	(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(7-(ciclobut-1-eno-1-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-il)metanona	

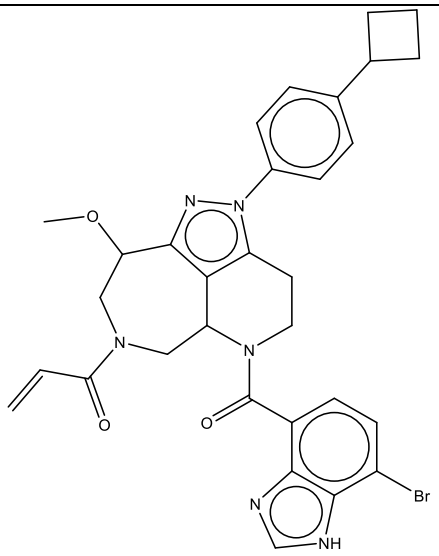
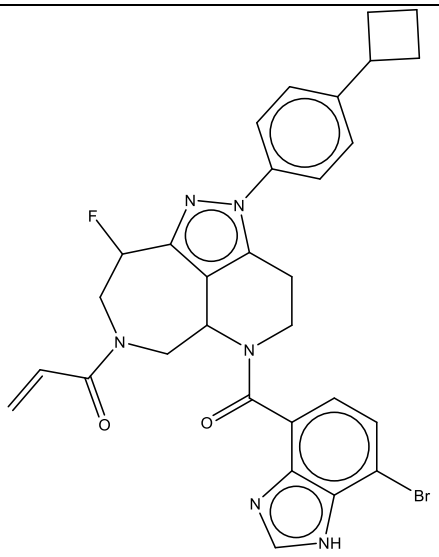
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
17	**B-12**	1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)-2-fluoroprop-2-en-1-ona	
18	**B-13**	4-(7-acriloil-2-(4-ciclopropilfenil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-7-carbonitrilo	

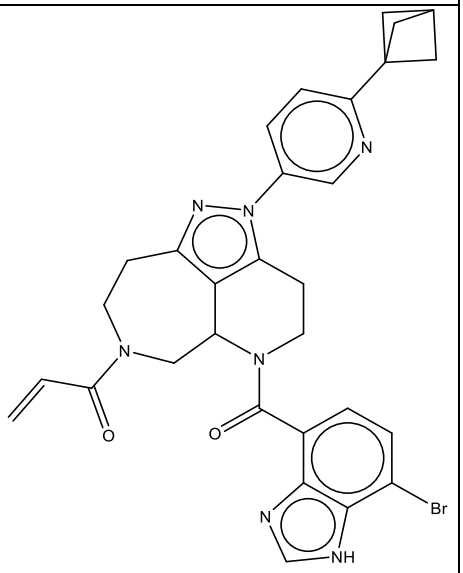
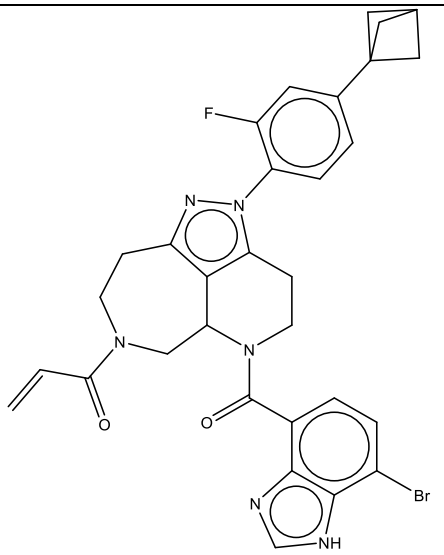
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
19	**C-1**	1-(2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-5-(7-(trifluorometil)-1H-indazol-4-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
20	**C-2**	1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

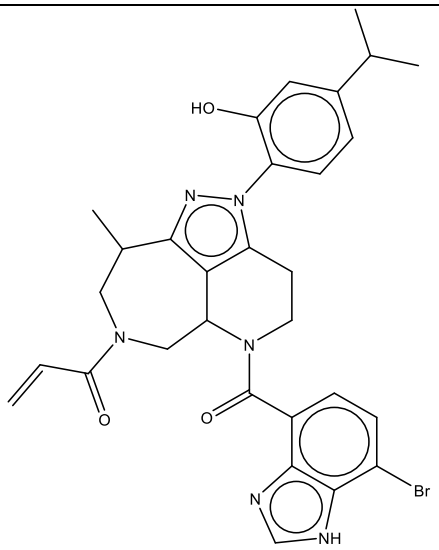
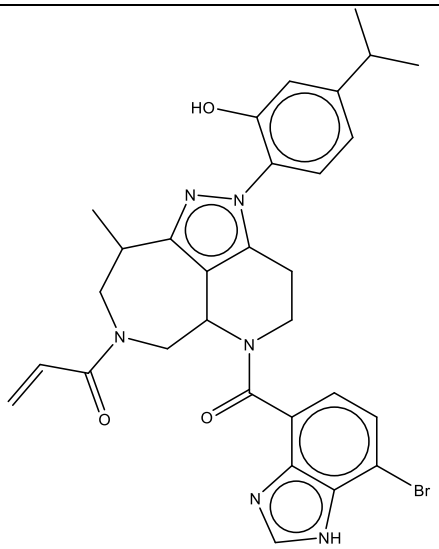
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
21	**C-3**	1-(2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
22	**C-4**	1-(5-(4-bromo-3H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carbonil)-2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

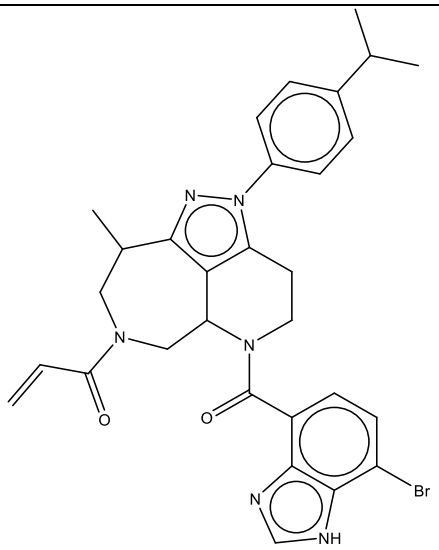
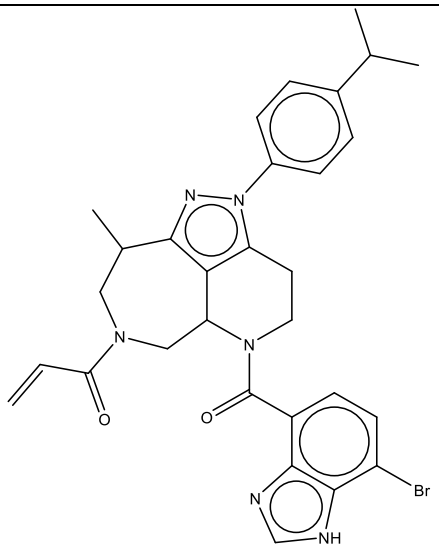
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
23	**C-5**	1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
24	**C-6**	1-(5-(3-bromo-1H-indazol-6-carbonil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

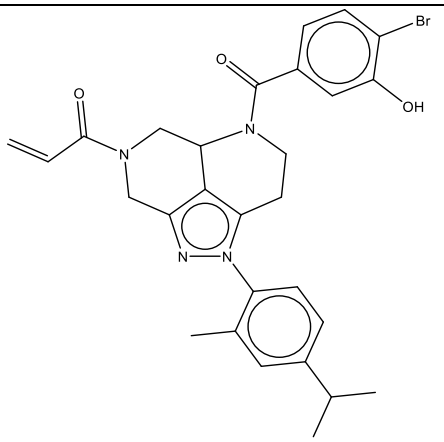
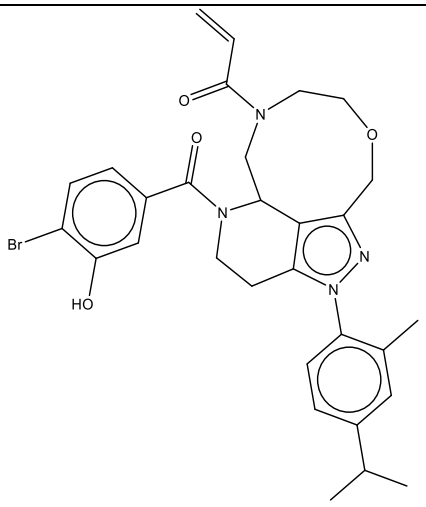
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
25	**C-7**	1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
26	**C-8**	1-(2-(4-ciclobutilfenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

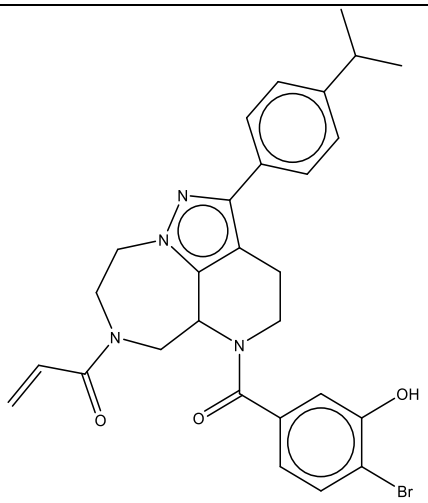
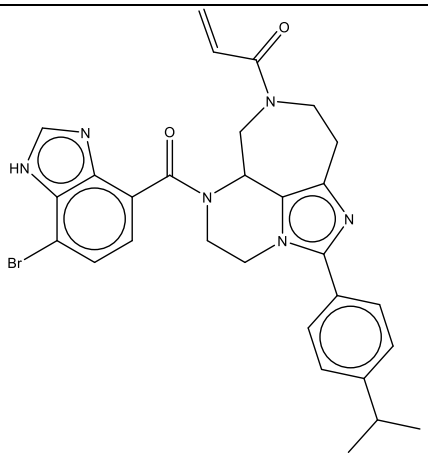
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
27	**C-9**	1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutilfenil)-9-metoxi-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
28	**C-10**	1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutilfenil)-9-fluoro-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

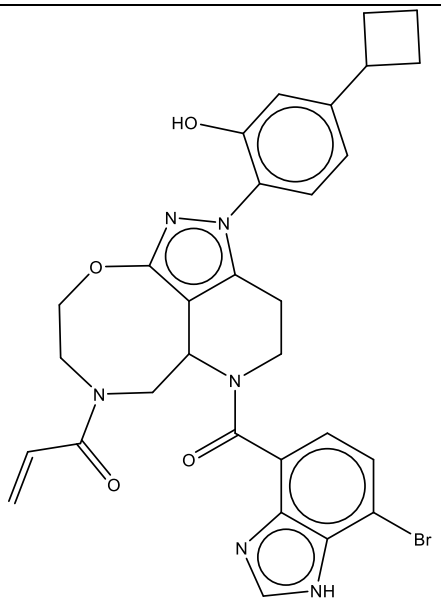
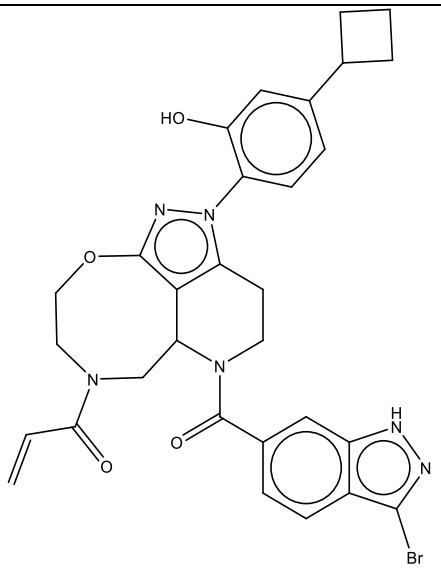
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
29	**D-1**	1-(2-(6-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)piridin-3-il)-5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
30	**D-2**	1-(2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-fluorofenil)-5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

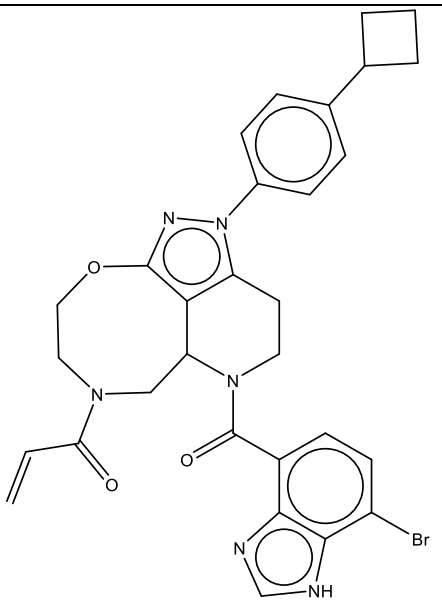
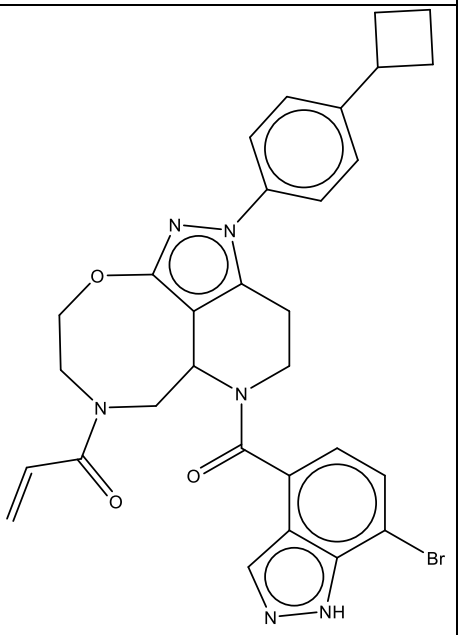
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
31	**E-2**	1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
32	**E-1**	1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

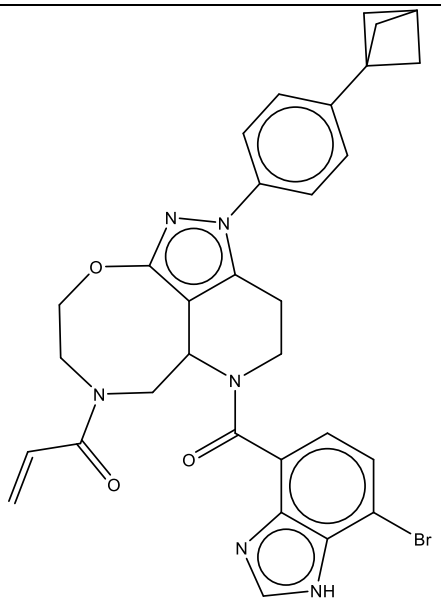
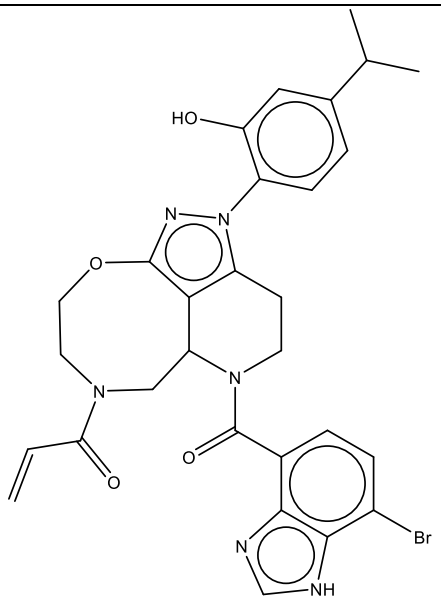
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
33	**E-3**	1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
34	**E-4**	1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

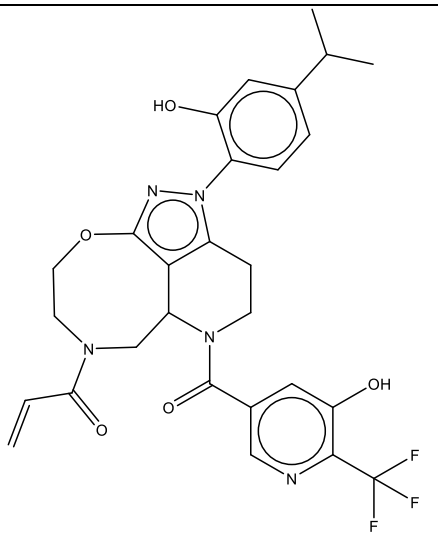
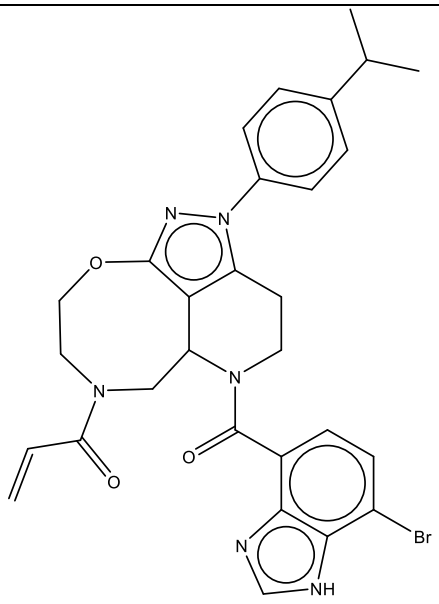
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
35	**F-1**	1-(6-(4-bromo-3-hidroxibenzoil)-1-(4-isopropil-2-metilfenil)-1,5,5a,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4,5-de][1,7]naftiridin-4(3H)-il)prop-2-en-1-ona	
36	**F-2**	1-(5-(4-bromo-3-hidroxibenzoil)-2-(4-isopropil-2-metilfenil)-2,4,5,5a,6,8,9,11-octahidro-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclonona[cd]inden-7(3H)-il)prop-2-en-1-ona	

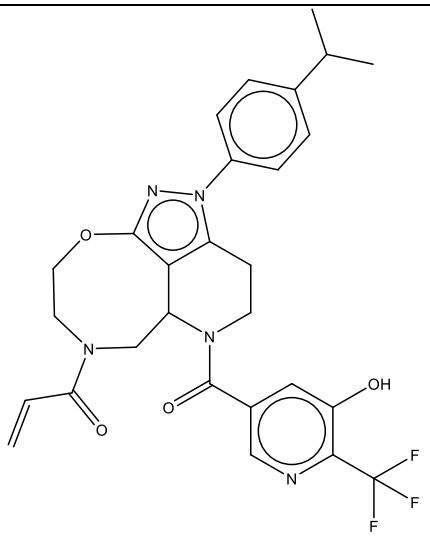
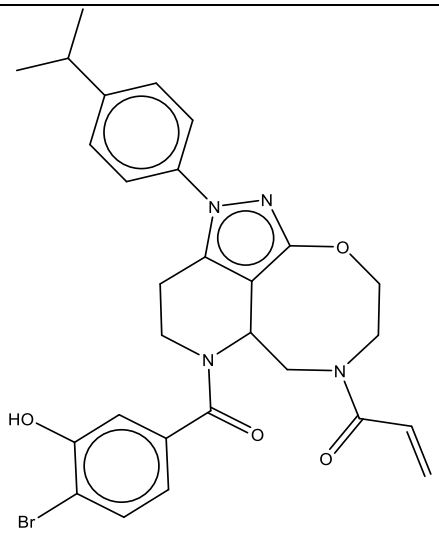
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
37	**F-3**	1-(5-(4-bromo-3-hidroxibenzoil)-2-(4-isopropilfenil)-4,5,5a,6,8,9-hexahidro-1,5,7,9a-tetraazabenzo[cd]azulen-7(3H)-il)prop-2-en-1-ona	
38	**F-4**	1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-4,5,5a,6,8,9-hexahidro-1,2a,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7(3H)-il)prop-2-en-1-ona	

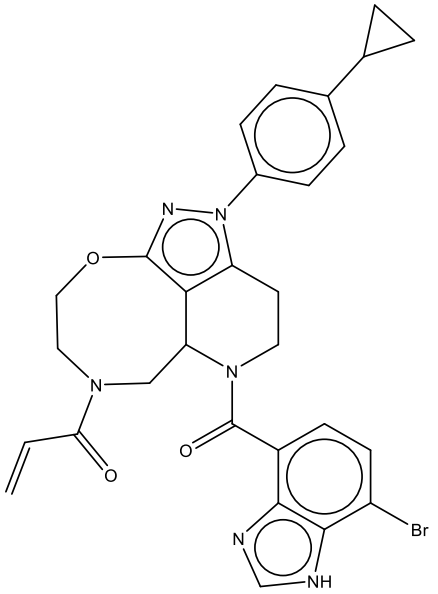
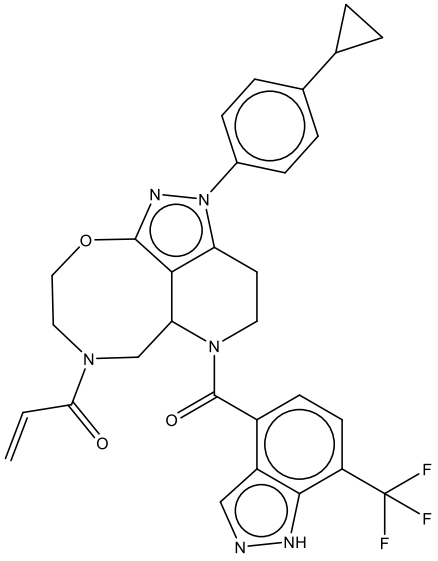
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
39	**K-3**	1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona	
40	**K-4**	1-(5-(3-bromo-1H-indazol-6-carbonil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona	

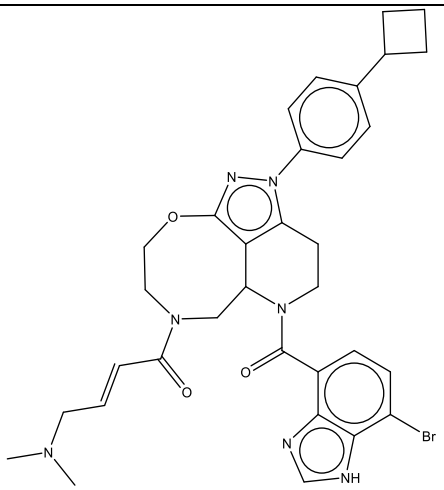
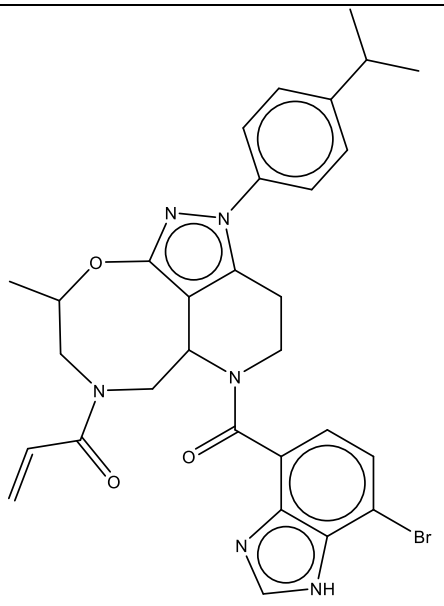
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
41	**K-5**	1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona	
42	**K-6**	1-(5-(7-bromo-1H-indazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona	

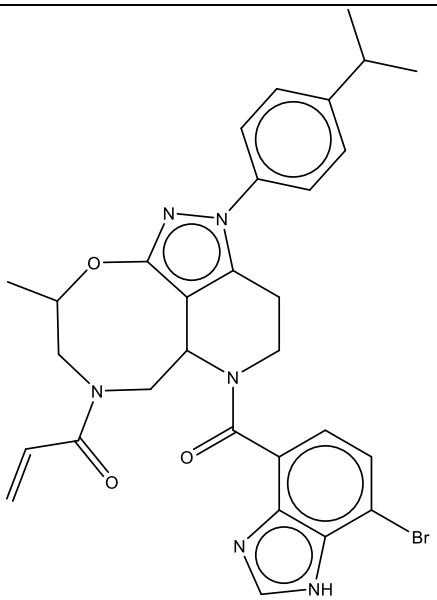
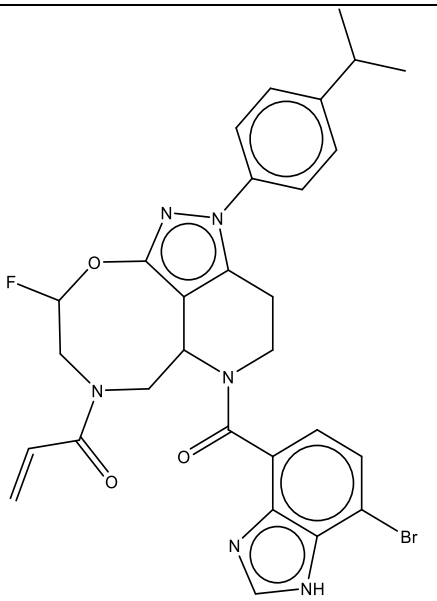
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
43	**K-7**	1-(2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona	
44	**K-8**	1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona	

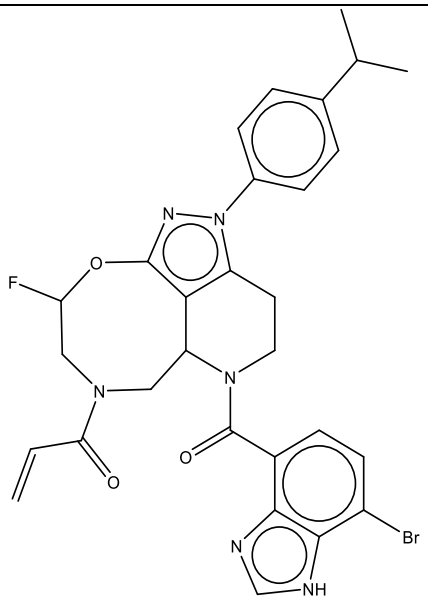
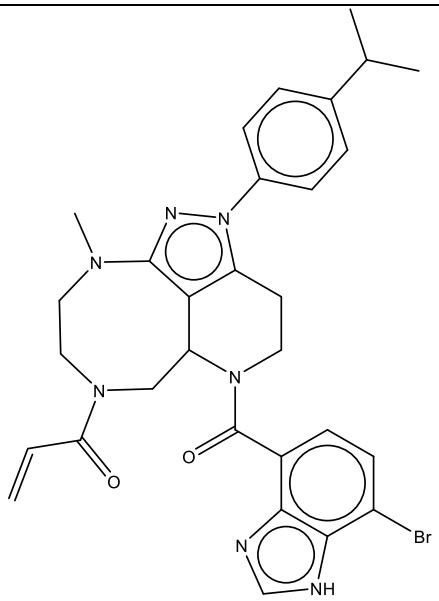
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
45	**K-9**	1-(2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona	
46	**K-10**	1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona	

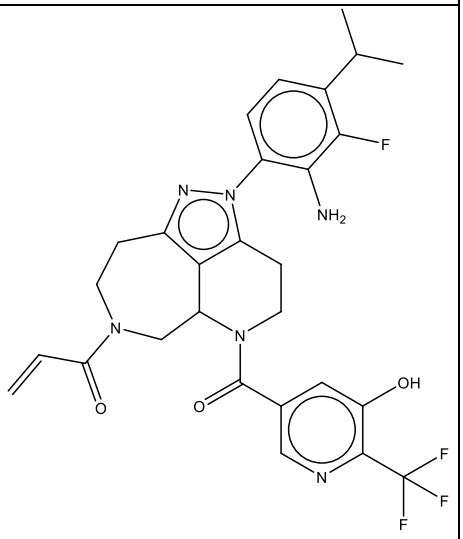
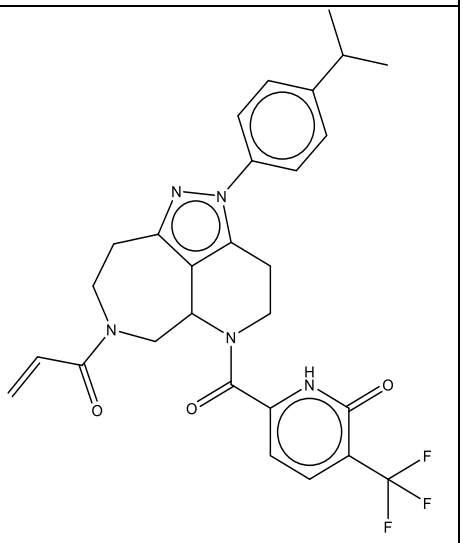
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
47	**K-11**	1-(5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona	
48	**K-12**	1-(5-(4-bromo-3-hidroxibenzoil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona	

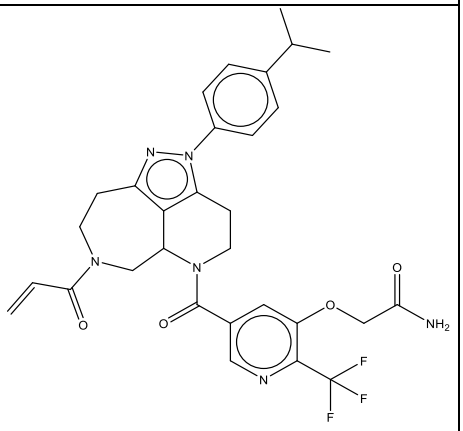
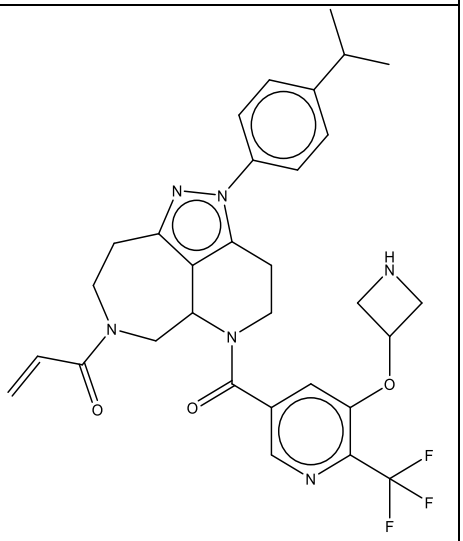
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
49	**K-13**	1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona	
50	**K-14**	1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(7-(trifluorometil)-1H-indazol-4-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona	

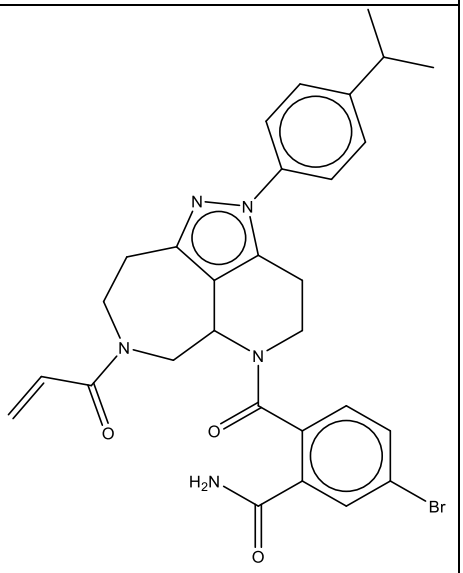
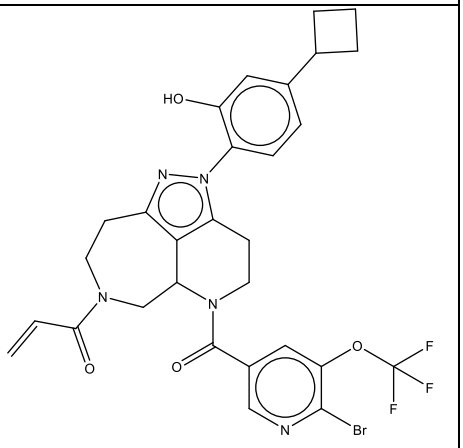
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
51	**K-15**	1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona	
52	**K-16a**	1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona	

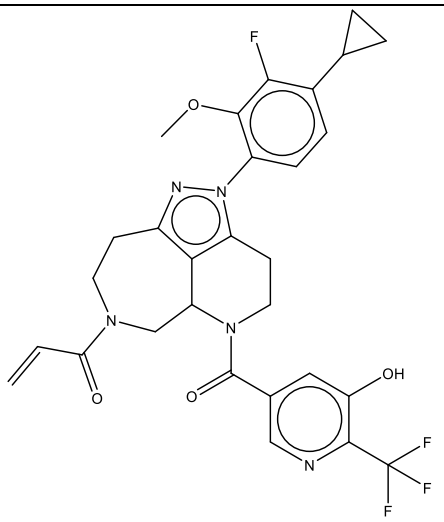
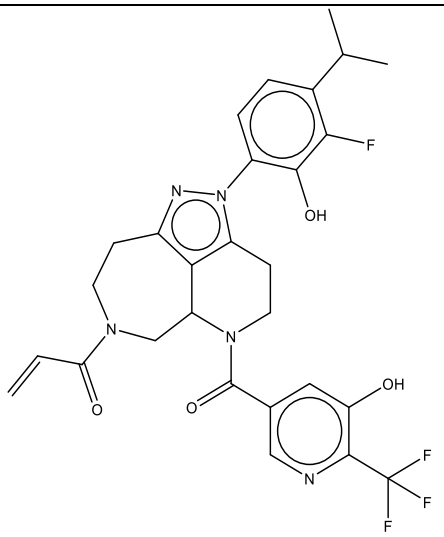
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
53	**K-16b**	1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona	
54	**K-17a**	1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-9-fluoro-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona	

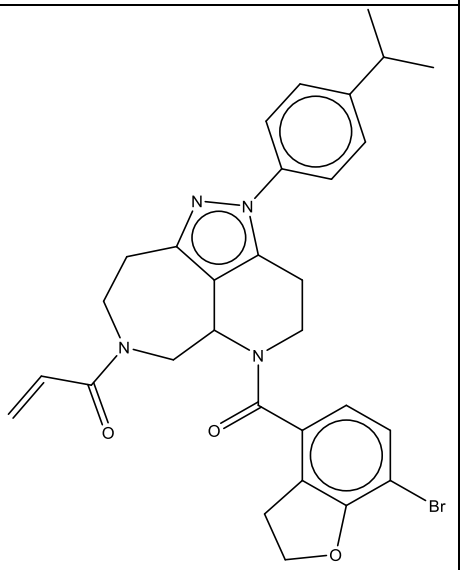
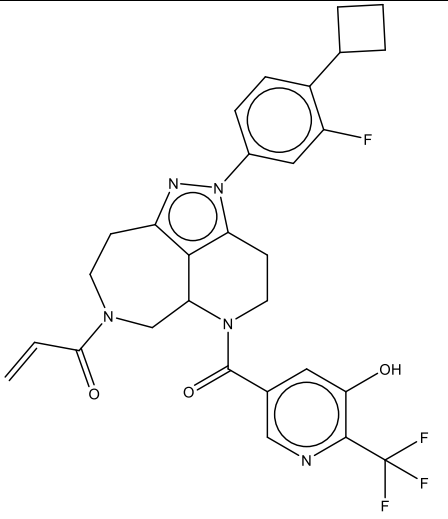
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
55	**K-17b**	1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-9-fluoro-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona	
56	**K-18**	1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-10-metil-2,4,5,5a,6,8,9,10-octahidro-1,2,5,7,10-pentaazaciclocta[cd]inden-7(3H)-il)prop-2-en-1-ona	

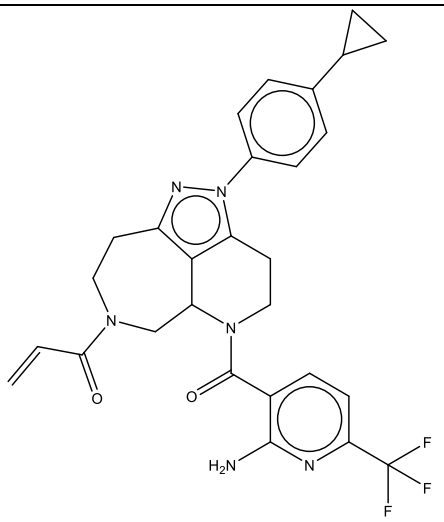
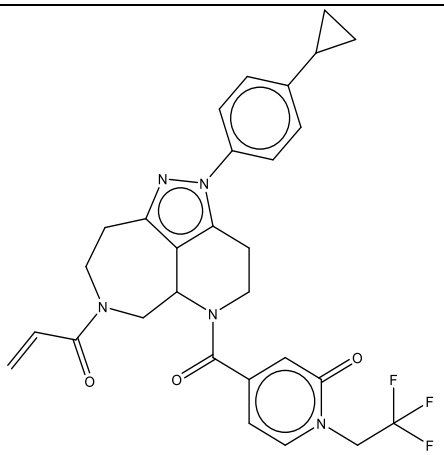
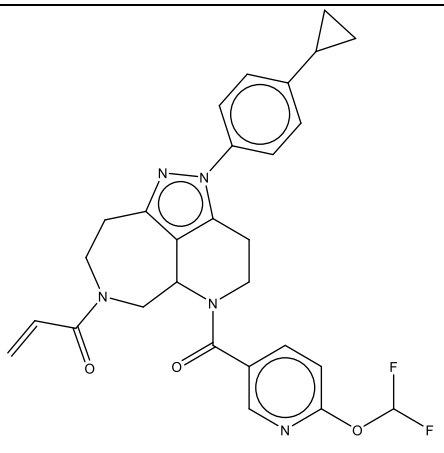
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
57	**L-8**	1-(2-(2-amino-3-fluoro-4-isopropilfenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
58	**B-9-1**	6-(7-acriloil-2-(4-isopropilfenil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carbonil)-3-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona	

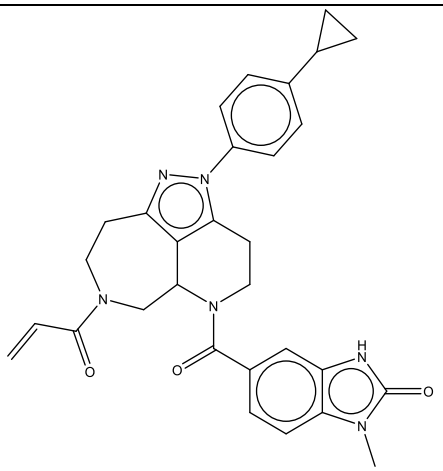
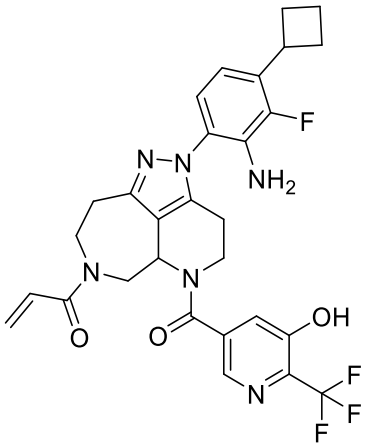
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
59	**B-9-3**	2-((5-(7-acriloil-2-(4-isopropilfenil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carbonil)-2-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)acetamida	
60	**B-15**	1-(5-(5-(azetidin-3-iloxi)-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

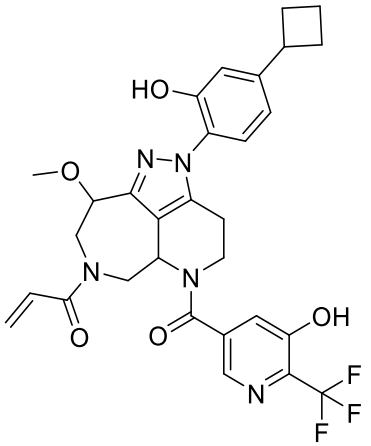
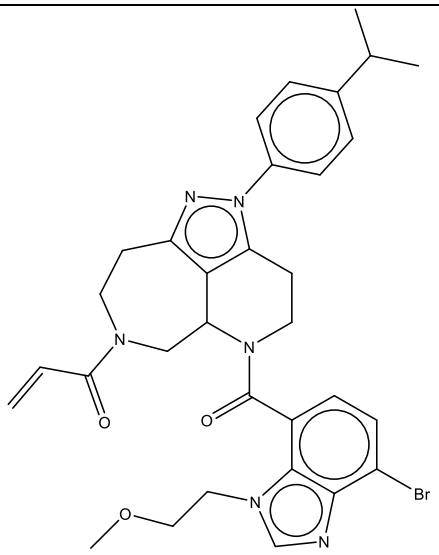
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
61	**B-9-2**	2-(7-acriloil-2-(4-isopropilfenil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carbonil)-5-bromobenzamida	
62	**C-6-9**	1-(5-(6-bromo-5-(trifluorometoxi)nicotinoil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

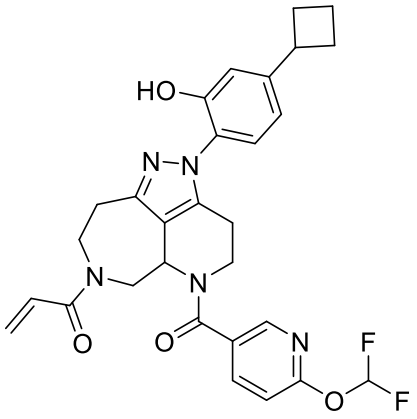
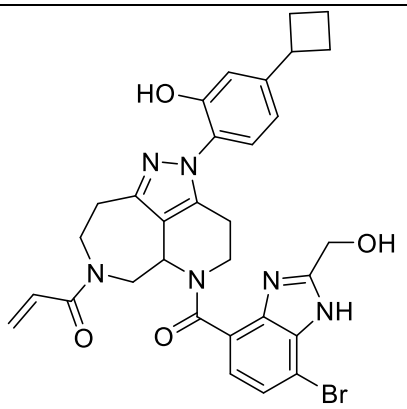
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
63	**L-10**	1-(2-(4-ciclopropil-3-fluoro-2-metoxifenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
64	**L-1-10**	1-(2-(3-fluoro-2-hidroxi-4-isopropilfenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

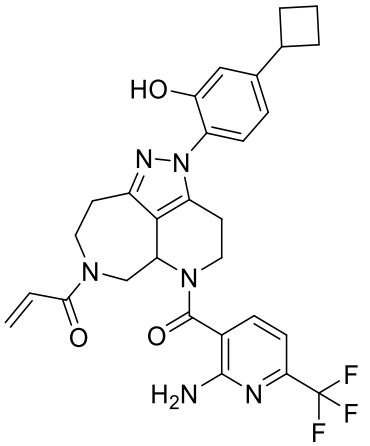
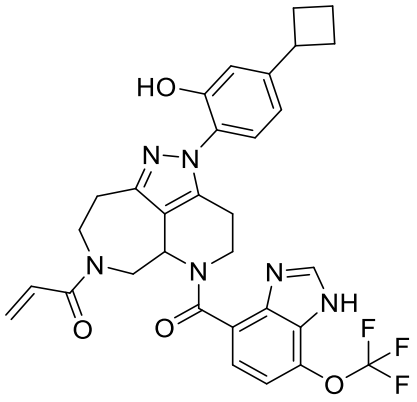
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
65	**B-9-4**	1-(5-(7-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
66	**D-4**	1-(2-(4-ciclobutil-3-fluorofenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

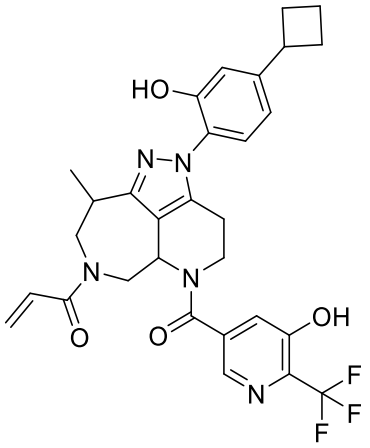
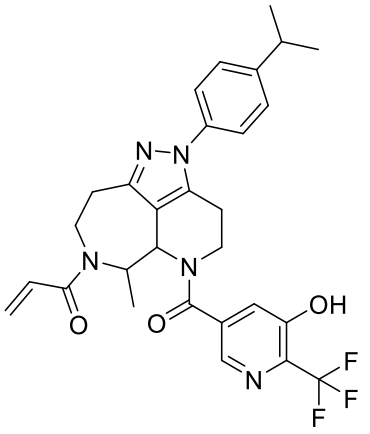
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
67	**A-4-1**	1-(5-(2-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
68	**A-4-12**	4-(7-acriloil-2-(4-ciclopropilfenil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carbonil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2(1H)-ona	
69	**A-4-3**	1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(6-(difluorometoxi)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

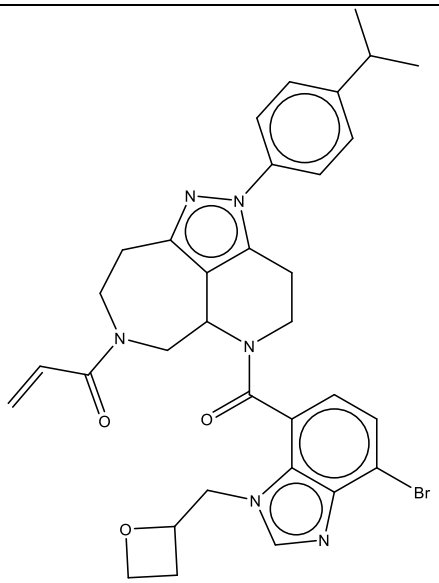
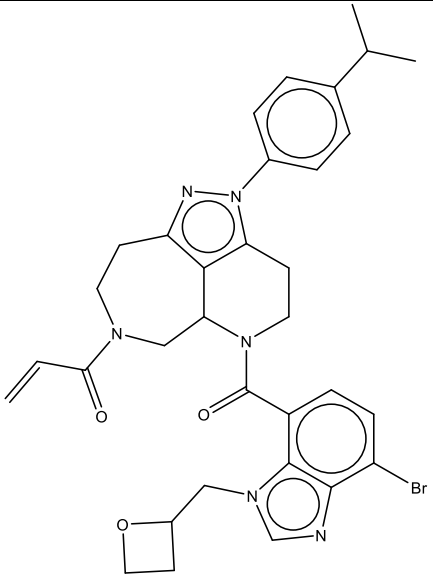
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
70	**A-4-6**	5-(7-acriloil-2-(4-ciclopropilfenil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carbonil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona	
71	**L-4**	1-(2-(2-amino-4-ciclobutil-3-fluorofenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

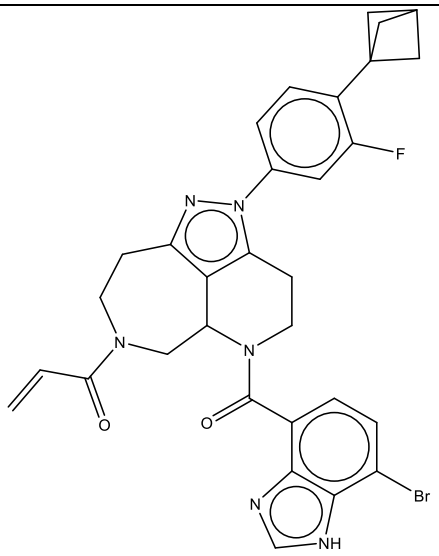
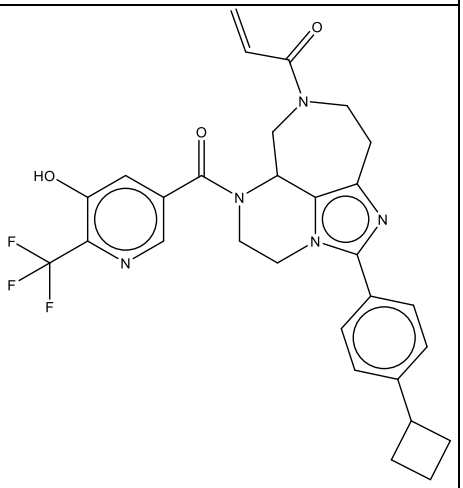
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
72	**L-11-2**	1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-9-metoxi-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
73		1-(5-(4-bromo-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-7-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

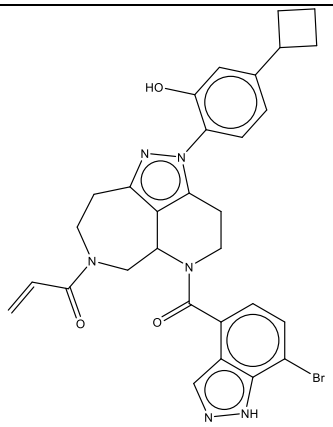
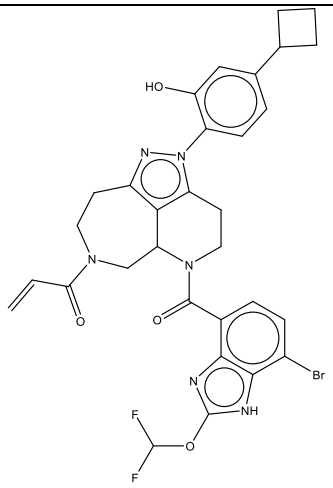
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
74	**C-11-9**	1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(6-(difluorometoxi)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
75	**C-16**	1-(5-(7-bromo-2-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

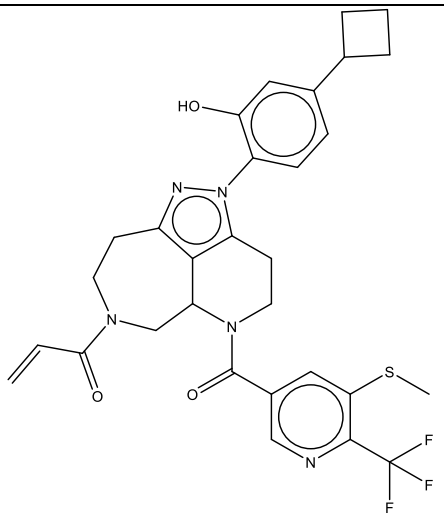
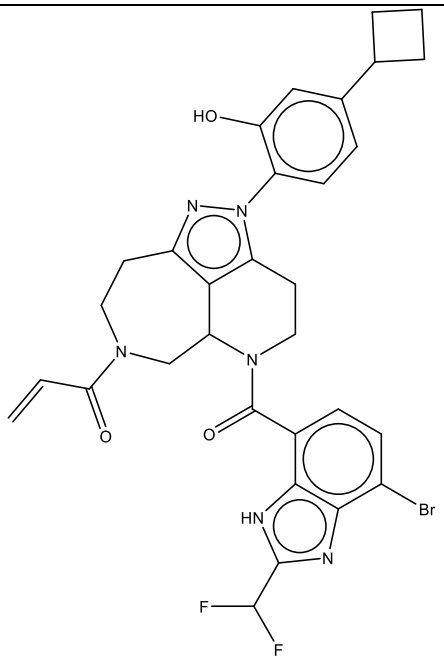
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
76	**C-11-8**	1-(5-(2-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
78		1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(7-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

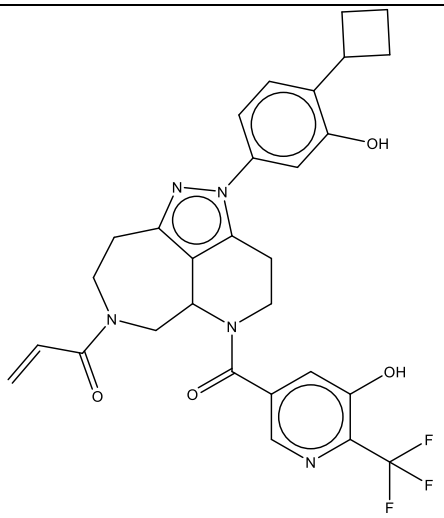
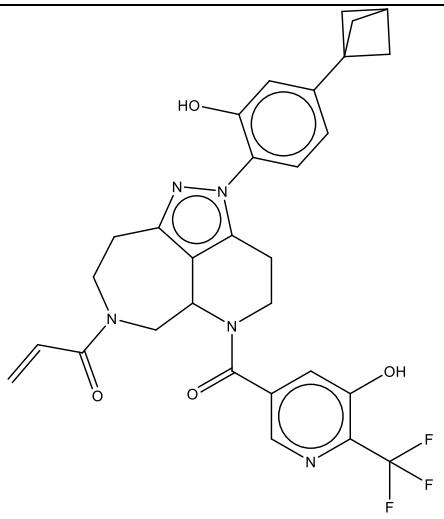
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
79		1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-9-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
81		1-(5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-isopropilfenil)-6-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

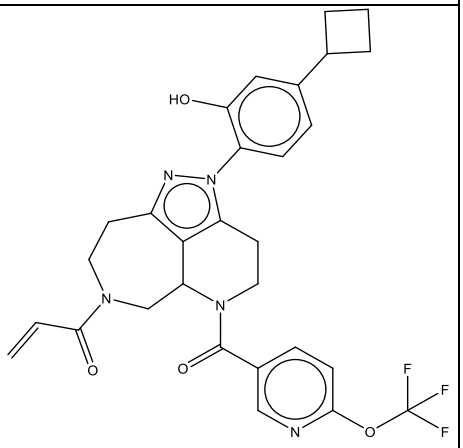
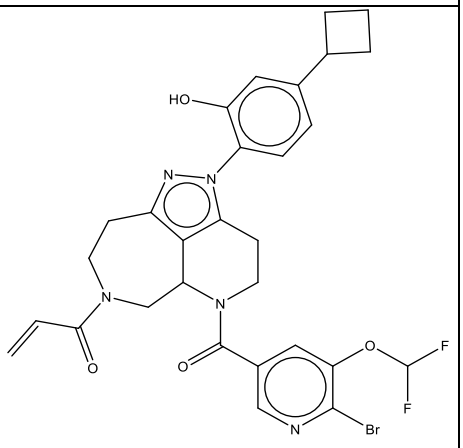
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
82		1-(5-(4-bromo-1-((oxetan-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-7-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
83		1-(5-(4-bromo-1-((oxetan-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-7-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

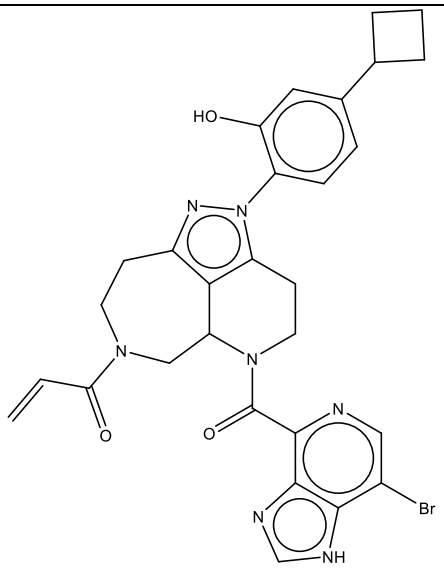
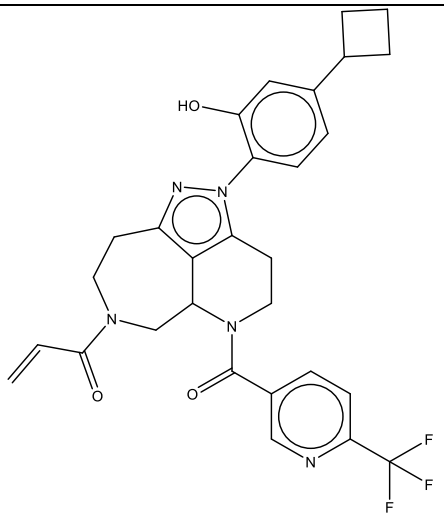
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
84	**D-3**	1-(2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-fluorofenil)-5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
86	**F-5**	1-(2-(4-ciclobutilfenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-4,5,5a,6,8,9-hexahidro-1,2a,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7(3H)-il)prop-2-en-1-ona	

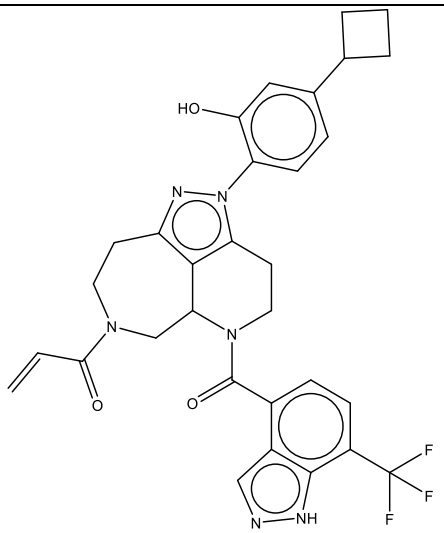
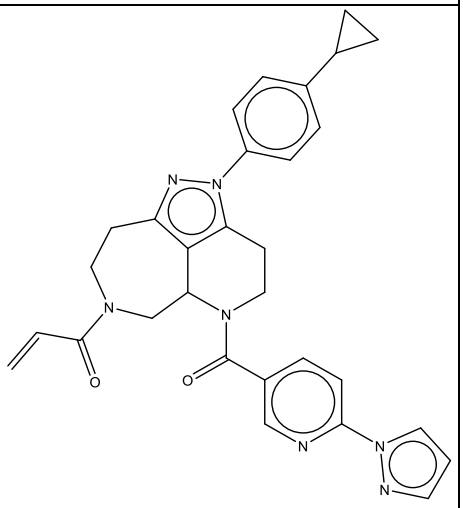
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
87	**C-6-1**	1-(5-(7-bromo-1H-indazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
88	**C-31**	1-(5-(7-bromo-2-(difluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

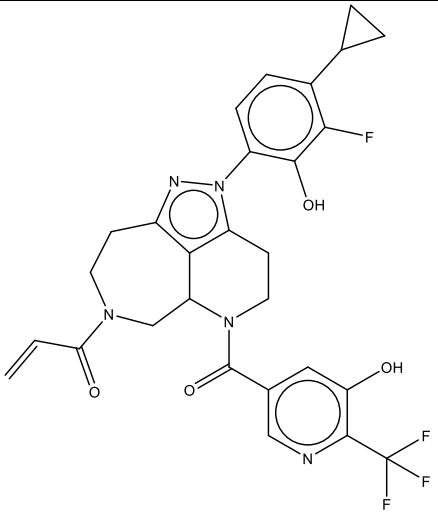
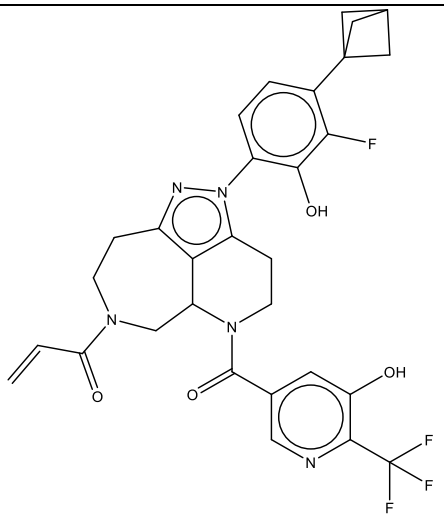
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
89	**C-32**	1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(5-(metiltio)-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
90	**C-6-2**	1-(5-(4-bromo-2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-7-carbonil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

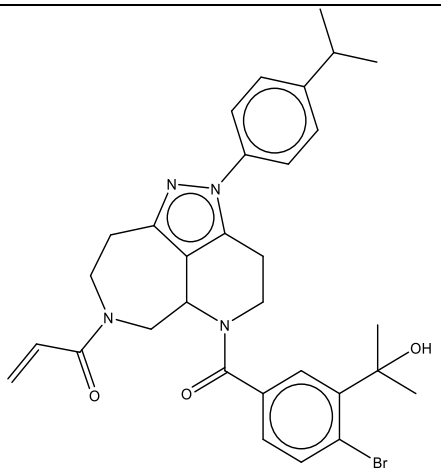
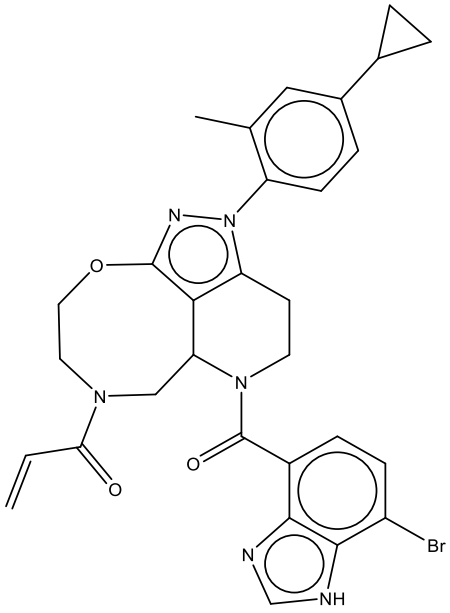
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
91	**L-9-2**	1-(2-(4-ciclobutil-3-hidroxifenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
92	**A-29**	1-(2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-hidroxifenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

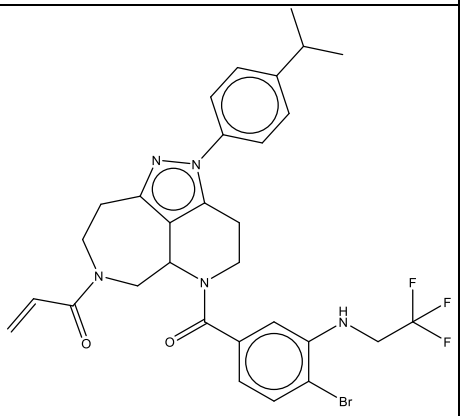
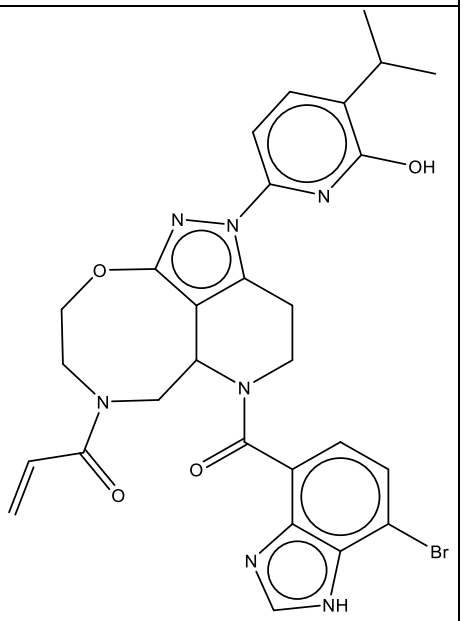
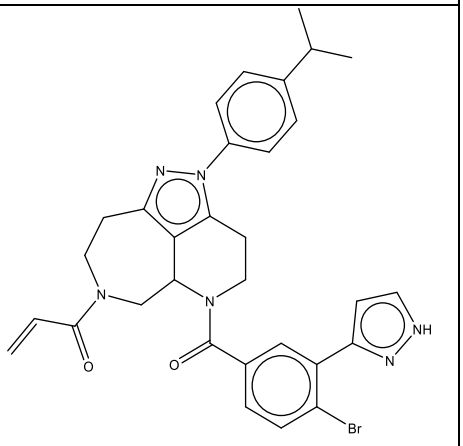
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
93	**C-6-3**	1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(6-(trifluorometoxi)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
94	**C-6-4**	1-(5-(6-bromo-5-(difluorometoxi)nicotinoil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

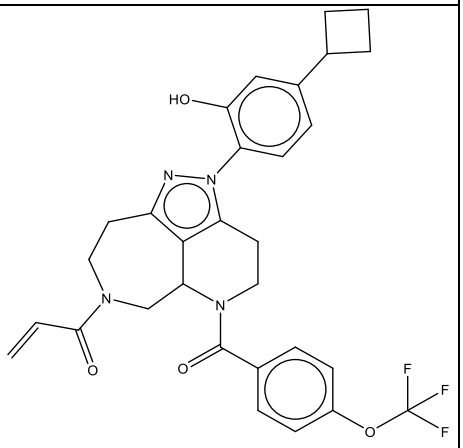
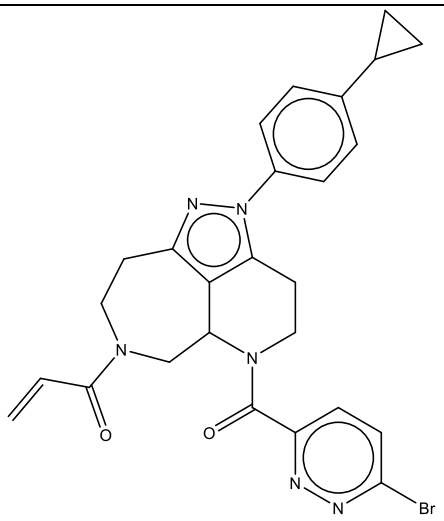
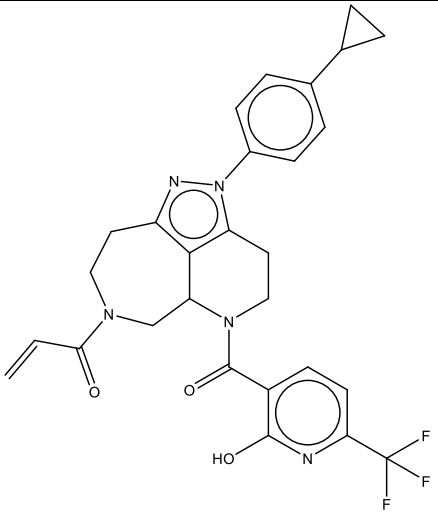
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
95	**C-6-5**	1-(5-(7-bromo-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
96	**C-6-6**	1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

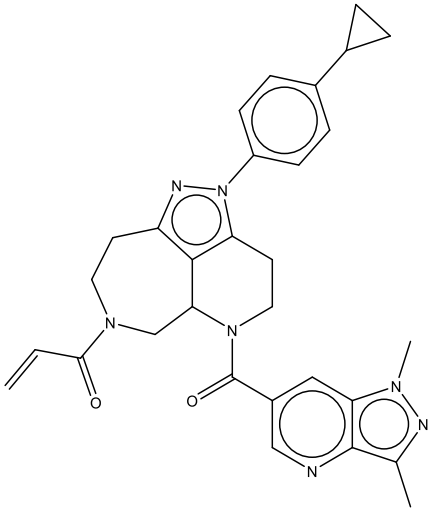
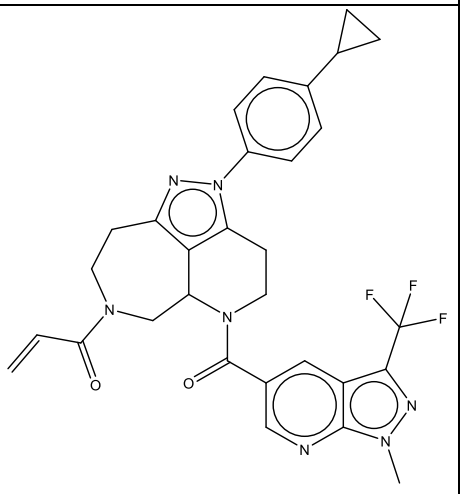
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
97	**C-6-7**	1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(7-(trifluorometil)-1H-indazol-4-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
98	**A-4-23**	1-(5-(6-(1H-pirazol-1-il)nicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

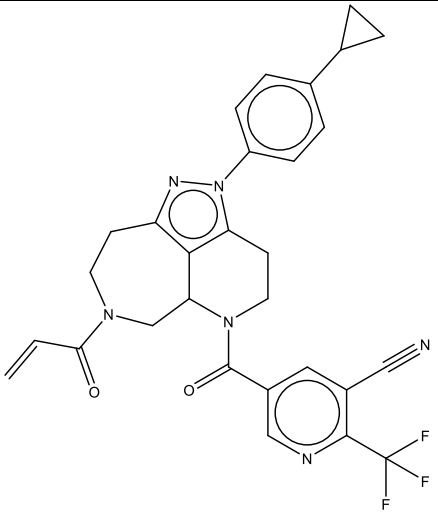
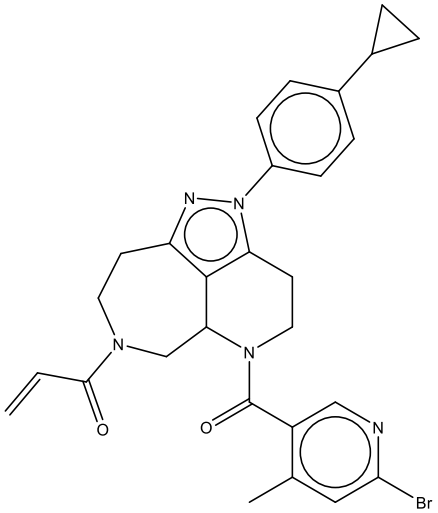
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
100	**L-1**	1-(2-(4-ciclopropil-3-fluoro-2-hidroxifenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
101	**L-1-9**	1-(2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-fluoro-2-hidroxifenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

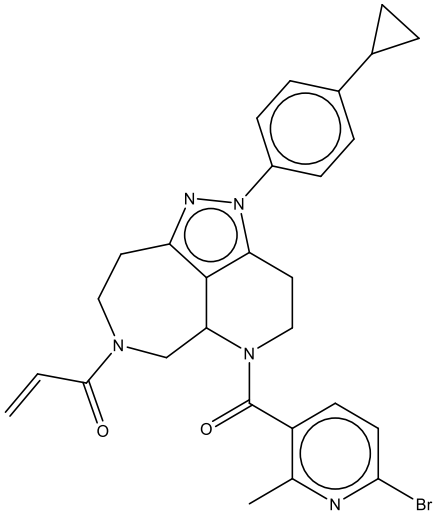
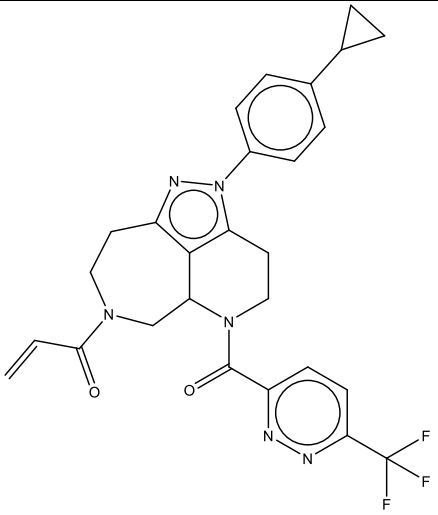
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
102	**B-2-3**	1-(5-(4-bromo-3-(2-hidroxipropan-2-il)benzoil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
103	**K-19**	1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclopropil-2-metilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona	

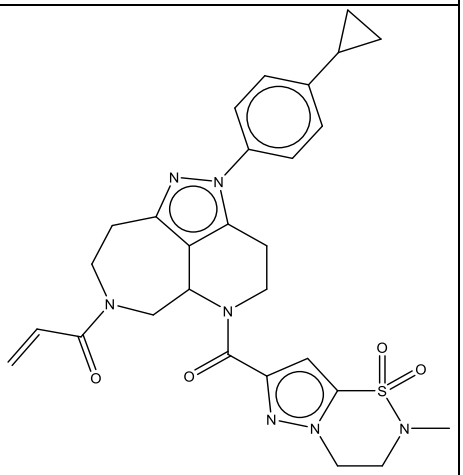
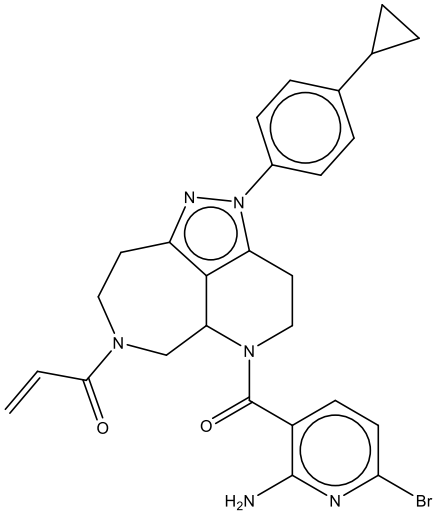
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
104	**B-14**	1-(5-(4-bromo-3-((2,2,2-trifluoroetil)amino)benzoil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
105	**K-20**	1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(6-hidroxi-5-isopropilpiridin-2-il)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona	
106	**B-2-4**	1-(5-(4-bromo-3-(1H-pirazol-3-il)benzoil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

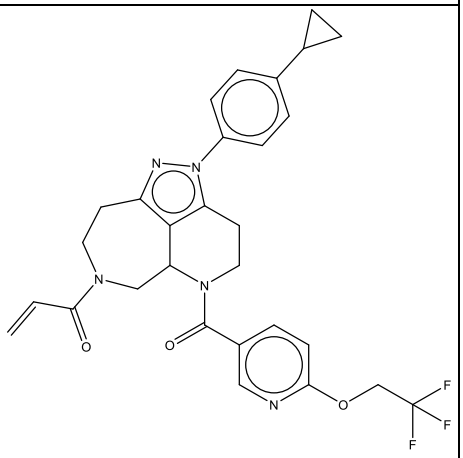
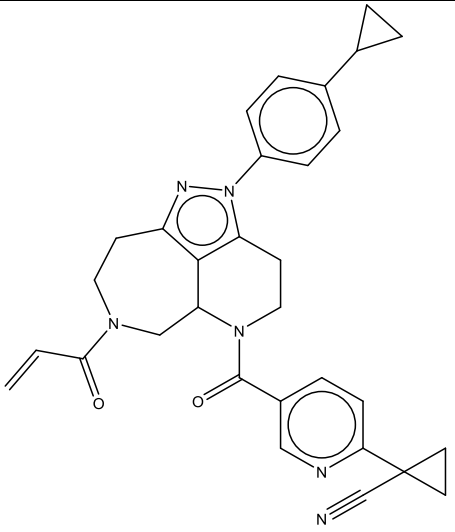
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
107	**C-6-8**	1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(4-(trifluorometoxi)benzoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
108	**A-4-13**	1-(5-(6-bromopiridazina-3-carbonil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
109	**A-4-2**	1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(2-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

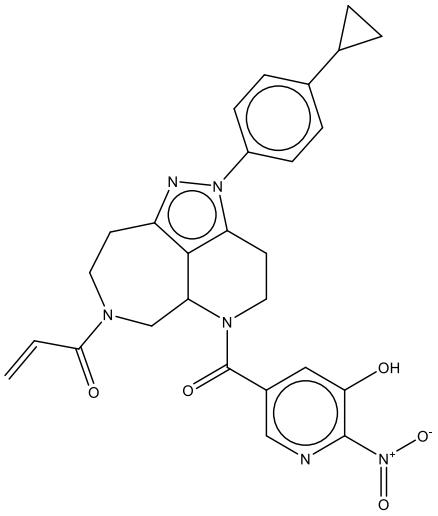
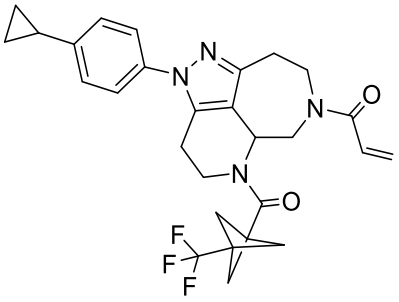
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
110	**A-4-10**	1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(1,3-dimetil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-6-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
111	**A-4-4**	1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

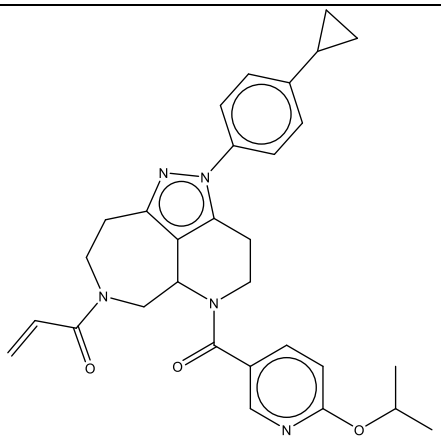
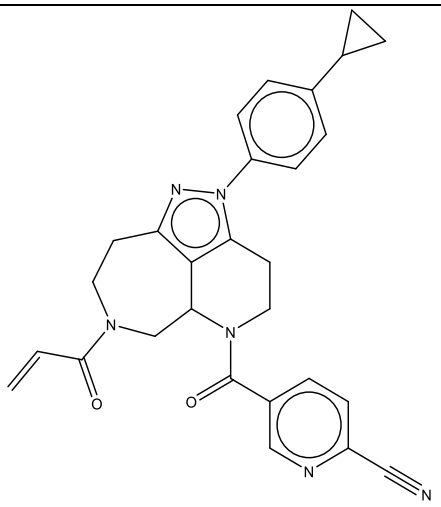
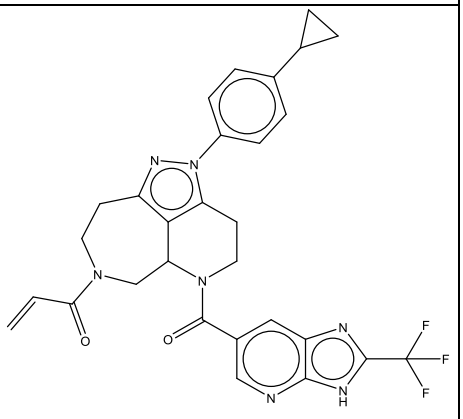
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
112	**A-4-9**	5-(7-acriloil-2-(4-ciclopropilfenil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carbonil)-2-(trifluorometil)nicotinonitrilo	
113	**A-4-17**	1-(5-(6-bromo-4-metilnicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

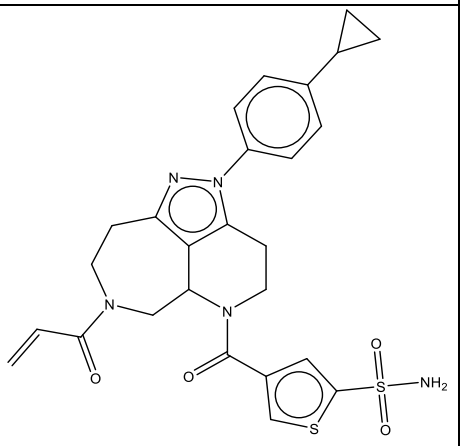
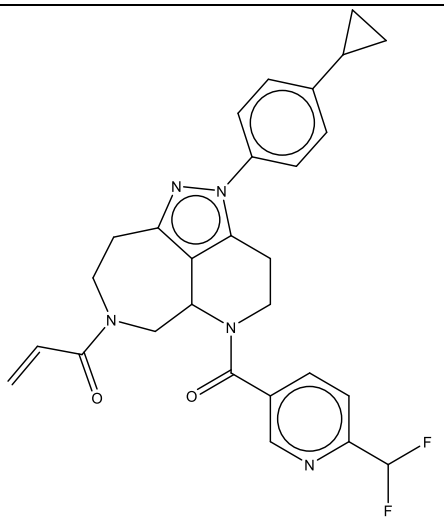
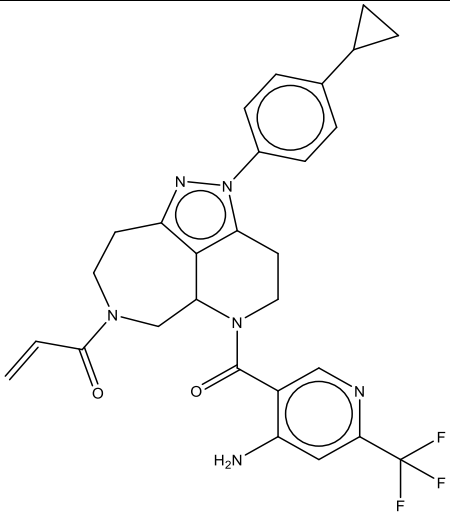
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
114	**A-4-15**	1-(5-(6-bromo-2-metilnicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
115	**A-4-14**	1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(6-(trifluorometil)piridazina-3-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

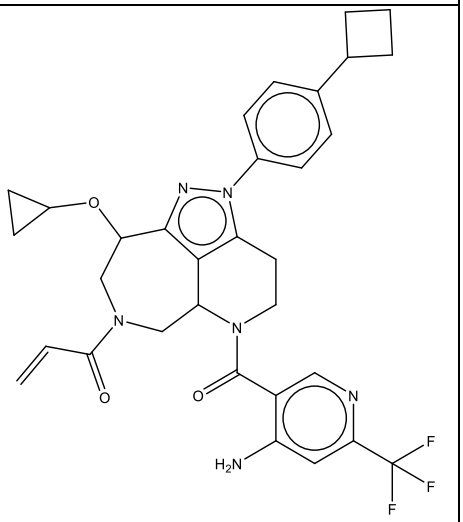
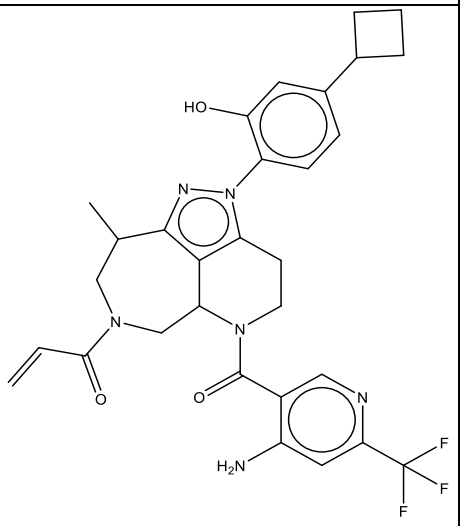
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
116	**A-4-5**	1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(2-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirazolo[1,5-e][1,2,5]tiodiazina-7-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
117	**A-4-16**	1-(5-(2-amino-6-bromonicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

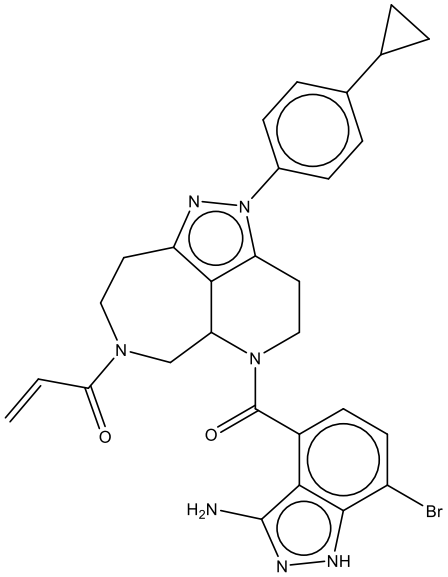
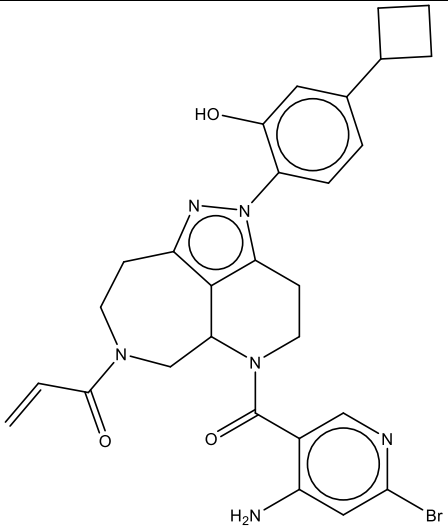
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
118	**A-4-19**	1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
119	**A-4-22**	1-(5-(7-acriloil-2-(4-ciclopropilfenil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carbonil)piridin-2-il)ciclopropano-1-carbonitrilo	

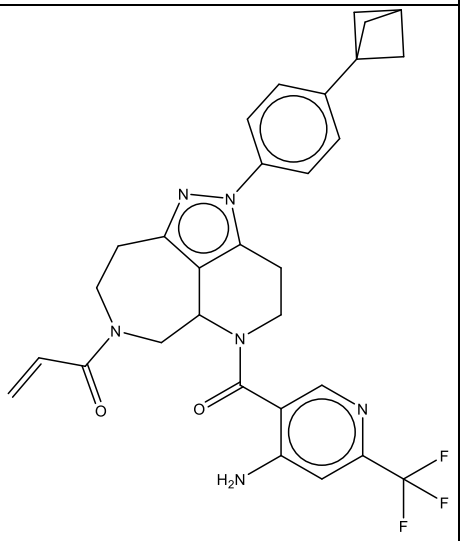
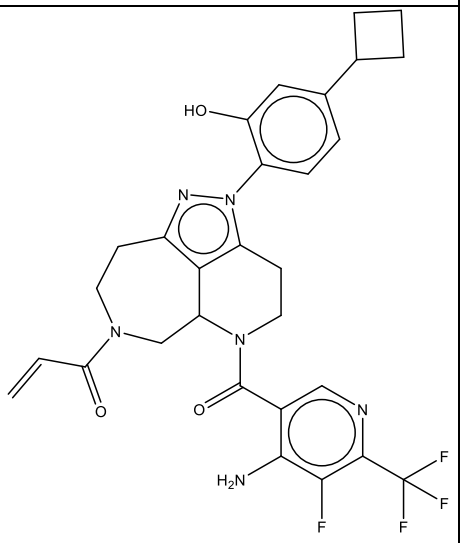
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
120	**A-4-18**	1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(5-hidroxi-6-nitronicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
121	**A-4-11**	1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

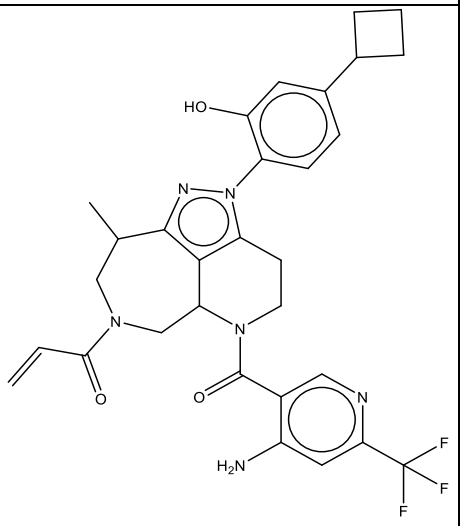
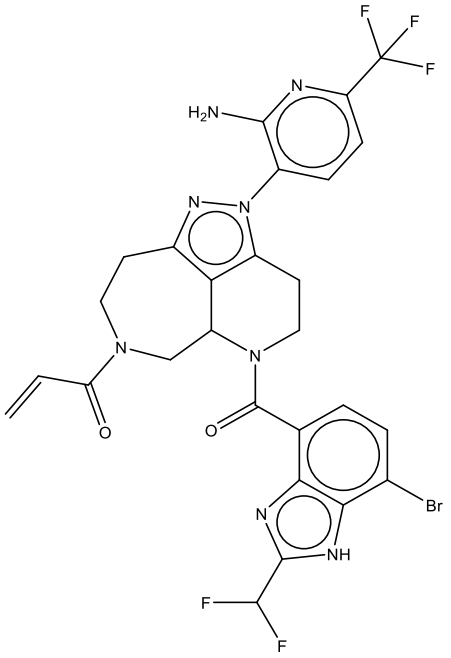
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
122	**A-4-20**	1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(6-isopropoxinicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
123	**A-4-21**	5-(7-acriloil-2-(4-ciclopropilfenil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carbonil)picolinonitrilo	
124	**A-4-7**	1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(2-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

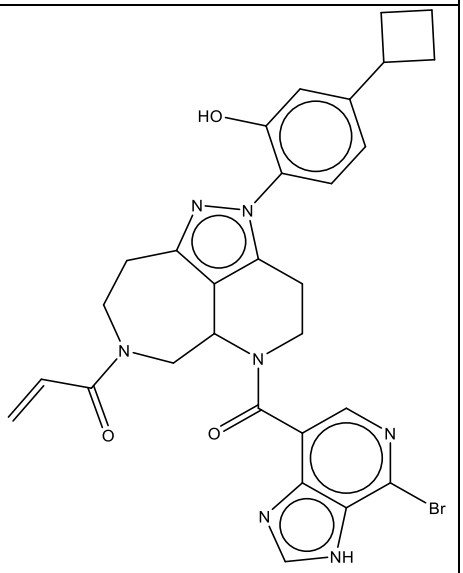
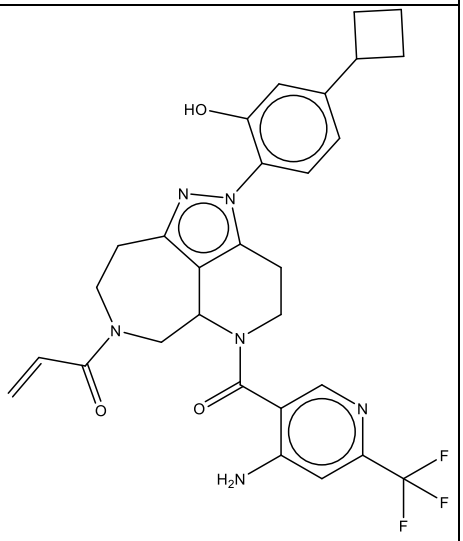
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
125	**A-4-8**	4-(7-acriloil-2-(4-ciclopropilfenil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carbonil)tiofeno-2-sulfonamida	
126	**A-4-24**	1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(6-(difluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
128	**A-4-25**	1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

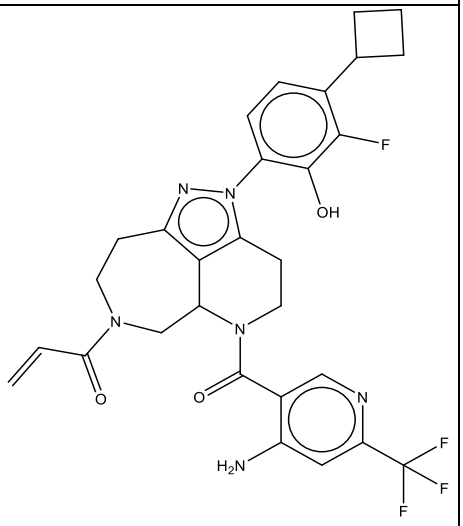
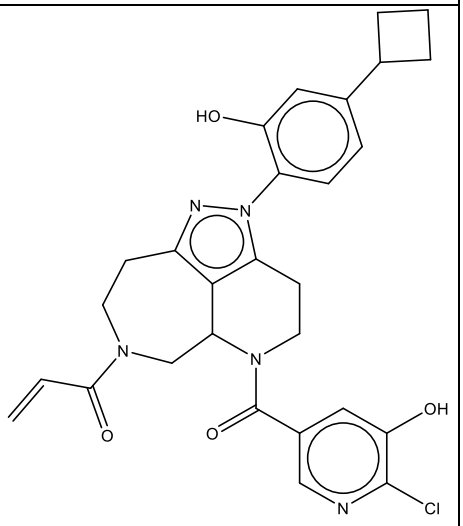
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
129	**C-22**	1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutilfenil)-9-ciclopropoxi-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
130	**E-11**	1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-9-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

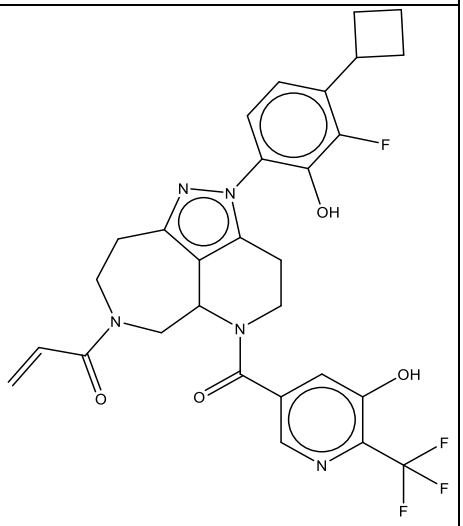
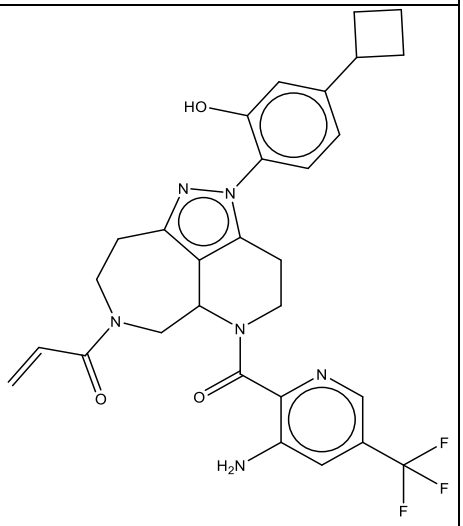
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
131	**A-34**	1-(5-(3-amino-7-bromo-1H-indazol-4-carbonil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
132	**C-11**	1-(5-(4-amino-6-bromonicotinoil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

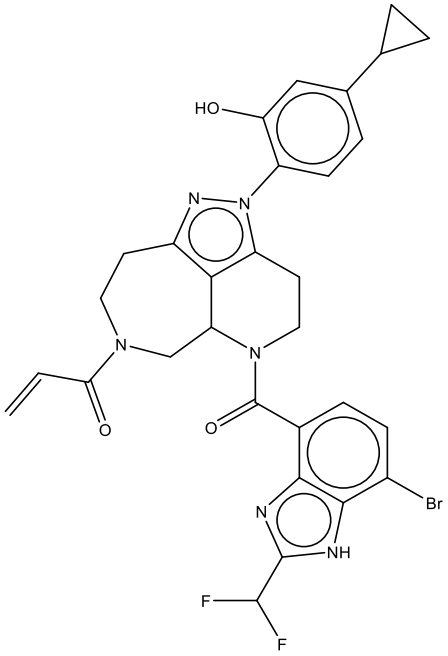
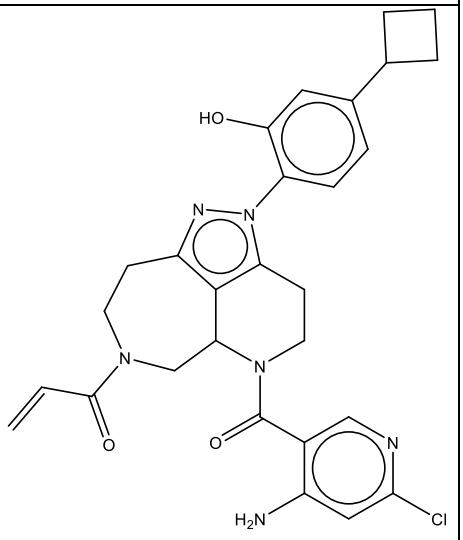
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
133	**A-7-1**	1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
134	**C-11-1**	1-(5-(4-amino-5-fluoro-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

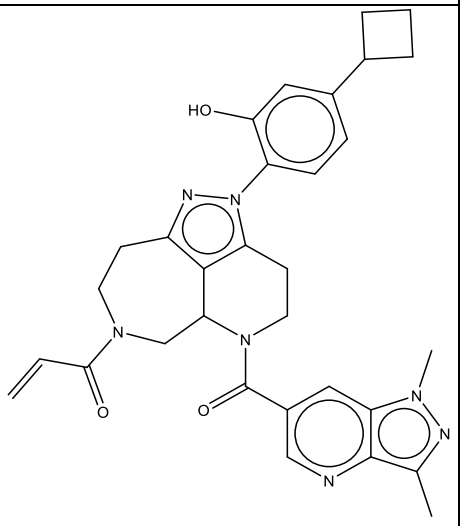
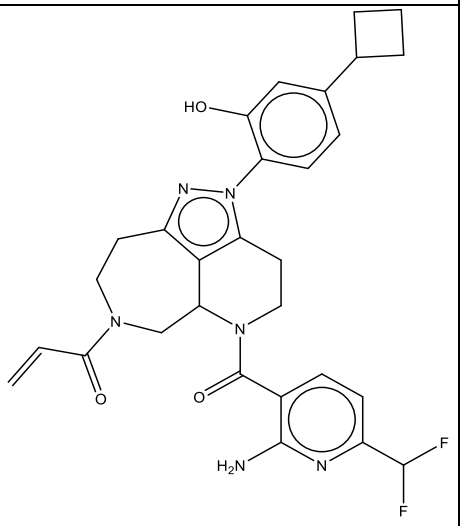
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
135	**E-10**	1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-9-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
136	**L-9**	1-(2-(2-amino-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-5-(7-bromo-2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

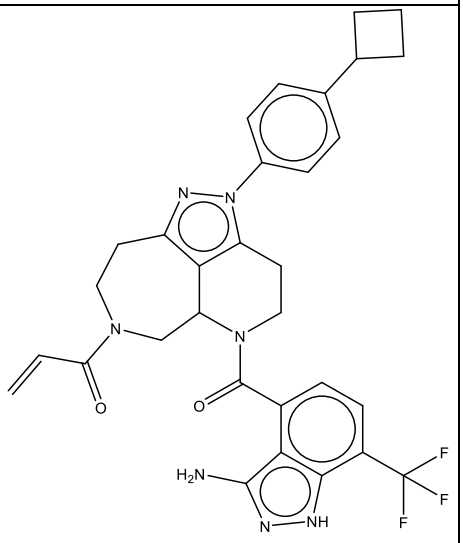
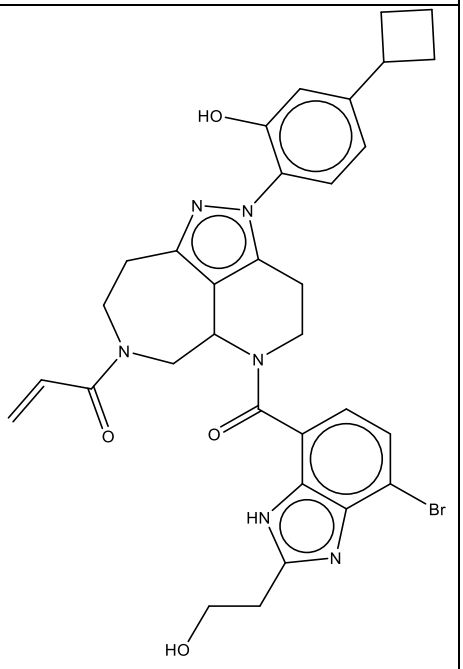
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
137	**C-11-10**	1-(5-(4-bromo-3H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carbonil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
138	**C-11-2**	1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

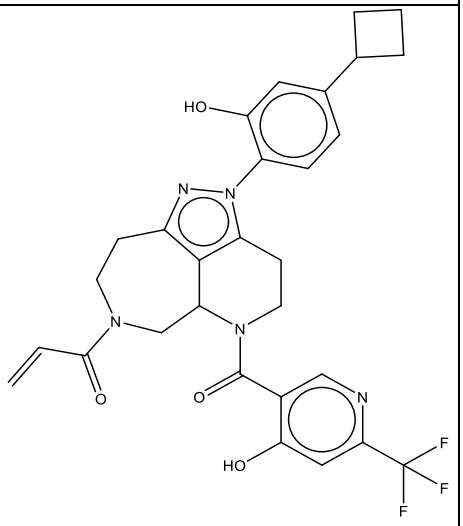
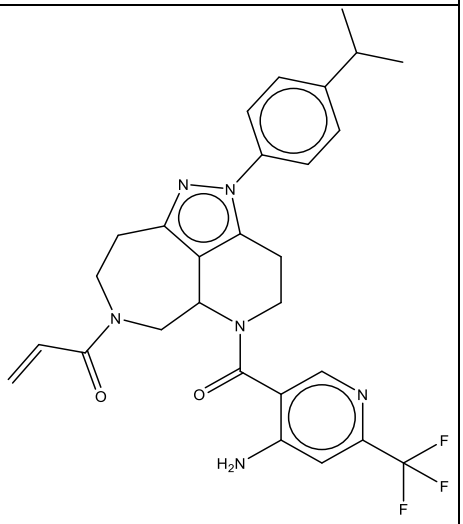
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
139	**L-1-7**	1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutil-3-fluoro-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
140	**C-11-3**	1-(5-(6-cloro-5-hidroxinicotinoil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

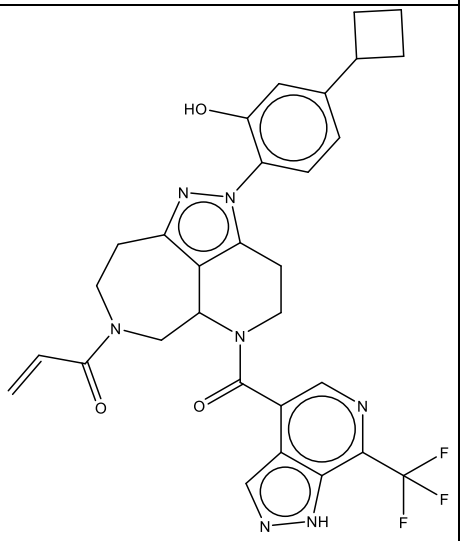
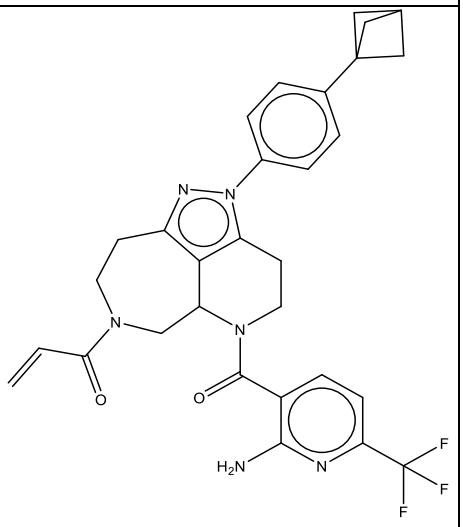
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
141	**L-1-8**	1-(2-(4-ciclobutil-3-fluoro-2-hidroxifenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
142	**C-11-4**	1-(5-(3-amino-5-(trifluorometil)picolinoil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

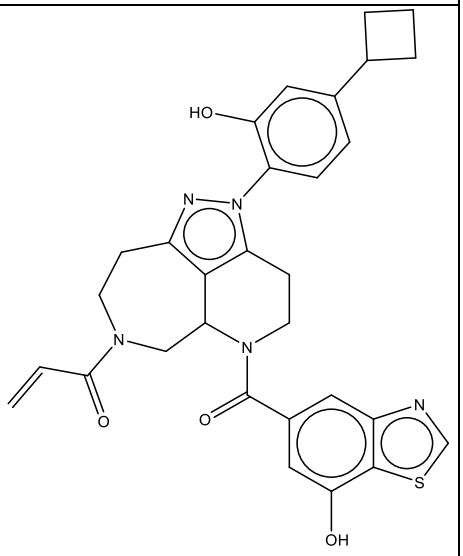
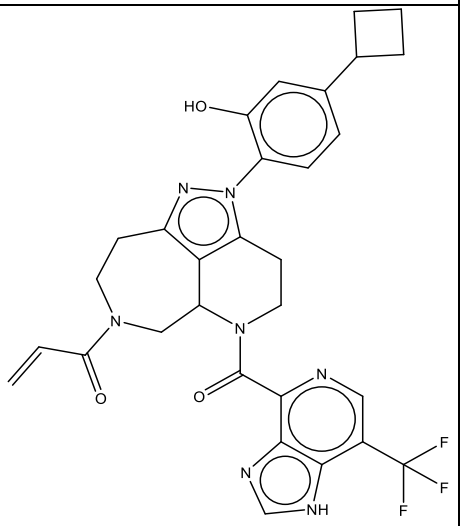
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
143	**A-25**	1-(5-(7-bromo-2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
144	**C-11-5**	1-(5-(4-amino-6-cloronicotinoil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

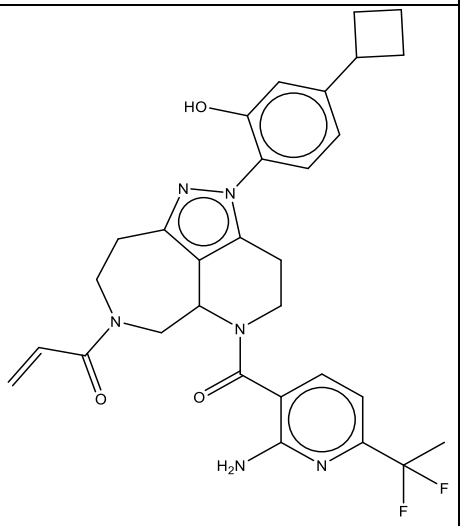
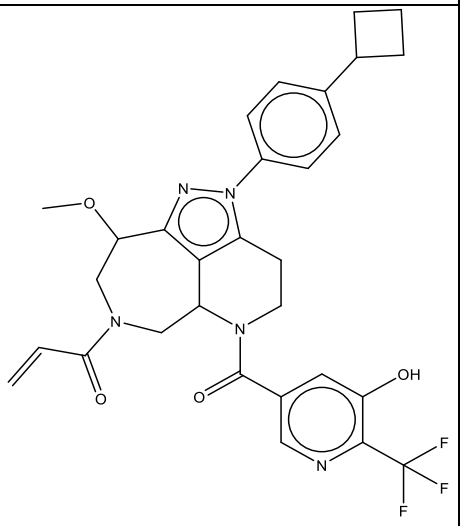
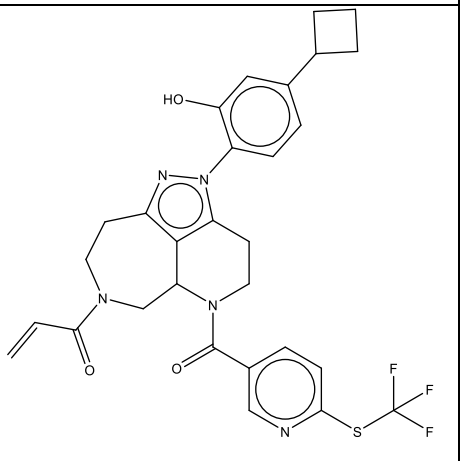
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
145	**C-12-1**	1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(1,3-dimetil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-6-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
146	**C-11-6**	1-(5-(2-amino-6-(difluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

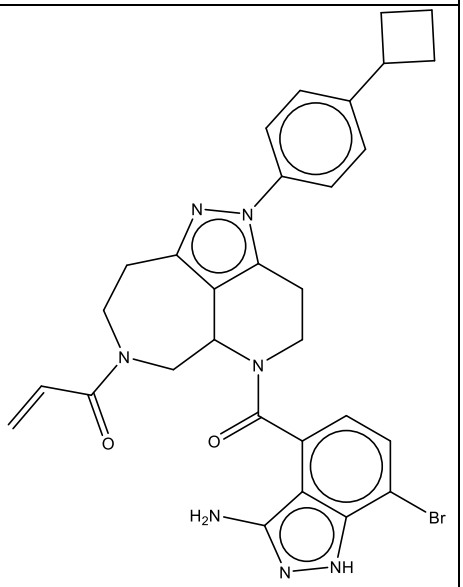
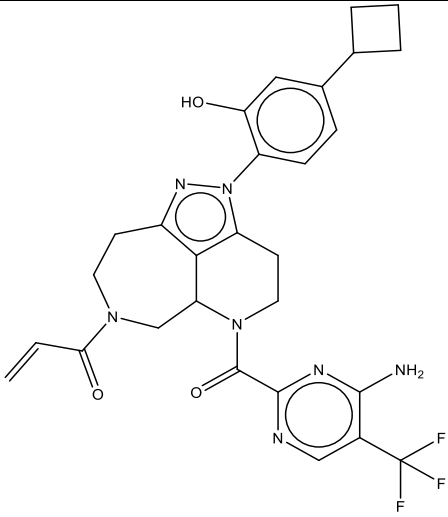
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
147	**C-8-3**	1-(5-(3-amino-7-(trifluorometil)-1H-indazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
148	**C-33**	1-(5-(4-bromo-2-(2-hidroxietil)-1H-benzo[d]imidazol-7-carbonil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

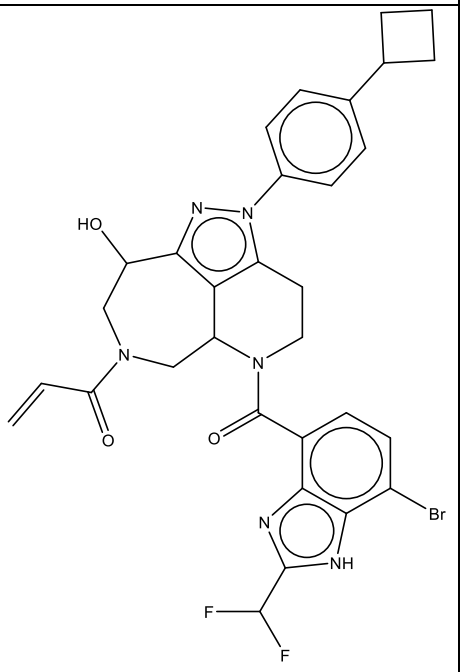
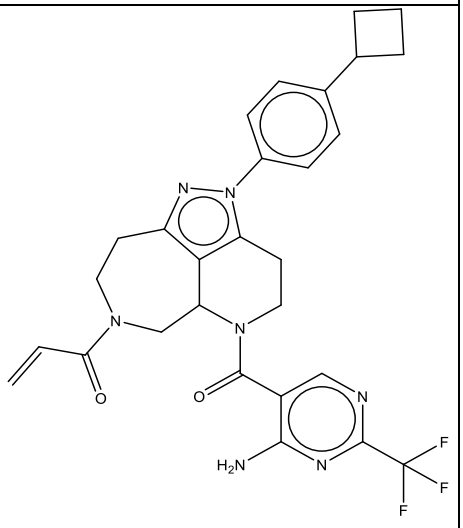
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
149	**C-11-7**	1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(4-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
150	**B-2-1**	1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

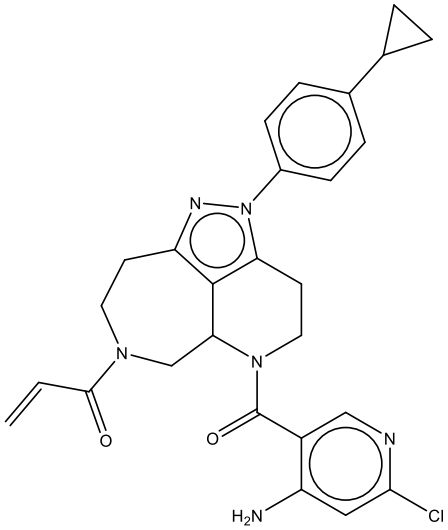
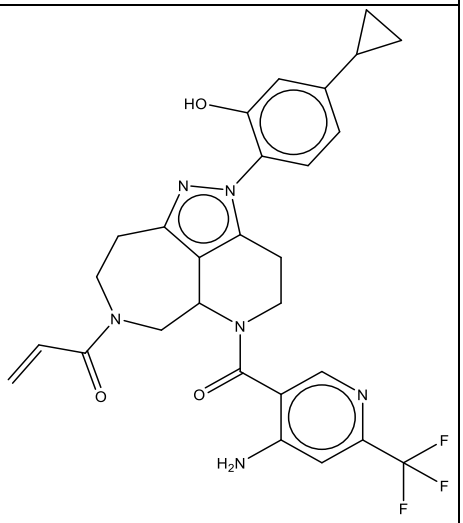
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
151	**C-13**	1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(7-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-4-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
152	**A-7-2**	1-(5-(2-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

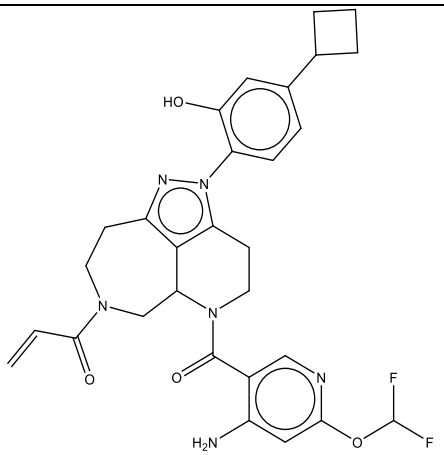
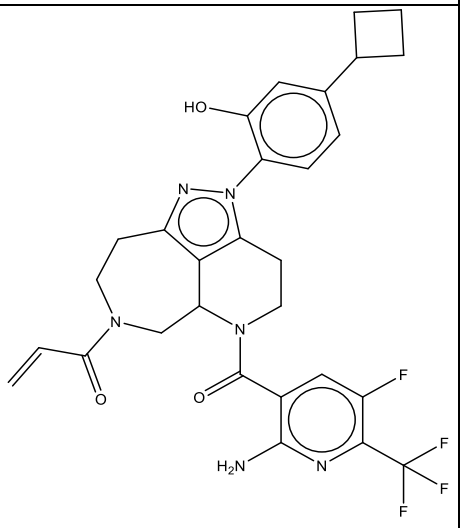
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
153	**C-14**	1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(7-hidroxibenzo[d]tiazol-5-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
154	**C-34**	1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(7-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

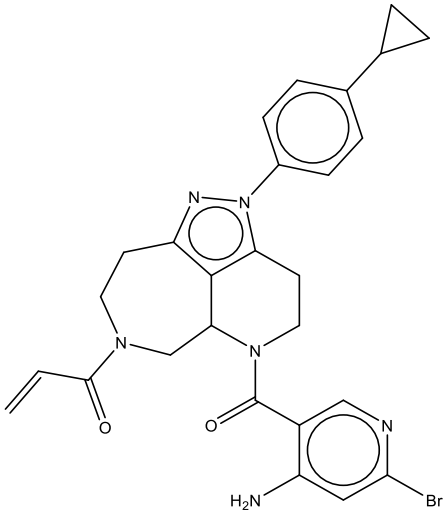
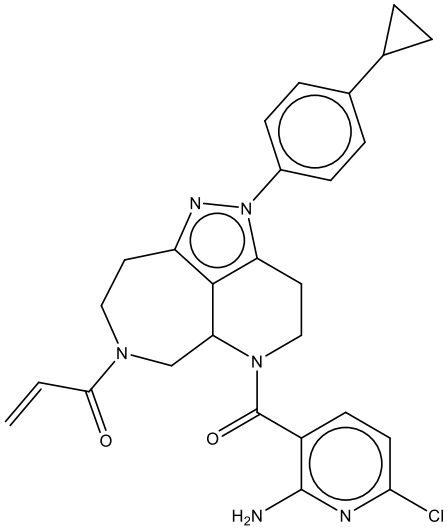
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
155	**C-24**	1-(5-(2-amino-6-(1,1-difluoroetil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
156	**C-22-2**	1-(2-(4-ciclobutilfenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-9-metoxi-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
157	**C-12-2**	1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(6-((trifluorometil)tio)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
158	**C-8-4**	1-(5-(3-amino-7-bromo-1H-indazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
159	**C-11-12**	1-(5-(4-amino-5-(trifluorometil)pirimidina-2-carbonil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
160	**C-27**	1-(5-(7-bromo-2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutilfenil)-9-hidroxi-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
161	**C-8-1**	1-(5-(4-amino-2-(trifluorometil)pirimidina-5-carbonil)-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
162	**A-4-32**	1-(5-(4-amino-6-cloronicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
163	**A-10**	1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
164	**C-11-11**	1-(5-(4-amino-6-(difluorometoxi)nicotinoil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
165	**C-15**	1-(5-(2-amino-5-fluoro-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
166	**A-4-26**	1-(5-(4-amino-6-bromonicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
167	**A-4-27**	1-(5-(2-amino-6-cloronicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

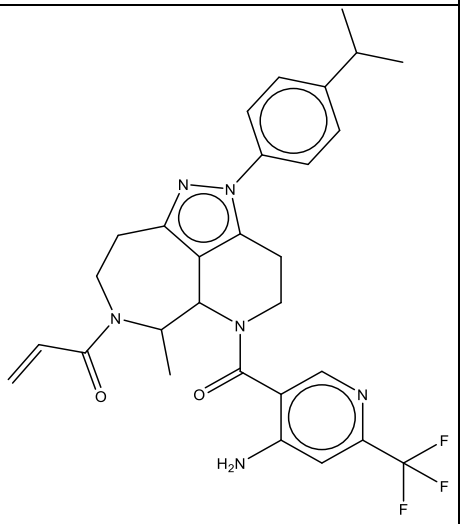
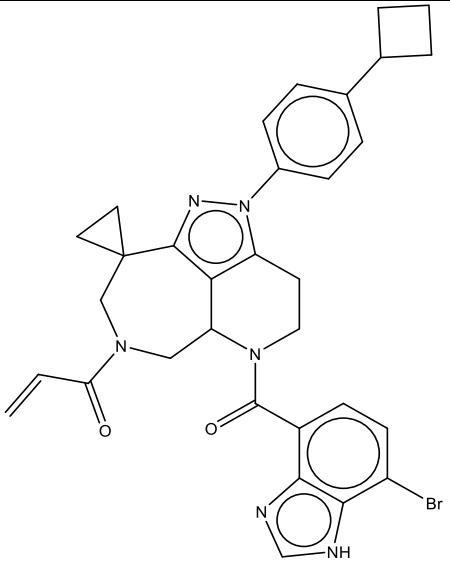
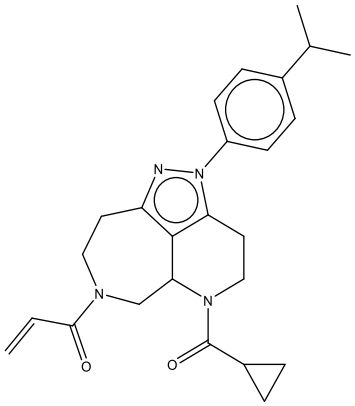
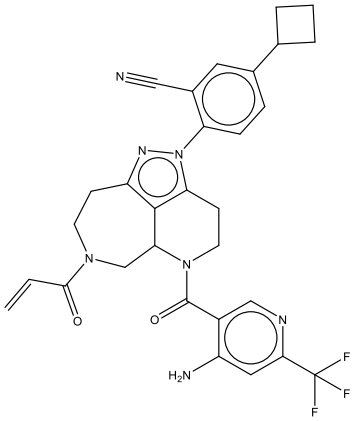
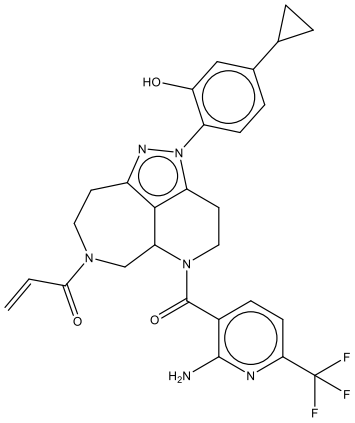
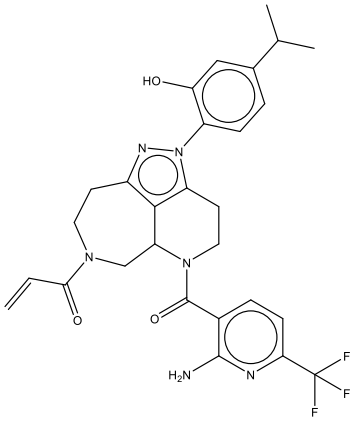
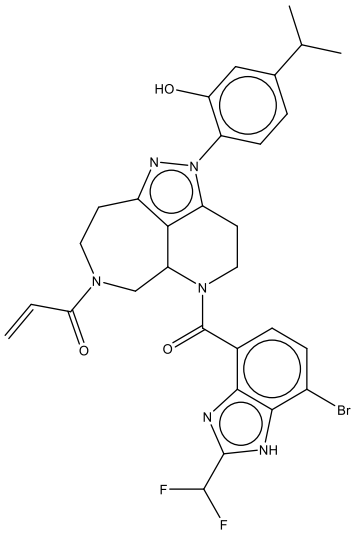
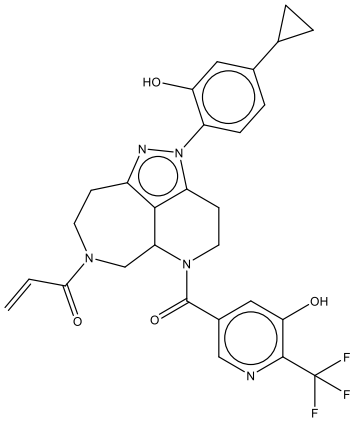
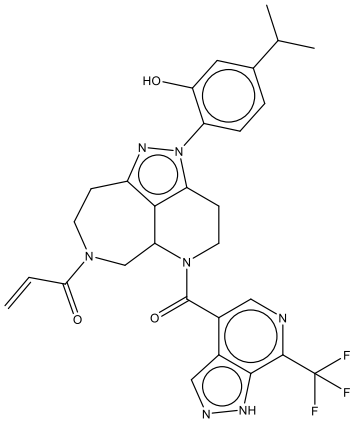
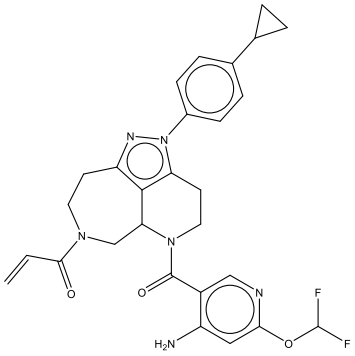
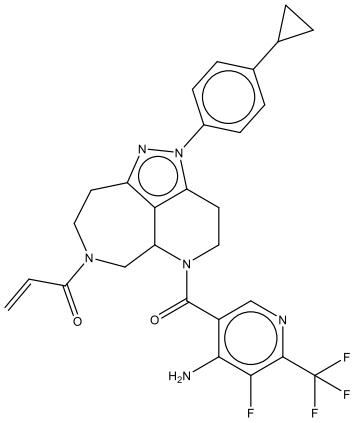
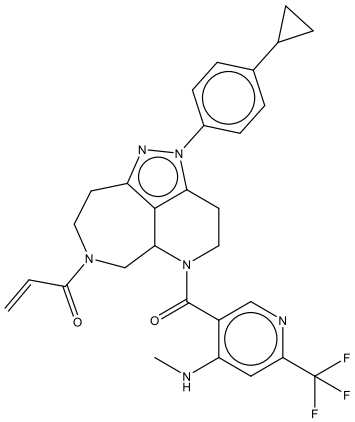
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
168	**E-8**	1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-isopropilfenil)-6-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
169	**C-26**	1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6-hexahidro-1,2,5,7-tetraazaspiro[benzo[cd]azulen-9,1'-ciclopropano]-1(9a),2a-dien-7(8H)-il)prop-2-en-1-ona	

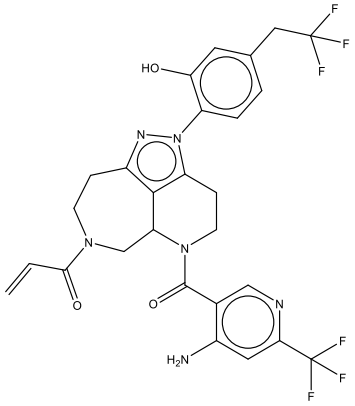
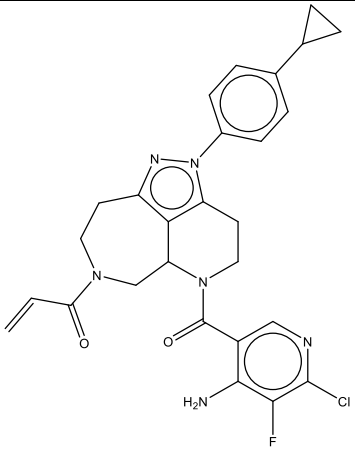
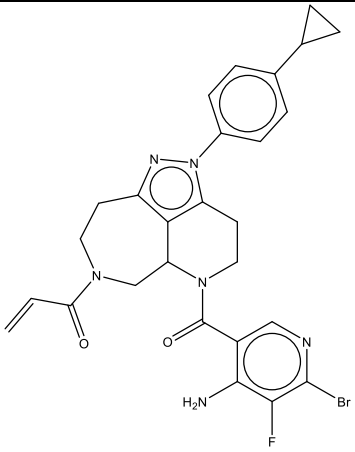
Tabla 2

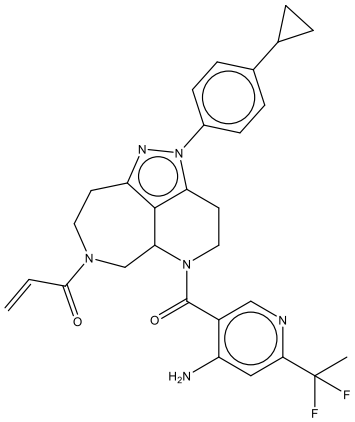
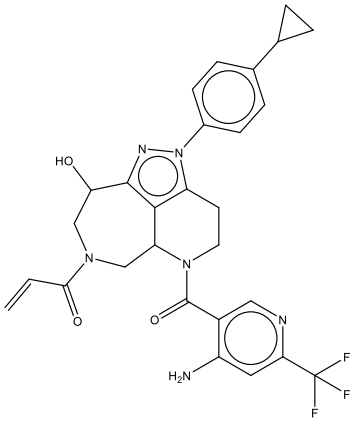
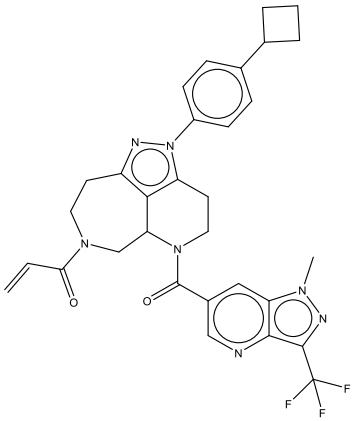
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
170	**B-2-2**	1-(5-(ciclopropanocarbonil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
171	**C-20**	2-(7-acriloil-5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclobutilbenzonitrilo	
172	**A-10-1**	1-(5-(2-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

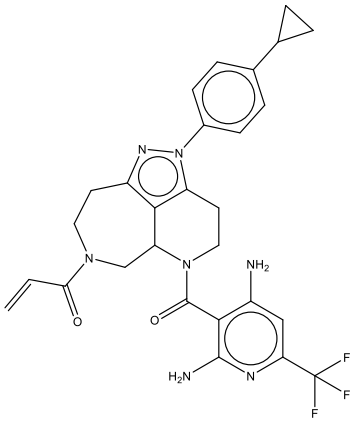
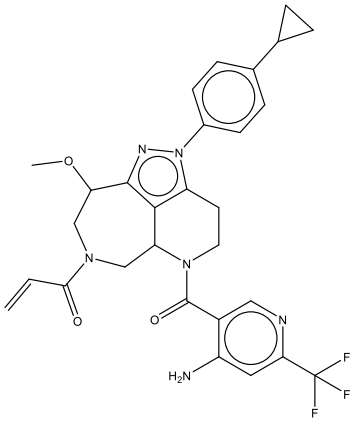
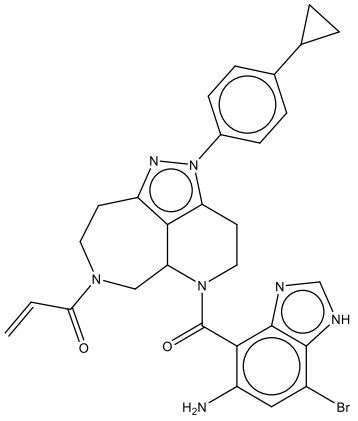
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
173	**C-29**	1-(5-(2-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
174	**C-28**	1-(5-(7-bromo-2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

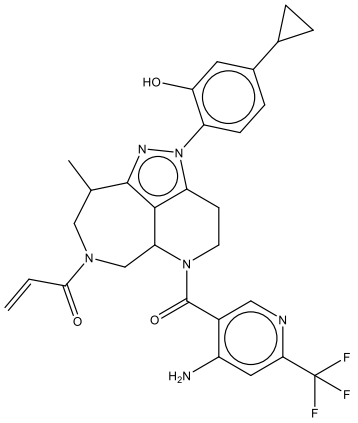
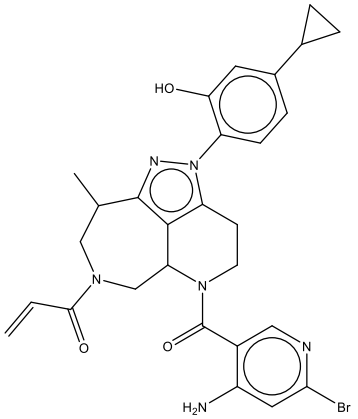
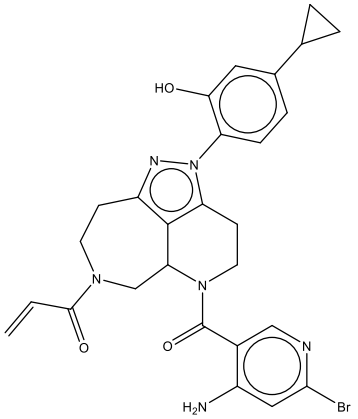
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
175	**A-25-1**	1-(2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
176	**C-30**	1-(2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-5-(7-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-4-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

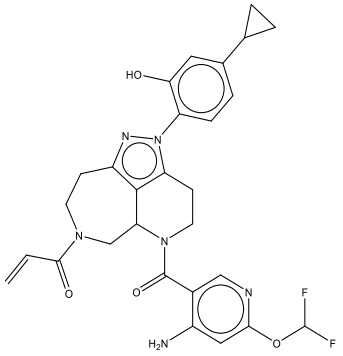
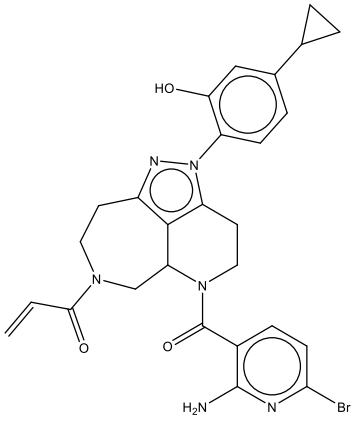
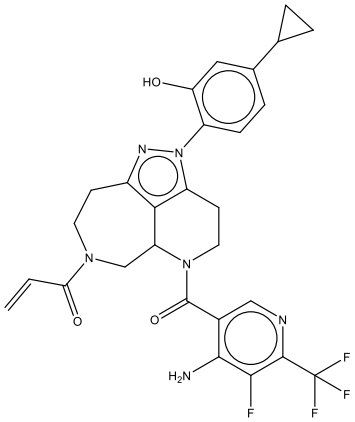
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
177	**A-24**	1-(5-(4-amino-6-(difluorometoxi)nicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
178	**A-4-29**	1-(5-(4-amino-5-fluoro-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
179	**A-33**	1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(4-(metilamino)-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

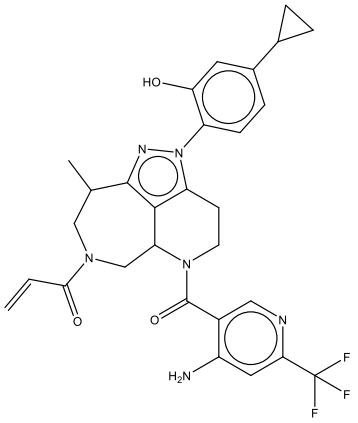
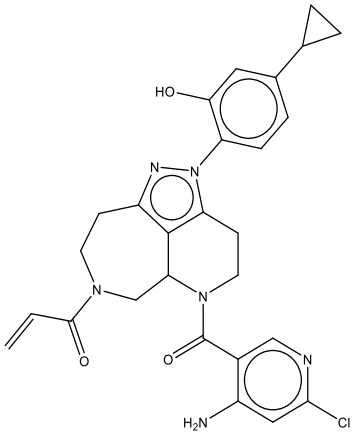
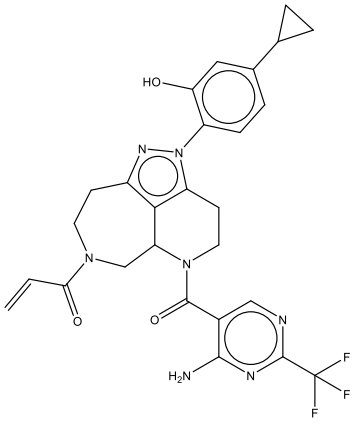
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
180	**A-5-1**	1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(2-hidroxi-4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
181	**A-4-28**	1-(5-(4-amino-6-cloro-5-fluoronicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
182	**A-4-30**	1-(5-(4-amino-6-bromo-5-fluoronicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

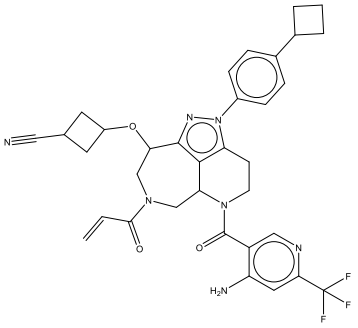
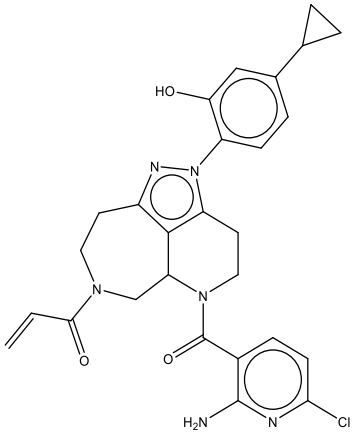
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
183	**A-14**	1-(5-(4-amino-6-(1,1-difluoroetil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
184	**A-22**	1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-9-hidroxi-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
185	**C-35**	1-(2-(4-ciclobutilfenil)-5-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-6-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

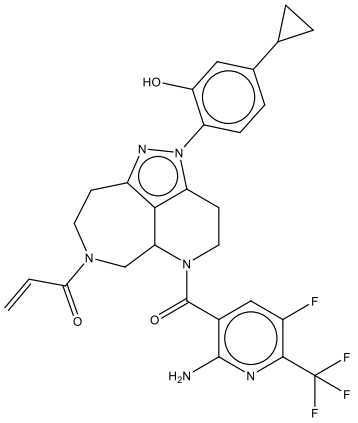
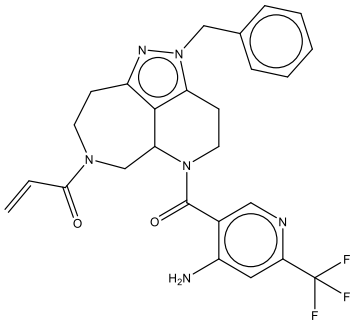
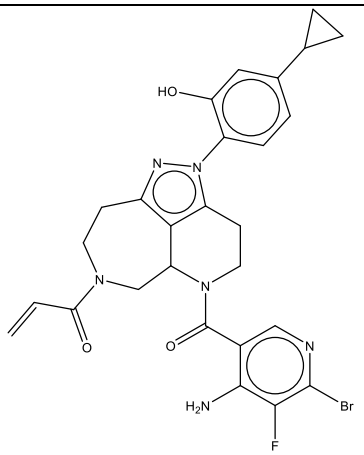
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
186	**A-16**	1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(2,4-diamino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
187	**C-22-1**	1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-9-metoxi-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
188	**A-28**	1-(5-(5-amino-7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

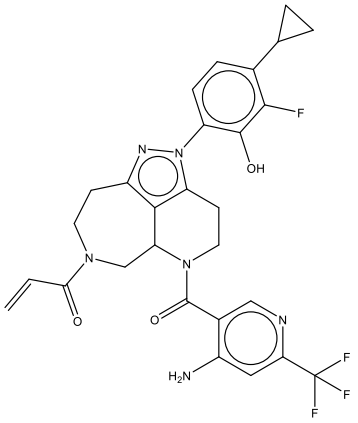
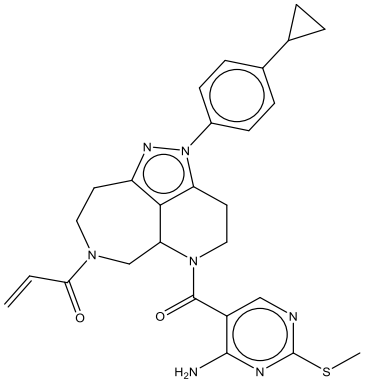
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
189	**E-6**	1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-9-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
190	**E-7**	1-(5-(4-amino-6-bromonicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-9-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
191	**A-10-2**	1-(5-(4-amino-6-bromonicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

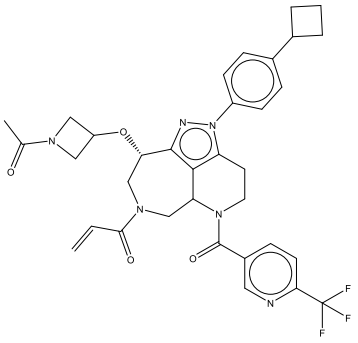
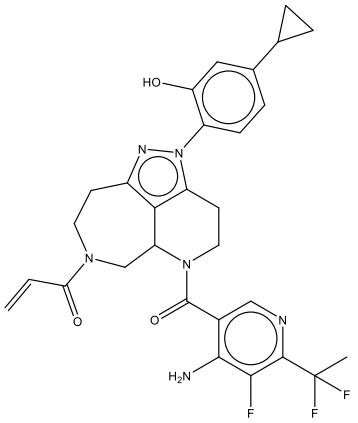
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
192	**A-10-12**	1-(5-(4-amino-6-(difluorometoxi)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
193	**A-10-3**	1-(5-(2-amino-6-bromonicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
194	**A-13**	1-(5-(4-amino-5-fluoro-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

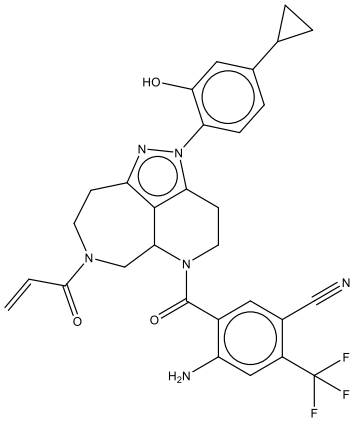
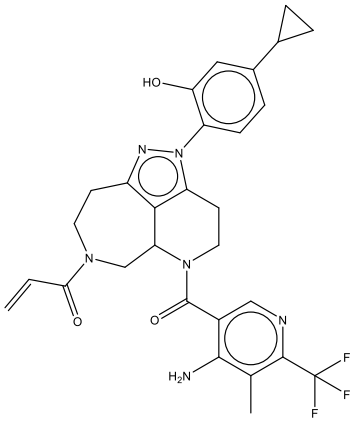
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
195	**E-5**	1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-9-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
196	**A-10-4**	1-(5-(4-amino-6-cloronicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
197	**A-10-5**	1-(5-(4-amino-2-(trifluorometil)pirimidina-5-carbonil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

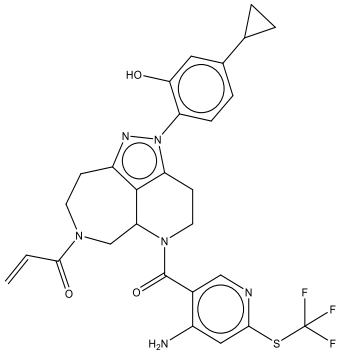
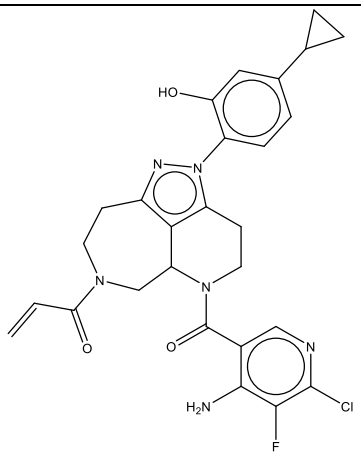
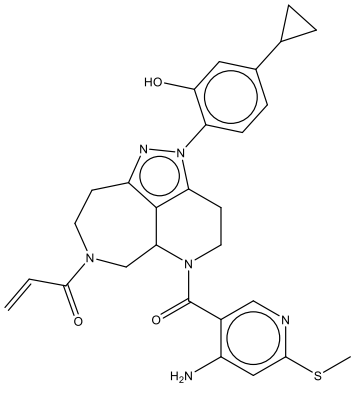
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
198	**C-25**	3-((7-acriloil-5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutilfenil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-9-il)oxi)ciclobutano-1-carbonitrilo	
199	**A-10-6**	1-(5-(2-amino-6-cloronicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

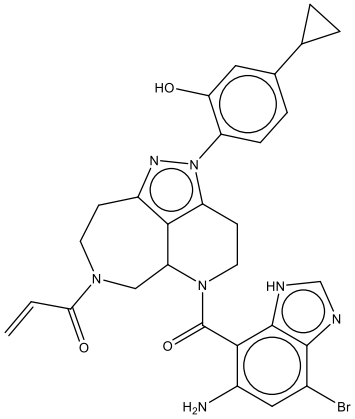
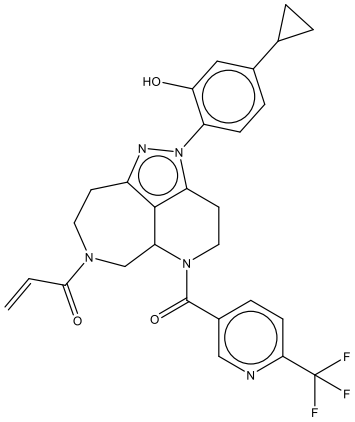
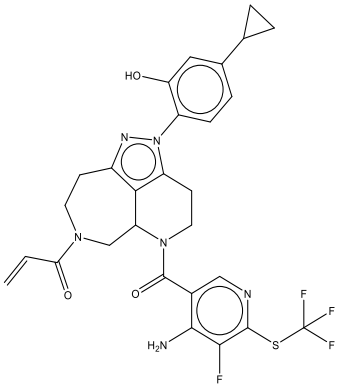
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
200	**A-26**	1-(5-(2-amino-5-fluoro-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
201	**L-6**	1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-bencil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
202	**A-10-7**	1-(5-(4-amino-6-bromo-5-fluoronicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

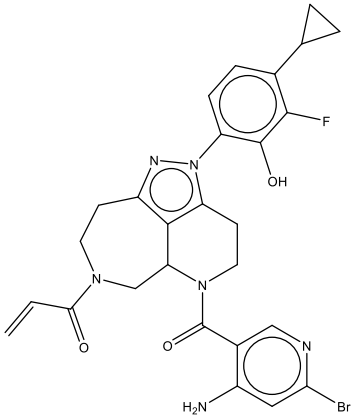
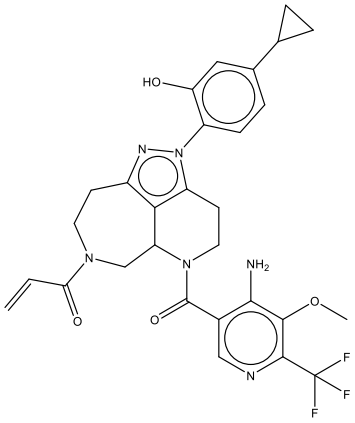
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
203	**L-1-2**	1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-3-fluoro-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
204	**A-4-33**	1-(5-(4-amino-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

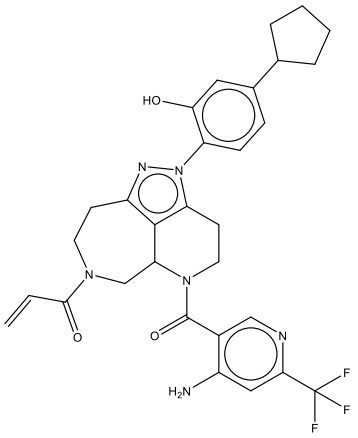
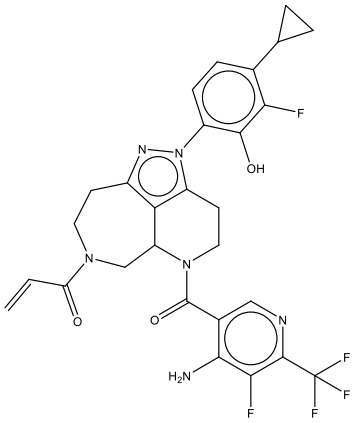
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
205	**C-25-6**	1-(9-((1-acetilazetidin-3-il)oxi)-2-(4-ciclobutilfenil)-5-(6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
206	**A-12**	1-(5-(4-amino-6-(1,1-difluoroetil)-5-fluoronicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

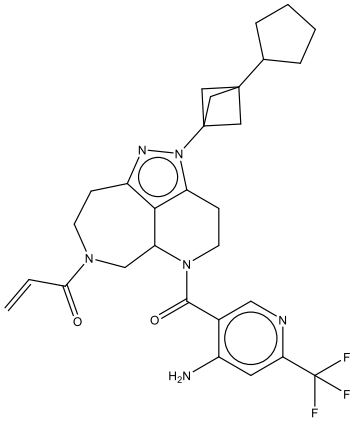
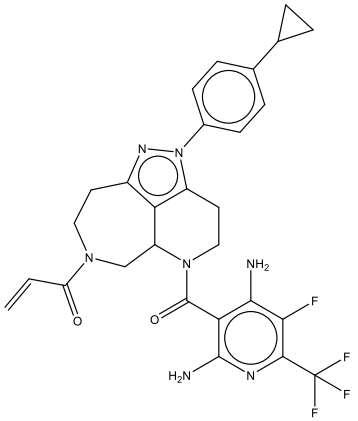
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
207	**A-10-8**	5-(7-acriloil-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carbonil)-4-amino-2-(trifluorometil)benzonitrilo	
208	**A-18**	1-(5-(4-amino-5-metil-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

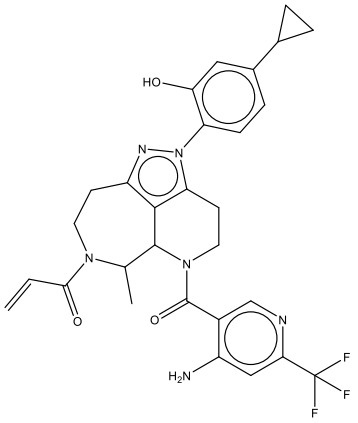
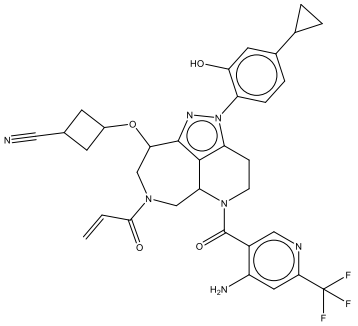
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
209	**A-27**	1-(5-(4-amino-6-((trifluorometil)tio)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
210	**A-10-9**	1-(5-(4-amino-6-cloro-5-fluoronicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
211	**A-17**	1-(5-(4-amino-6-(metiltio)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

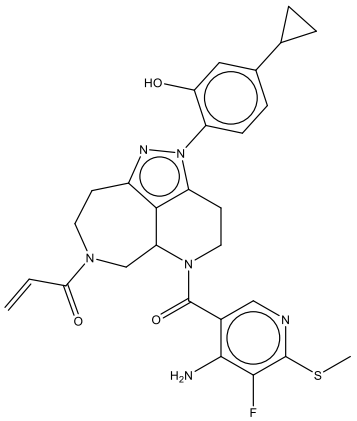
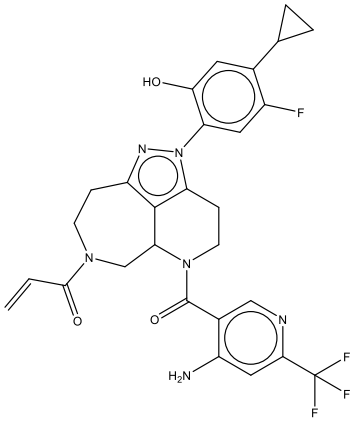
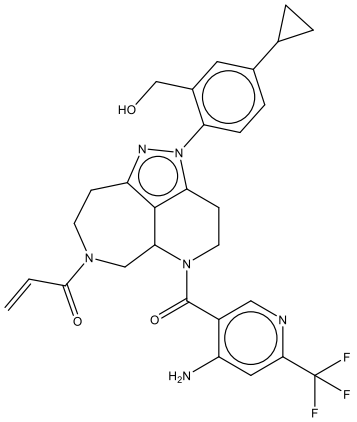
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
212	**A-31**	1-(5-(6-amino-4-bromo-1H-benzo[d]imidazol-7-carbonil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
213	**A-10-10**	1-(2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-5-(6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
214	**A-30**	1-(5-(4-amino-5-fluoro-6-((trifluorometil)tio)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

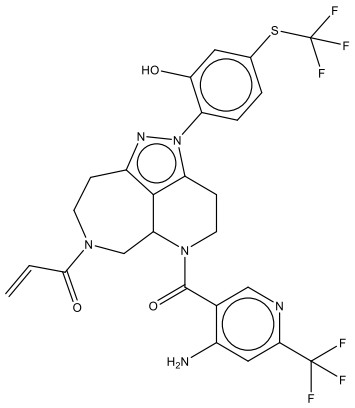
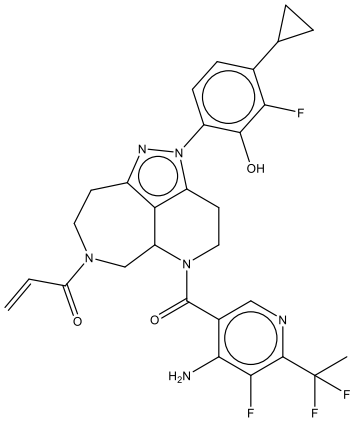
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
215	**L-1-5**	1-(5-(4-amino-6-bromonicotinoil)-2-(4-ciclopropil-3-fluoro-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
216	**A-32**	1-(5-(4-amino-5-metoxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

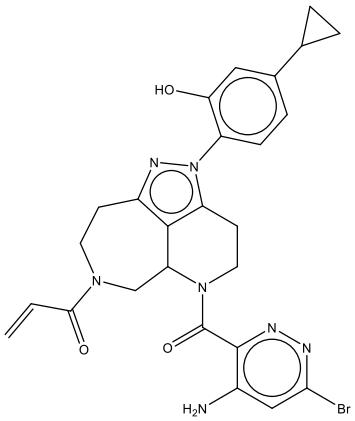
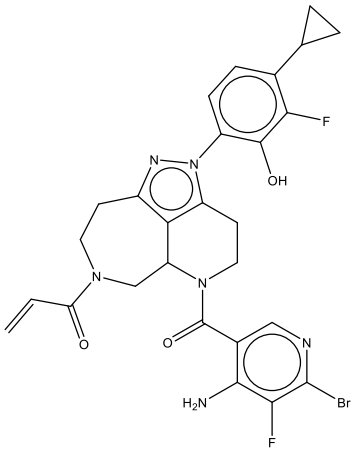
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
217	**L-1-11**	1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopentil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
218	**L-1-1**	1-(5-(4-amino-5-fluoro-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-3-fluoro-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

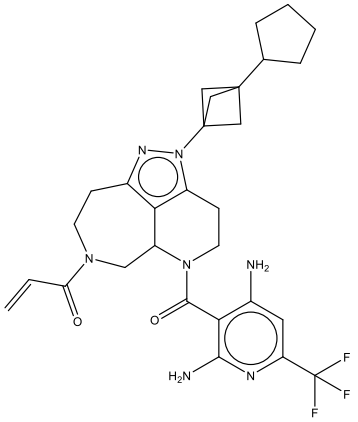
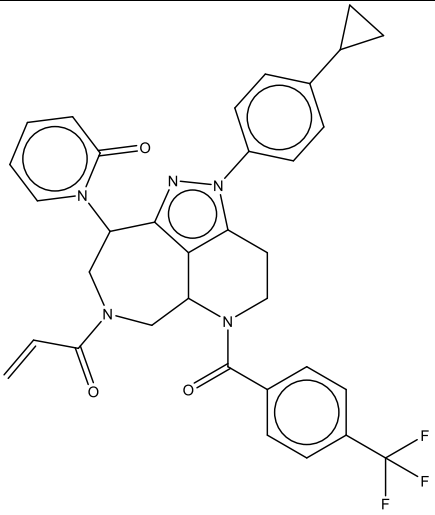
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
219	**L-7**	1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(3-ciclopentilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
220	**A-15**	1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(2,4-diamino-5-fluoro-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

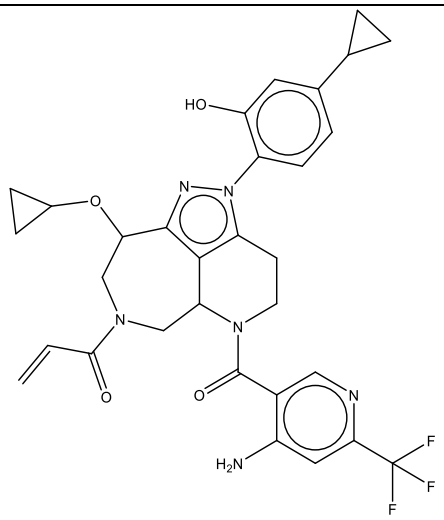
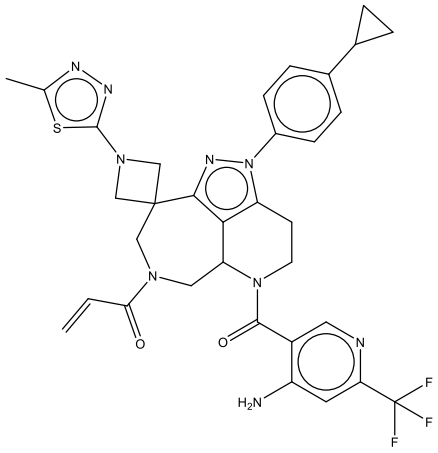
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
221	**E-9**	1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-6-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
222	**L-11-1**	3-((7-acriloil-5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-9-il)oxi)ciclobutano-1-carbonitrilo	

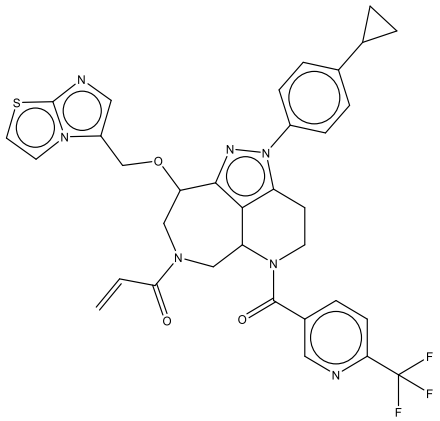
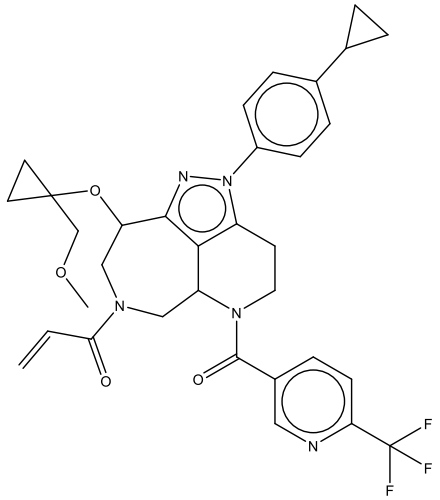
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
223	**A-17-1**	1-(5-(4-amino-5-fluoro-6-(metiltio)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
224	**L-2**	1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-5-fluoro-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
225	**A-19**	1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-(hidroximetil)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

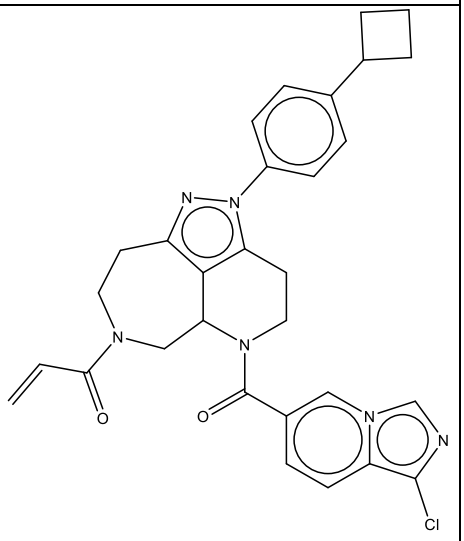
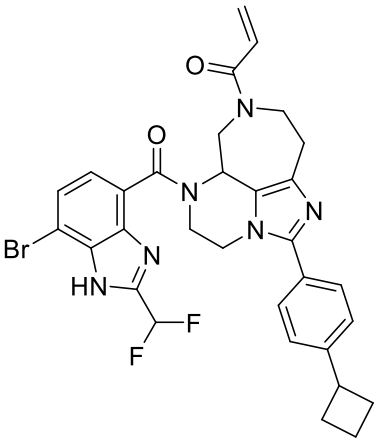
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
226	**L-5**	1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(2-hidroxi-4-((trifluorometil)tio)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
227	**L-1-3**	1-(5-(4-amino-6-(1,1-difluoroetil)-5-fluoronicotinoil)-2-(4-ciclopropil-3-fluoro-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

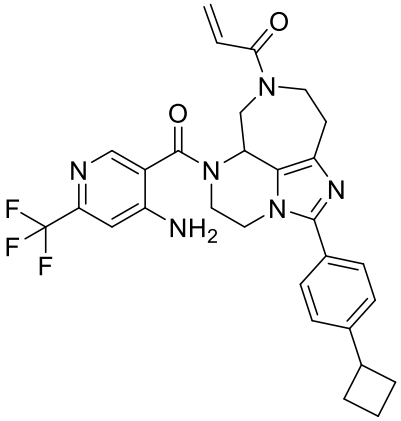
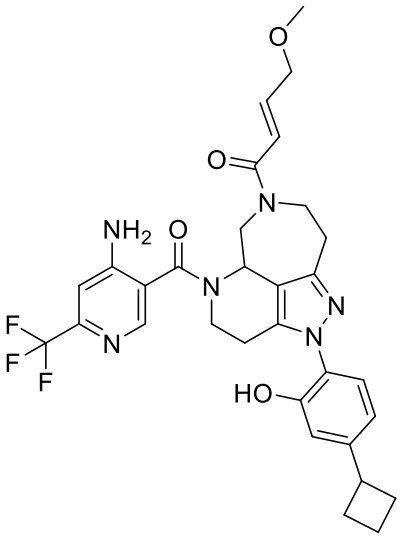
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
228	**A-11**	1-(5-(4-amino-6-bromopiridazina-3-carbonil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
229	**L-1-4**	1-(5-(4-amino-6-bromo-5-fluoronicotinoil)-2-(4-ciclopropil-3-fluoro-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

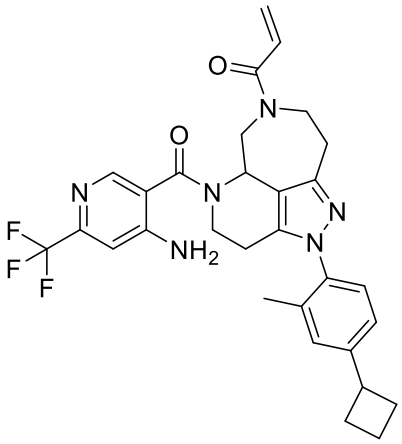
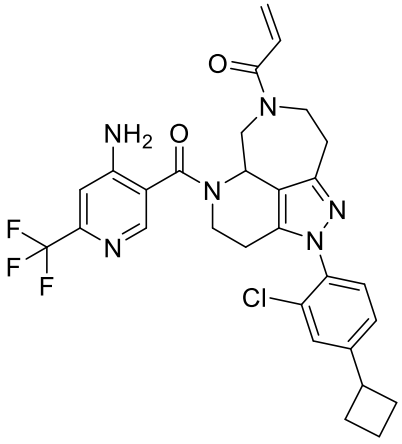
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
230	**A-23**	1-(2-(3-ciclopentilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-5-(2,4-diamino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
231	**L-11**	1-(7-acriloil-2-(4-ciclopropilfenil)-5-(4-(trifluorometil)benzoil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-9-il)piridin-2(1H)-ona	

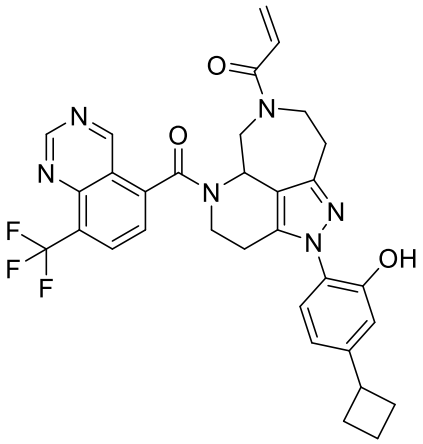
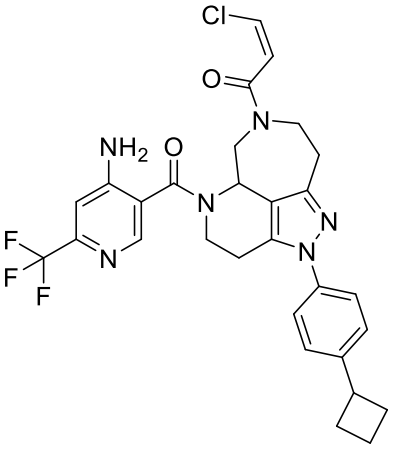
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
232		1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-9-ciclopropoxi-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
233		1-(5'-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2'-(4-ciclopropilfenil)-1-(5-metil-1,3,4-tiodiazol-2-il)-2',3',4',5',5a',6'-hexahidro-1',2',5',7'-tetraazaspiro[azetidina-3,9'-benzo[cd]azulen]-1'(9a'),2a'-dien-7'(8'H)-il)prop-2-en-1-ona	

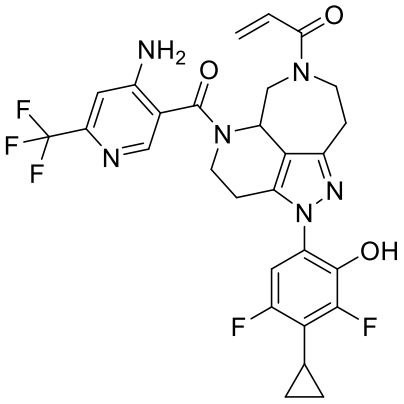
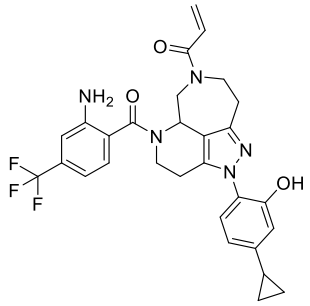
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
234	**C-25-7**	1-(2-(4-ciclopropilfenil)-9-(imidazo[2,1-b]tiazol-5-ilmetoxi)-5-(6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
235	**C-25-8**	1-(2-(4-ciclopropilfenil)-9-(1-(metoximetil)ciclopropoxi)-5-(6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

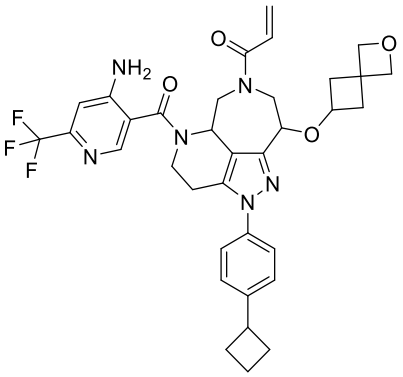
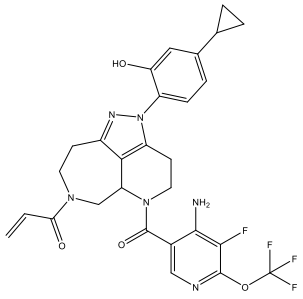
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
236	**C-8-2**	1-(5-(1-cloroimidazo[1,5-a]piridina-6-carbonil)-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
237	**F-6**	1-(5-(7-bromo-2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutilfenil)-4,5,5a,6,8,9-hexahidro-1,2a,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7(3H)-il)prop-2-en-1-ona	

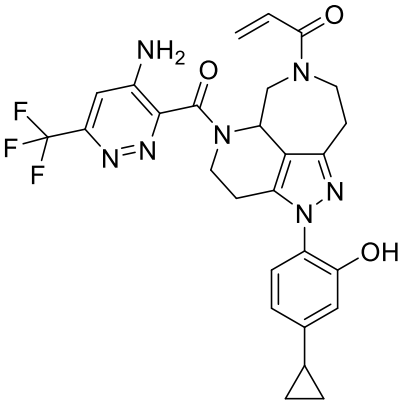
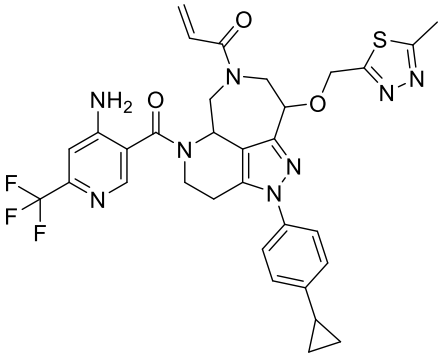
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
238	**F-7**	1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutilfenil)-4,5,5a,6,8,9-hexahidro-1,2a,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7(3H)-il)prop-2-en-1-ona	
239	**C-17**	1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)-4-metoxibut-2-en-1-ona	

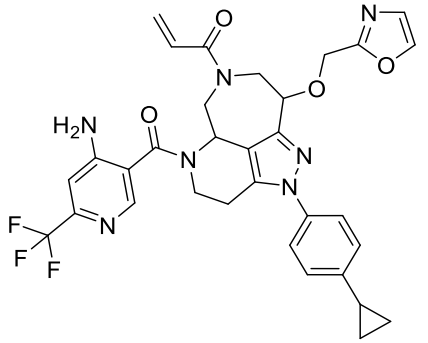
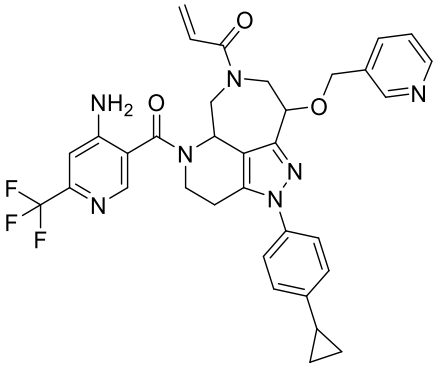
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
240	**C-19**	1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutil-2-metilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
241	**C-21**	1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(2-cloro-4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

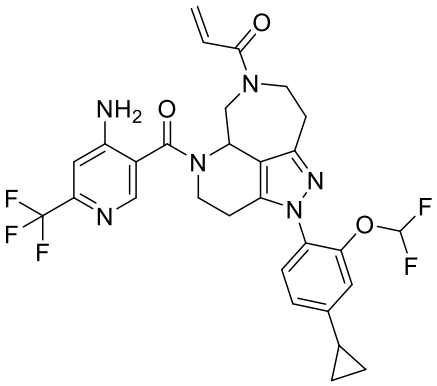
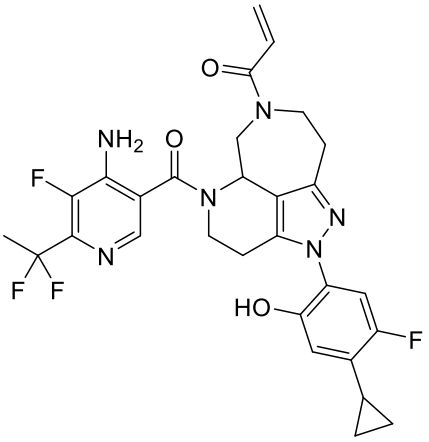
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
242	**C-23**	1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(8-(trifluorometil)quinazolina-5-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
243	**C-18**	1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)-3-cloroprop-2-en-1-ona	

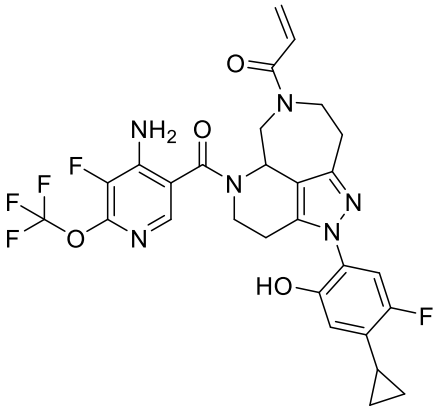
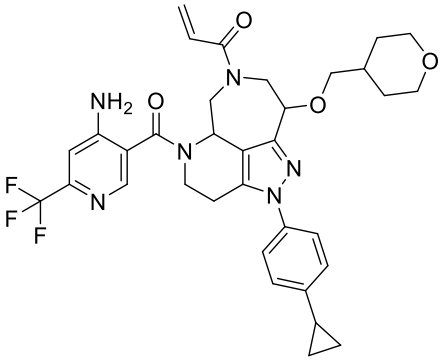
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
244	**L-9-1**	1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-3,5-difluoro-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
245	**A-10-11**	1-(5-(2-amino-4-(trifluorometil)benzoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

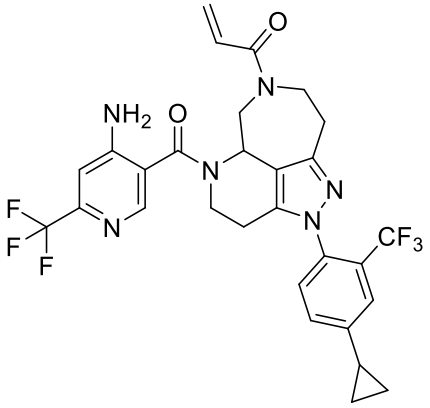
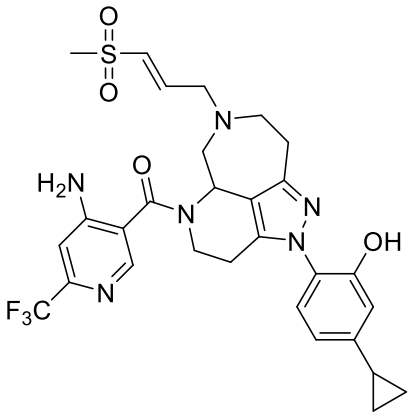
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
246	**C-25-5**	1-(9-((2-oxaspiro[3.3]heptán-6-il)oxi)-5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-benzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
247	**A-10-14**	1-(5-(4-amino-5-fluoro-6-(trifluorometoxi)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

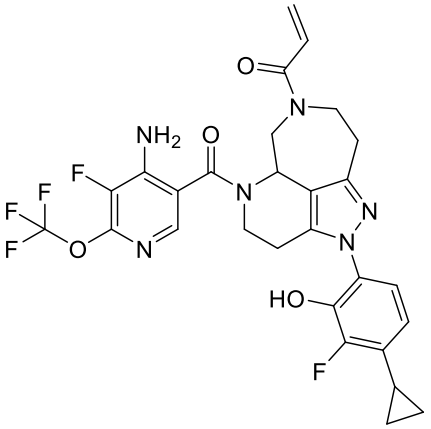
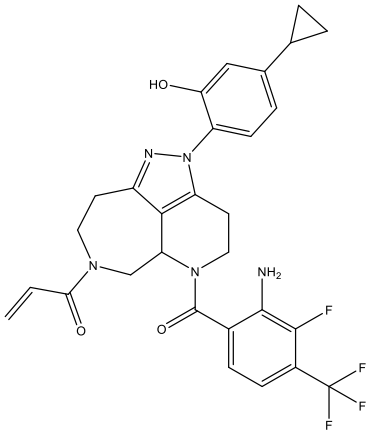
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
248	**A-35**	1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)piridazina-3-carbonil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
249	**C-25-3**	1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-9-((5-metil-1,3,4-tiodiazol-2-il)metoxi)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
250	**C-25-1**	1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-9-(oxazol-2-ilmetoxi)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
251	**C-25-2**	1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-9-(piridin-3-ilmetoxi)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
252	**A-20**	1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-(difluorometoxi)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
253	**L-2-1**	1-[7-[4-amino-6-(1,1-difluoroetil)-5-fluoro-piridina-3-carbonil]-3-(4-ciclopropil-5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-2,3,7,10-tetrazatriciclo[6.4.1.04,13]trideca-1,4(13)-dien-10-il]prop-2-en-1-ona	

Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
254	**L-3**	1-(5-(4-amino-5-fluoro-6-(trifluorometoxi)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-5-fluoro-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
255	**C-25-4**	1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-9-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
256	**A-21**	1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
257	**L-12**	(4-amino-6-(trifluorometil)piridin-3-il)(2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-7-(3-(metilsulfonil)alil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5(5aH)-il)metanona	

Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
258	**L-1-6**	1-(5-(4-amino-5-fluoro-6-(trifluorometoxi)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-3-fluoro-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
259	**A-10-13**	1-(5-(2-amino-3-fluoro-4-(trifluorometil)benzoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

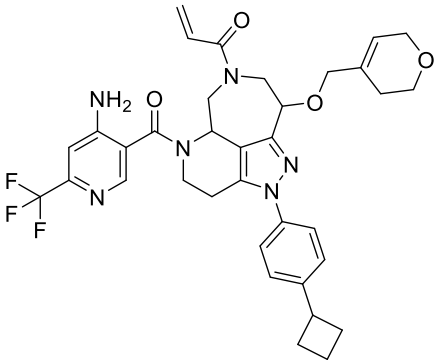
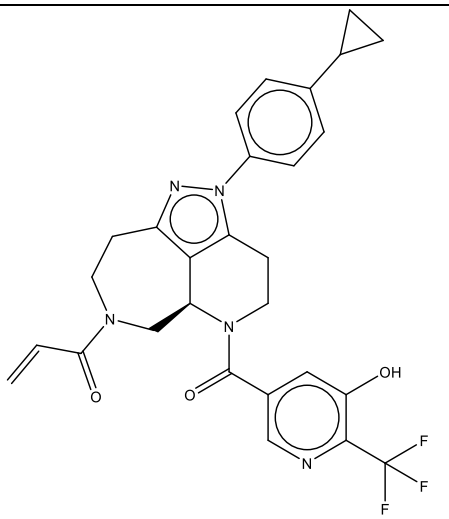
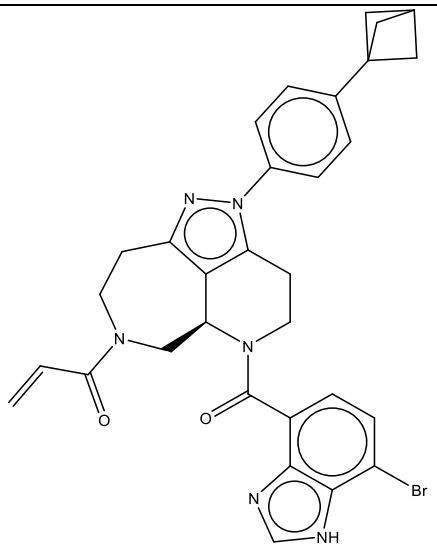
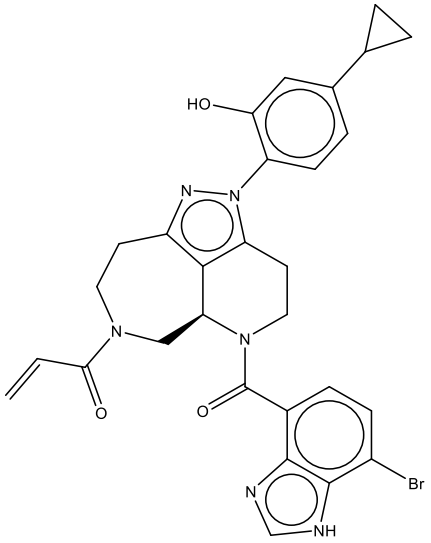
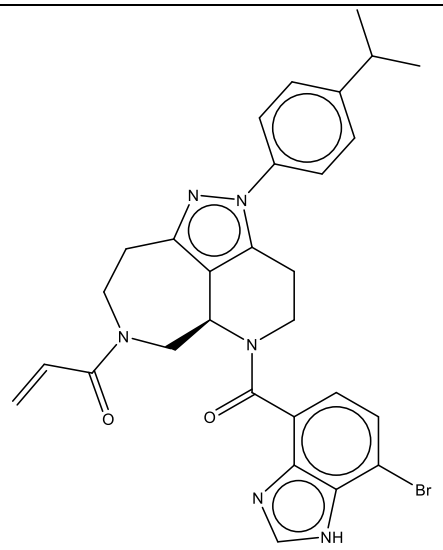
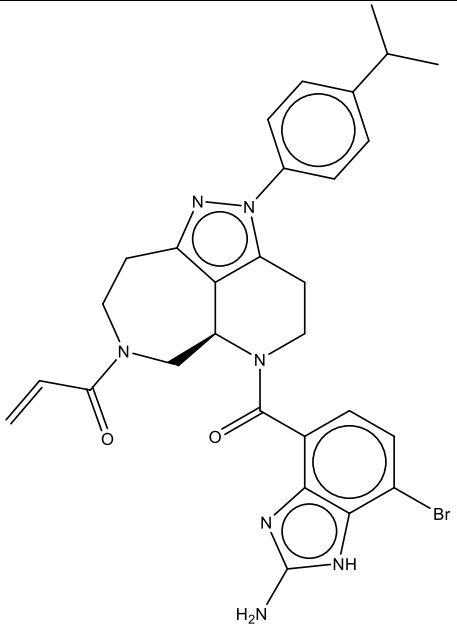
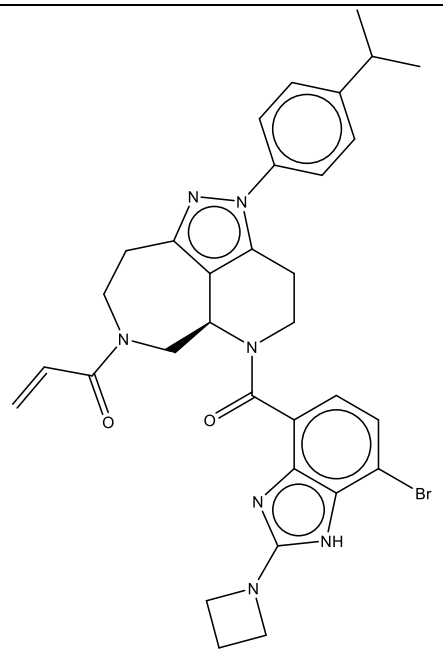
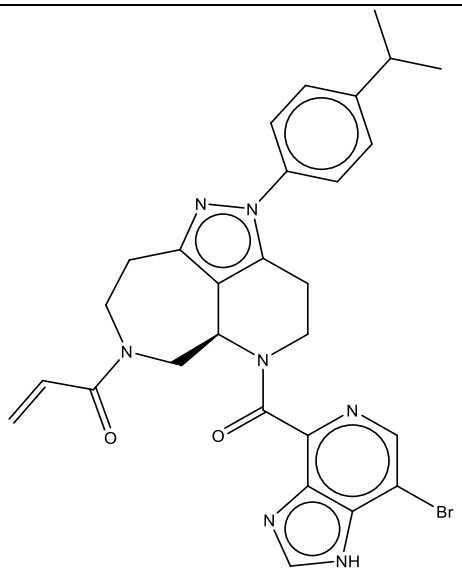
Nro. de compuesto	Ejemplo Nro.	Nombre	Estructura
260	**C-25-9**	1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutilfenil)-9-((3,6-dihidro-2H-piran-4-il)metoxi)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

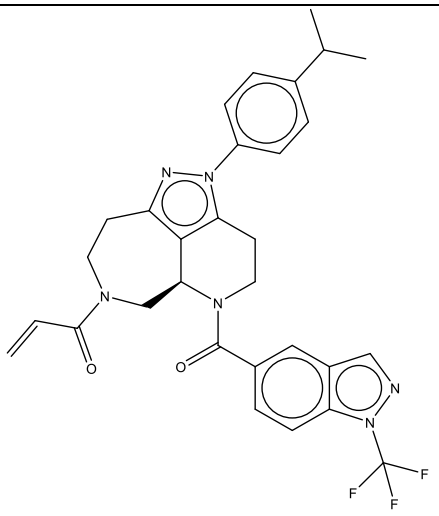
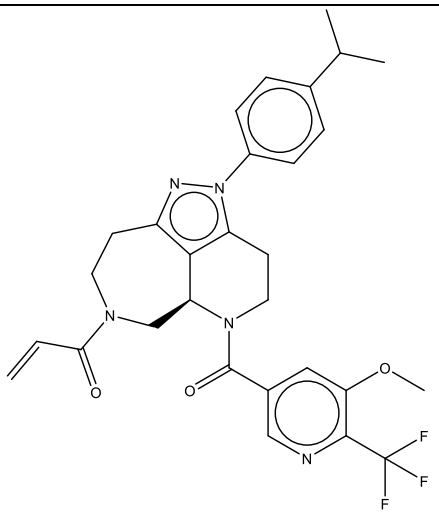
Tabla 1A

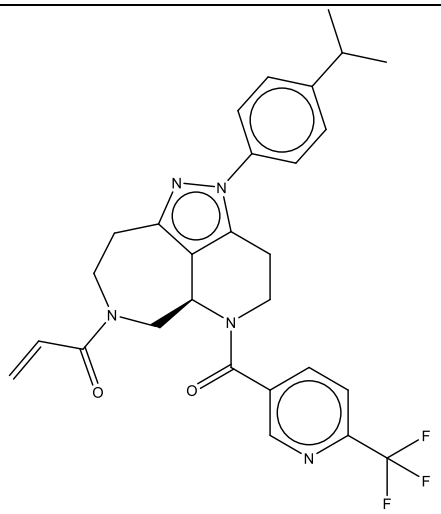
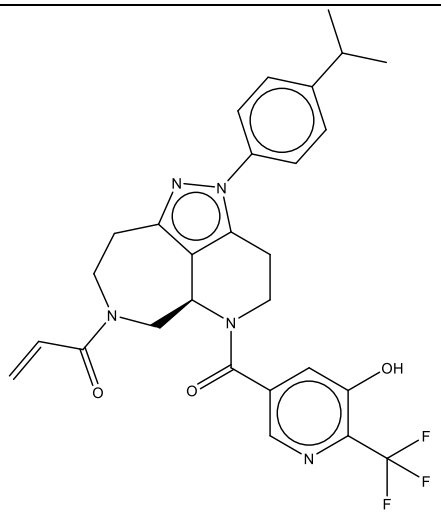
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
1A	*(R)*-1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

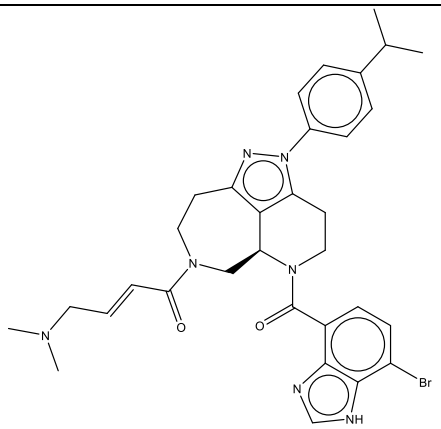
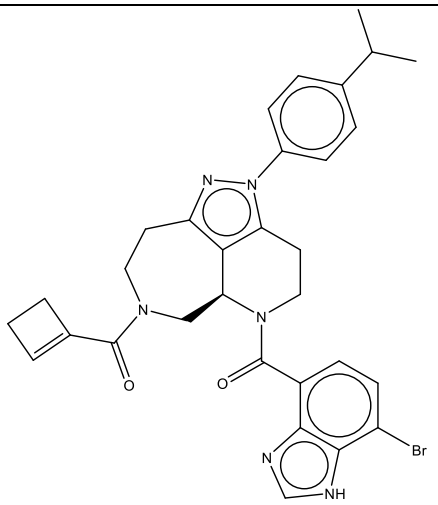
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
4A	*(R)*-1-(2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
5A	*(R)*-1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

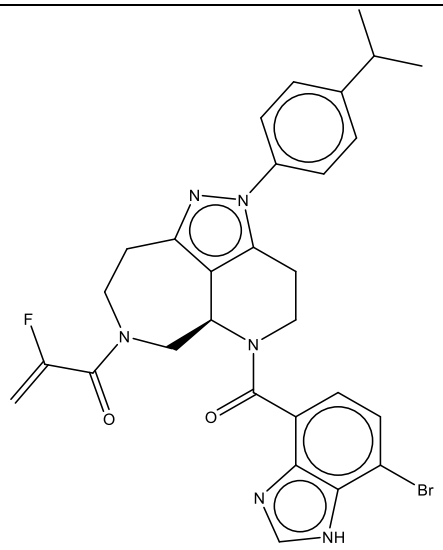
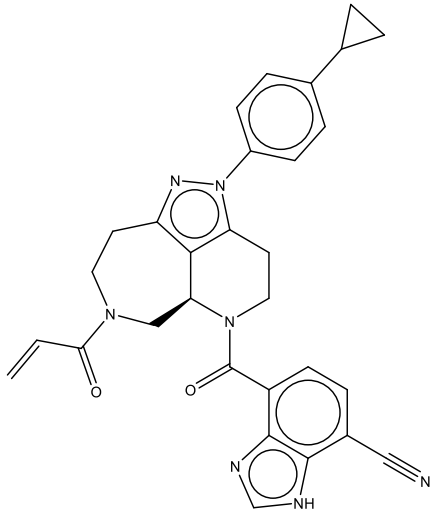
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
7A	*(R)*-1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
8A	*(R)*-1-(5-(2-amino-7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

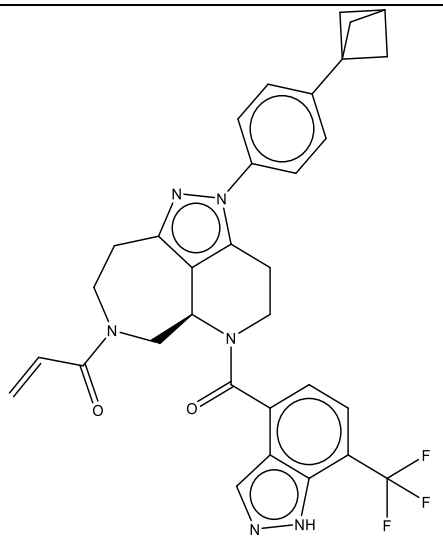
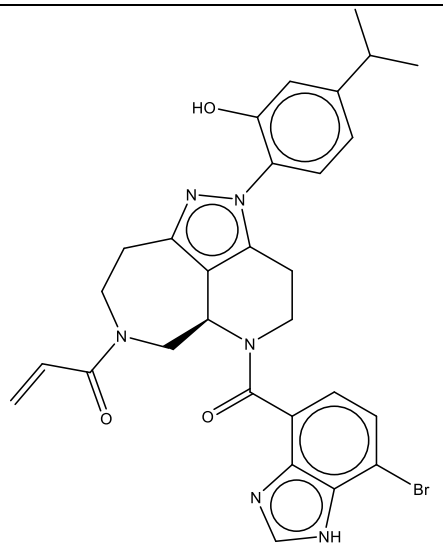
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
9A	*(R)*-1-(5-(2-(azetidin-1-il)-7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
10A	*(R)*-1-(5-(7-bromo-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

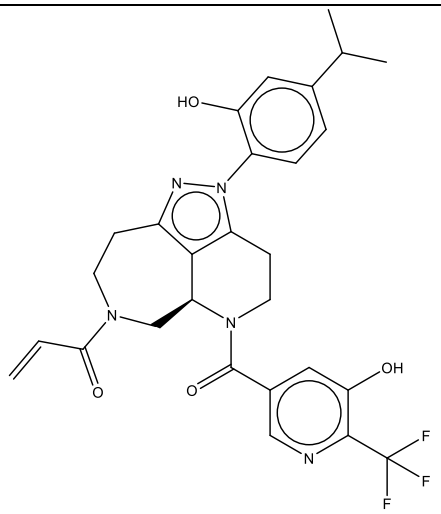
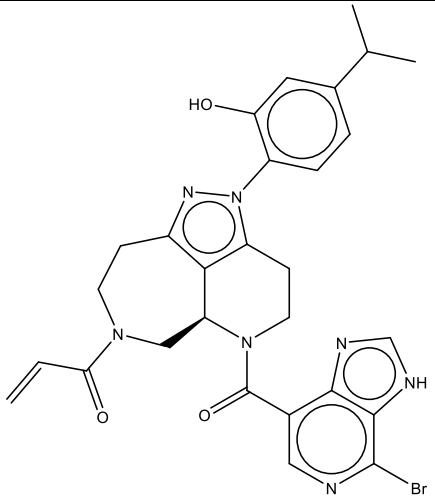
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
11A	*(R)*-1-(2-(4-isopropilfenil)-5-(1-(trifluorometil)-1H-indazol-5-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
12A	*(R)*-1-(2-(4-isopropilfenil)-5-(5-metoxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

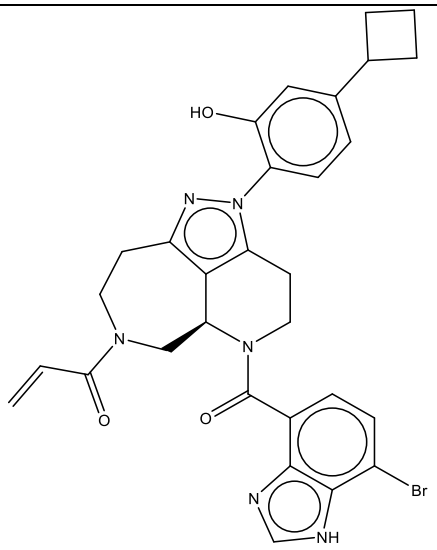
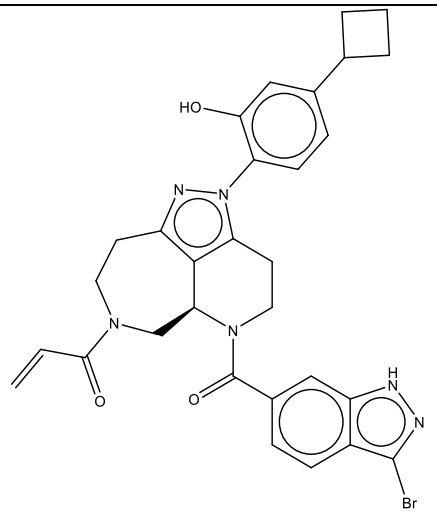
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
13A	*(R)*-1-(2-(4-isopropilfenil)-5-(6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
14A	*(R)*-1-(5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

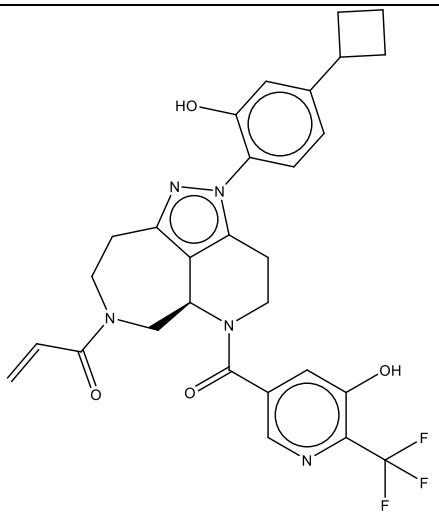
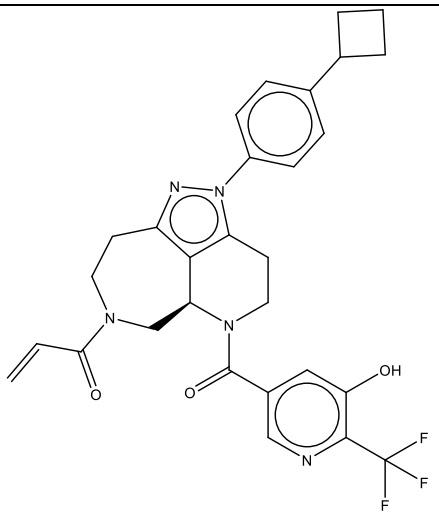
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
15A	*(R)*-1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona	
16A	*(R)*-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(7-(ciclobut-1-eno-1-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-il)metanona	

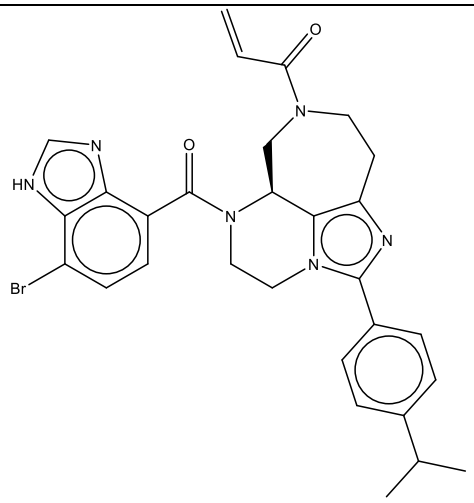
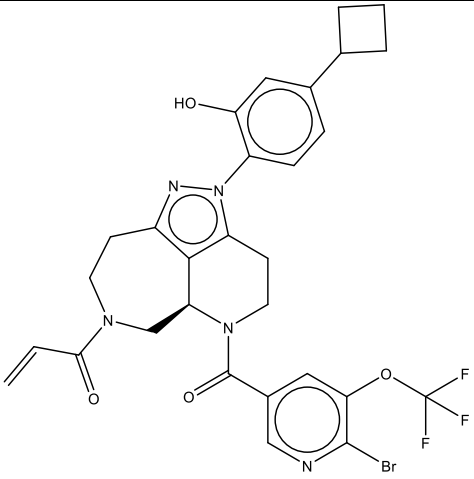
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
17A	*(R)*-1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)-2-fluoroprop-2-en-1-ona	
18A	*(R)*-4-(7-acriloil-2-(4-ciclopropilfenil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-7-carbonitrilo	

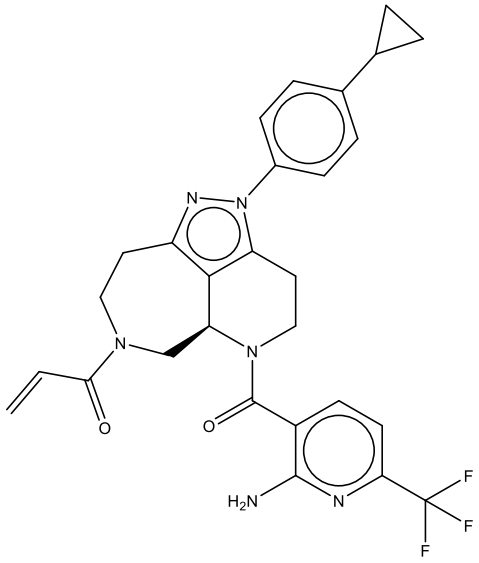
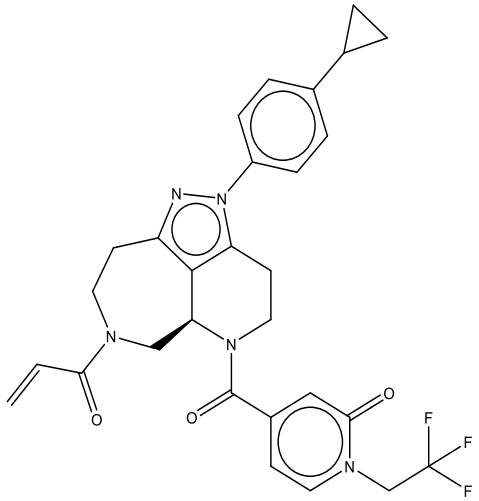
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
19A	(*R*)-1-(2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-5-(7-(trifluorometil)-1H-indazol-4-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
20A	*(R)*-1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

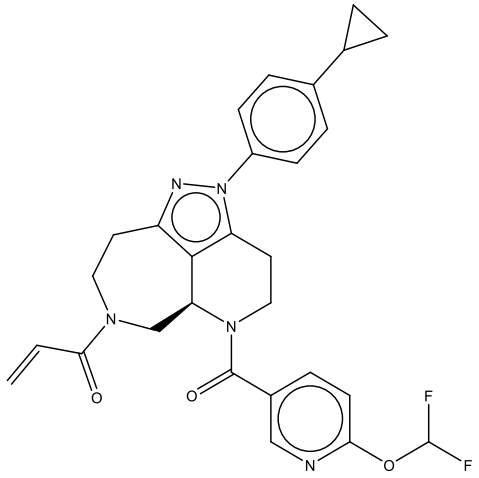
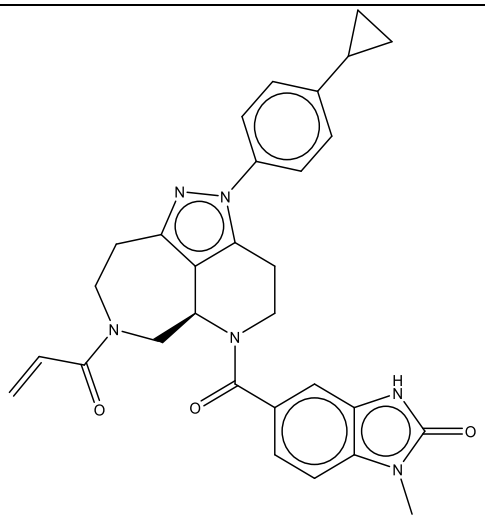
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
21A	*(R)*-1-(2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
22A	*(R)*-1-(5-(4-bromo-3H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carbonil)-2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

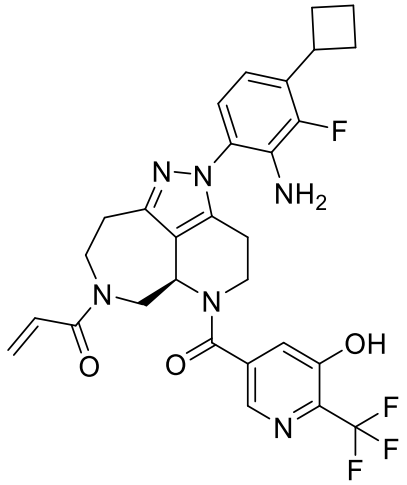
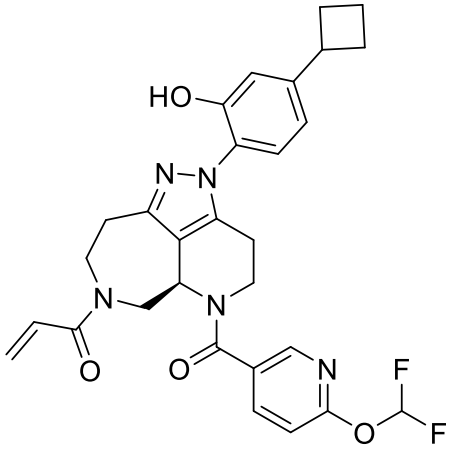
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
23A	*(R)*-1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
24A	*(R)*-1-(5-(3-bromo-1H-indazol-6-carbonil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

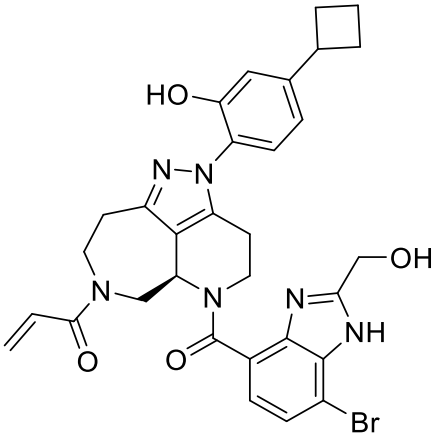
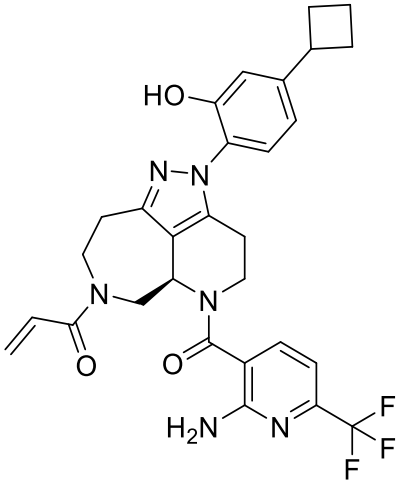
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
25A	*(R)*-1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
26A	*(R)*-1-(2-(4-ciclobutilfenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

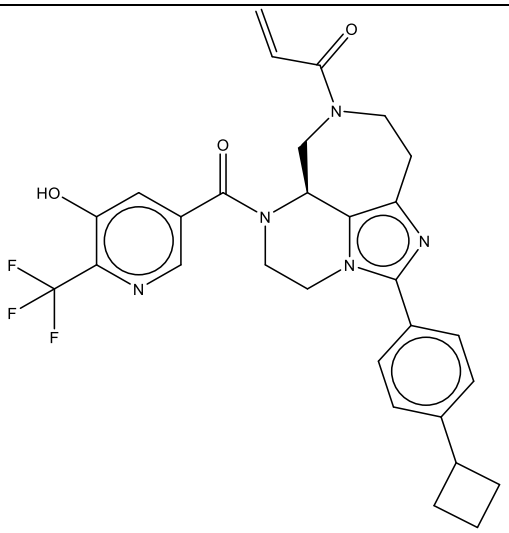
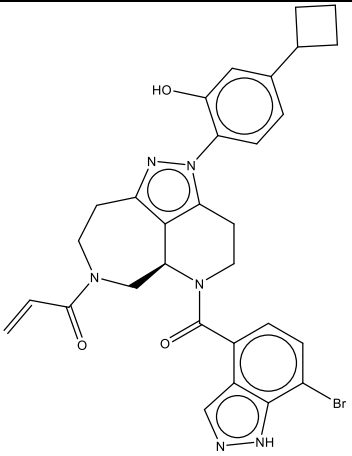
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
38A	*(S)*-1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-4,5,5a,6,8,9-hexahidro-1,2a,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7(3H)-il)prop-2-en-1-ona	
62A	*(R)*-1-(5-(6-bromo-5-(trifluorometoxi)nicotinoil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

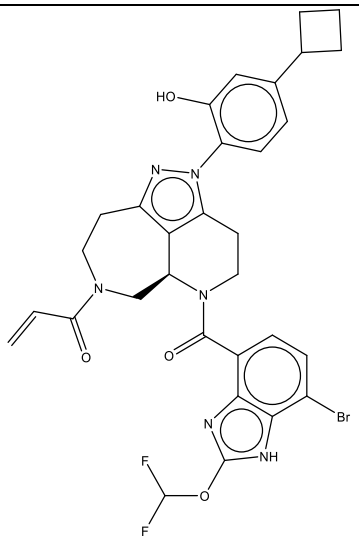
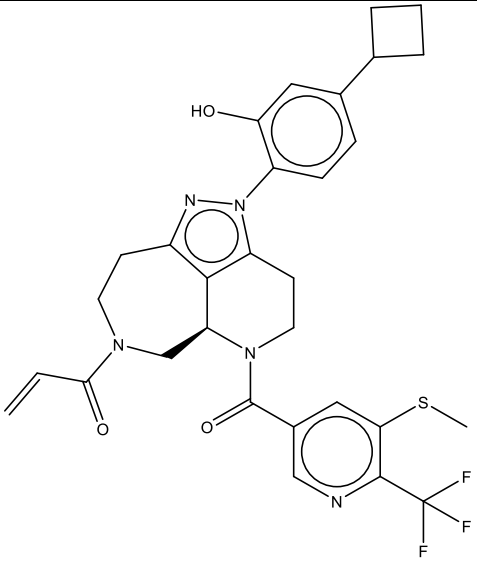
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
67A	*(R)*-1-(5-(2-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
68A	*(R)*-4-(7-acriloil-2-(4-ciclopropilfenil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carbonil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2(1H)-ona	

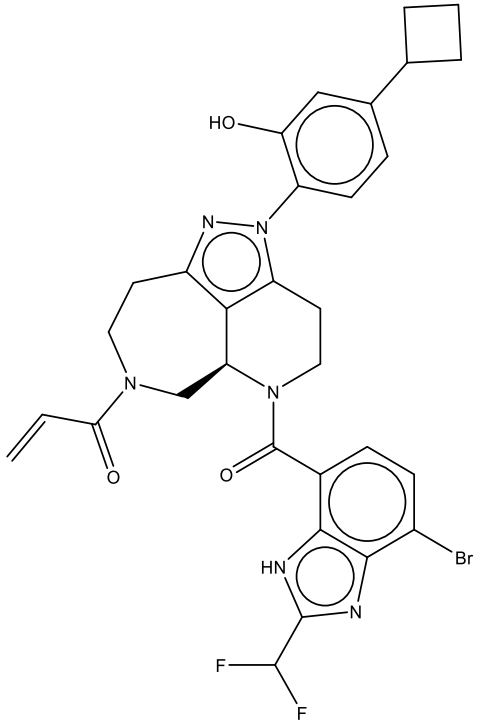
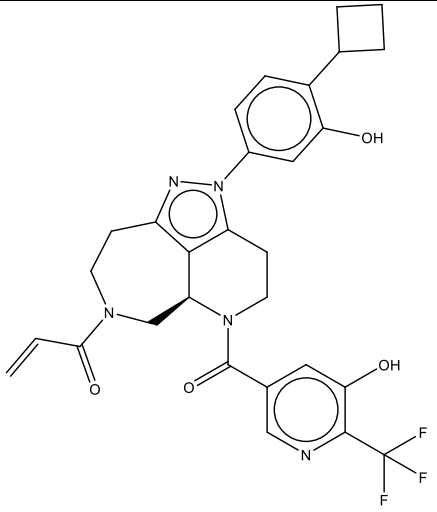
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
69A	*(R)*-1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(6-(difluorometoxi)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
70A	*(R)*-5-(7-acriloil-2-(4-ciclopropilfenil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carbonil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona	

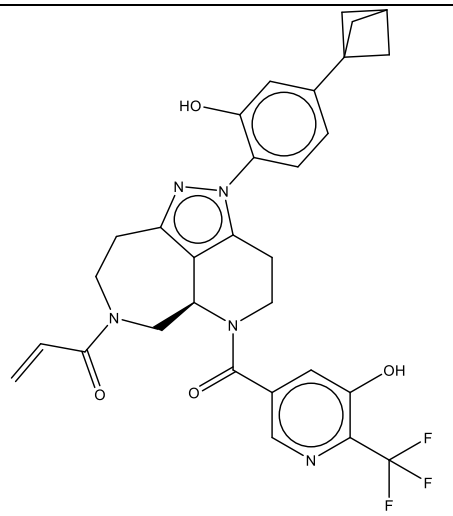
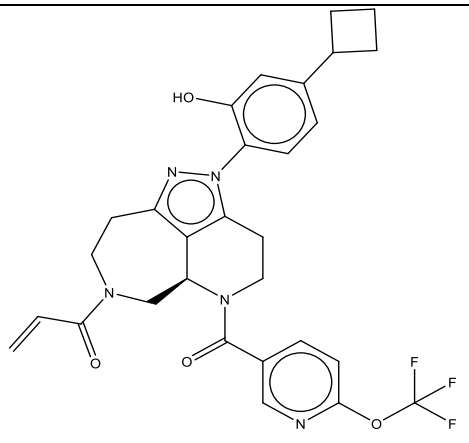
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
71A	*(R)*-1-(2-(2-amino-4-ciclobutil-3-fluorofenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
74A	*(R)*-1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(6-(difluorometoxi)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

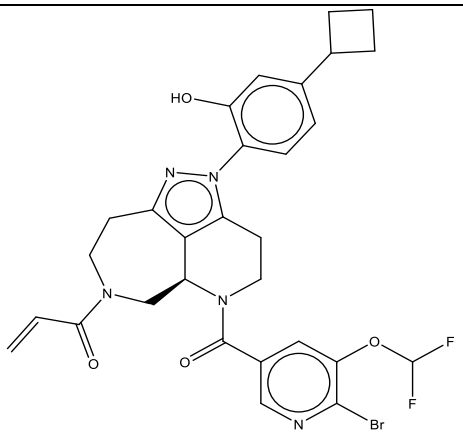
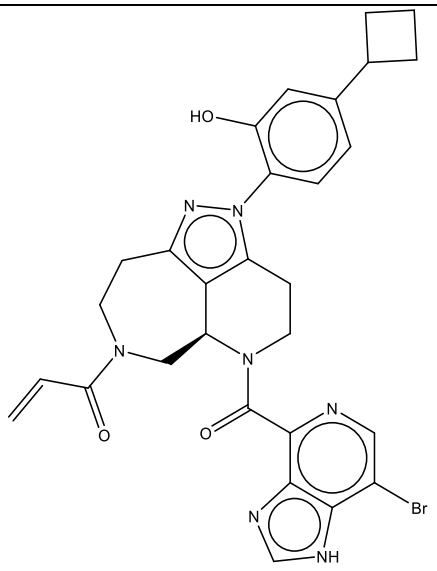
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
75A	*(R)*-1-(5-(7-bromo-2-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
76A	*(R)*-1-(5-(2-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

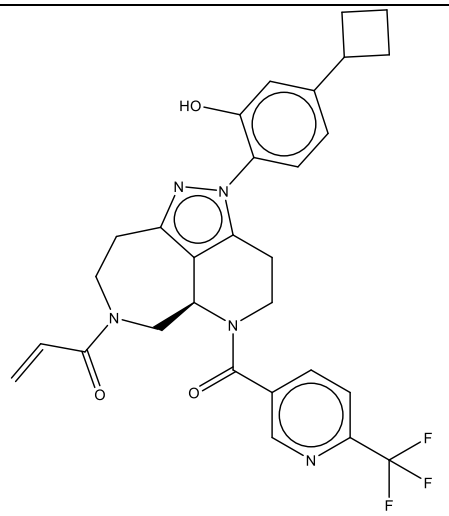
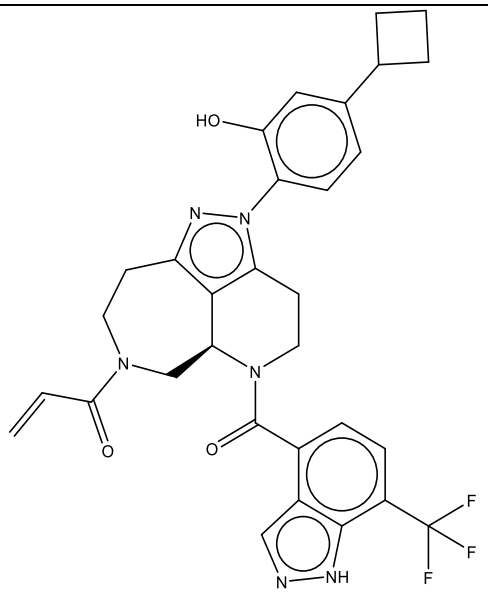
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
86A	*(S)*-1-(2-(4-ciclobutilfenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-4,5,5a,6,8,9-hexahidro-1,2a,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7(3H)-il)prop-2-en-1-ona	
87A	*(R)*-1-(5-(7-bromo-1H-indazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

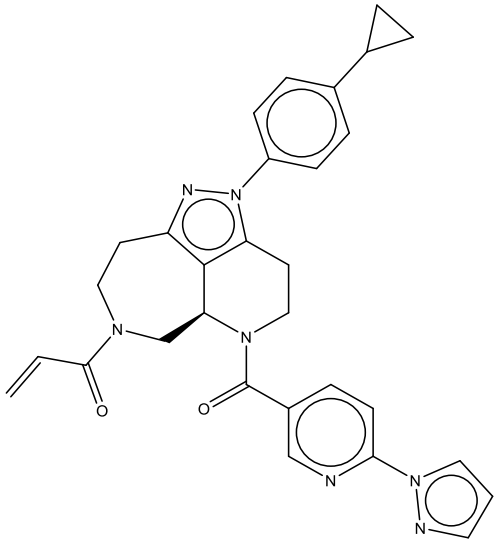
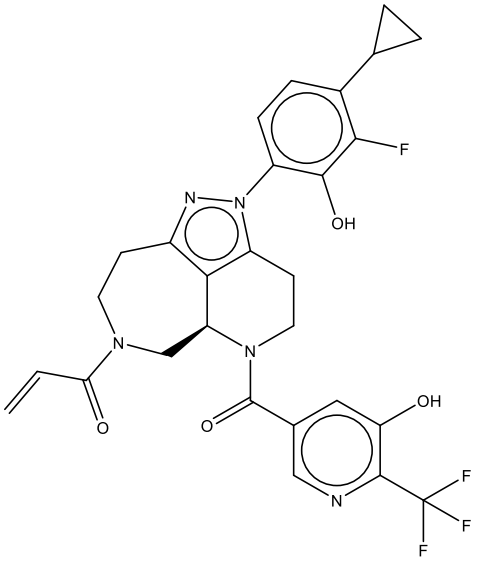
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
88A	*(R)*-1-(5-(7-bromo-2-(difluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
89A	*(R)*-1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(5-(metiltio)-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

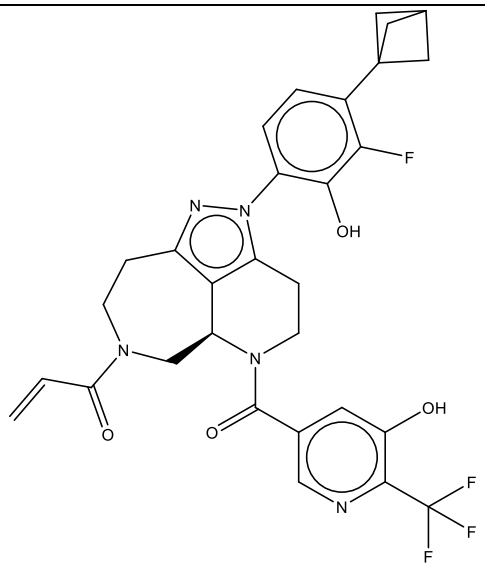
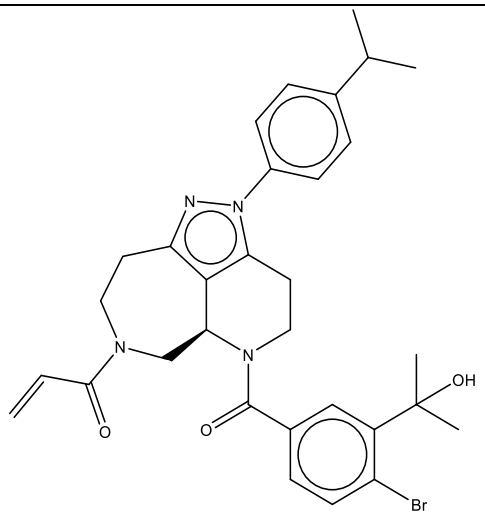
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
90A	*(R)*-1-(5-(4-bromo-2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-7-carbonil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
91A	*(R)*-1-(2-(4-ciclobutil-3-hidroxifenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

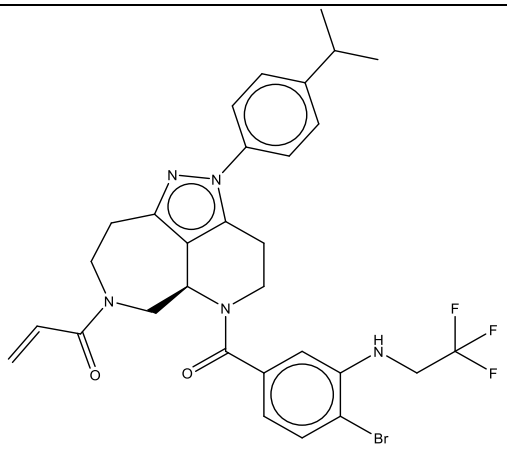
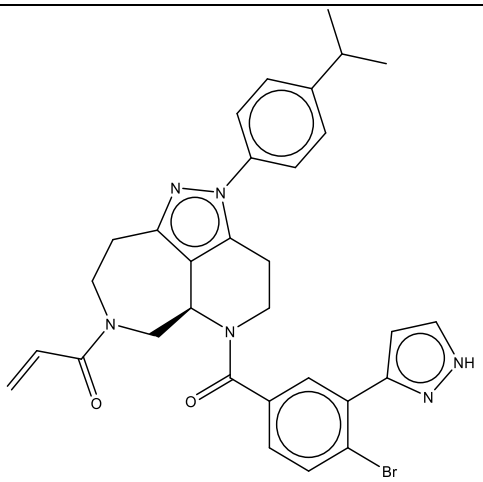
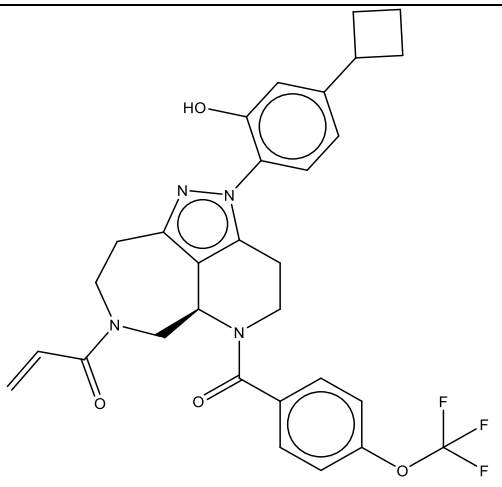
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
92A	*(R)*-1-(2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-hidroxifenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
93A	*(R)*-1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(6-(trifluorometoxi)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

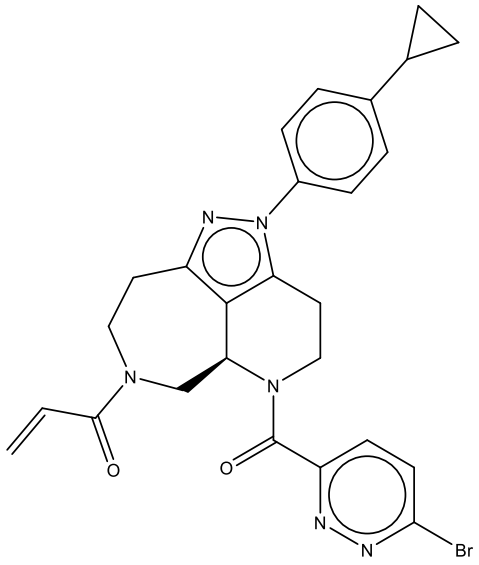
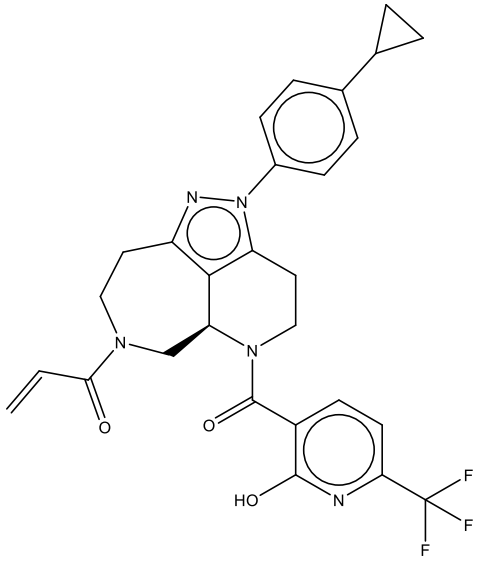
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
94A	*(R)*-1-(5-(6-bromo-5-(difluorometoxi)nicotinoil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
95A	*(R)*-1-(5-(7-bromo-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

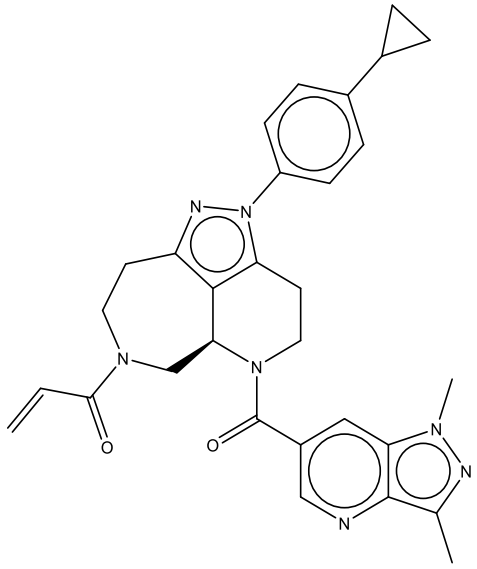
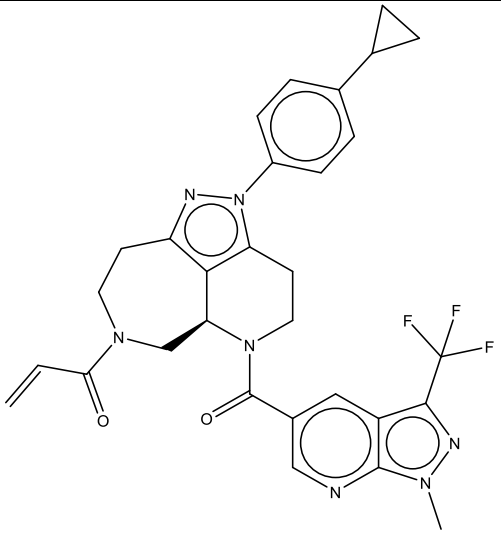
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
96A	*(R)*-1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
97A	*(R)*-1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(7-(trifluorometil)-1H-indazol-4-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

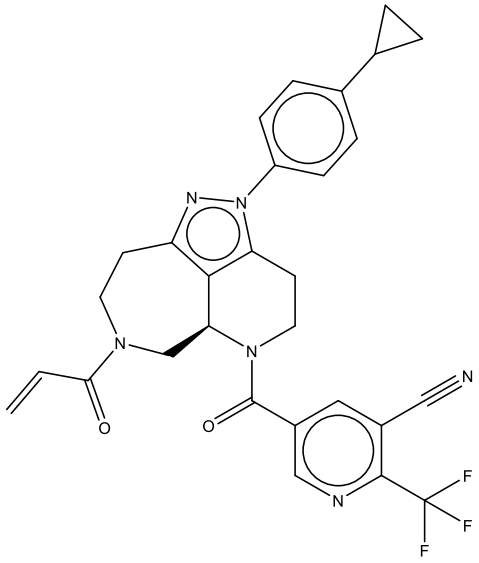
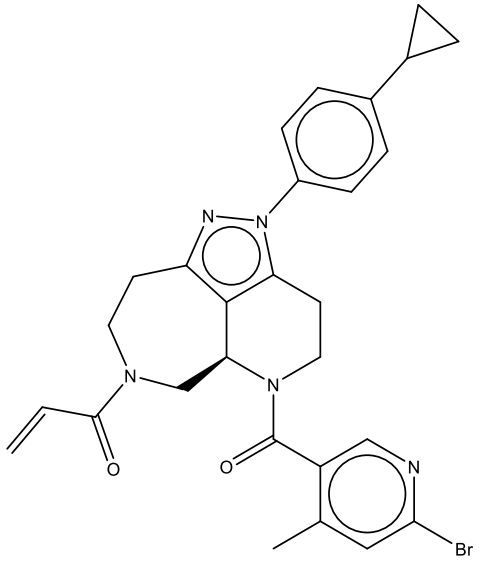
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
98A	*(R)*-1-(5-(6-(1H-pirazol-1-il)nicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
100A	*(R)*-1-(2-(4-ciclopropil-3-fluoro-2-hidroxifenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

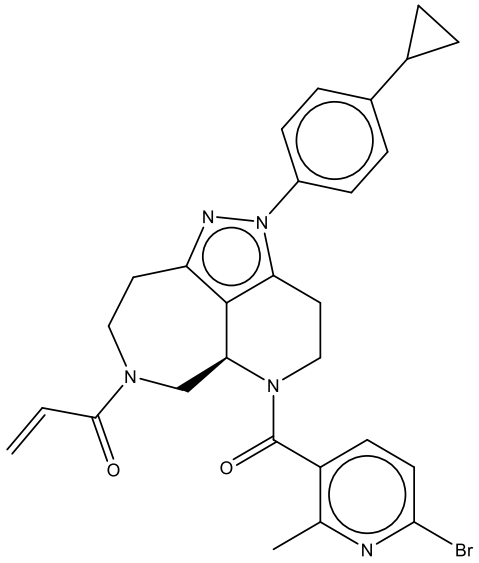
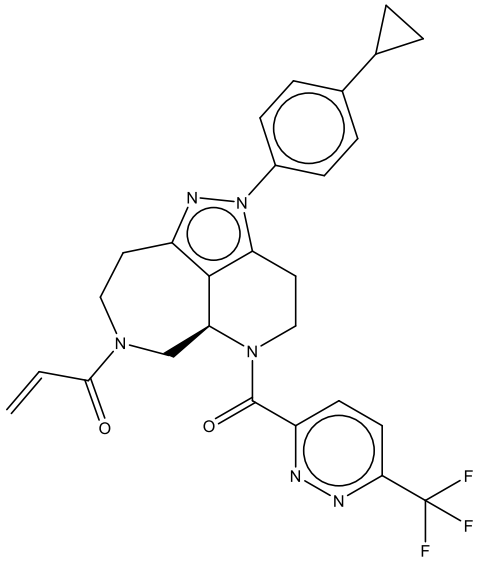
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
101A	*(R)*-1-(2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-fluoro-2-hidroxifenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
102A	*(R)*-1-(5-(4-bromo-3-(2-hidroxipropan-2-il)benzoil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

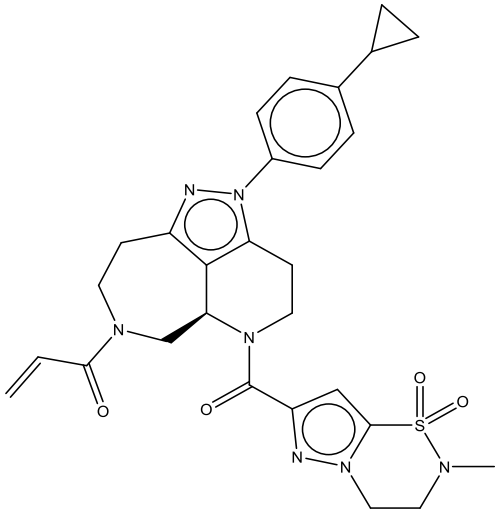
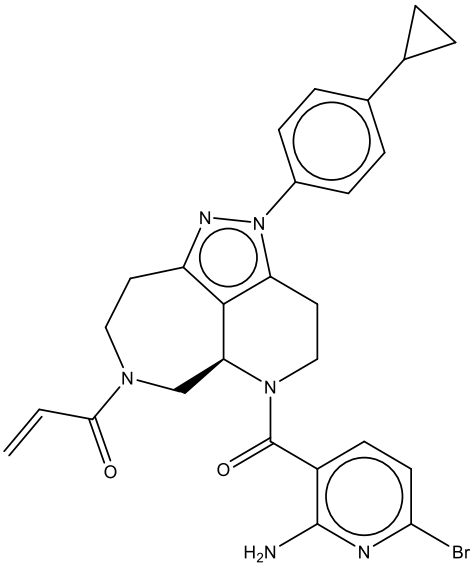
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
104A	*(R)*-1-(5-(4-bromo-3-((2,2,2-trifluoroetil)amino)benzoil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
106A	*(R)*-1-(5-(4-bromo-3-(1H-pirazol-3-il)benzoil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
107A	*(R)*-1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(4-(trifluorometoxi)benzoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

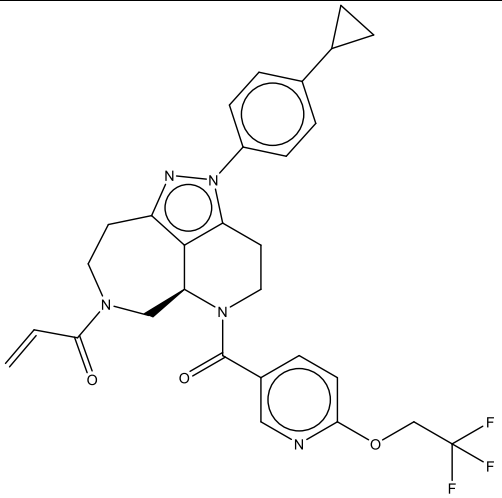
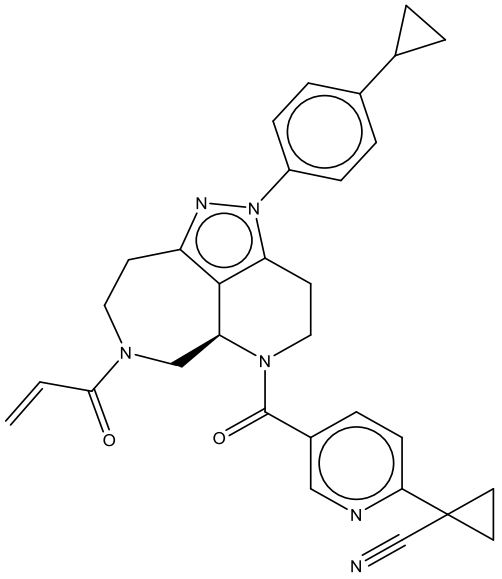
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
108A	*(R)*-1-(5-(6-bromopiridazina-3-carbonil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
109A	*(R)*-1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(2-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

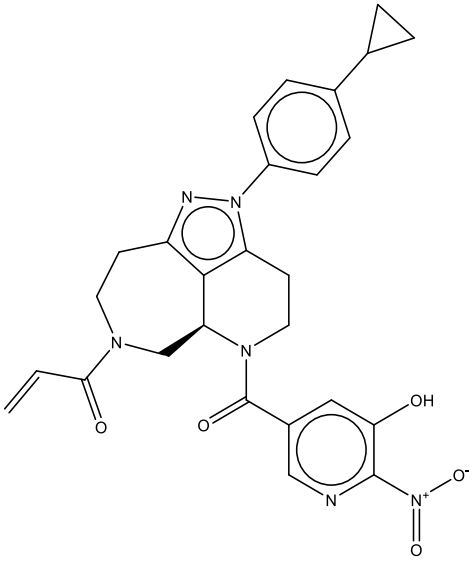
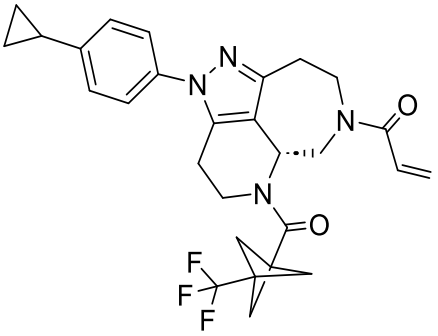
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
110A	*(R)*-1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(1,3-dimetil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-6-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
111A	*(R)*-1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

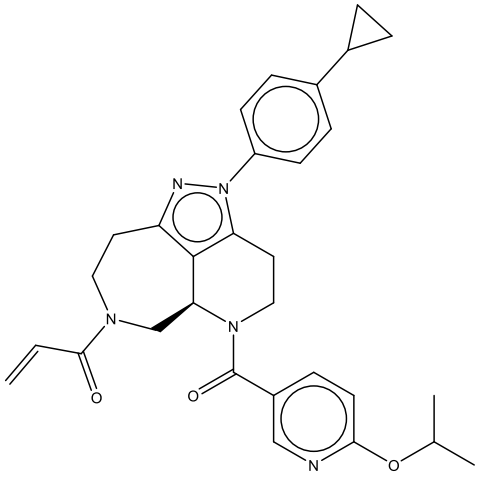
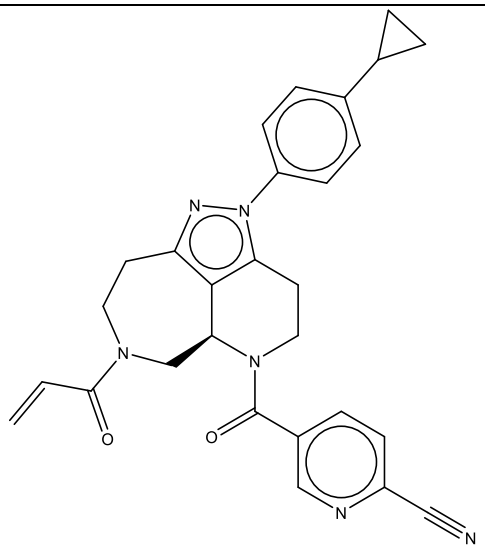
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
112A	*(R)*-5-(7-acriloil-2-(4-ciclopropilfenil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carbonil)-2-(trifluorometil)nicotinonitrilo	
113A	*(R)*-1-(5-(6-bromo-4-metilnicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

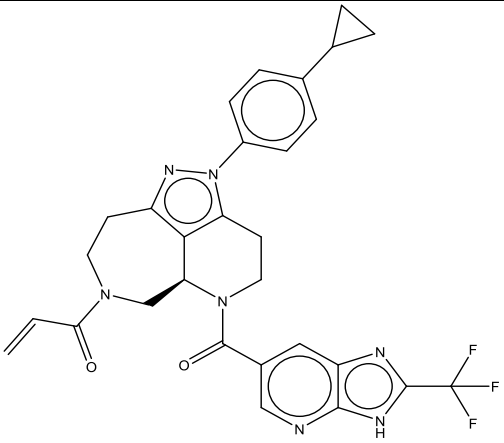
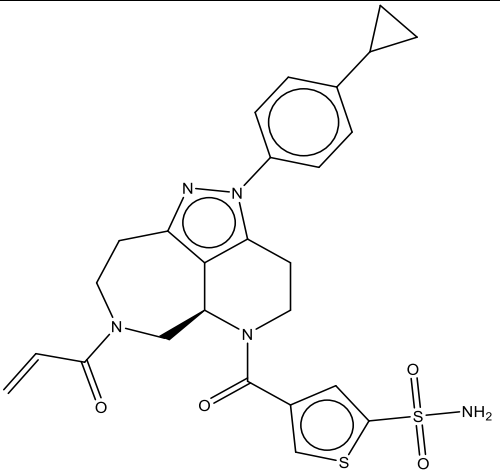
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
114A	*(R)*-1-(5-(6-bromo-2-metilnicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
115A	*(R)*-1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(6-(trifluorometil)piridazina-3-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

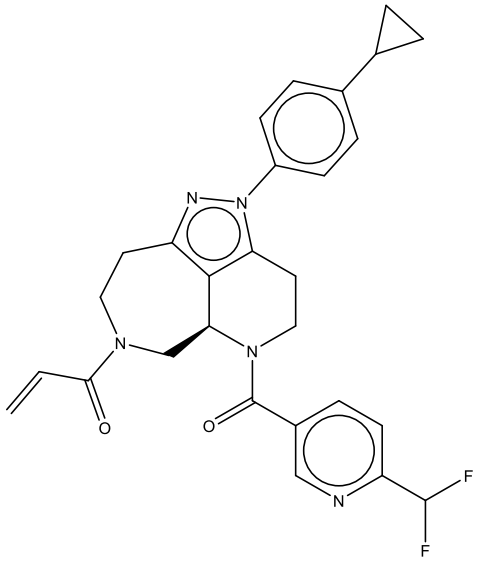
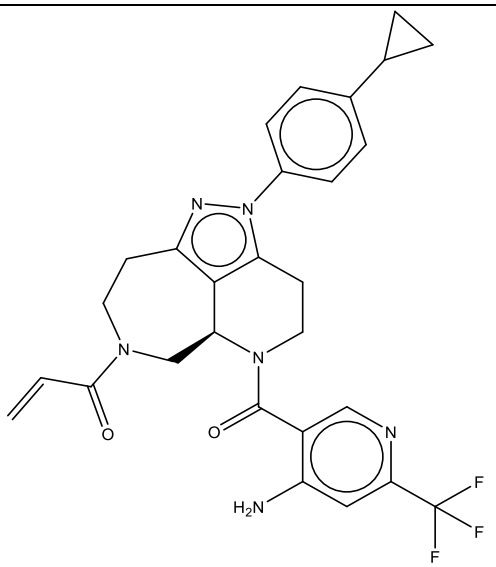
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
116A	*(R)*-1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(2-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirazolo[1,5-e][1,2,5]tiodiazina-7-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
117A	*(R)*-1-(5-(2-amino-6-bromonicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

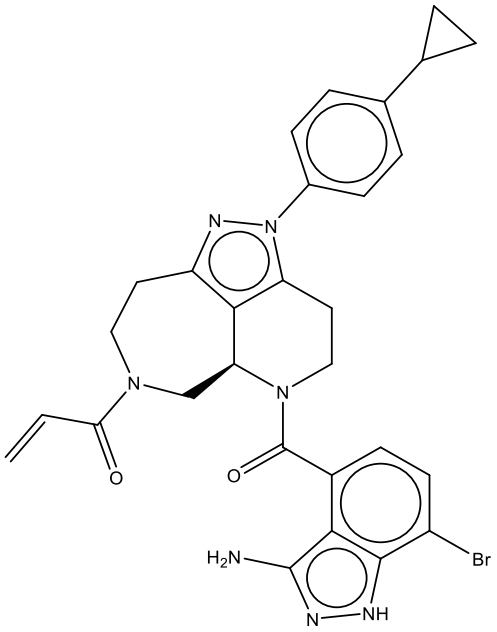
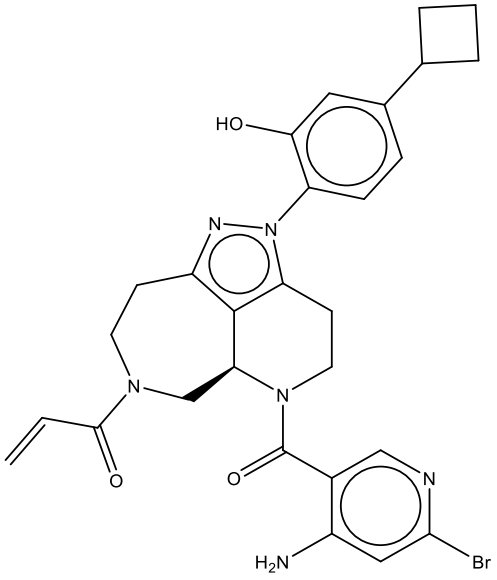
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
118A	*(R)*-1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
119A	*(R)*-1-(5-(7-acriloil-2-(4-ciclopropilfenil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carbonil)piridin-2-il)ciclopropano-1-carbonitrilo	

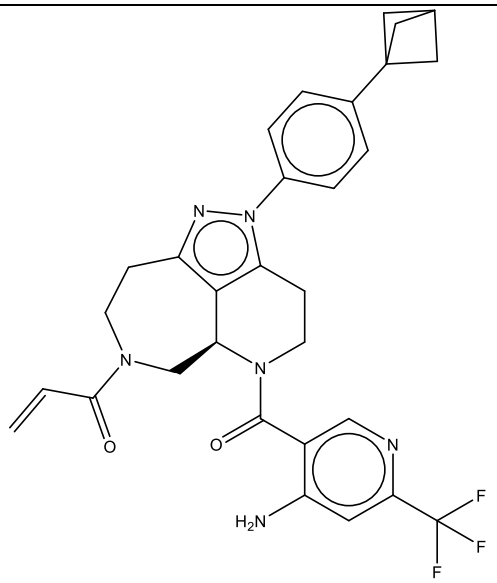
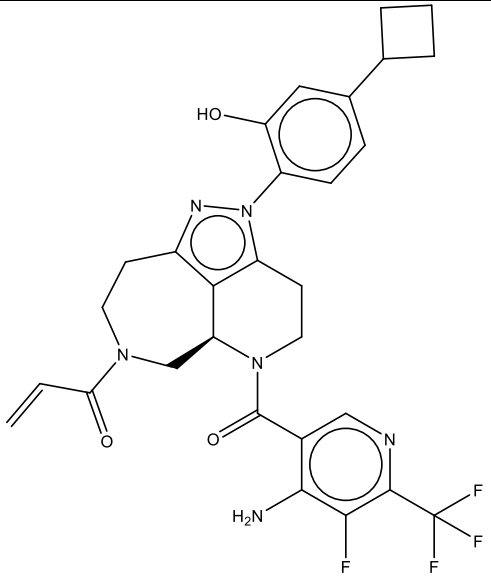
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
120A	*(R)*-1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(5-hidroxi-6-nitronicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
121A	*(R)*-1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

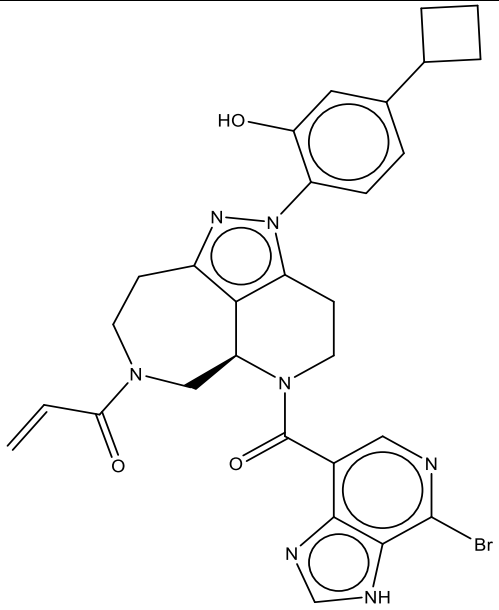
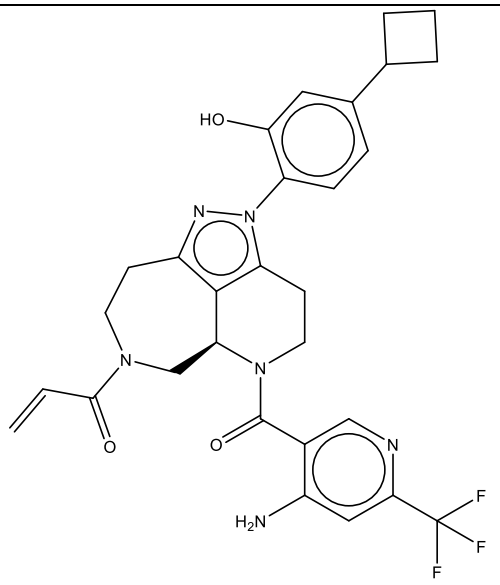
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
122A	*(R)*-1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(6-isopropoxinicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
123A	*(R)*-5-(7-acriloil-2-(4-ciclopropilfenil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carbonil)picolinonitrilo	

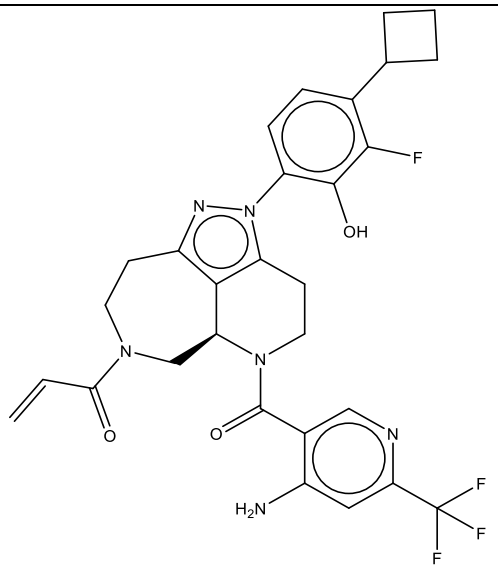
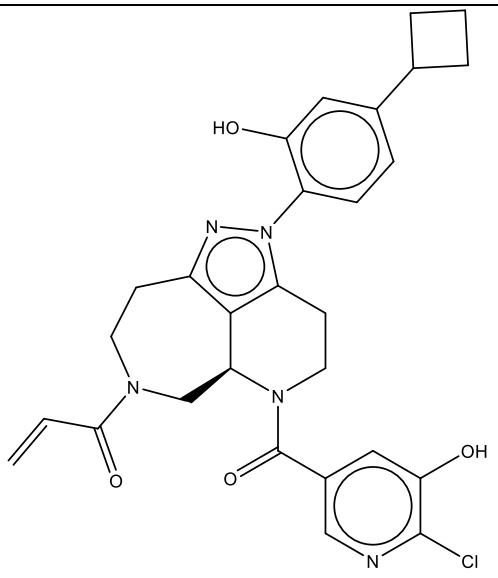
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
124A	*(R)*-1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(2-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
125A	*(R)*-4-(7-acriloil-2-(4-ciclopropilfenil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carbonil)tiofeno-2-sulfonamida	

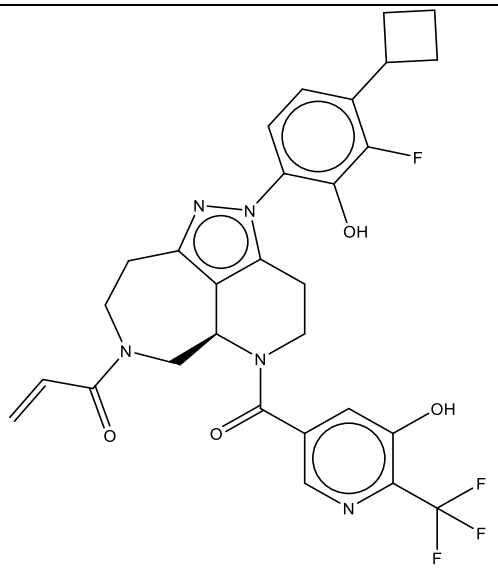
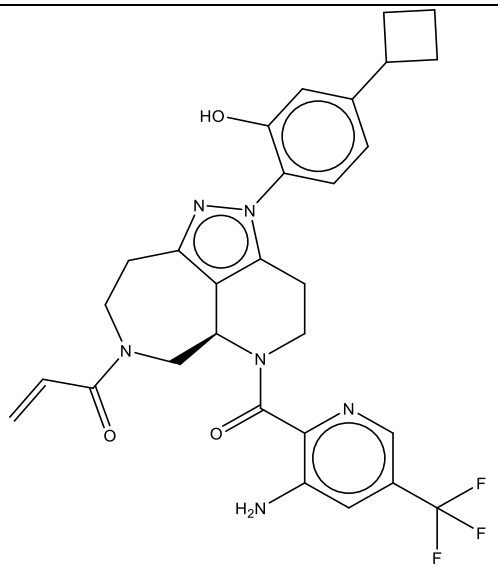
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
126A	*(R)*-1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(6-(difluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
128A	*(R)*-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

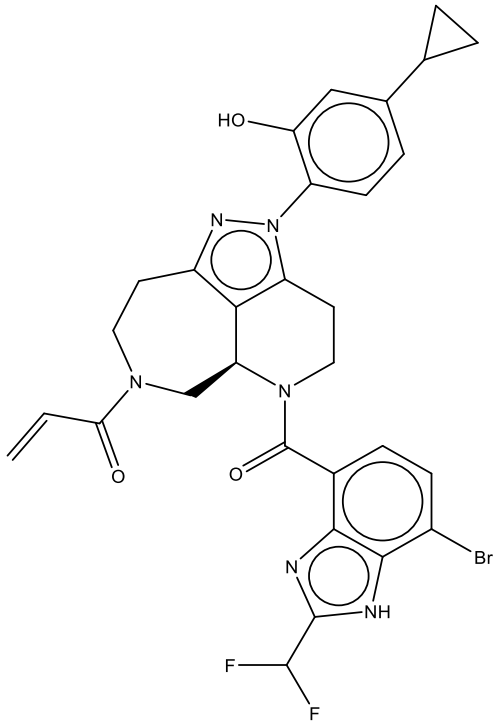
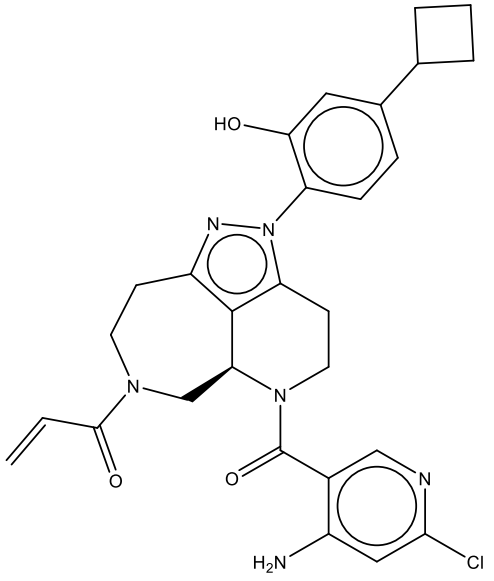
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
131A	*(R)*-1-(5-(3-amino-7-bromo-1H-indazol-4-carbonil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
132A	*(R)*-1-(5-(4-amino-6-bromonicotinoil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

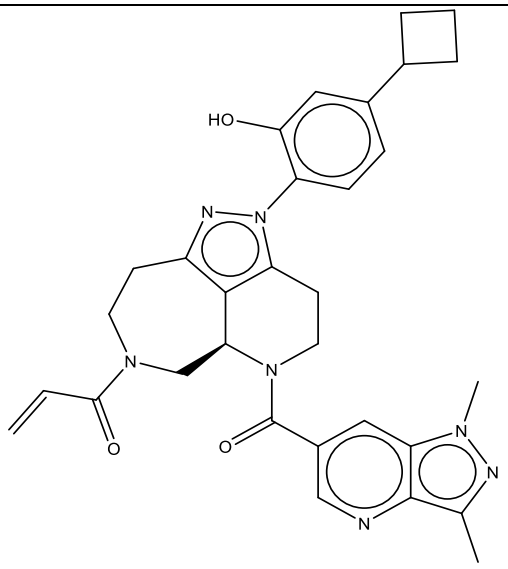
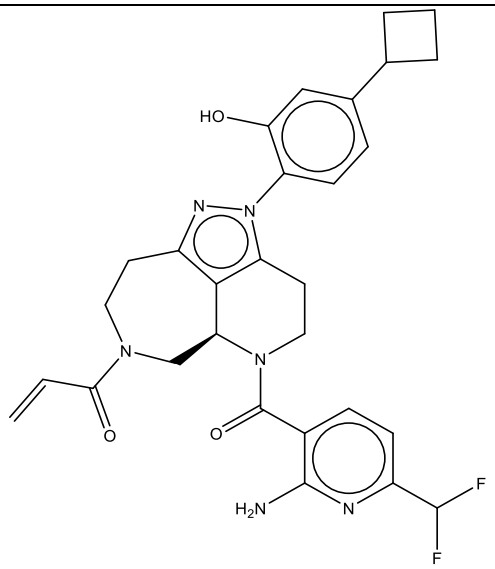
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
133A	*(R)*-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-(biciclo[1,1.1]pentan-1-il)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
134A	*(R)*-1-(5-(4-amino-5-fluoro-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

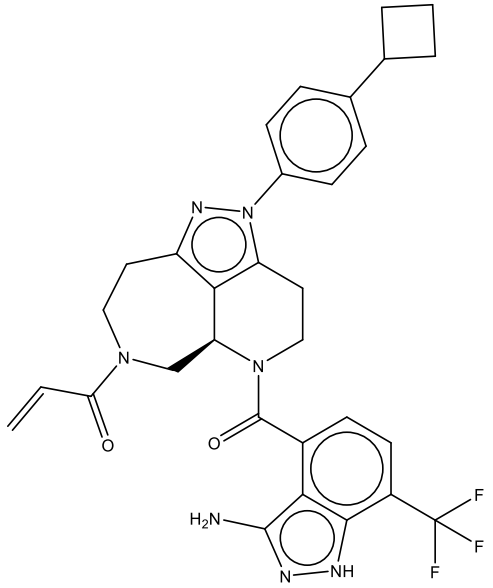
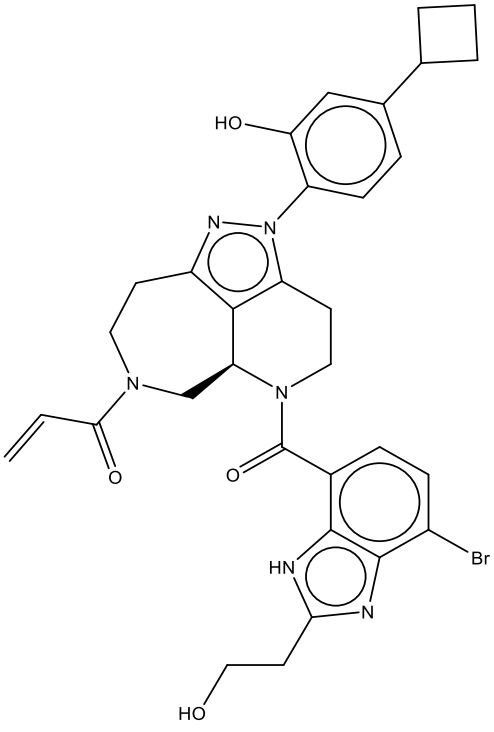
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
137A	*(R)*-1-(5-(4-bromo-3H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carbonil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
138A	*(R)*-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

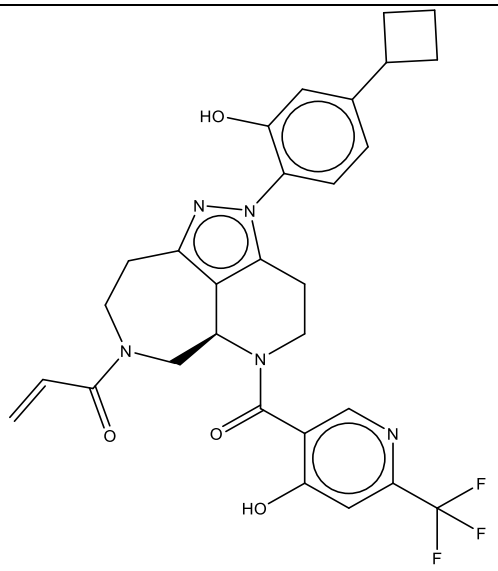
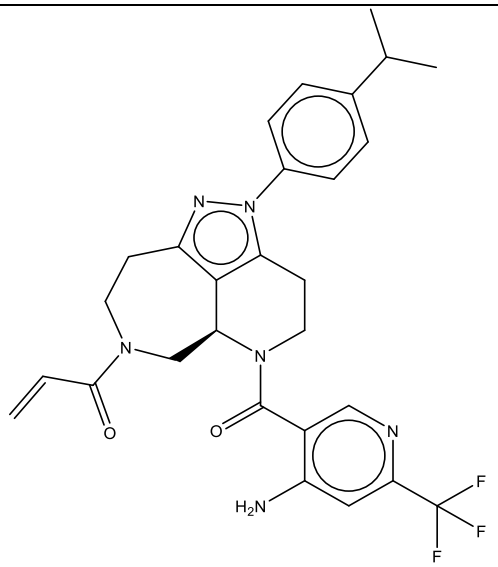
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
139A	*(R)*-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutil-3-fluoro-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
140A	*(R)*-1-(5-(6-cloro-5-hidroxinicotinoil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

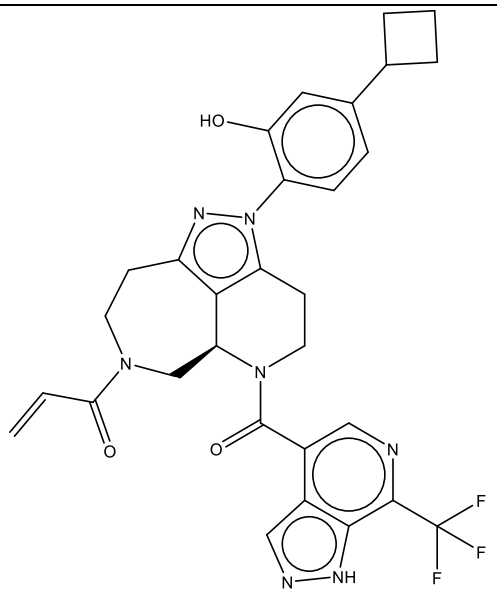
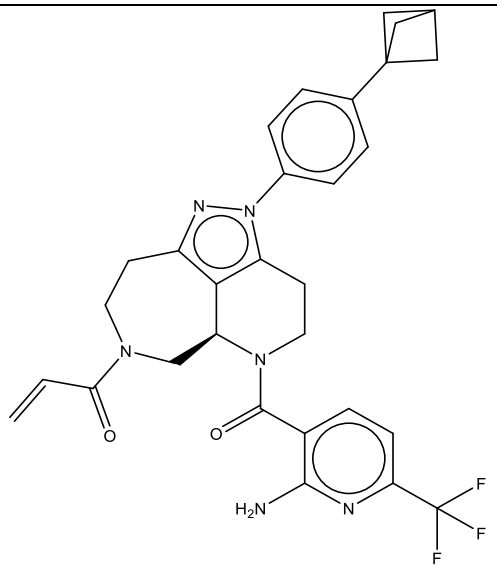
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
141A	*(R)*-1-(2-(4-ciclobutil-3-fluoro-2-hidroxifenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
142A	*(R)*-1-(5-(3-amino-5-(trifluorometil)picolinoil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

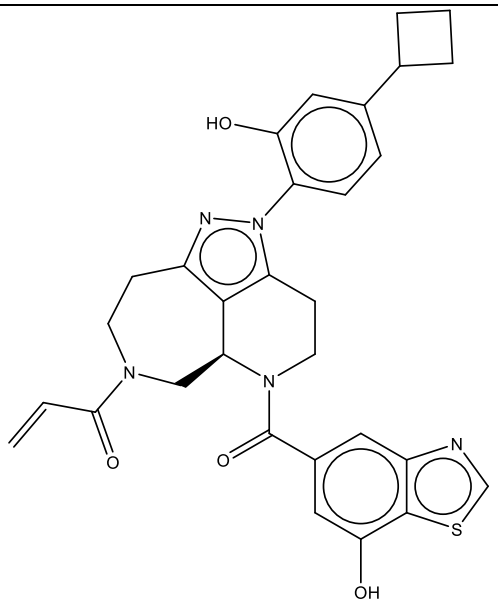
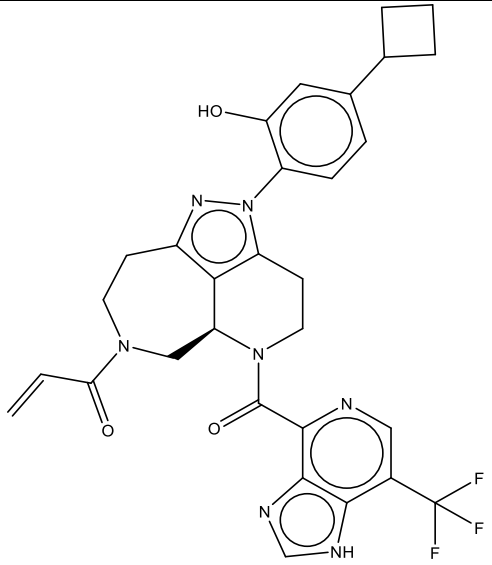
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
143A	*(R)*-1-(5-(7-bromo-2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
144A	*(R)*-1-(5-(4-amino-6-cloronicotinoil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

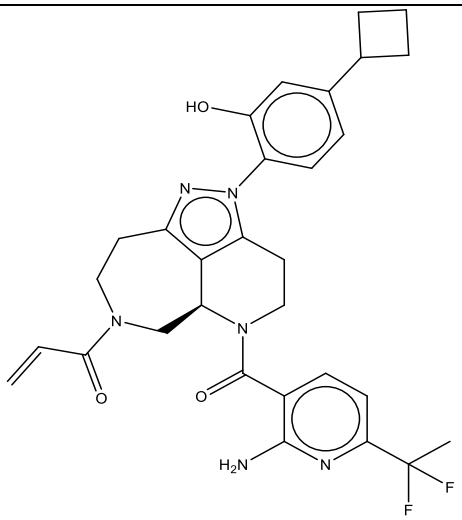
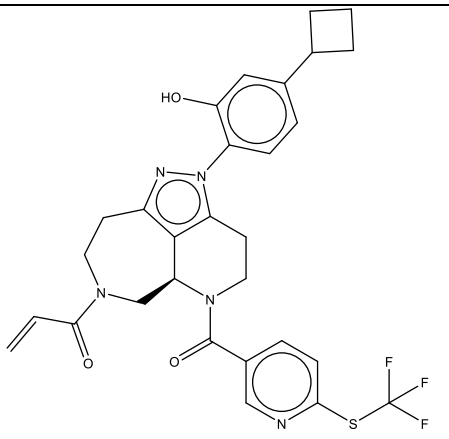
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
145A	*(R)*-1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(1,3-dimetil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-6-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
146A	*(R)*-1-(5-(2-amino-6-(difluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

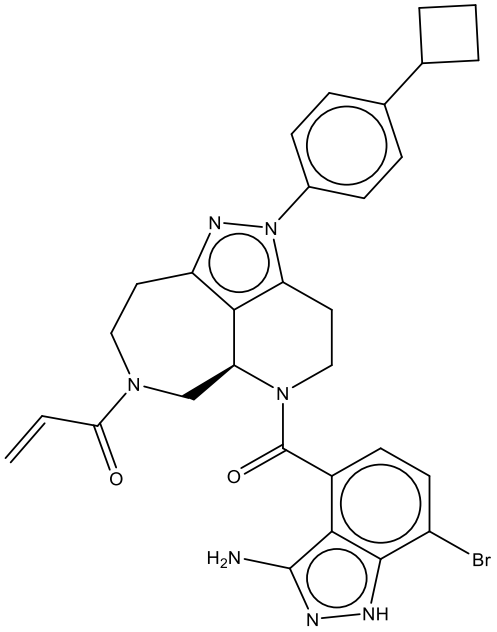
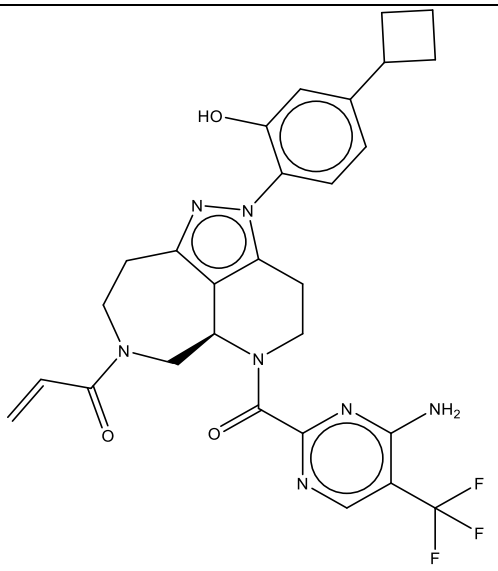
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
147A	*(R)*-1-(5-(3-amino-7-(trifluorometil)-1H-indazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
148A	*(R)*-1-(5-(4-bromo-2-(2-hidroxietil)-1H-benzo[d]imidazol-7-carbonil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

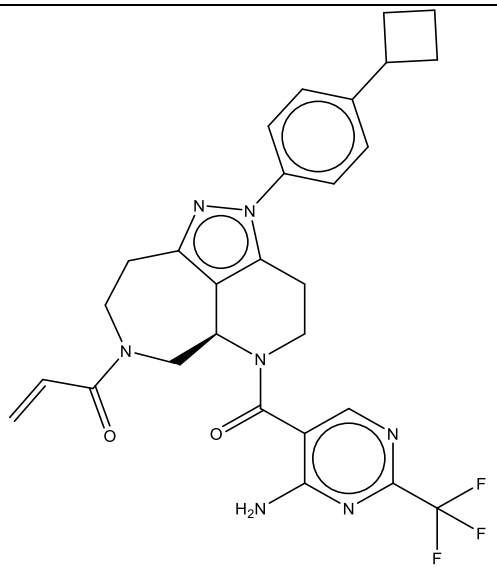
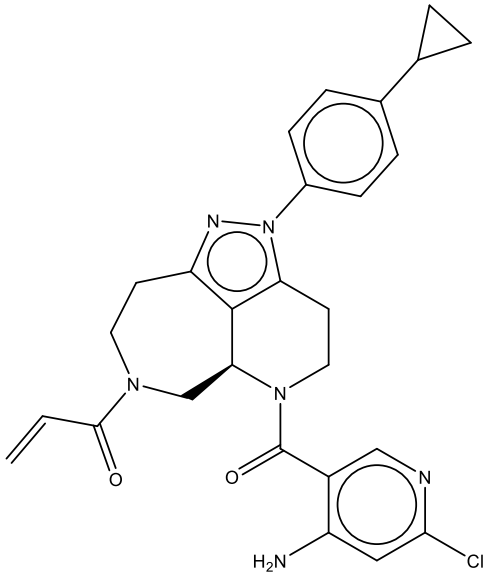
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
149A	*(R)*-1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(4-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
150A	*(R)*-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

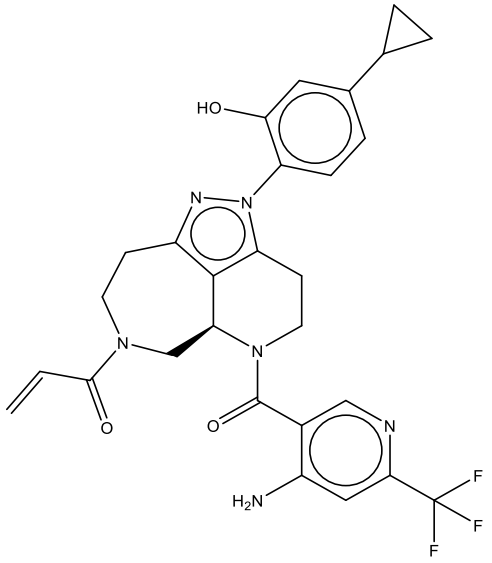
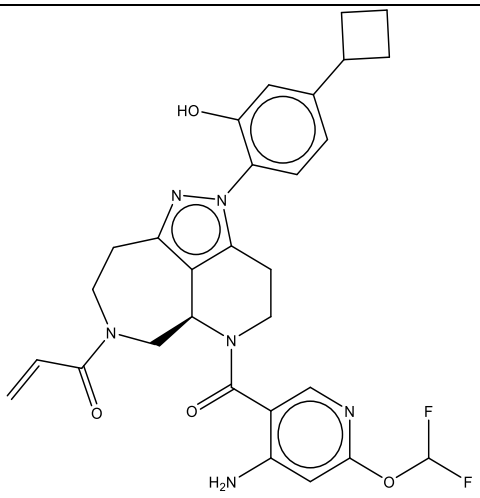
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
151A	*(R)*-1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(7-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-4-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
152A	*(R)*-1-(5-(2-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

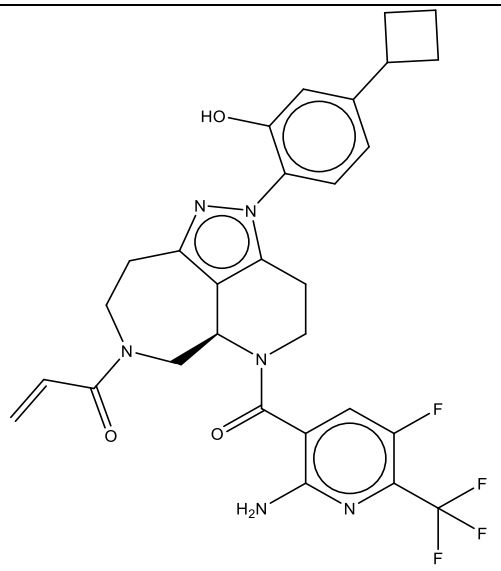
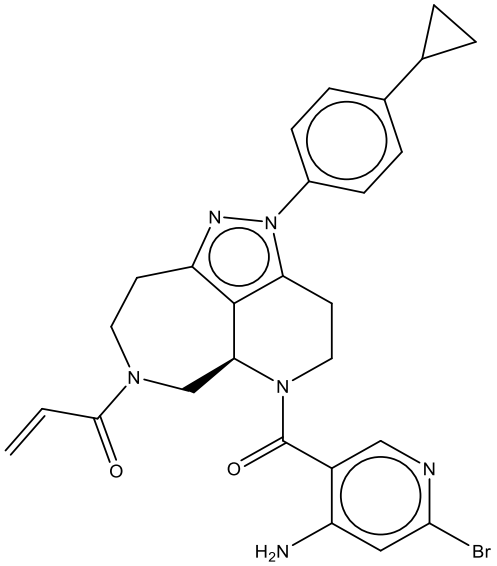
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
153A	*(R)*-1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(7-hidroxibenzo[d]tiazol-5-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
154A	*(R)*-1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(7-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
155A	*(R)*-1-(5-(2-amino-6-(1,1-difluoroetil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
157A	*(R)*-1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(6-((trifluorometil)tio)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
158A	*(R)*-1-(5-(3-amino-7-bromo-1H-indazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
159A	*(R)*-1-(5-(4-amino-5-(trifluorometil)pirimidina-2-carbonil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
161A	*(R)*-1-(5-(4-amino-2-(trifluorometil)pirimidina-5-carbonil)-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
162A	*(R)*-1-(5-(4-amino-6-cloronicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
163A	*(R)*-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
164A	*(R)*-1-(5-(4-amino-6-(difluorometoxi)nicotinoil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
165A	*(R)*-1-(5-(2-amino-5-fluoro-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
166A	*(R)*-1-(5-(4-amino-6-bromonicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

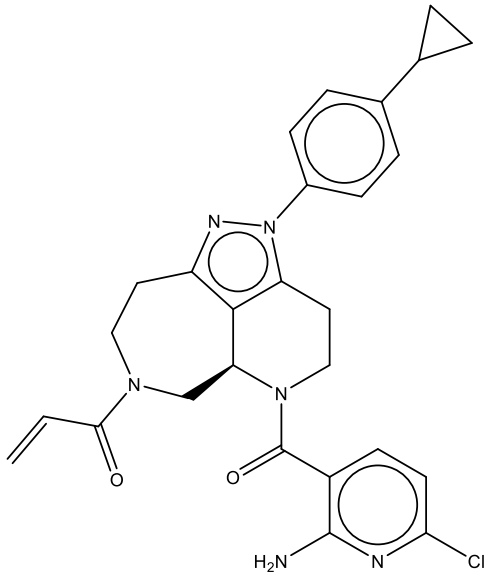
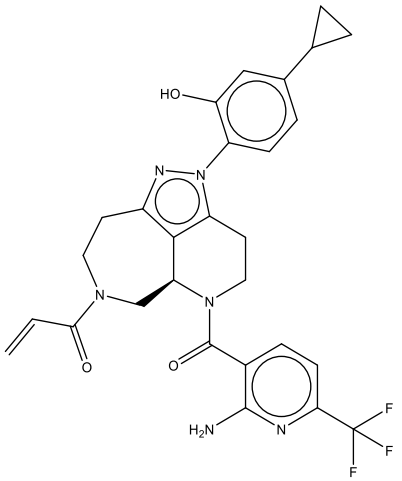
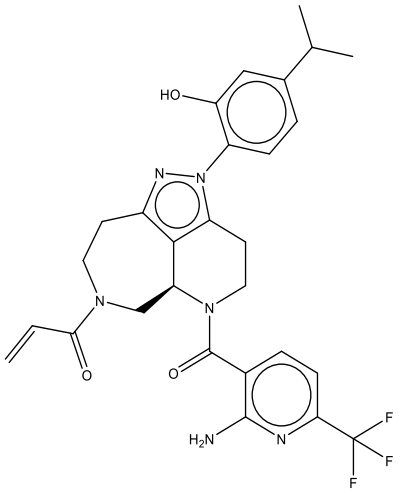
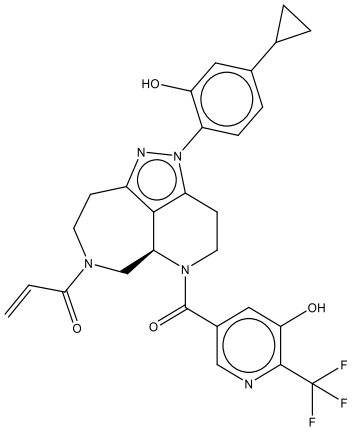
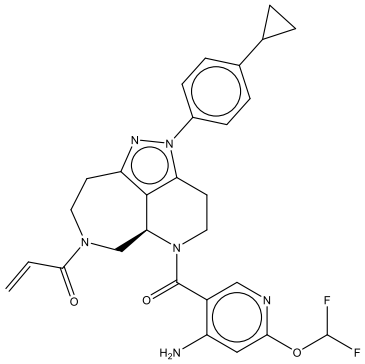
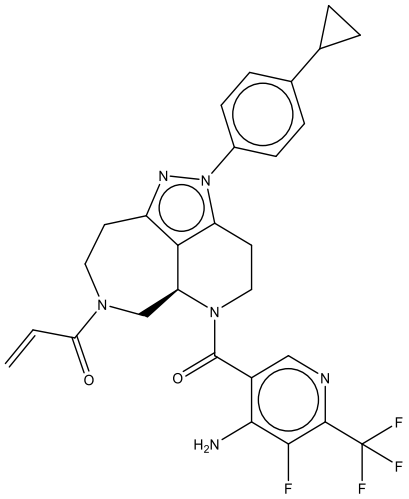
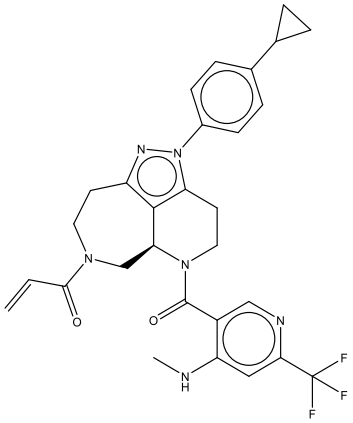
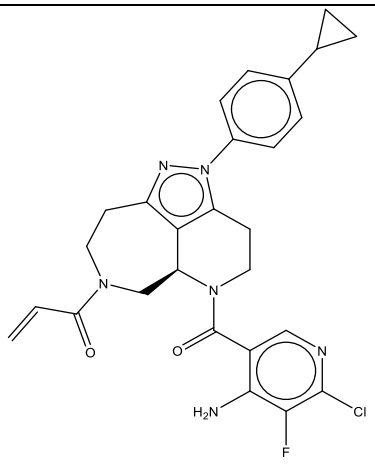
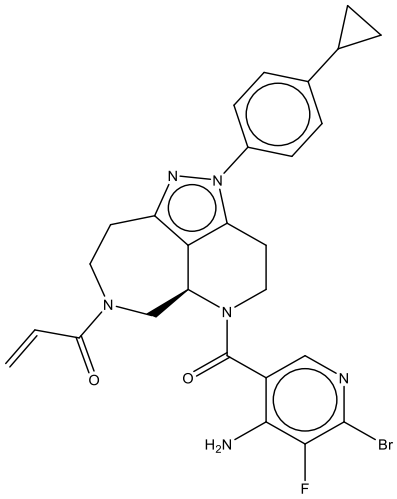
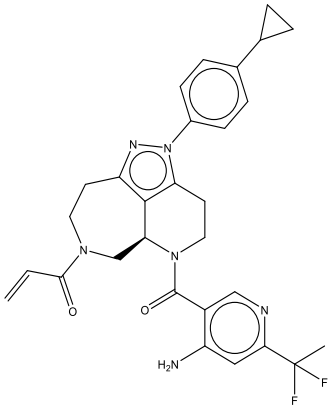
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
167A	*(R)*-1-(5-(2-amino-6-cloronicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

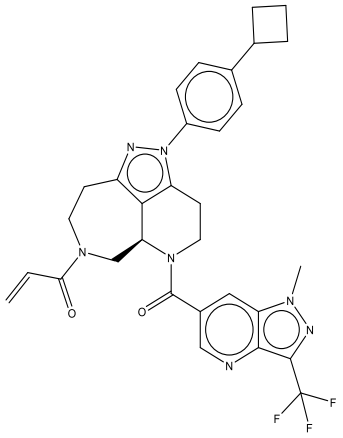
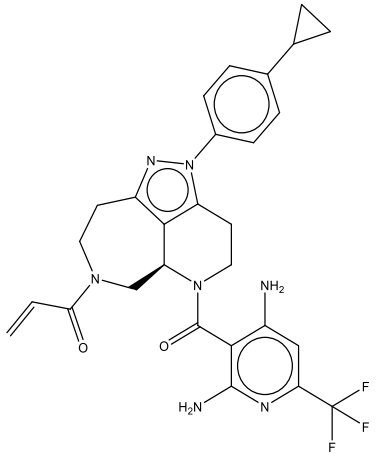
Tabla 2A

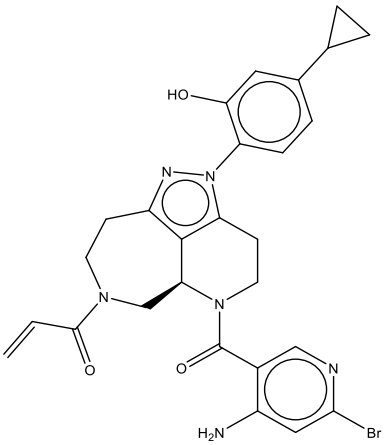
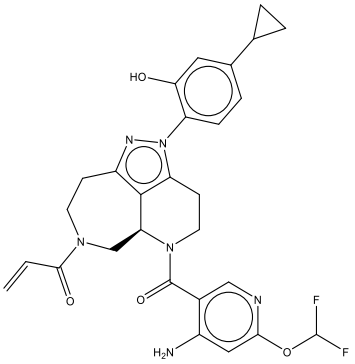
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
172A	*(R)*-1-(5-(2-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

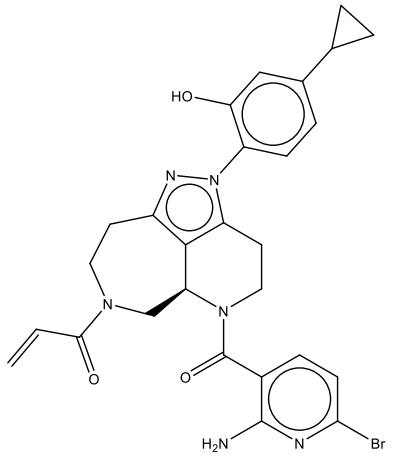
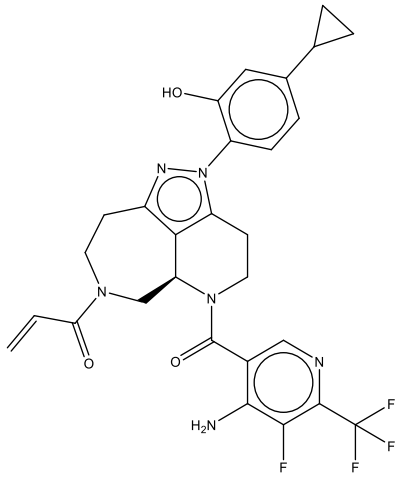
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
173A	*(R)*-1-(5-(2-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
175A	*(R)*-1-(2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
177A	*(R)*-1-(5-(4-amino-6-(difluorometoxi)nicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

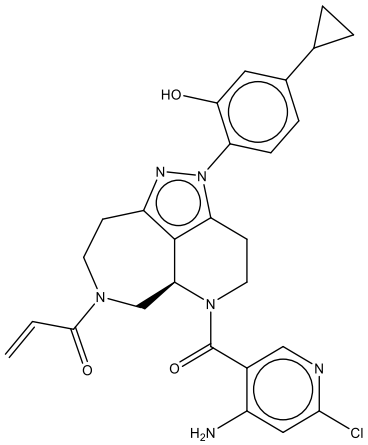
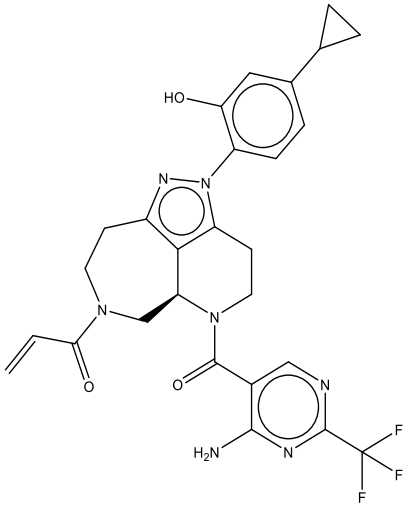
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
178A	*(R)*-1-(5-(4-amino-5-fluoro-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
179A	*(R)*-1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(4-(metilamino)-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
181A	*(R)*-1-(5-(4-amino-6-cloro-5-fluoronicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

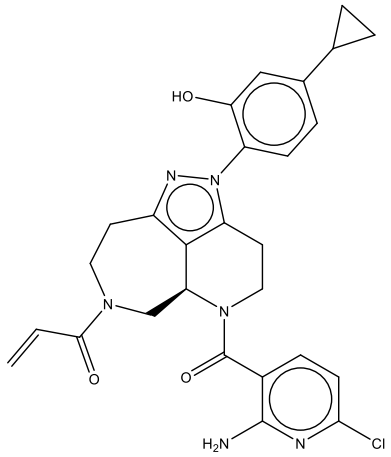
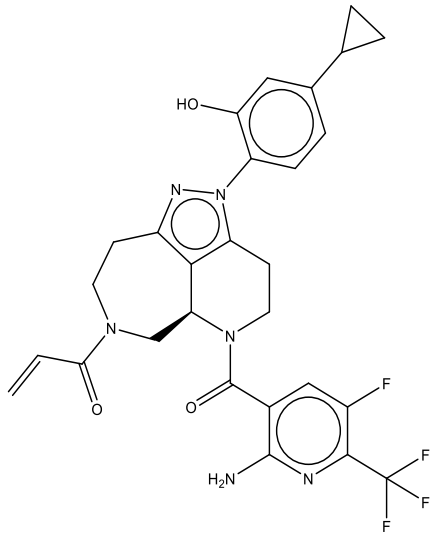
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
182A	*(R)*-1-(5-(4-amino-6-bromo-5-fluoronicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
183A	*(R)*-1-(5-(4-amino-6-(1,1-difluoroetil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

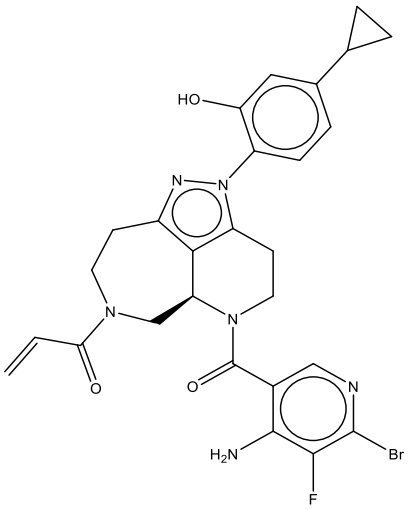
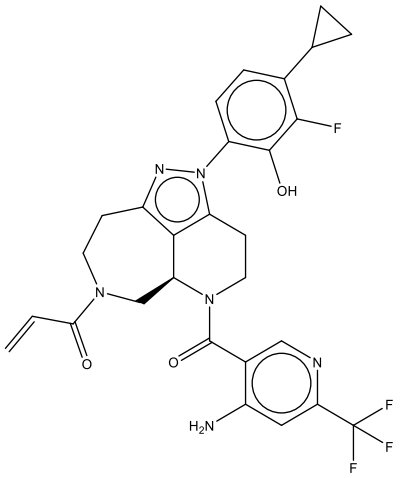
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
185A	*(R)*-1-(2-(4-ciclobutilfenil)-5-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-6-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
186A	*(R)*-1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(2,4-diamino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

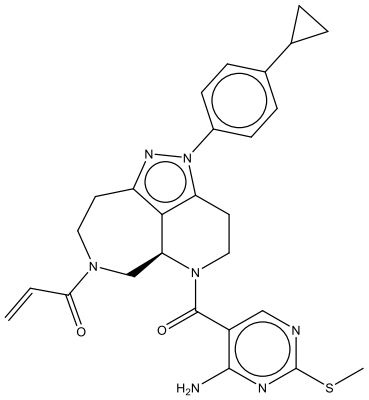
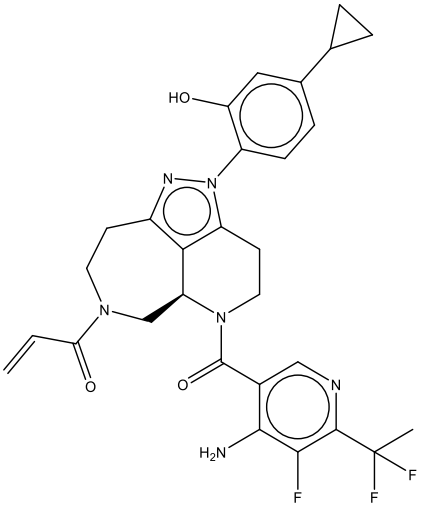
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
191A	*(R)*-1-(5-(4-amino-6-bromonicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
192A	*(R)*-1-(5-(4-amino-6-(difluorometoxi)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

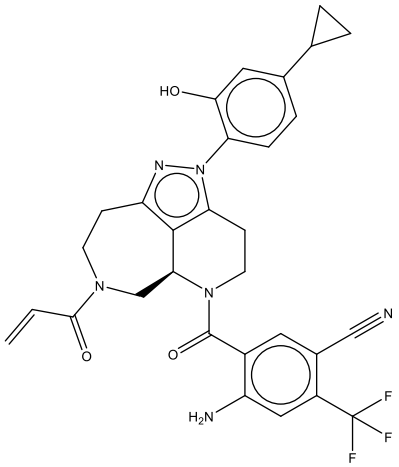
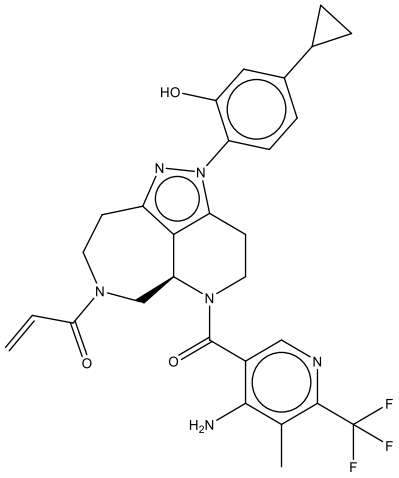
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
193A	*(R)*-1-(5-(2-amino-6-bromonicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
194A	*(R)*-1-(5-(4-amino-5-fluoro-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

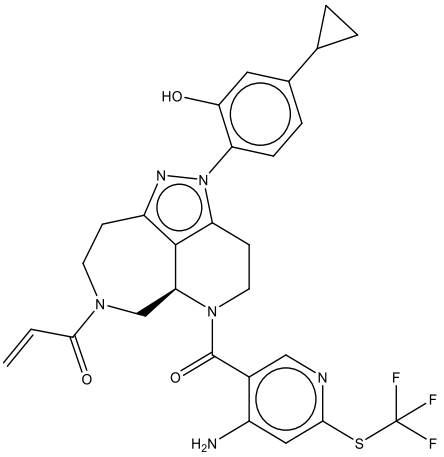
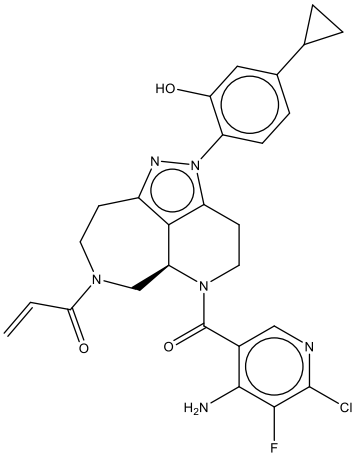
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
196A	*(R)*-1-(5-(4-amino-6-cloronicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
197A	*(R)*-1-(5-(4-amino-2-(trifluorometil)pirimidina-5-carbonil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

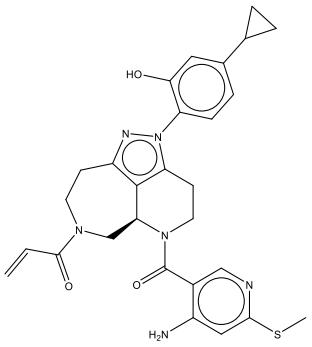
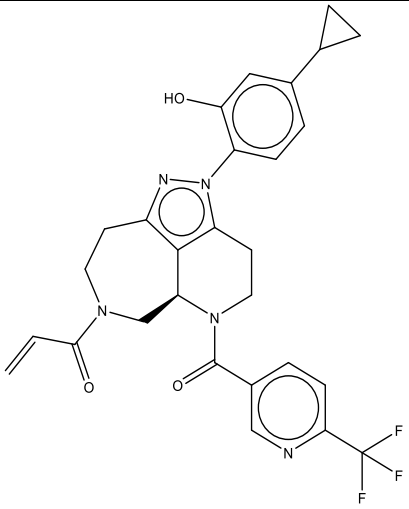
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
199A	*(R)*-1-(5-(2-amino-6-cloronicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
200A	*(R)*-1-(5-(2-amino-5-fluoro-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

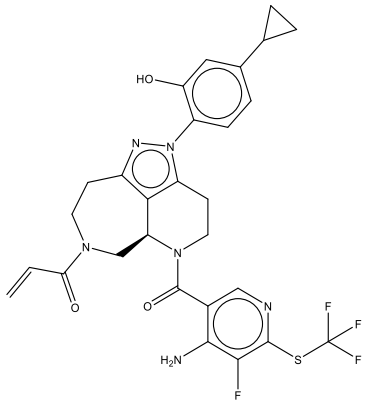
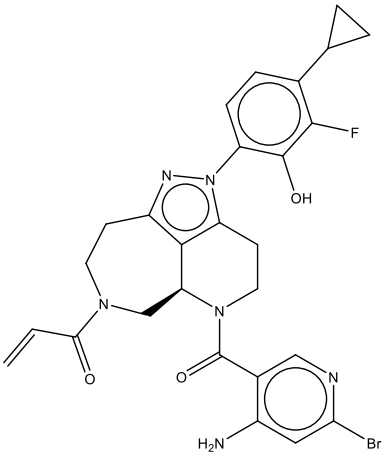
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
202A	*(R)*-1-(5-(4-amino-6-bromo-5-fluoronicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
203A	*(R)*-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-3-fluoro-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

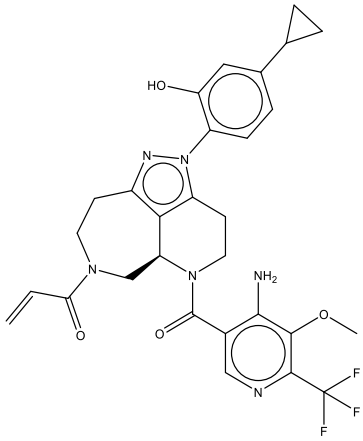
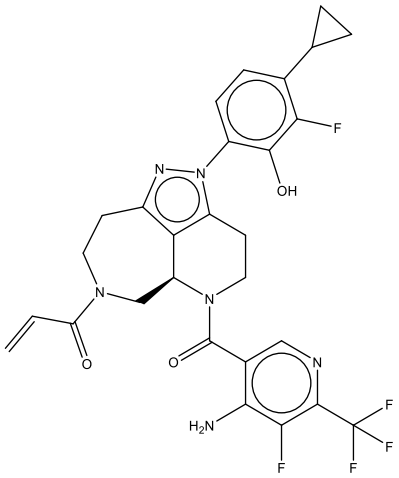
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
204A	*(R)*-1-(5-(4-amino-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
206A	*(R)*-1-(5-(4-amino-6-(1,1-difluoroetil)-5-fluoronicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

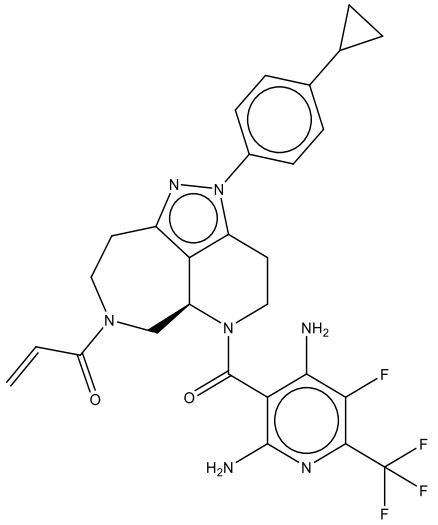
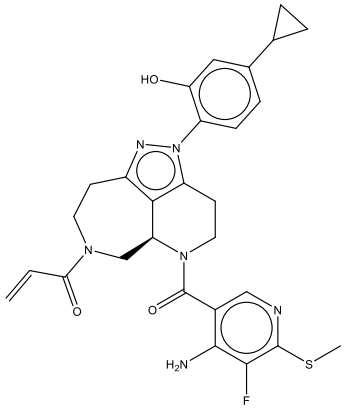
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
207A	*(R)*-5-(7-acriloil-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carbonil)-4-amino-2-(trifluorometil)benzonitrilo	
208A	*(R)*-1-(5-(4-amino-5-metil-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

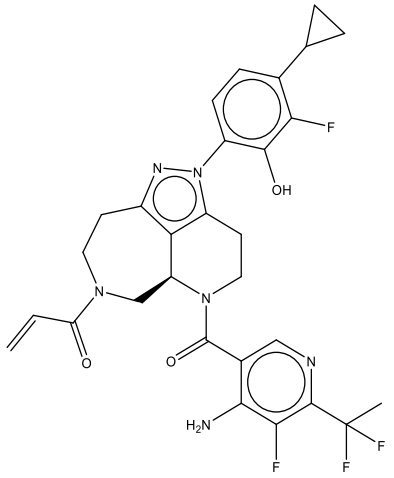
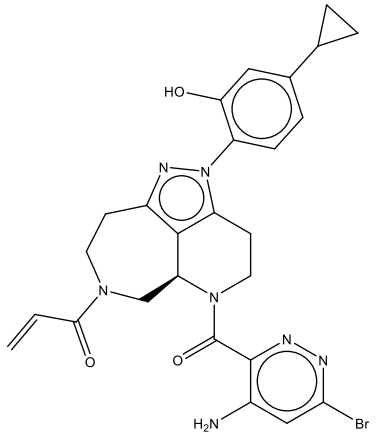
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
209A	*(R)*-1-(5-(4-amino-6-((trifluorometil)tio)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
210A	(*R)*-1-(5-(4-amino-6-cloro-5-fluoronicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

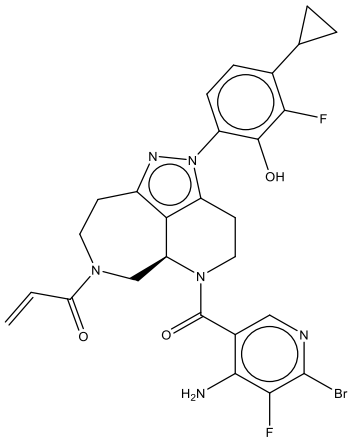
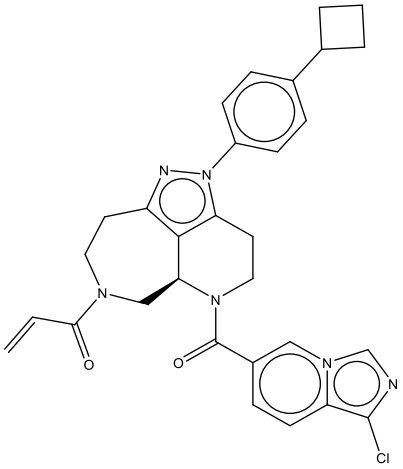
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
211A	*(R)*-1-(5-(4-amino-6-(metiltio)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
213A	*(R)*-1-(2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-5-(6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

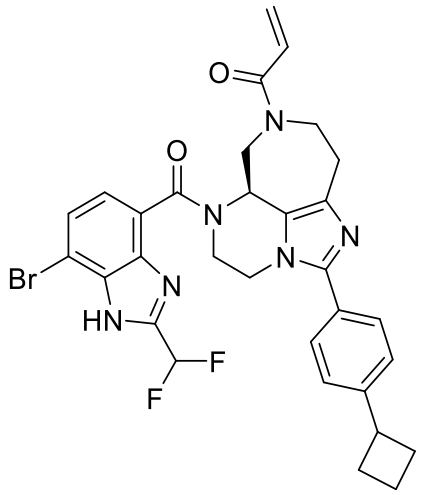
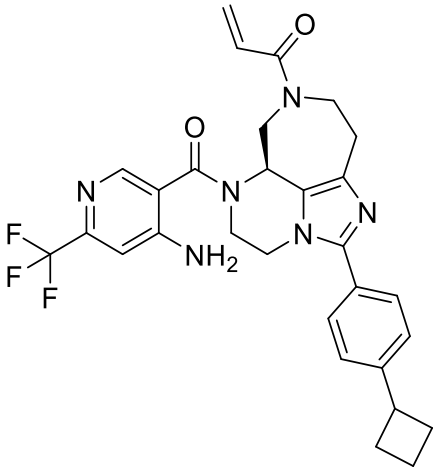
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
214A	*(R)*-1-(5-(4-amino-5-fluoro-6-((trifluorometil)tio)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
215A	*(R)*-1-(5-(4-amino-6-bromonicotinoil)-2-(4-ciclopropil-3-fluoro-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

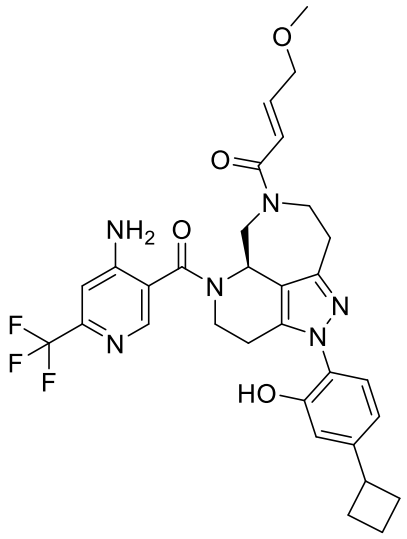
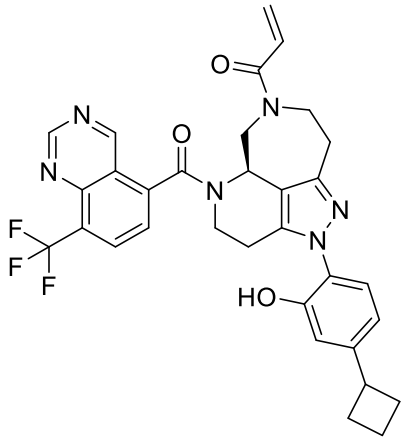
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
216A	*(R)*-1-(5-(4-amino-5-metoxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
218A	*(R)*-1-(5-(4-amino-5-fluoro-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-3-fluoro-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

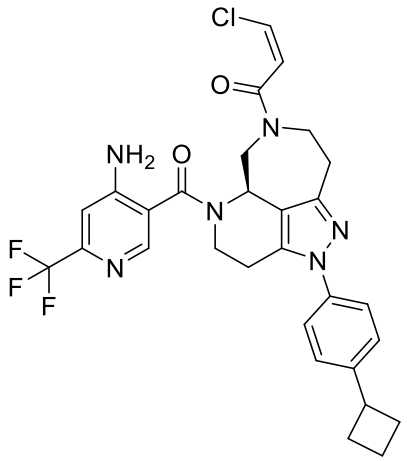
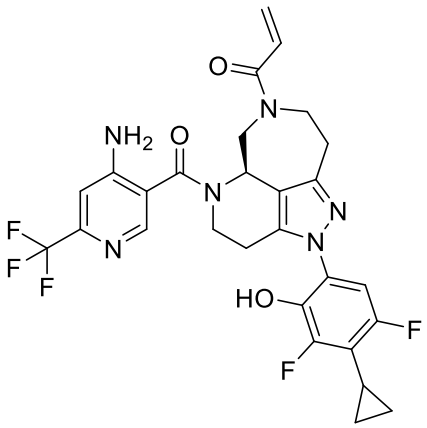
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
220A	*(R)*-1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(2,4-diamino-5-fluoro-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
223A	*(R)*-1-(5-(4-amino-5-fluoro-6-(metiltio)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

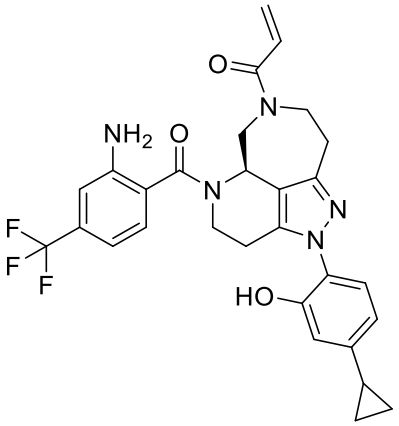
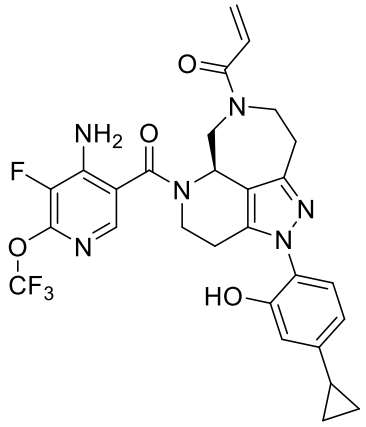
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
227A	*(R)*-1-(5-(4-amino-6-(1,1-difluoroetil)-5-fluoronicotinoil)-2-(4-ciclopropil-3-fluoro-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
228A	*(R)*-1-(5-(4-amino-6-bromopiridazina-3-carbonil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

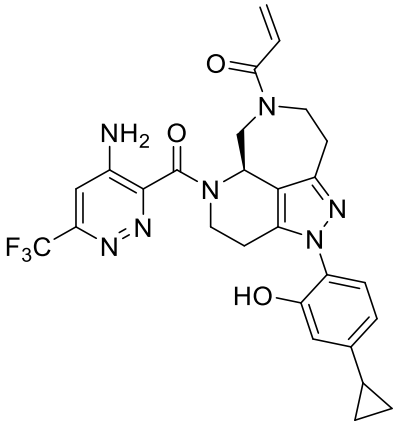
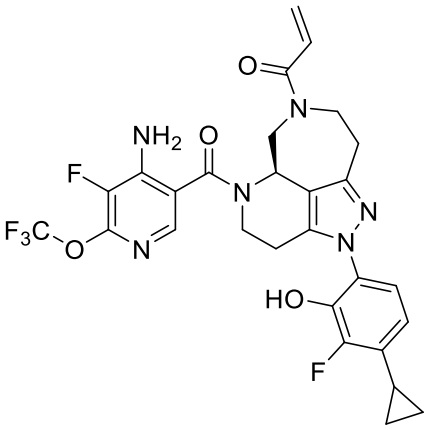
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
229A	*(R)*-1-(5-(4-amino-6-bromo-5-fluoronicotinoil)-2-(4-ciclopropil-3-fluoro-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
236A	*(R)*-1-(5-(1-cloroimidazo[1,5-a]piridina-6-carbonil)-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

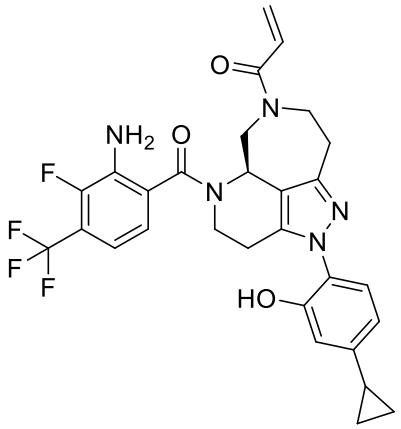
Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
237A	*(S)*-1-(5-(7-bromo-2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutilfenil)-4,5,5a,6,8,9-hexahidro-1,2a,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7(3H)-il)prop-2-en-1-ona	
238A	*(S)*-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutilfenil)-4,5,5a,6,8,9-hexahidro-1,2a,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7(3H)-il)prop-2-en-1-ona	

Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
239A	*(R,E)*-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)-4-metoxibut-2-en-1-ona	
242A	*(R)*-1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(8-(trifluorometil)quinazolina-5-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
243A	*(R,Z)*-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)-3-cloroprop-2-en-1-ona	
244A	*(R)*-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-3,5-difluoro-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
245A	*(R)*-1-(5-(2-amino-4-(trifluorometil)benzoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
247A	*(R)*-1-(5-(4-amino-5-fluoro-6-(trifluorometoxi)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
248A	*(R)*-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)piridazina-3-carbonil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	
258A	*(R)*- 1-(5-(4-amino-5-fluoro-6-(trifluorometoxi)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-3-fluoro-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

Nro. de compuesto	Nombre	Estructura
259A	*(R)*-1-(5-(2-amino-3-fluoro-4-(trifluorometil)benzoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

[779] En algunas modalidades, el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos descritos en la Tabla 1.

[780] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto que es un derivado isotópico (p. ej., un compuesto marcado isotópicamente) de cualquiera de los compuestos de las Fórmulas descritas en la presente descripción.

[781] En algunas modalidades, el compuesto es un derivado isotópico de cualquiera de los compuestos descritos en la Tabla 1, o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de este.

[782] En algunas modalidades, el compuesto es un derivado isotópico de cualquiera de los compuestos descritos en la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[783] En algunas modalidades, el compuesto es un derivado isotópico de cualquiera de los profármacos de los compuestos descritos en la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[784] En algunas modalidades, el compuesto es un derivado isotópico de cualquiera de los compuestos descritos en la Tabla 1.

[785] En algunas modalidades, el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos descritos en la Tabla 2.

[786] En algunas modalidades, el compuesto es un derivado isotópico de cualquiera de los compuestos descritos en la Tabla 2, o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de este.

[787] En algunas modalidades, el compuesto es un derivado isotópico de cualquiera de los compuestos descritos en la Tabla 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[788] En algunas modalidades, el compuesto es un derivado isotópico de cualquiera de los profármacos de los compuestos descritos en la Tabla 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[789] En algunas modalidades, el compuesto es un derivado isotópico de cualquiera de los compuestos descritos en la Tabla 2.

[790] En algunas modalidades, el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos descritos en la Tabla 1A.

[791] En algunas modalidades, el compuesto es un derivado isotópico de cualquiera de los compuestos descritos en la Tabla 1A, o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de este.

[792] En algunas modalidades, el compuesto es un derivado isotópico de cualquiera de los compuestos descritos en la Tabla 1A, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[793] En algunas modalidades, el compuesto es un derivado isotópico de cualquiera de los profármacos de los compuestos descritos en la Tabla 1A, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[794] En algunas modalidades, el compuesto es un derivado isotópico de cualquiera de los compuestos descritos en la Tabla 1A.

[795] En algunas modalidades, el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos descritos en la Tabla 2A.

[796] En algunas modalidades, el compuesto es un derivado isotópico de cualquiera de los

compuestos descritos en la Tabla 2A, o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de este.

[797] En algunas modalidades, el compuesto es un derivado isotópico de cualquiera de los compuestos descritos en la Tabla 2A, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[798] En algunas modalidades, el compuesto es un derivado isotópico de cualquiera de los profármacos de los compuestos descritos en la Tabla 2A, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[799] En algunas modalidades, el compuesto es un derivado isotópico de cualquiera de los compuestos descritos en la Tabla 2A.

[800] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de los compuestos Núms. 5, 14, 21, 23, 25, 26, 27, 32, 67, 87 o 92, o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de este.

[801] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de los compuestos Núms. 5, 14, 21, 23, 25, 26, 27, 32, 67, 87 o 92, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[802] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de los compuestos Núms. 5, 14, 21, 23, 25, 26, 27, 32, 67, 87 o 92.

[803] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de los compuestos Núms. 128, 163, 166, 178, 182, 183, 184, 186, 187, 190, 191, 194, 195, 196, 202, 203, 206, 208, 210, 211, 218, 220 o 228, o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de este.

[804] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de los compuestos Núms. 128, 163, 166, 178, 182, 183, 184, 186, 187, 190, 191, 194, 195, 196, 202, 203, 206, 208, 210, 211, 218, 220 o 228, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[805] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de los compuestos Núms. 128, 163, 166, 178, 182, 183, 184, 186, 187, 190, 191, 194, 195, 196, 202, 203, 206, 208, 210, 211, 218, 220 o 228.

[806] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de los Compuestos Núms. 128A, 163A, 166A, 178A, 182A, 183A, 186A, 191A, 194A, 196A, 202A, 203A, 206A, 208A, 210A, 211A,

218A, 220A o 228A, o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de este.

[807] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de los Compuestos Núms. 128A, 163A, 166A, 178A, 182A, 183A, 186A, 191A, 194A, 196A, 202A, 203A, 206A, 208A, 210A, 211A, 218A, 220A o 228A, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[808] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de los Compuestos Núms. 128A, 163A, 166A, 178A, 182A, 183A, 186A, 191A, 194A, 196A, 202A, 203A, 206A, 208A, 210A, 211A, 218A, 220A o 228A.

[809] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de los Compuestos Núms. 5, 14, 21, 23, 25, 26, 27, 32, 67, 87, 92, 128, 163, 166, 178, 182, 183, 184, 186, 187, 190, 191, 194, 195, 196, 202, 203, 206, 208, 210, 211, 218, 220, o 228 o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de este.

[810] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de los compuestos Núms. 5, 14, 21, 23, 25, 26, 27, 32, 67, 87, 92, 128, 163, 166, 178, 182, 183, 184, 186, 187, 190, 191, 194, 195, 196, 202, 203, 206, 208, 210, 211, 218, 220, o 228, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[811] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de 5, 14, 21, 23, 25, 26, 27, 32, 67, 87, 92, 128, 163, 166, 178, 182, 183, 184, 186, 187, 190, 191, 194, 195, 196, 202, 203, 206, 208, 210, 211, 218, 220 o 228.

[812] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de los compuestos Núms. 128, 163, 166, 178, 182, 183, 184, 186, 187, 190, 191, 194, 195, 196, 202, 203, 206, 208, 210, 211, 218, 220 o 228, o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de este.

[813] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de los compuestos Núms. 128, 163, 166, 178, 182, 183, 184, 186, 187, 190, 191, 194, 195, 196, 202, 203, 206, 208, 210, 211, 218, 220 o 228, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[814] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de los compuestos Núms. 128, 163, 166, 178, 182, 183, 184, 186, 187, 190, 191, 194, 195, 196, 202, 203, 206, 208, 210, 211,

218, 220 o 228.

[815] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de los compuestos Núms. 128, 163, 178, 191, 194, 202, 203, 206, 208, 210, 218 o 228, o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de este.

[816] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de los compuestos Núms. 128, 163, 178, 191, 194, 202, 203, 206, 208, 210, 218 o 228, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[817] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de los compuestos Núms. 128, 163, 178, 191, 194, 202, 203, 206, 208, 210, 218 o 228.

[818] En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 128 o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 163 o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 178 o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 191 o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 194 o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 202 o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 203 o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 206 o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 208 o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 210 o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 218 o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 228 o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de este.

[819] En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 128 o sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 163 o sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 178 o sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 191 o sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 194 o sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 202 o sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 203 o sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 206 o sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 208 o sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 210 o sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 218 o sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 228 o sal farmacéuticamente aceptable de este.

[820] En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 128. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 163. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 178. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 191. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 194. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 202. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 203. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 206. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 208. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 210. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 218. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 228.

[821] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de los Compuestos Núms. 128A, 163A, 178A, 191A, 194A, 202A, 203A, 206A, 208A, 210A, 218A o 228A, o un profármaco o sal

farmacéuticamente aceptable de este.

[822] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de los Compuestos Núms. 128A, 163A, 178A, 191A, 194A, 202A, 203A, 206A, 208A, 210A, 218A o 228A, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[823] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de los Compuestos Núms. 128A, 163A, 178A, 191A, 194A, 202A, 203A, 206A, 208A, 210A, 218A o 228A.

[824] En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 128A o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 163A o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 178A o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 191A o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 194A o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 202A o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 203A o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 206A o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 208A o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 210A o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 218A o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 228A o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de este.

[825] En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 128A o sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto

Núm. 163A o sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 178A o sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 191A o sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 194A o sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 202A o sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 203A o sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 206A o sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 208A o sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 210A o sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 218A o sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 228A o sal farmacéuticamente aceptable de este.

[826] En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 128A. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 163A. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 178A. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 191A. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 194A. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 202A. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 203A. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 206A. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 208A. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 210A. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 218A. En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto Núm. 228A.

[827] Se entiende que el derivado isotópico puede prepararse mediante el uso de cualquiera de una variedad de técnicas reconocidas en la técnica. Por ejemplo, la derivada isotópica puede

prepararse generalmente mediante la realización de los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos descritos en la presente descripción, mediante la sustitución de un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo marcado no isotópicamente.

[828] En algunas modalidades, el derivado isotópico es un compuesto marcado con deuterio.

[829] En algunas modalidades, el derivado isotópico es un compuesto marcado con deuterio de cualquiera de los compuestos de las Fórmulas descritas en la presente descripción.

[830] El término “derivado isotópico”, como se usa en la presente descripción, se refiere a un derivado de un compuesto en el que uno o más átomos están enriquecidos o etiquetados isotópicamente. Por ejemplo, un derivado isotópico de un compuesto de Fórmula (I) se enriquece isotópicamente con respecto a, o se etiqueta con, uno o más isótopos en comparación con el compuesto correspondiente de Fórmula (I). En algunas modalidades, el derivado isotópico se enriquece con respecto a, o se etiqueta con, uno o más átomos seleccionados de ^{2}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{29}Si, ^{31}P y ^{34}S. En algunas modalidades, el derivado isotópico es un compuesto marcado con deuterio (*es decir*, que se enriquece con ^{2}H con respecto a uno o más átomos de este). En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto marcado con ^{18}F. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto marcado ^{123}I, un compuesto marcado ^{124}I, un compuesto marcado ^{125}I, un compuesto marcado ^{129}I, un compuesto marcado ^{131}I, un compuesto marcado ^{135}I, o cualquiera de sus combinaciones. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto marcado ^{33}S, un compuesto marcado ^{34}S, un compuesto marcado ^{35}S, un compuesto marcado ^{36}S o cualquiera de sus combinaciones.

[831] Se entiende que el compuesto marcado ^{18}F, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, ^{129}I, ^{131}I, ^{135}I, ^{32}S, ^{34}S, ^{35}S y/o ^{36}S, puede prepararse mediante el uso de cualquiera de una variedad de técnicas reconocidas en la técnica. Por ejemplo, el compuesto marcado puede prepararse generalmente mediante la realización de los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos descritos en la presente descripción, mediante la sustitución de un reactivo marcado ^{18}F, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, ^{129}I, ^{131}I, ^{135}I, ^{3}S, ^{34}S, ^{35}S y/o ^{36}S para un reactivo marcado sin isótopo.

[832] Un compuesto de la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo que contiene uno o más de los átomos(s) ^{18}F, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, ^{129}I, ^{131}I, ^{135}I, ^{32}S, ^{34}S, ^{35}S y ^{36}S antes mencionados está dentro del alcance de la invención. Además, la sustitución con isótopo (p. ej., ^{18}F, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, ^{129}I, ^{131}I, ^{135}I, ^{3}S, ^{34}S, ^{35}S y/o ^{36}S) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos.

[833] Para evitar dudas, debe entenderse que, donde en esta descripción un grupo se cualifica por “descrito en la presente descripción”, dicho grupo abarca la primera definición que ocurre y más amplia así como también todas y cada una de las definiciones particulares para ese grupo.

[834] Los diversos grupos funcionales y sustituyentes que componen los compuestos de la Fórmula (I) se eligen típicamente de manera que el peso molecular del compuesto no exceda de 1000 daltons. Más usualmente, el peso molecular del compuesto será menor que 900, por ejemplo menor que 800, o menor que 750, o menor que 700, o menor que 650 daltons. Más convenientemente, el peso molecular es menor que 600 y, por ejemplo, es de 550 daltons o menos.

[835] Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la descripción es, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la descripción que es suficientemente básica, por ejemplo, una sal de adición de ácido con, por ejemplo, un ácido orgánico inorgánico, por ejemplo, clorhídrico, hidróbromo, azufre, fosfórico, trifluoroacético, fórmico, sulfonato de metano cítrico o ácido maleico. Además, una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la descripción que es suficientemente ácida es una sal de metal alcalina, por ejemplo, una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalinatérrea, por ejemplo, una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un catión farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una sal con metilamina, dimetilamina, dietilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina.

[836] Se entenderá que los compuestos de cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente

descripción y cualquier sal farmacéuticamente aceptable de estos, comprenden estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, polimorfos de todas las formas isoméricas de dichos compuestos.

[837] Se entenderá que mientras que los compuestos descritos en la presente descripción pueden presentarse en una configuración particular. Tal configuración particular no debe interpretarse como limitante de la descripción a uno u otro isómero, tautómero, regioisómero o estereoisómero, ni excluye mezclas de isómeros, tautómeros, regioisómeros o estereoisómeros. En algunas modalidades, la presentación de un compuesto en la presente descripción en una configuración particular pretende abarcar, y referirse a, cada uno de los isómeros, tautómeros, regioisómeros y estereoisómeros disponibles del compuesto, o cualquier mezcla de estos; mientras que la presentación pretende además referirse a la configuración específica del compuesto.

[838] Se entenderá que aunque los compuestos descritos en la presente descripción pueden presentarse sin configuración específica (p. ej., sin estereoquímica específica). Tal presentación pretende abarcar todos los isómeros, tautómeros, regioisómeros y estereoisómeros disponibles del compuesto. En algunas modalidades, la presentación de un compuesto en la presente descripción sin configuración especificada pretende referirse a cada uno de los isómeros, tautómeros, regioisómeros y estereoisómeros disponibles del compuesto, o cualquiera de sus mezclas.

[839] Como se usa en la presente descripción, el término “isomerismo” significa compuestos que tienen fórmulas moleculares idénticas pero difieren en la secuencia de unión de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan “estereoisómeros”. Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan “diastereoisómeros”, y los estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí se denominan “enantiómeros” o a veces isómeros ópticos. Una mezcla que contiene cantidades iguales de formas enantioméricas individuales de quiralidad opuesta se denomina “mezcla racémica”.

[840] Como se usa en la presente descripción, el término “centro quiral” se refiere a un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes no idénticos.

[841] Como se usa en la presente descripción, el término “isómero quiral” significa un compuesto con al menos un centro quiral. Los compuestos con más de un centro quiral pueden existir ya sea como un diastereómero individual o como una mezcla de diastereómeros, denominados “mezcla diastereomérica”. Cuando está presente un centro quiral, un estereoisómero puede caracterizarse por la configuración absoluta (R o S) de ese centro quiral. La configuración absoluta se refiere a la disposición en el espacio de los sustituyentes unidos al centro quiral. Los sustituyentes unidos al centro quiral en consideración se clasifican de acuerdo con la *Regla de Secuencia* de Cahn, Ingold y Prelog. (Cahn *y otros*, *Angew. Chem. Inter. Edit.* 1966, 5, 385; errata 511; Cahn *y otros*, *Angew. Chem.* 1966, 78, 413; Cahn e Ingold, *J. Chem. Soc.* 1951 (Londres), 612; Cahn *y otros*, *Experientia* 1956, 12, 81; Cahn, *J. Chem. Educ.* 1964, 41, 116).

[842] Como se usa en la presente descripción, el término “isómero geométrico” se refiere a los diastereómeros que deben su existencia a obstaculizar la rotación alrededor de dobles enlaces o un enlazador cicloalquilo (p. ej., 1,3-ciclobutilo). Estas configuraciones se diferencian en sus nombres por los prefijos cis y trans, o Z y E, que indican que los grupos están en el mismo lado u otro lado opuesto del doble enlace en la molécula de acuerdo con las reglas Cahn-Ingold-Prelog.

[843] Debe entenderse que los compuestos de la presente descripción pueden representarse como diferentes isómeros quirales o isómeros geométricos. También debe entenderse que cuando los compuestos tienen formas isoméricas o isoméricas geométricas quirales, todas las formas isoméricas pretenden incluirse en el alcance de la presente descripción, y el nombre de los compuestos no excluye ninguna forma isomérica, debe entenderse que no todos los isómeros pueden tener el mismo nivel de actividad.

[844] Debe entenderse que las estructuras y otros compuestos discutidos en esta descripción

incluyen todos los isómeros atrópicos de estos. También debe entenderse que no todos los isómeros atrópicos pueden tener el mismo nivel de actividad.

[845] Como se usa en la presente descripción, el término “isómeros atrópicos” es un tipo de estereoisómero en el que los átomos de dos isómeros se disponen de manera diferente en el espacio. Los isómeros atrópicos deben su existencia a una rotación restringida causada por el impedimento de la rotación de grupos grandes alrededor de un enlace central. Tales isómeros atrópicos típicamente existen como una mezcla, sin embargo como resultado de avances recientes en técnicas de cromatografía, ha sido posible separar mezclas de dos isómeros atrópicos en casos seleccionados.

[846] Como se usa en la presente descripción, el término “tautómero” es uno de dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y se convierte fácilmente de una forma isomérica a otra. Esta conversión resulta en la migración formal de un átomo de hidrógeno acompañado de un cambio de dobles enlaces conjugados adyacentes. Los Tautómeros existen como una mezcla de un conjunto tautómero en solución. En soluciones donde es posible la tautomerización, se alcanzará un equilibrio químico de los tautómeros. La relación exacta de los tautómeros depende de varios factores, que incluyen temperatura, solvente y pH. El concepto de tautómeros que son interconvertibles por las tautomerizaciones se denomina tautomerización. De los diversos tipos de tautomerismo que son posibles, se observan comúnmente dos. En el tautomerismo cetoenol se produce un desplazamiento simultáneo de electrones y un átomo de hidrógeno. El tautomerismo de cadena anular surge como resultado del grupo aldehído (-CHO) en una molécula de cadena azucarera que reacciona con uno de los grupos hidroxi (-OH) en la misma molécula para darle una forma cíclica (en forma de anillo) como se muestra por la glucosa.

[847] Debe entenderse que los compuestos de la presente descripción pueden representarse como diferentes tautómeros. También debe entenderse que cuando los compuestos tienen formas tautoméricas, todas las formas tautoméricas pretenden incluirse en el alcance de la presente descripción, y la nomenclatura de los compuestos no excluye ninguna forma de

tautómero. Se entenderá que ciertos tautómeros pueden tener un nivel de actividad más alto que otros.

[848] Los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la naturaleza o secuencia de unión de sus átomos o la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "isómeros". Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan "diastereómeros" y aquellos que son imágenes especulares no superponibles entre sí se denominan "enantiómeros". Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, se une a cuatro grupos diferentes, es posible un par de enantiómeros. Un enantiómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe por las reglas de secuenciación R y S de Cahn y Prelog, o por la manera en que la molécula gira el plano de la luz polarizada y se designa como dextrorotatorio o levorotatorio (es decir, como (+) o (-)isómeros respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como enantiómero individual o como una mezcla de estos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se denomina "mezcla racémica".

[849] Los compuestos de esta descripción pueden poseer uno o más centros asimétricos; tales compuestos pueden por lo tanto producirse como estereoisómeros individuales (R) o (S) o como sus mezclas. A menos que se indique de cualquier otra manera, la descripción o el nombre de un compuesto particular en la descripción y las reivindicaciones pretenden incluir tanto enantiómeros individuales como mezclas, racémicas o de cualquier otra manera, de estas. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros se conocen bien en la técnica (ver la descripción en el Capítulo 4 de "Advanced Organic Chemistry", 4a edición J. March, John Wiley y Sons, Nueva York, 2001), por ejemplo mediante la síntesis de materiales de partida ópticamente activos o mediante la resolución de una forma racémica. Algunos de los compuestos de la descripción pueden tener centros isómeros geométricos (isómeros E y Z). Debe entenderse que la presente descripción abarca todos los isómeros ópticos, diastereoisómeros e geométricos

y sus mezclas que poseen actividad inhibidora de la polimerasa.

[850] La presente descripción también abarca compuestos de la descripción como se define en la presente descripción que comprenden una o más sustituciones isotópicas.

[851] Debe entenderse que los compuestos de cualquier Fórmula descrita en la presente descripción incluyen los compuestos en sí, así como también sus sales, y sus solvatos, si procede. Una sal, por ejemplo, puede formarse entre un anión y un grupo cargado positivamente (p. ej., amino) en un compuesto sustituido descrito en la presente descripción. Los aniones adecuados incluyen cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bisulfato, sulfamato, nitrato, fosfato, citrato, metanosulfonato, trifluoroacetato, glutamato, glucuronato, glutarato, malato, maleato, succinato, fumarato, tartrato, tosilato, salicilato, lactato, naftalenesulfonato, y acetato (p. ej., trifluoroacetato).

[852] Como se usa en la presente descripción, el término “anión farmacéuticamente aceptable” se refiere a un anión adecuado para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Igualmente, también puede formarse una sal entre un catión y un grupo cargado negativamente (p. ej., carboxilato) en un compuesto sustituido descrito en la presente descripción. Los cationes adecuados incluyen iones de sodio, iones de potasio, iones de magnesio, iones de calcio y un catión de amonio tal como iones de tetrametilamonio o iones de dietilamina. Los compuestos sustituidos descritos en la presente descripción incluyen además aquellas sales que contienen átomos cuaternarios de nitrógeno.

[853] Debe entenderse que los compuestos de la presente descripción, por ejemplo, las sales de los compuestos, pueden existir en forma hidratada o no hidratada (el anhidro) o como solvatos con otras moléculas solventes. Los ejemplos no limitantes de hidratos incluyen monohidratos, dihidratos, etc. Los ejemplos no limitantes de solvatos incluyen solvatos de etanol, solvatos de acetona, etc.

[854] Como se usa en la presente descripción, el término “solvato” significa formas de adición de solvente que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de solvente. Algunos compuestos tienen una tendencia a atrapar una relación molar fija de moléculas

solventes en el estado sólido cristalino, formando así un solvato. Si el solvente es agua, el solvato formado es un hidrato; y si el solvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman mediante la combinación de una o más moléculas de agua con una molécula de la sustancia en la que el agua retiene su estado molecular como H_2O.

[855] Como se usa en la presente descripción, el término “analógico” se refiere a un compuesto químico que es estructuralmente similar a otro pero difiere ligeramente en composición (como en el reemplazo de un átomo por un átomo de un elemento diferente o en presencia de un grupo funcional particular, o el reemplazo de un grupo funcional por otro grupo funcional). Por lo tanto, un análogo es un compuesto que es similar o comparable en función y apariencia, pero no en origen de estructura al compuesto de referencia.

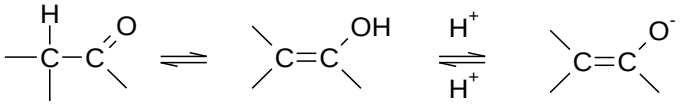
[856] Como se usa en la presente descripción, el término “derivado” se refiere a compuestos que tienen una estructura de núcleo común y se sustituyen con varios grupos como se describe en la presente descripción.

[857] Como se usa en la presente descripción, el término “bioisóstero” se refiere a un compuesto que resulta del intercambio de un átomo o de un grupo de átomos con otro átomo o grupo de átomos, ampliamente similar. El objetivo de un reemplazo bioisotérico es crear un nuevo compuesto con propiedades biológicas similares al compuesto original. El reemplazo bioisotérico puede basarse fisicoquímica o topológicamente. Los ejemplos de bioisómeros de ácido carboxílico incluyen, pero no se limitan a, acilsulfonamidas, tetrazols, sulfonatos y fosfonatos. Véase, p. ej., Patani y LaVoie, *Chem.* Rev. 96, 3147-3176, 1996.

[858] También debe entenderse que ciertos compuestos de cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente descripción pueden existir en formas solvatadas así como no solubles tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Un solvato farmacéuticamente aceptable adecuado es, por ejemplo, un hidrato tal como hemihidrato, un monohidrato, un dihidrato o un trihidrato. Debe entenderse que la descripción abarca todas estas formas solvadas que poseen actividad de WRN.

[859] También debe entenderse que ciertos compuestos de cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente descripción pueden exhibir polimorfismo, y que la descripción abarca todas tales formas, o mezclas de estas, que poseen actividad de WRN. Se conoce generalmente que los materiales cristalinos pueden analizarse mediante el uso de técnicas convencionales tales como análisis de difracción de rayos X en polvo, calorimetría de escaneo diferencial, análisis gravimétrico térmico, espectroscopía de transformada infrarroja de Fourier de reflectancia difusa (DRIFT), espectroscopía de infrarrojo cercano (NIR), solución y/o espectroscopía de resonancia magnética nuclear de estado sólido. El contenido de agua de tales materiales cristalinos puede determinarse mediante análisis Karl Fischer.

[860] Los compuestos de cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente descripción pueden existir en un número de diferentes formas tautoméricas y las referencias a compuestos de Fórmula (I) incluyen todas tales formas. Para evitar dudas, cuando un compuesto puede existir en una de varias formas tautoméricas, y solo se describe o muestra específicamente uno, todos los demás se incorporan sin embargo por la Fórmula (I). Los ejemplos de formas tautoméricas incluyen formas de ceto, enol y enolato, como en, por ejemplo, los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrado a continuación), inina/enamina, amida/alcohol de imino, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enetiol y nitro/ácido-nitro.



ceto enol enolato

[861] Los compuestos de cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente descripción que contienen una función de amina también pueden formar N-óxidos. Una referencia en la presente descripción a un compuesto de Fórmula (I) que contiene una función amina también incluye el N-óxido. Cuando un compuesto contiene varias funciones de amina, uno o más de un átomo de nitrógeno pueden oxidarse para formar un N-óxido. Los ejemplos particulares de N-óxidos son los N-óxidos de una amina terciaria o un átomo de nitrógeno de un heterociclado que contiene

nitrógeno. Los N-óxidos pueden formarse mediante el tratamiento de la amina correspondiente con un agente oxidante tal como peróxido de hidrógeno o un perácido (p. ej., un ácido peroxicarboxílico), véase, por ejemplo, Advanced Organic Chemistry, por Jerry March, 4a edición, Wiley Interscience, páginas. Más particularmente, los N-óxidos pueden fabricarse mediante el procedimiento de l. W. Deady (Syn. Com. 1977, 7, 509-514) en el que el compuesto de amina se hace reaccionar con ácido metacloroperoxibenzoico (mCPBA), por ejemplo, en un solvente inerte tal como diclorometano.

[862] Los compuestos de cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente descripción pueden administrarse en forma de un profármaco que se descompone en el cuerpo humano o animal para liberar un compuesto de la descripción. Un profármaco puede usarse para alterar las propiedades físicas y/o las propiedades farmacocinéticas de un compuesto de la descripción. Un profármaco puede formarse cuando el compuesto de la descripción contiene un grupo o sustituyente adecuado al cual puede unirse un grupo modificador de la propiedad. Los ejemplos de profármacos incluyen derivados que contienen sustituyentes de alquilo o acilo escindibles *in vivo* en el grupo de éster o amida en cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente descripción.

[863] En consecuencia, la presente descripción incluye aquellos compuestos de cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente descripción como se define anteriormente cuando se ponen a disposición mediante síntesis orgánica y cuando se ponen a disposición dentro del cuerpo humano o animal por medio de la escisión de un profármaco del mismo. En consecuencia, la presente descripción incluye aquellos compuestos de cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente descripción que se producen por medios sintéticos orgánicos y también tales compuestos que se producen en el cuerpo humano o animal por medio del metabolismo de un compuesto precursor, es decir, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente descripción puede ser un compuesto producido sintéticamente o un compuesto producido metabólicamente.

[864] Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente descripción es uno que se basa en un criterio médico razonable como adecuado para la administración al cuerpo humano o animal sin actividades farmacológicas no deseadas y sin toxicidad indebida. Se han descrito varias formas de profármaco, por ejemplo, en los siguientes documentos: a) Methods in Enzymology, Vol. 42, págs. 309-396, editado por K. Widder, y otros (Academic Press, 1985); b) Design of Pro-drugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985); c) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5 “Design and Application of Pro-drugs”, por H. Bundgaard p. 113-191 (1991); d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992); e) H. Bundgaard, y otros, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988); f) N. Kakeya, y otros, Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984); g) T. Higuchi y V. Stella, “Pro-Drugs as Novel Delivery Systems”, A.C.S. Symposium Series, Volumen 14; y h) E. Roche (editor), “Bioreversible Carriers in Drug Design”, Pergamon Press, 1987.

[865] Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente descripción que posee un grupo hidroxi es, por ejemplo, un éster o éter escindible *in vivo* de este. Un éster o éter escindible *in vivo* de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente descripción que contiene un grupo hidroxi es, por ejemplo, un éster o éter farmacéuticamente aceptable que se escinde en el cuerpo humano o animal para producir el compuesto hidroxi original. Los grupos formadores de ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para un grupo hidroxi incluyen ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato (lo que incluye ésteres cíclicos fosforamídicos). Otros grupos formadores de ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para un grupo hidroxi incluyen grupos alcanoilo C_1-C_{10} tales como grupos acetilo, benzoilo, fenilacetilo y benzoilo y fenilacetilo sustituidos, grupos alcoxicarbonilo C_1-C_{10} tales como grupos etoxicarbonilo, alquilo N,N-(C_1-C_6)$_2$carbamoilo, 2-dialcilaminoacetilo y 2-carboxiacetilo. Los ejemplos de sustituyentes de anillo en los grupos fenilacetilo y benzoilo incluyen aminometilo, N-alquilaminometilo, N,N-

dialcilaminometil, morfolinometil, piperazina-1-ilmetil y 4-(alquilo C_1-C_4)piperazina-1-ilmetil. Los grupos formadores de éter farmacéuticamente aceptables adecuados para un grupo hidroxi incluyen grupos α-aciloxialquilo tales como grupos acetoximetil y pivaloiloximetil.

[866] Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento que posee un grupo carboxi es, por ejemplo, una amida escindible in vivo del mismo, por ejemplo una amida formada con una amina tal como amoníaco, una alquilamina C_1-C_4 tal como metilamina, una (alquilo C_1-C_4)$_2$amina tal como dimetilamina, N-etil-N-metilamina o dietilamina, una alcoxi C_1-C_4-alquilamina C_2-C_4 tal como 2-metoxietilamina, una fenil-alquilamina C_1-C_4 tal como bencilamina y aminoácidos tales como glicina o un éster de esta.

[867] Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente descripción que posee un grupo amino es, por ejemplo, un derivado de amida escindible *in vivo* de este. Las amidas farmacéuticamente aceptables adecuadas de un grupo amino incluyen, por ejemplo, una amida formada con grupos alcanoilo C_1-C_{10} tales como grupos acetilo, benzoilo, fenilacetilo y benzoilo y fenilacetilo sustituidos. Los ejemplos de sustituyentes de anillo en los grupos fenilacetilo y benzoilo incluyen aminometilo, N-alquilaminometilo, N,N-dialcilaminometil, morfolinometil, piperazina-1-ilmetil y 4-(alquilo C_1-C_4)piperazina-1-ilmetil.

[868] Los efectos *in vivo* de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente descripción pueden ejercerse en parte por uno o más metabolitos que se forman dentro del cuerpo humano o animal después de la administración de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente descripción. Como se indicó anteriormente en la presente descripción, los efectos *in vivo* de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente descripción también pueden ejercerse por medio del metabolismo de un compuesto precursor (un profármaco).

[869] Adecuadamente, la presente descripción excluye cualquier compuesto individual que no

posea la actividad biológica definida en la presente descripción.

Métodos de síntesis

[870] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para preparar un compuesto de la presente descripción.

[871] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método de un compuesto, que comprende una o más etapas como se describe en la presente descripción.

[872] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto que puede obtenerse, u obtenerse, u obtenerse directamente mediante un método para preparar un compuesto como se describe en la presente descripción.

[873] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un intermedio como se describe en la presente descripción, que es adecuado para su uso en un método para preparar un compuesto como se describe en la presente descripción.

[874] Los compuestos de la presente descripción pueden prepararse mediante cualquier técnica adecuada conocida en la técnica. Los procesos particulares para la preparación de estos compuestos se describen además en los ejemplos acompañantes.

[875] En la descripción de los métodos sintéticos descritos en la presente descripción y en cualquier método sintético referenciado que se use para preparar los materiales de partida, debe entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, que incluyen la elección del solvente, atmósfera de reacción, temperatura de reacción, duración del experimento y procedimientos de tratamiento, pueden seleccionarse por una persona experta en la técnica.

[876] Un experto en la técnica de la síntesis orgánica entiende que la funcionalidad presente en varias porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y las condiciones de reacción utilizadas.

[877] Se apreciará que durante la síntesis de los compuestos de la descripción en los procesos definidos en la presente descripción, o durante la síntesis de ciertos materiales de partida, puede ser conveniente proteger ciertos grupos sustituyentes para evitar su reacción no deseada. El

químico experto apreciará cuándo se requiere dicha protección, y cómo pueden establecerse tales grupos de protección, y eliminarse más adelante. Para ejemplos de grupos de protección, véase uno de los muchos textos generales sobre el tema, por ejemplo, “Protective Groups in Organic Synthesis” de Theodora Green (editor: John Wiley & Sons). Los grupos de protección pueden eliminarse mediante cualquier método conveniente descrito en la literatura o conocido por el químico experto según sea apropiado para la eliminación del grupo de protección en cuestión, tales métodos se eligen para efectuar la eliminación del grupo de protección con la perturbación mínima de los grupos en otra parte de la molécula. Por lo tanto, si los reactivos incluyen, por ejemplo, grupos tales como amino, carboxi o hidroxi, puede ser conveniente proteger al grupo en algunas de las reacciones mencionadas en la presente descripción.

[878] A modo de ejemplo, un grupo protector adecuado para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanoilo tal como acetilo, un grupo alcoxicarbonilo, por ejemplo un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, o t-butoxicarbonilo, un grupo arilometoxicarbonilo, por ejemplo bencilooxicarbonilo, o un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo. Las condiciones de desprotección para los grupos de protección anteriores necesariamente varían con la elección del grupo de protección. Por lo tanto, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanoilo o alcoxicarbonilo o un grupo aroilo puede eliminarse mediante, por ejemplo, hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, litio o hidróxido de sodio. Alternativamente, un grupo acilo tal como un grupo terc-butoxicarbonilo puede eliminarse, por ejemplo, mediante el tratamiento con un ácido adecuado como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o ácido trifluoroacético y un grupo arilometoxicarbonilo tal como un grupo benciloxicarbonilo puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono, o mediante el tratamiento con un ácido Lewis por ejemplo tris(trifluoroacetato de boro). Un grupo protector alternativo adecuado para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloilo que puede eliminarse mediante el tratamiento con una alquilamina, por ejemplo, dimetilaminopropilamina, o

con hidrazina.

[879] Un grupo protector adecuado para un grupo hidroxi es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanoilo tal como acetilo, un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo, o un grupo arilometilo, por ejemplo bencilo. Las condiciones de desprotección para los grupos de protección anteriores variarán necesariamente con la elección del grupo de protección. Por lo tanto, por ejemplo, un grupo acilo tal como un alcanoilo o un grupo aroilo puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo litio, hidróxido de sodio o amoniaco. Alternativamente, un grupo arimetilo tal como un grupo bencilo puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono.

[880] Un grupo protector adecuado para un grupo carboxi es, por ejemplo, un grupo éster, por ejemplo un grupo metilo o un grupo etílico que puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base tal como hidróxido de sodio, o por ejemplo un grupo terc-butilo que puede eliminarse, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético, o por ejemplo un grupo bencilo que puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono.

[881] Una vez que un compuesto de Fórmula (I) se ha sintetizado por cualquiera de los procesos definidos en la presente descripción, los procesos pueden comprender además las etapas adicionales de: (i) eliminar cualquier grupo de protección presente; (ii) convertir el compuesto de Fórmula (I) en otro compuesto de Fórmula (I); (iii) formar una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de este; y/o (iv) formar un profármaco de este.

[882] Los compuestos resultantes de Fórmula (I) pueden aislarse y purificarse mediante el uso de técnicas bien conocidas en la técnica.

[883] En algunas modalidades, la reacción de los compuestos se lleva a cabo en presencia de un solvente adecuado, que es preferentemente inerte bajo las condiciones de reacción respectivas. Los ejemplos de solventes adecuados comprenden, pero no se limitan a,

hidrocarburos, como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tal como tricloretileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorometano, cloroformo o diclorometano; alcoholes, tal como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres, tal como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF), 2-metiltetrahidrofurano, ciclopentilmetil éter (CPME), metil terc-butil éter (MTBE) o dioxano; éteres de glicol, tal como éter monometilo o monoetilo de etilenglicol o éter dimetilo de etilenglicol (diglima); cetonas, como la acetona, metilisobutilcetona (MIBK) o butanona; amidas, como la acetamida, dimetilacetamida, dimetilformamida (DMF) o N-metilpirrolidinona (NMP); nitrilos, tal como acetonitrilo; sulfóxidos, tal como dimetilsulfóxido (DMSO); compuestos nitro, tal como nitrometano o nitrobenceno; ésteres, tal como acetato de etilo o acetato de metilo, o mezclas de dichos solventes o mezclas con agua.

[884] La temperatura de reacción está adecuadamente entre aproximadamente -100 °C y 300 °C, en dependencia de la etapa de reacción y las condiciones usadas.

[885] Los tiempos de reacción están generalmente en el intervalo entre una fracción de un minuto y varios días, en dependencia de la reactividad de los compuestos respectivos y las condiciones de reacción respectivas. Los tiempos de reacción adecuados son fácilmente determinables mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, monitoreo de la reacción. En base a las temperaturas de reacción dadas anteriormente, los tiempos de reacción adecuados generalmente se encuentran en el intervalo entre 10 minutos y 48 horas.

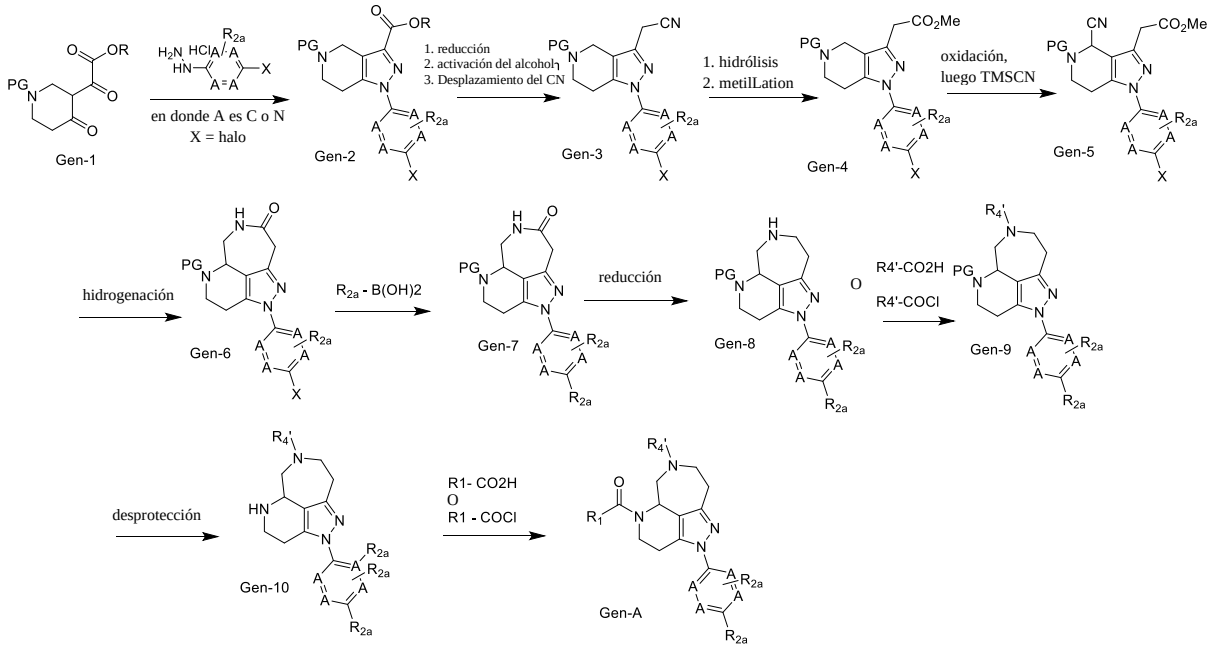
[886] Además, mediante la utilización de los procedimientos descritos en la presente descripción, junto con los expertos en la técnica, pueden prepararse fácilmente compuestos adicionales de la presente descripción. Los expertos en la técnica comprenderán fácilmente que pueden usarse variaciones conocidas de las condiciones y procesos de los siguientes procedimientos preparativos para preparar estos compuestos.

[887] Como entenderá el experto en la técnica de la síntesis orgánica, los compuestos de la presente descripción son fácilmente accesibles por varias vías sintéticas, algunas de las cuales se ejemplifican en los ejemplos adjuntos. El experto en la técnica reconocerá fácilmente qué tipo

de reactivos y condiciones de reacciones se usarán y cómo se aplicarán y adaptarán en cualquier caso particular, cuando sea necesario o útil, para obtener los compuestos de la presente descripción. Además, algunos de los compuestos de la presente descripción pueden sintetizarse fácilmente mediante la reacción de otros compuestos de la presente descripción en condiciones adecuadas, por ejemplo, mediante la conversión de un grupo funcional particular que está presente en un compuesto de la presente descripción, o una molécula precursora adecuada de este, en otro mediante la aplicación de métodos sintéticos estándar, como reacciones de reducción, oxidación, adición o sustitución; esos métodos son bien conocidos por el experto en la técnica. Del mismo modo, el experto aplicará, siempre que sea necesario o útil, grupos de protección sintética (o protectora); grupos de protección adecuados, así como métodos para introducirlos y eliminarlos, son bien conocidos por los expertos en la técnica de la síntesis química y se describen, con más detalle, en, p. ej., P.G.M. Wuts, T.W. Greene, “Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis”, 4a edición (2006) (John Wiley & Sons).

[888] Las vías generales para la preparación de un compuesto de la solicitud se describen en los Esquemas 1-18 en la presente descripción.

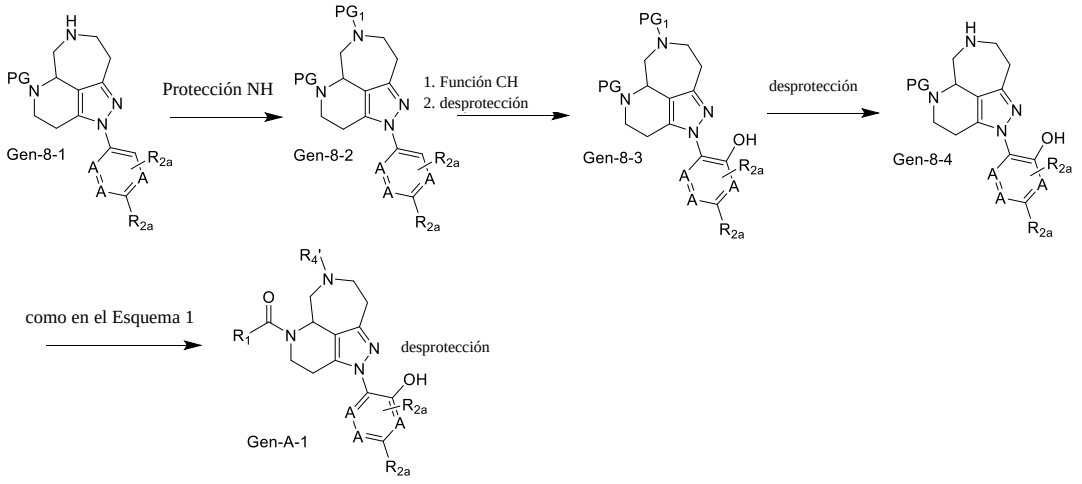
Esquema 1



[889] Los compuestos de la fórmula Gen-A pueden prepararse por la vía sintética representada en el Esquema 1, en donde A es C o N; X es halo; y PG es un grupo protector. El éster de biscarbonilo Gen-1 protegido con amina puede combinarse con una hidrazina funcionalizada con halo para formar el éster de pirazol Gen-2. El éster Gen-2 puede reducirse entonces al alcohol primario correspondiente (por ejemplo, con el uso de DIBAL-H) y al alcohol primario resultante transformado en el O-mesilato (por ejemplo, con el uso de anhídrido metanosulfónico y una base, por ejemplo, trietilamina). El mesilato resultante puede entonces desplazarse con un nucleófilo de cianuro (por ejemplo, con cianuro de trimetilsililo) para proporcionar Gen-3. Gen-3 puede entonces someterse a condiciones de hidrólisis (por ejemplo, mediante el uso de una base de hidróxido como hidróxido de sodio) para proporcionar el ácido carboxílico correspondiente, que luego puede transformarse en el éster metílico correspondiente mediante el uso de una base y yodometano para proporcionar Gen-4. Gen-4 puede entonces oxidarse a la imina correspondiente (por ejemplo, mediante el uso de $TEMPO^{+}$ $BF4^{-}$) y puede añadirse un nucleófilo de cianuro (por ejemplo, TMSCN) para proporcionar Gen-5. Luego, el nitrilo Gen-5 puede reducirse a la amina primaria correspondiente con un catalizador adecuado (por ejemplo, con níquel de Raney) y esta amina primaria resultante puede ciclarse *in situ* o mediante el uso de una base adicional (por ejemplo, carbonato de potasio) para proporcionar lactama Gen-6. Gen-6 puede entonces acoplarse de manera cruzada mediante el uso de catálisis de paladio con un ácido o éster borónico (por ejemplo, a través de condiciones de acoplamiento Suzuki con un sistema y base catalizador estándar) para proporcionar Gen-7. Se observa que los intermedios Gen-2, Gen-3 o Gen-4 también pueden usarse alternativamente en una reacción de acoplamiento cruzado para funcionalizar el halógeno (por ejemplo, en una reacción de acoplamiento cruzado con un catalizador adecuado) y los intermedios resultantes pueden avanzar a través de la secuencia sintética análoga representada en el Esquema 1. Gen-7 puede reducirse (por ejemplo, mediante el uso de complejo de tetrahidrofurano borano) para proporcionar la amina Gen-8. Amine Gen-8 puede entonces funcionalizarse con un ácido carboxílico adecuado (por ejemplo,

mediante el uso de condiciones estándar de acoplamiento de amida, o cloruro de ácido o cloruro de sulfonilo mediante el uso de una base adecuada) para proporcionar Gen-9. Gen-9 puede entonces desprotegerse mediante el uso de condiciones estándar de desprotección del grupo protector (por ejemplo, un grupo Boc puede eliminarse mediante el tratamiento con ácido, por ejemplo, ácido trifluoroacético) para proporcionar Gen-10. A continuación, Amina Gen-10 puede acoplarse con un ácido carboxílico mediante el uso de condiciones de acoplamiento de amida (por ejemplo, HOBT y EDC y una base adecuada) para proporcionar Gen-A. En algunos casos, Gen-10 puede combinarse con un cloruro ácido y una base adecuada para proporcionar Gen-A. En cualquier punto de la vía sintética, el compuesto intermedio o final puede someterse a separación quiral y/o de diastereómeros y puede llevarse un único enantiómero o diastereómero a través de las etapas restantes de la vía.

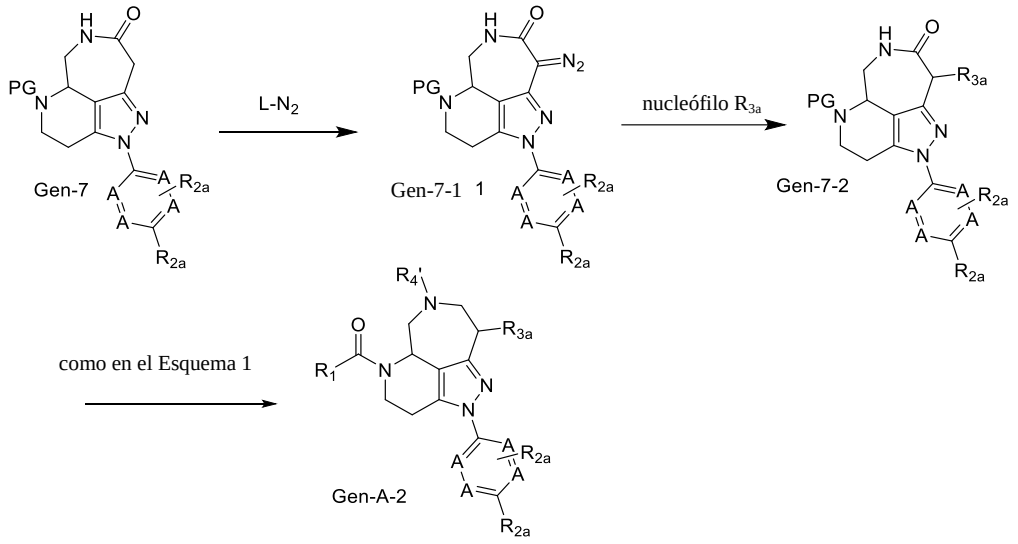
Esquema 2



[890] Los compuestos de la fórmula Gen-A-1 pueden prepararse por la vía sintética representada en el Esquema 2, en donde A es C o N y PG es un grupo protector. En algunos casos, un compuesto de la estructura Gen-8-1 puede protegerse con un grupo protector adecuado para formar Gen-8-2, que luego puede funcionalizarse en un carbón arilo en la posición orto para proporcionar fenol Gen-8-3 (por ejemplo, Gen-8-2 puede tratarse con un catalizador de paladio y ácido acético para formar el ortoacetato, que luego puede hidrolizarse mediante el uso

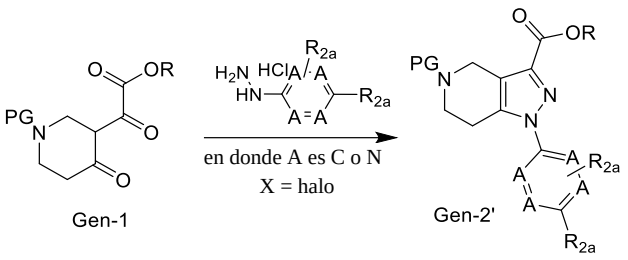
de una base adecuada para proporcionar fenol Gen-8-3). Gen-8-3 puede entonces desprotegerse para formar Gen-8-4, que puede proceder a Gen-9 como se describe en el Esquema 1. En algunas etapas del Esquema 1, el fenol puede esterificarse, y el éster resultante puede escindirse mediante el uso de una base adecuada (por ejemplo, hidróxido de litio) para proporcionar compuestos de Gen-A-1.

Esquema 3



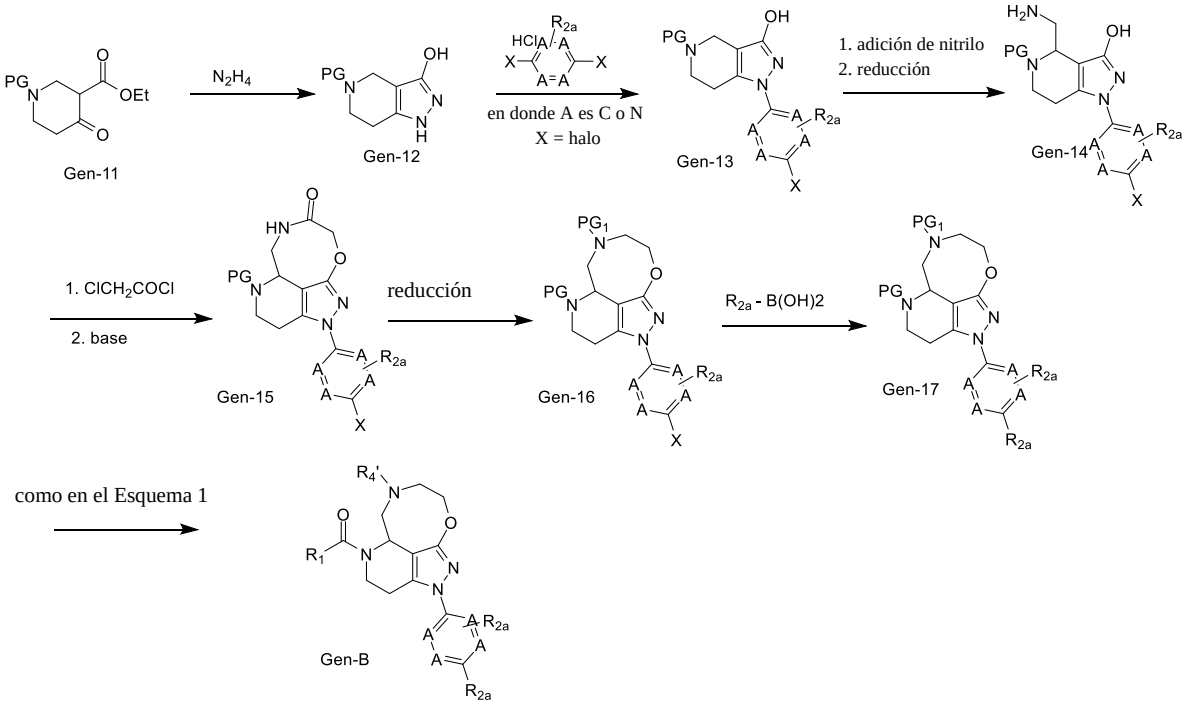
[891] Los compuestos de la fórmula Gen-A-2 pueden prepararse mediante la vía sintética representada en el Esquema 3, en donde A es C o N y PG es un grupo protector. En algunos casos, Gen-7 intermedio puede funcionalizarse en la posición bencílico para formar azida Gen-7-1 (por ejemplo, mediante el uso de solución de 4-metilbencenosulfonilo azida). A continuación, el azida Gen-7-1 podría funcionalizarse con un nucleófilo (por ejemplo, MeOH podría añadirse para proporcionar Gen-7-2 donde R_{3a} es $-OCH_3$). Gen-7-2 podría entonces avanzar a Gen-A-2 mediante la secuencia sintética representada en el Esquema 1.

Esquema 4



[892] Los compuestos de la fórmula Gen-2' pueden prepararse por la vía sintética representada en el Esquema 4, en donde A es C o N; X es halo; y PG es un grupo protector. En algunos casos, la hidrazina empleada en la etapa 1 del esquema 1 ya contiene el grupo R_{2a} en lugar de un halógeno, y el Gen-2' resultante se transporta a través del resto de la vía representada en el esquema 1, renunciando a la etapa de acoplamiento para introducir R_{2a} en la posición del halógeno.

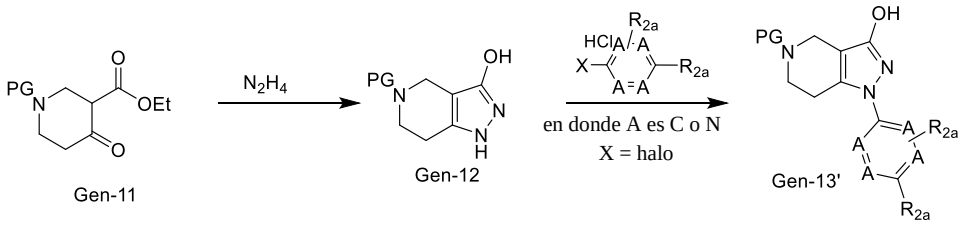
Esquema 5



[893] Los compuestos de la fórmula Gen-B pueden prepararse por la vía sintética representada en el Esquema 5, en donde A es C o N; X es halo; y PG es un grupo protector. El cetoéster Gen-11 puede combinarse con hidrazina para formar pirazol Gen-12. Gen-12 puede entonces

combinarse con un anillo de arilo o heteroarilo bishalogenado sustituido adecuado en una reacción de acoplamiento cruzado (por ejemplo, mediante el uso de un catalizador de cobre y carbonato de cesio) para proporcionar Gen-13. Gen-13 puede entonces oxidarse a la correspondiente imina (por ejemplo, mediante el uso de $TEMPO^{+}$ $BF4^{-}$ y puede añadirse un nucleófilo cianuro, por ejemplo, TMSCN) para proporcionar el nitrilo correspondiente, que luego puede reducirse (por ejemplo, mediante el uso de borohidruro de sodio) para proporcionar la amina primaria Gen-14. A continuación, el alcohol amino Gen-14 puede ciclarse mediante el uso de cloruro de cloroacetilo y una base para proporcionar lactama Gen-15 cíclico. Gen-15 puede reducirse entonces a la amina secundaria (por ejemplo, mediante el uso de borohidruro de sodio) y la amina resultante se protege con un grupo protector ortogonal adecuado para proporcionar Gen-16. Gen-16 puede experimentar entonces una reacción de acoplamiento cruzado para funcionalizar el halógeno restante (por ejemplo, Gen-16 puede acoplarse en una reacción Suzuki con un catalizador de paladio y el ácido o éster borónico correspondiente para proporcionar Gen-17). Gen-17 intermedio puede entonces acoplarse en etapas análogas a los Esquemas 2 y 1 en los ejemplos anteriores para proporcionar compuestos de la estructura de Gen-B. Se observa que Gen-15 también puede usarse alternativamente en una reacción de acoplamiento cruzado para funcionalizar el halógeno (por ejemplo, en una reacción de acoplamiento cruzado con un catalizador adecuado) y los intermedios resultantes pueden avanzar de manera análoga.

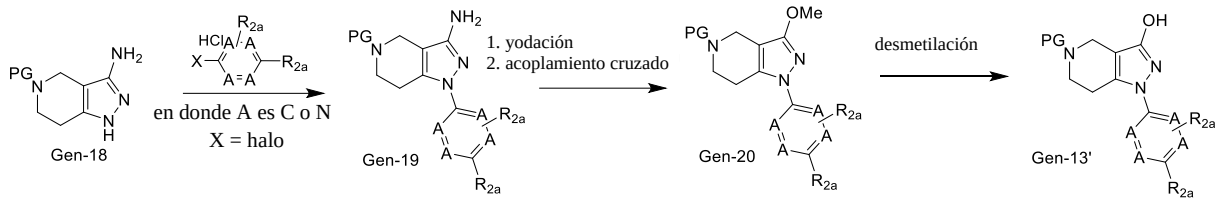
Esquema 6



[894] Los compuestos de la fórmula Gen-13' pueden prepararse mediante la vía sintética representada en el Esquema 6, en donde A es C o N; X es halo; y PG es un grupo protector. En algunos casos, Gen-12 puede combinarse con un anillo de arilo o heteroarilo halogenado

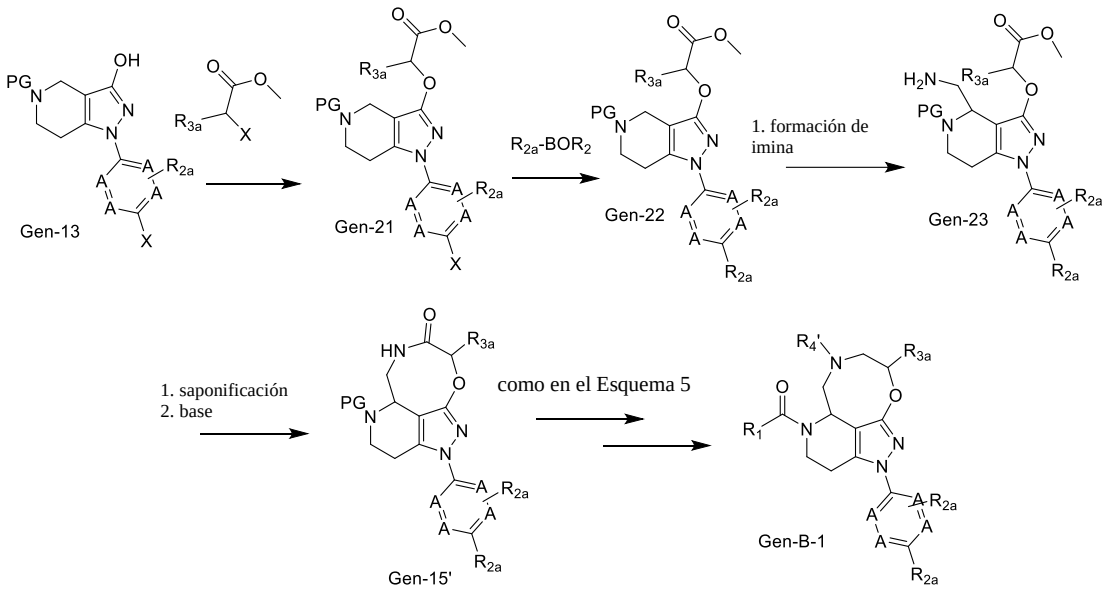
sustituido adecuado ya funcionalizado con uno o más grupos R_{2a} en la reacción de acoplamiento cruzado (por ejemplo, mediante el uso de un catalizador de cobre y carbonato de cesio) para proporcionar Gen-13', que puede avanzar a través de una secuencia sintética análoga del Esquema 5.

Esquema 7



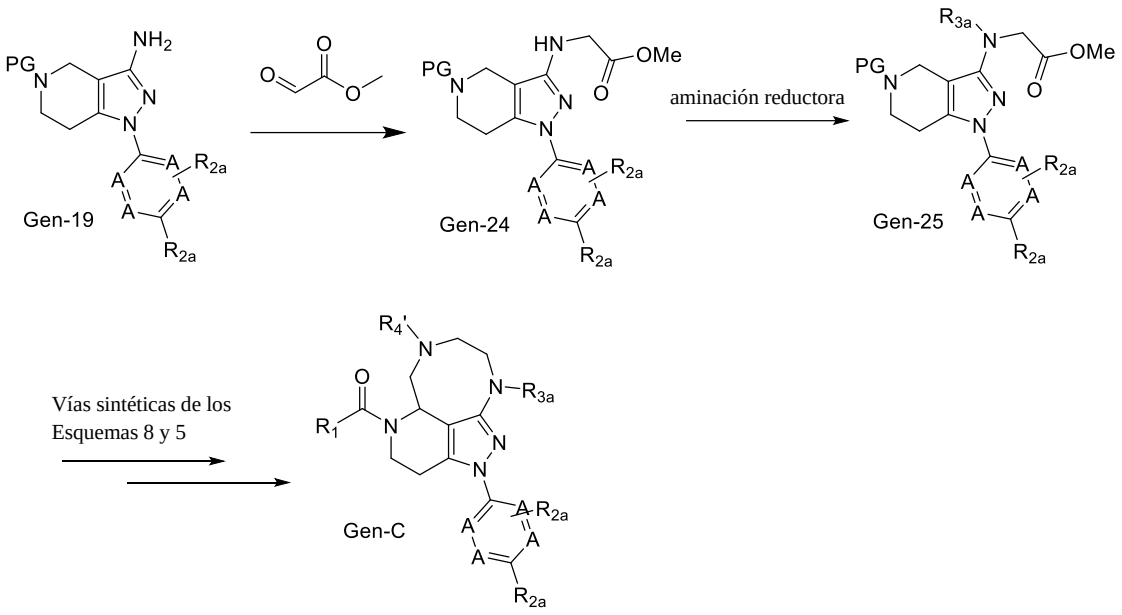
[895] Los compuestos de la fórmula Gen-13' pueden prepararse por la vía sintética representada en el Esquema 7, en donde A es C o N; X es halo; y PG es un grupo protector. En algunos casos, se puede acceder a Gen-13' a través de amino-pirazol Gen-18, que se puede acoplar de forma cruzada con un anillo arilo o heteroarilo halogenado (por ejemplo, a través del uso de catálisis de cobre) para proporcionar Gen-19. Gen-19 puede transformarse entonces en el pirazol halogenado (por ejemplo, mediante el uso de yodo y nitruro de isoamil para proporcionar el pirazol yodado) y el halógeno subsecuente puede acoplarse en una reacción de acoplamiento cruzado con un alcohol adecuado (por ejemplo, metanol bajo catálisis de cobre) para proporcionar Gen-20. Gen-20 puede transformarse entonces en Gen-13' mediante el uso de un reactivo desmetilante (por ejemplo, *triseg*-butilhidroborato de litio). Gen-13' puede entonces acoplarse en una vía sintética análoga a las descritas en el Esquema 5 para proporcionar compuestos de la estructura de Gen-B.

Esquema 8



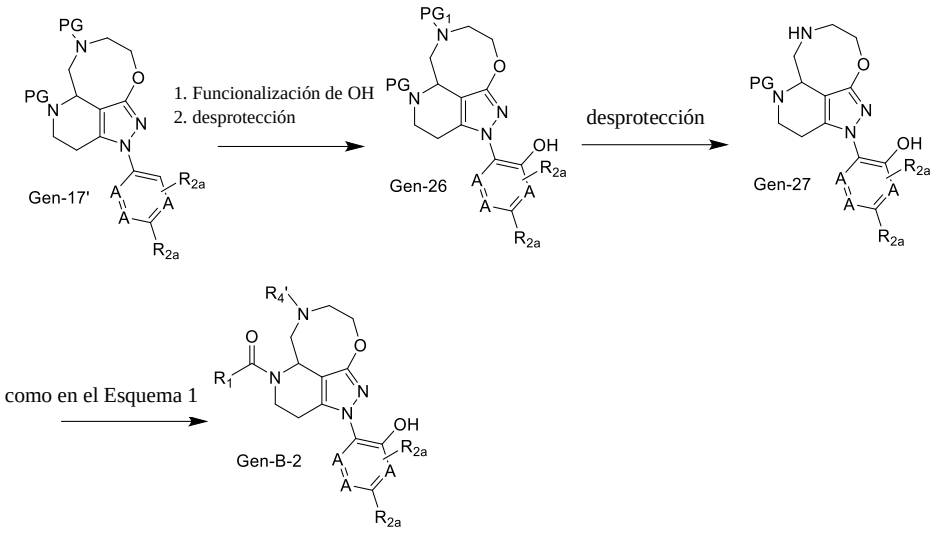
[896] Los compuestos de la fórmula Gen-B-1 pueden prepararse por la vía sintética representada en el Esquema 8, en donde A es C o N; X es halo; y PG es un grupo protector. En algunos casos, el fenol heterocíclico Gen-13 puede alquilarse con un éster alfa-halo carboxílico (por ejemplo, con etil 2-bromopropanoato). El éster resultante Gen-21 puede entonces acoplarse de forma cruzada con un compañero de acoplamiento cruzado adecuado (por ejemplo, Gen-21 podría reaccionar con un ácido borónico en condiciones Suzuki catalizadas por paladio) para proporcionar Gen-22. El éster Gen-22 puede entonces oxidarse a la imina correspondiente (por ejemplo, mediante el uso de $TEMPO^+$ $BF4^-$, y puede añadirse un nucleófilo de cianuro, por ejemplo, TMSCN) para proporcionar el nitrilo correspondiente, que luego puede reducirse (por ejemplo, mediante el uso de borohidruro de sodio) para proporcionar la amina primaria Gen-23. A continuación, la amina Gen-23 puede saponificarse al ácido carboxílico correspondiente (por ejemplo, mediante reacción con hidróxido de litio) y el aminoácido resultante puede cíclicamente mediante el uso de una base y un reactivo de acoplamiento peptídico estándar para proporcionar lactama Gen-15'. La lactama Gen-15' podría entonces acoplarse en vías sintéticas análogas a las descritas en el Esquema 5 a partir de Gen-15.

Esquema 9



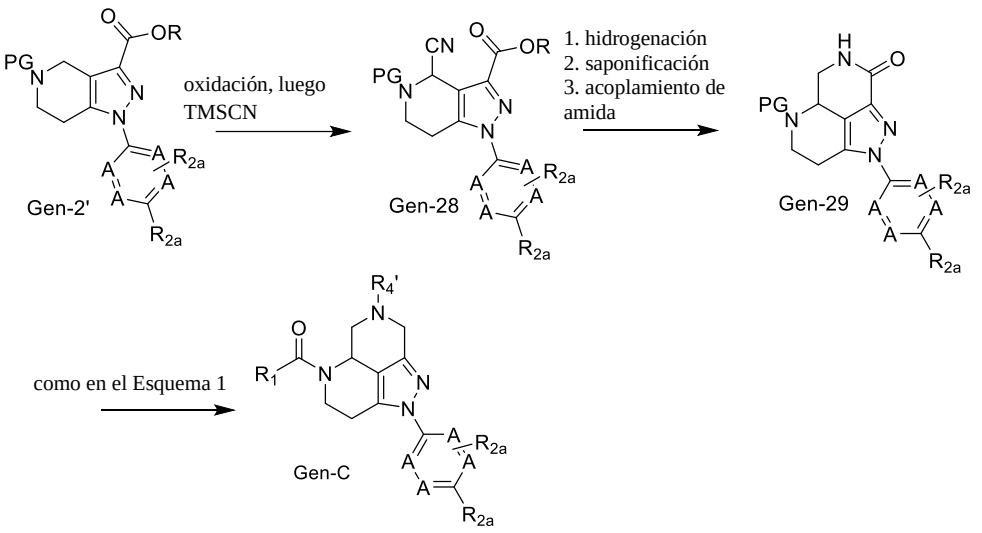
[897] Los compuestos de la fórmula Gen-C pueden prepararse mediante la vía sintética representada en el Esquema 9, en donde A es C o N y PG es un grupo protector. En algunos casos, Gen-19 puede reaccionar con un oxoacetato (por ejemplo, metil 2-oxoacetato) en condiciones de aminación reductiva (por ejemplo, mediante el uso de borohidruro de sodio) para proporcionar una amina secundaria Gen-24. La amina Gen-24 puede entonces funcionalizarse mediante una aminación reductiva adicional (por ejemplo, mediante el uso de formaldehído y paladio sobre carbono) para proporcionar Gen-25. Gen-25 puede entonces usarse en lugar de Gen-22 en rutas sintéticas análogas a las descritas en los Esquemas 8 y 5 para avanzar a compuestos de la fórmula Gen-C.

Esquema 10



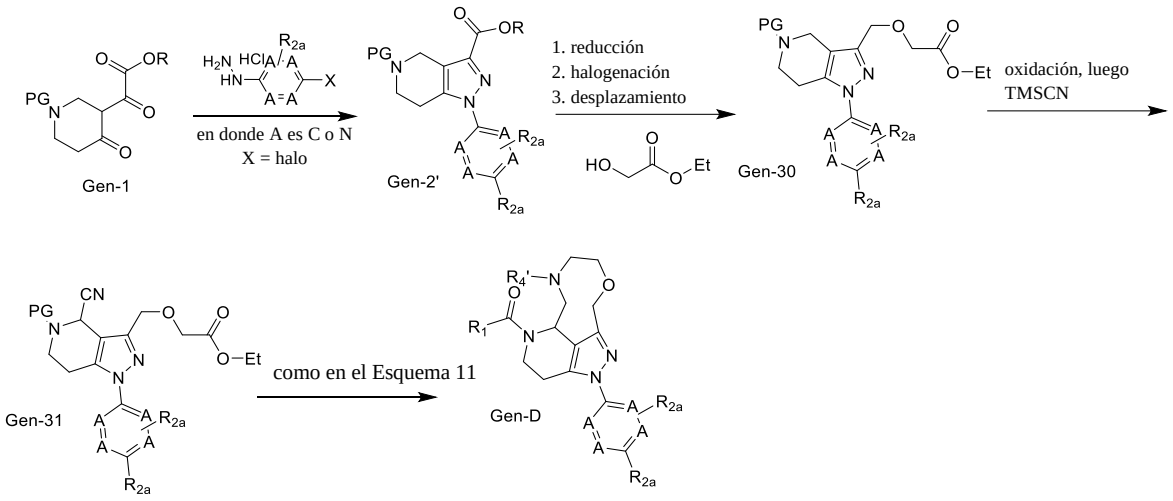
[898] Los compuestos de la fórmula Gen-B-2 pueden prepararse por la vía sintética representada en el Esquema 10, en donde A es C o N y PG es un grupo protector. En algunos casos, un compuesto de la estructura de Gen-17' puede funcionalizarse en un carbono arilo en la posición orto para proporcionar fenol Gen-26 (por ejemplo, Gen-17' puede tratarse con un catalizador de paladio y ácido acético para formar el ortoacetato, que luego puede hidrolizarse mediante el uso de una base adecuada para proporcionar fenol Gen-26). Gen-26 puede entonces desprotegerse para formar Gen-27, que puede proceder a Gen-B-2 como se describe en el Esquema 1. En algunas etapas del Esquema 1, el fenol puede esterificarse, y el éster resultante puede escindirse mediante el uso de una base adecuada, por ejemplo hidróxido de litio, para proporcionar compuestos de Gen-B-2.

Esquema 11



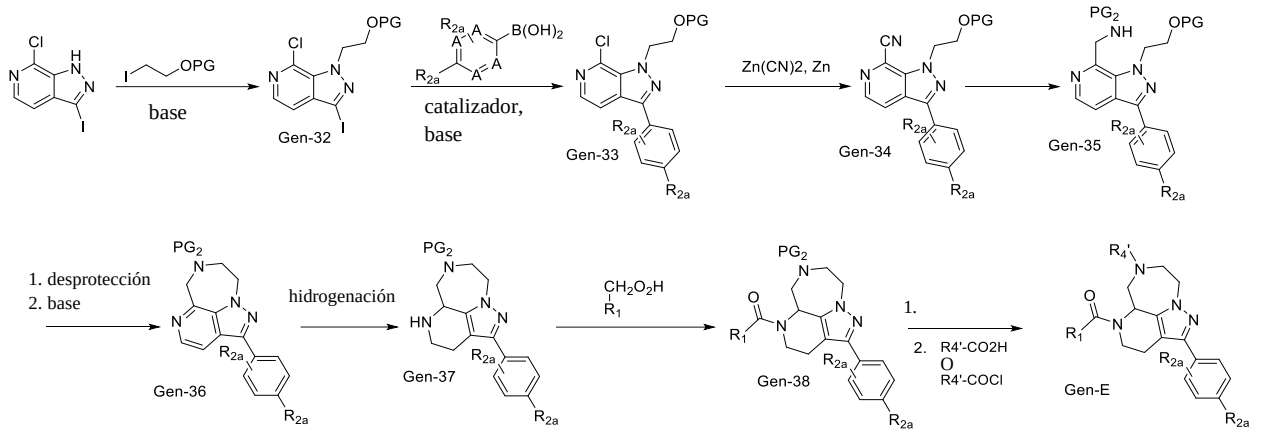
[899] Los compuestos de la fórmula Gen-C pueden prepararse por la vía sintética representada en el Esquema 11, en donde A es C o N y PG es un grupo protector. En algunos casos, Gen-2' puede oxidarse directamente a la imina correspondiente (por ejemplo, mediante el uso de $TEMPO^+$ $BF4^-$, y puede añadirse un nucleófilo de cianuro, por ejemplo, TMSCN) para proporcionar Gen-28. El nitrilo Gen-28 puede reducirse entonces a la amina primaria correspondiente con un catalizador adecuado (por ejemplo, con níquel Raney). El éster puede entonces saponificarse, (por ejemplo, mediante el uso de una base como hidróxido de litio) y el aminoácido resultante puede ciclarse a la lactama (por ejemplo, mediante el uso de reactivos de acoplamiento de amida estándar) a la lactama Gen-29. La lactama Gen-29 puede entonces acoplarse en secuencias análogas a los Esquemas 1-4 para proporcionar compuestos de la estructura Gen-C.

Esquema 12



[900] Los compuestos de la fórmula Gen-D pueden prepararse por la vía sintética representada en el Esquema 12, en donde A es C o N; X es halo; y PG es un grupo protector. En algunos casos, Gen-2' puede reducirse al alcohol primario (por ejemplo, mediante el uso de DIBAL-H) y el alcohol resultante puede transformarse en haluro de alquilo (por ejemplo, mediante el uso de trifenilfosfina y 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetracloroetano) para proporcionar el bromuro de alquilo. El haluro puede entonces desplazarse con un nucleófilo (por ejemplo, etil 2-hidroxiacetato) para proporcionar ésteres de la fórmula Gen-30. Gen-30 puede entonces oxidarse a la imina correspondiente (por ejemplo, mediante el uso de $TEMPO^+$ $BF4^-$, y puede añadirse un nucleófilo cianuro, por ejemplo, TMSCN) para proporcionar Gen-31. A continuación, el nitrilo Gen-31 puede avanzar a compuestos de la estructura Gen-D mediante el empleo de etapas sintéticas análogas a las descritas en el Esquema 11.

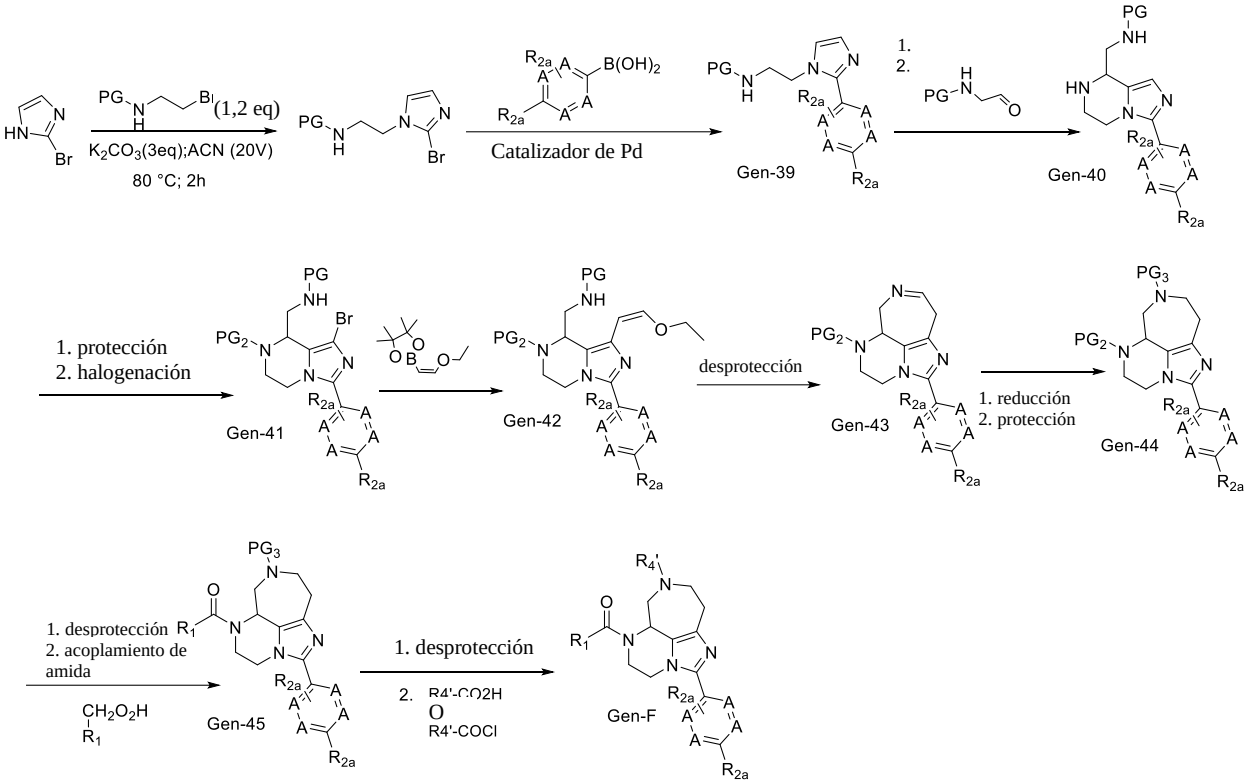
Esquema 13



[901] Los compuestos de la fórmula Gen-E pueden prepararse por la vía sintética representada en el Esquema 13, en donde A es C o N y PG es un grupo protector. En algunos casos, la 7-cloro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina puede funcionalizarse con N con un haluro de alquilo para proporcionar un compuesto de Gen-32. El yoduro de arilo Gen-32 puede hacerse reaccionar entonces con un ácido borónico o éster en condiciones de acoplamiento cruzado, (por ejemplo, con el uso de un catalizador de paladio en condiciones Suzuki) para proporcionar arilopirazol Gen-33. El Gen-33 puede entonces elaborarse a un nitrilo mediante el uso de cianuro de zinc para proporcionar Gen-34. Gen-34 puede reducirse entonces a la amina primaria correspondiente (por ejemplo, mediante el uso de DIBAL-H) y posteriormente protegerse con un grupo protector de amina adecuado. El alcohol puede entonces desprotegerse (por ejemplo, un grupo protector silílico puede eliminarse mediante el uso de TBAF) y el alcohol primario subsecuente puede activarse (por ejemplo, con el uso de trifenilfosfina) y desplazarse intramolecularmente con la amina protegida para proporcionar el compuesto ciclado Gen-36. El Gen-36 puede entonces hidrogenarse parcialmente (por ejemplo, con el uso de óxido de platino bajo una atmósfera de gas de hidrógeno) para proporcionar pirazol Gen-37. El Gen-37 puede entonces acoplarse en una pareja de amida en la amina secundaria para proporcionar amida Gen-38. El Gen-38 puede entonces desprotegerse para proporcionar una amina secundaria, que luego puede funcionalizarse con un ácido carboxílico adecuado (por ejemplo, mediante el uso de condiciones estándar de acoplamiento de amida, o cloruro de ácido o cloruro de sulfonilo mediante el uso de

una base adecuada), para proporcionar compuestos de la fórmula Gen-E.

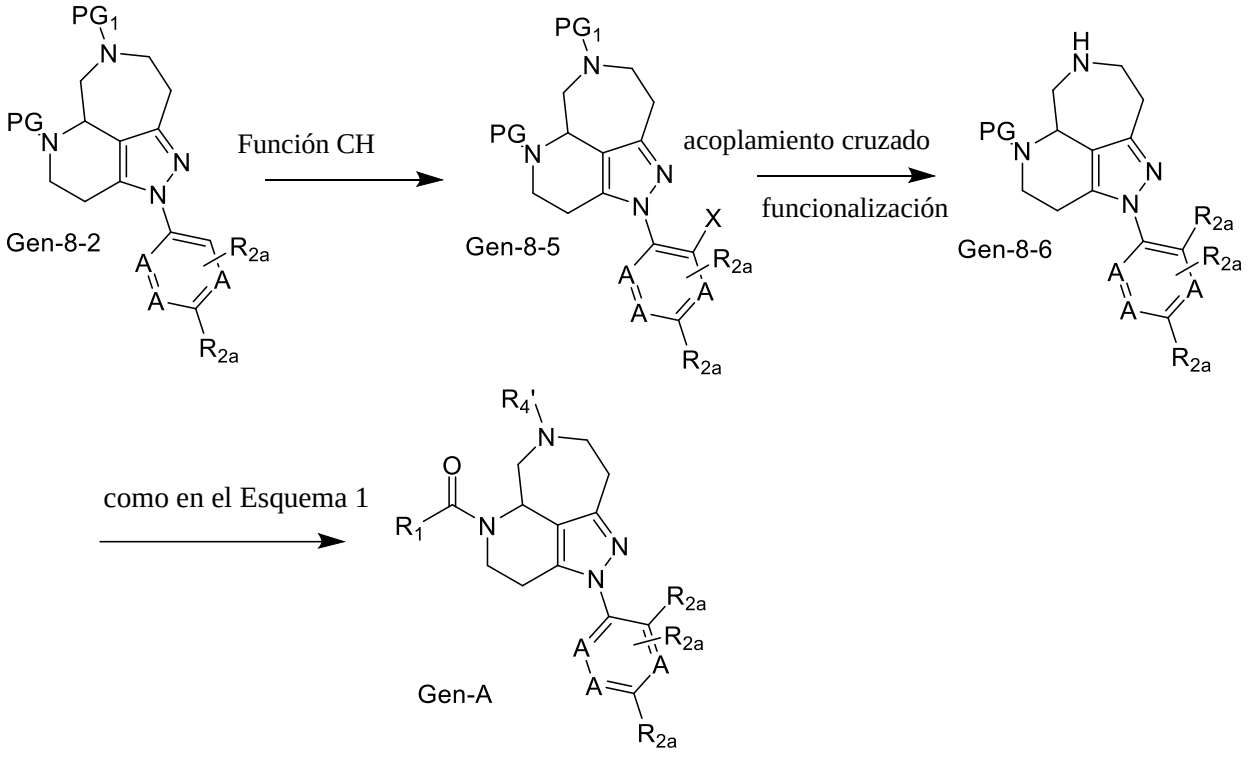
Esquema 14



[902] En algunos casos, un compuesto de la fórmula Gen-F puede obtenerse al seguir la secuencia descrita en el Esquema 14. El 2-bromo-1*H*-imidazol puede reaccionar con un carbamato protegido (2-bromoetil) para proporcionar una 2-(2-bromo-1H-imidazol-1-il)etano-1-amina protegida. Este bromuro de heteroarilo puede entonces acoplarse en una reacción de acoplamiento cruzado con una pareja de acoplamiento adecuada (por ejemplo, el bromoimidazol puede acoplarse con un ácido o éster arilo o heteroarilo borónico en condiciones Suzuki para proporcionar arilo imidazoles de la estructura del Gen-39). La amina Gen-39 puede entonces desprotegerse (por ejemplo, un grupo Boc puede eliminarse mediante el uso de ácido) y la amina primaria resultante puede acoplarse en una reacción de ciclización con un aldehído protegido que porta amina para proporcionar diamina Gen-40. La amina secundaria resultante puede entonces protegerse, y el imidazol puede experimentar una reacción de bromación (por ejemplo, mediante el uso de NBS). El bromuro de arilo resultante puede entonces acoplarse en una reacción de

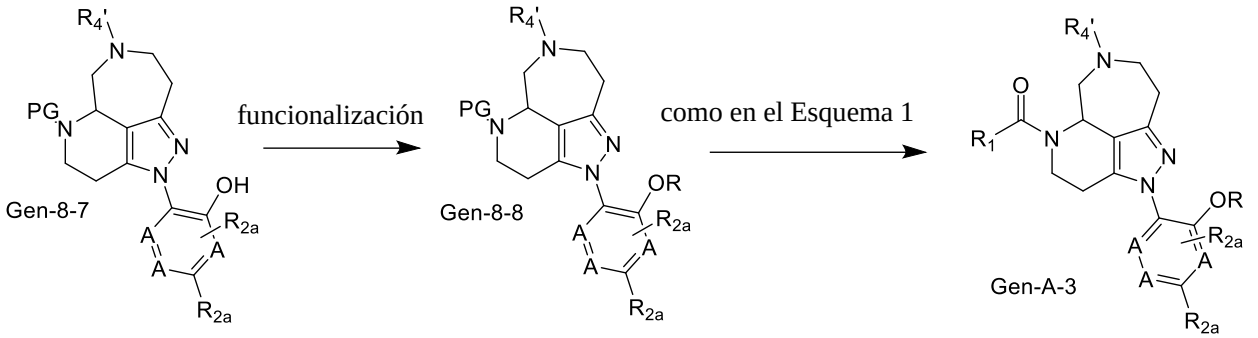
acoplamiento cruzado con un éster o ácido borónico enol-éter (por ejemplo, en condiciones catalizadas por paladio) para proporcionar Gen-42. Gen-42 puede desprotegerse tanto en la amina primaria como en el éter del enol (por ejemplo, la amina primaria puede protegerse por un derivado de ftalamida, que puede eliminarse mediante el uso de amoniaco, y el aldehído puede revelarse del éter del enol en condiciones ácidas). El amino-aldehído resultante puede someterse a formación de imina intramolecular para proporcionar el Gen-43. La imina Gen-43 puede reducirse entonces a la amina (por ejemplo, mediante el uso de borohidruro de sodio) y la amina resultante se protege con un grupo protector adecuado para proporcionar el Gen-44. El Gen-44 puede entonces experimentar desprotección de amina en la amina secundaria alternativa mediante el uso de un grupo protector ortogonal compatible y condiciones de desprotección estándar (por ejemplo, una N-alquil nitrobencenosulfonamida podría eliminarse al tratar con 4-metoxi-benzenetiol). La amina secundaria libre resultante puede entonces acoplarse con un ácido carboxílico o cloruro de ácido (por ejemplo, un ácido carboxílico puede experimentar acoplamiento de amida en condiciones estándar) para proporcionar la amida Gen-45. El Gen-45 puede entonces desprotegerse para proporcionar una amina secundaria (por ejemplo, un grupo Boc puede eliminarse mediante tratamiento con ácido) y la amina resultante puede entonces funcionalizarse con un ácido carboxílico adecuado (por ejemplo, mediante el uso de condiciones estándar de acoplamiento de amida, o cloruro de ácido o cloruro de sulfonilo mediante el uso de una base adecuada), para proporcionar compuestos de la fórmula Gen-F.

Esquema 15



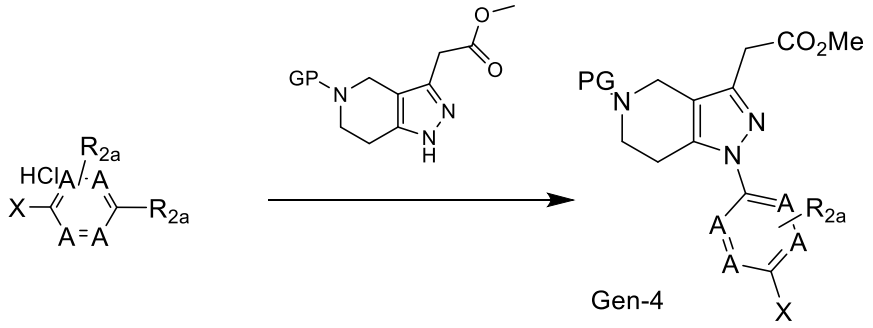
[903] Los compuestos de la fórmula Gen-A también pueden prepararse por la vía sintética representada en el Esquema 15, en donde Gen-8-2 puede funcionalizarse en la posición orto para proporcionar Gen-8-6 directamente o para proporcionar haluro Gen-8-5 (por ejemplo, Gen-8-2 puede tratarse con un complejo de rodio y y yodobencenodiacetato para proporcionar Gen-8-5 en donde x = I). Gen-8-5 puede entonces funcionalizarse adicionalmente en condiciones de acoplamiento cruzada estándar con un compañero de acoplamiento adecuado, por ejemplo, para proporcionar un análogo alquilado. En algunos casos, este grupo añadido puede funcionalizarse adicionalmente a un R^{2a} final. Gen-8-6 puede entonces elaborarse para proporcionar compuestos de la fórmula Gen-A de manera análoga al Esquema general 1.

Esquema 16



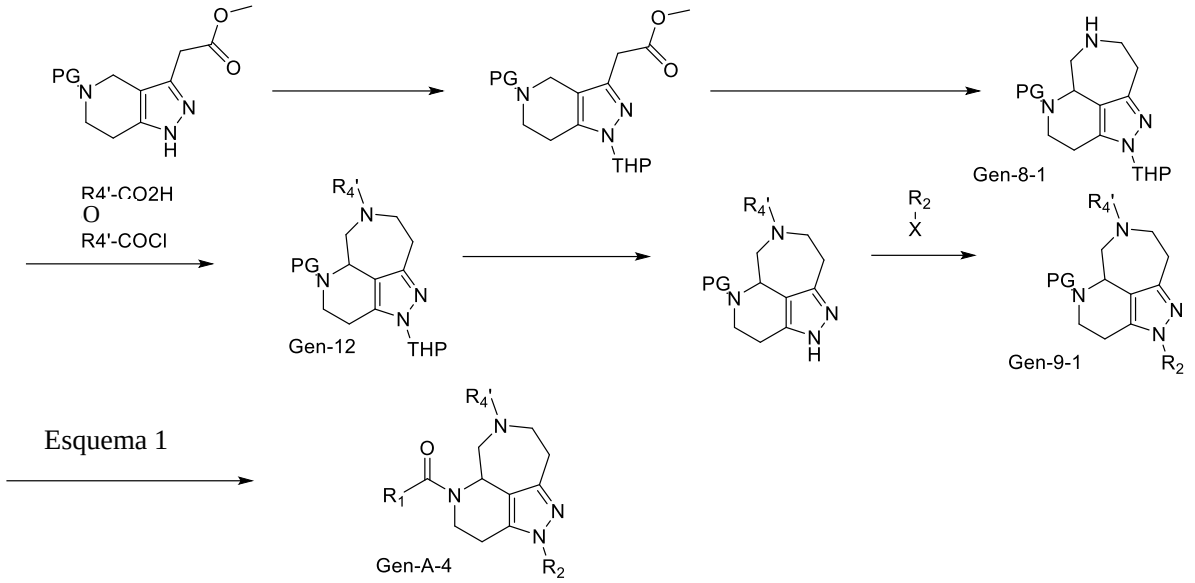
[904] En algunos casos, los compuestos de la fórmula Gen-8-7 (preparados como se describe en el Esquema 2) pueden funcionalizarse adicionalmente en el oxígeno de fenol para proporcionar intermediarios de la fórmula Gen-8-8 (por ejemplo, el fenol puede tratarse con cloro(difluoro)acetato de sodio para proporcionar el difluorometoxifenol correspondiente, que luego puede elaborarse para proporcionar compuestos de la fórmula Gen-A-3 a través de la vía general descrita en el Esquema 1.

Esquema 17



[905] En algunos casos, los productos intermedios de la fórmula Gen-4 pueden prepararse mediante acoplamiento cruzado de un metil 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)acetato protegido con un compañero de acoplamiento adecuado y el uso de un catalizador metálico, por ejemplo un catalizador de cobre. Los ésteres Gen-4 pueden entonces elaborarse como en los Esquemas 1 y 2 a los compuestos finales.

Esquema 18



[906] En algunos casos, un metil 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)acetato protegido puede protegerse adicionalmente con un grupo protector ortogonal, por ejemplo un grupo THP en el nitrógeno azole. Esta pirazol protegida puede someterse a etapas análogas a las descritas en el Esquema 1 general para proporcionar compuestos de Gen-8-1. La amina Gen-8-1 puede entonces funcionalizarse con un ácido carboxílico adecuado (por ejemplo, mediante el uso de condiciones estándar de acoplamiento de amida, o cloruro de ácido o cloruro de sulfonilo mediante el uso de una base adecuada) para proporcionar Gen-12. Gen-12 puede entonces desprotegerse en el pirazol para proporcionar el pirazol libre, que puede acoplarse en una reacción de acoplamiento cruzado con una pareja de acoplamiento de alquilo o arilo adecuada o alquilado con un haluro de alquilo adecuado. Gen-9-1 puede entonces elaborarse a compuestos de la fórmula Gen-A-4 mediante etapas análogas a las representadas en el Esquema 1 general.

Ensayos biológicos

[907] Los compuestos diseñados, seleccionados y/u optimizados mediante los métodos descritos anteriormente, una vez producidos, pueden caracterizarse mediante el uso de una variedad de ensayos conocidos por los expertos en la técnica para determinar si los compuestos tienen actividad biológica. Por ejemplo, las moléculas pueden caracterizarse mediante ensayos convencionales, que incluyen pero no se limitan a los ensayos descritos más abajo, para

determinar si tienen una actividad prevista, actividad de unión y/o especificidad de unión.

[908] Además, el tamizaje de alto rendimiento puede usarse para acelerar el análisis mediante el uso de tales ensayos. Como resultado, puede ser posible tamizar rápidamente la actividad de las moléculas descritas en la presente descripción, mediante el uso de técnicas conocidas en la técnica. Las metodologías generales para realizar el cribado de alto rendimiento se describen, por ejemplo, en Devlin (1998) *High Throughput Screening*, Marcel Dekker; y la patente de Estados Unidos Núm. 5.763.263. Los ensayos de alto rendimiento pueden usar una o más técnicas de ensayo diferentes que incluyen, pero no se limitan a, las descritas más abajo.

[909] Varios ensayos biológicos *in vitro* o *in vivo* pueden ser adecuados para detectar el efecto de los compuestos de la presente descripción. Estos ensayos biológicos *in vitro* o *in vivo* pueden incluir, pero no se limitan a, ensayos de actividad enzimática, ensayos de cambio de movilidad electroforética, ensayos de genes reporteros, ensayos de viabilidad celular *in vitro* y los ensayos descritos en la presente descripción.

[910] En algunas modalidades, el ensayo biológico se describe en los Ejemplos en la presente descripción.

[911] En algunas modalidades, el constructo de helicasa Werner se produce y purifica para su uso en el ensayo biológico.

[912] En algunas modalidades, la actividad de WRN puede medirse mediante el uso de un ensayo de ATPasa.

[913] En algunas modalidades, la proteína WRN de longitud completa (aa 2-1432) puede usarse en el ensayo de ATPasa.

[914] En algunas modalidades, el compuesto puede incubarse con la proteína en condiciones optimizadas.

[915] En algunas modalidades, los pocillos de control pueden utilizarse para incluir compuestos que no muestran inhibición de WRN y compuestos que muestran inhibición máxima de WRN.

[916] En algunas modalidades, la inhibición puede observarse con luminiscencia (por ejemplo, en un PHERAstar) seguido de un ajuste de datos para obtener valores de IC_{50}.

[917] En algunas modalidades, los compuestos pueden incubarse con una línea celular cancerosas (por ejemplo, una línea de carcinoma de colon). En algunas modalidades, la incubación puede tener lugar durante un período de tiempo a una temperatura especificada. En algunas modalidades, la cuantificación de la luminiscencia de la actividad puede realizarse seguido de un ajuste (por ejemplo, ajuste lineal de mínimos cuadrados) para proporcionar valores de IC_{50}.

[918] En algunas modalidades, el ensayo biológico se completa más de una vez (por ejemplo, por duplicado) y la IC_{50} notificada es un promedio.

Composiciones farmacéuticas

[919] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente descripción como un ingrediente activo. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de cada una de las fórmulas descritas en la presente descripción, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y uno o más portadores, diluyentes, adyuvantes, excipientes o una combinación de estos farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la Tabla 1 o la Tabla 2. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto seleccionado de la Tabla 1 o la Tabla 2. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la Tabla 1A o la Tabla 2A. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto seleccionado de la Tabla 1 o la Tabla 2A.

[920] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende los compuestos No. 128, 163, 166, 178, 182, 183, 184, 186, 187,

190, 191, 194, 195, 196, 202, 203, 206, 208, 210, 211, 218, 220 o 228. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto seleccionado de los compuestos Núms. 128, 163, 166, 178, 182, 183, 184, 186, 187, 190, 191, 194, 195, 196, 202, 203, 206, 208, 210, 211, 218, 220 y 228.

[921] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto Núm. 128A, 163A, 166A, 178A, 182A, 183A, 186A, 191A, 194A, 196A, 202A, 203A, 206A, 208A, 210A, 211A, 218A, 220A o 228A. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto seleccionado de los Compuestos Núms. 128A, 163A, 166A, 178A, 182A, 183A, 186A, 191A, 194A, 196A, 202A, 203A, 206A, 208A, 210A, 211A, 218A, 220A y 228A.

[922] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto Núm. 128, 163, 178, 191, 194, 202, 203, 206, 208, 210, 218 o 228. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto seleccionado de los compuestos Núms. 128, 163, 178, 191, 194, 202, 203, 206, 208, 210, 218 y 228.

[923] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende el Compuesto Núm. 128. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende el Compuesto Núm. 163. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende el Compuesto Núm. 178. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende el Compuesto Núm. 191. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende el Compuesto Núm. 194. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende el Compuesto Núm. 202. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende el Compuesto Núm. 203. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición

farmacéutica que comprende el Compuesto Núm. 206. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende el Compuesto Núm. 208. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende el Compuesto Núm. 210. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende el Compuesto Núm. 218. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende el Compuesto Núm. 228.

[924] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto Núm. 128A, 163A, 178A, 191A, 194A, 202A, 203A, 206A, 208A, 210A, 218A o 228A. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto seleccionado de los Compuestos Núms. 128A, 163A, 178A, 191A, 194A, 202A, 203A, 206A, 208A, 210A, 218A y 228A.

[925] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende el Compuesto Núm. 128A. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende el Compuesto Núm. 163A. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende el Compuesto Núm. 178A. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende el Compuesto Núm. 191A. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende el Compuesto Núm. 194A. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende el Compuesto Núm. 202A. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende el Compuesto Núm. 203A. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende el Compuesto Núm. 206A. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición

farmacéutica que comprende el Compuesto Núm. 208A. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende el Compuesto Núm. 210A. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende el Compuesto Núm. 218A. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende el Compuesto Núm. 228A.

[926] Como se usa en la presente descripción, el término “composición” pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

[927] Los compuestos de la presente descripción pueden formularse para administración oral en formas tales como tabletas, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o liberación cronometrada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes e emulsiones. Los compuestos de la presente descripción en pueden formularse además para la administración intravenosa (bolo o en fusión), intraperitoneal, tópica, subcutánea, intramuscular o transdérmica (p. ej., parche), todas mediante el uso de formas bien conocidas por los expertos en la técnica farmacéutica.

[928] La formulación de la presente descripción puede tener forma de una solución acuosa que comprende un vehículo acuoso. El componente acuoso del vehículo puede comprender agua y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes aceptables adecuados incluyen los seleccionados del grupo que consiste en un agente para mejorar la solubilidad, agente quelante, conservante, agente de tonicidad, agente de viscosidad/suspensión, amortiguador, y agente modificador del pH, y una mezcla de estos.

[929] Puede usarse cualquier agente para mejorar la solubilidad adecuado. Los ejemplos de un agente para mejorar la solubilidad incluyen ciclodextrina, tales como los seleccionados del grupo que consiste en hidroxipropil-β-ciclodextrina, metil-β-ciclodextrina, metilada

aleatoriamente-β-ciclodextrina, etilada-β-ciclodextrina, triacetil-β-ciclodextrina, peracetilada-β-ciclodextrina, carboximetil-β-ciclodextrina, hidroxietil-β-ciclodextrina, 2-hidroxi-3-(trimetilamonio)propil-β-ciclodextrina, glucosil-β-ciclodextrina, ciclodextrina β sulfatada (S-β-CD), maltosil-β-ciclodextrina, éter β-ciclodextrina sulfobutilo, ramificada-β-ciclodextrina, hidroxipropil-γ-ciclodextrina, metilada aleatoriamente-γ-ciclodextrina, y trimetil-γ-ciclodextrina, y mezclas de estos.

[930] Puede usarse cualquier agente quelante adecuado. Los ejemplos de un agente quelante adecuado incluyen los seleccionados del grupo que consiste en ácido etilendiaminotetraacético y sales metálicas de este, edetato disódico, edetato trisódico y edetato tetrasódico, y mezclas de estos.

[931] Puede usarse cualquier conservante adecuado. Los ejemplos de un conservante incluyen aquellos seleccionados del grupo que consiste en sales de amonio cuaternario tales como haluros de benzalconio (preferiblemente cloruro de benzalconio), gluconato de clorhexidina, cloruro de bencetonio, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de bencilo, nitrato de fenilmercurio, acetato de fenilmercurio, neodecanoato de fenilmercurio, mertiolato, metilparabeno, propilparabeno, ácido sórbico, sorbato de potasio, benzoato de sodio, propionato de sodio, p-hidroxibenzoato de etilo, propilaminopropil biguanida y p-hidroxibenzoato de butilo, y ácido sórbico, y mezclas de estos.

[932] El vehículo acuoso también puede incluir un agente de tonicidad para ajustar la tonicidad (presión osmótica). El agente de tonicidad puede seleccionarse del grupo que consiste en un glicol (tal como propilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol), glicerol, dextrosa, glicerina, manitol, cloruro de potasio, y cloruro de sodio, y una mezcla de estos.

[933] El vehículo acuoso también puede contener un agente de viscosidad/suspensión. Los agentes de viscosidad/suspensión adecuados incluyen los seleccionados del grupo que consiste en derivados de celulosa, tal como metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, polietilenglicol (tal como polietilenglicol 300, polietilenglicol 400), carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, y polímeros de ácido acrílico reticulados (carbómeros), tales como polímeros de ácido acrílico

reticulados con éteres de polialquenilo o divinilglicol (Carbopols - tal como Carbopol 934, Carbópolo 934P, Carbópolo 971, Carbópolo 974 y Carbópolo 974P), y sus mezclas.

[934] Para ajustar la formulación a un pH aceptable (típicamente un intervalo de pH de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 9,0, con mayor preferencia aproximadamente 5,5 a aproximadamente 8,5, particularmente aproximadamente 6,0 a aproximadamente 8,5, aproximadamente 7,0 a aproximadamente 8,5, aproximadamente 7,2 a aproximadamente 7,7, aproximadamente 7,1 a aproximadamente 7,9, o aproximadamente 7,5 a aproximadamente 8,0), la formulación puede contener un agente modificador de pH. El agente modificador de pH es típicamente un ácido mineral o base de hidróxido metálico, seleccionado del grupo de hidróxido de potasio, hidróxido de sodio y ácido clorhídrico, y mezclas de estos, y preferentemente hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico. Estos agentes modificadores de pH ácidos y/o básicos se añaden para ajustar la formulación al intervalo de pH objetivo aceptable. Por lo tanto, puede que no sea necesario usar tanto ácido como base: en dependencia de la formulación, la adición de uno del ácido o base puede ser suficiente para llevar la mezcla al intervalo de pH deseado.

[935] El vehículo acuoso también puede contener un agente amortiguador para estabilizar el pH. Cuando se usa, el amortiguador se selecciona del grupo que consiste en un amortiguador de fosfato (tal como dihidrógeno fosfato de sodio e hidrógeno fosfato disódico), un amortiguador de borato (tal como ácido bórico, o sales de este que incluyen tetraborato disódico), un amortiguador de citrato (tal como ácido cítrico, o sales de este que incluyen citrato de sodio), y ácido ε-aminocaproico, y mezclas de estos.

[936] La formulación puede comprender además un agente humectante. Las clases adecuadas de agentes humectantes incluyen las seleccionadas del grupo que consiste en copolímeros de bloque de polioxipropileno-polioxietileno (poloxameros), éteres polietoxilados de aceites de ricino, ésteres de sorbitán polioxietilenados (polisorbatos), polímeros de fenol de octil oxietilado (Tiloxapol), estearato de polioxil 40, ésteres de glicol de ácidos grasos, ésteres de glicerilo de ácidos grasos, ésteres grasos de sacarosa y ésteres grasos de polioxietileno, y mezclas de estos.

[937] Las composiciones orales generalmente incluyen un diluyente inerte o un portador farmacéuticamente aceptable comestible. Pueden encerrarse en cápsulas de gelatina o comprimirse en tabletas. Para el propósito de la administración terapéutica oral, el compuesto activo puede incorporarse con excipientes y usarse en forma de tabletas, trocos, o cápsulas. Las composiciones orales también pueden prepararse mediante el uso de un portador de fluidos para su uso como un enjuague bucal, en donde el compuesto en el portador de fluidos se aplica por vía oral y se aplasta y se expectora o se traga. Los agentes aglutinantes farmacéuticamente compatibles, y/o los materiales adyuvantes pueden incluirse como parte de la composición. Los tabletas, píldoras, cápsulas, trocos y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, tragacanto o gelatina de goma; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente desintegrante tal como ácido algínico, Primogel, o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio o Sterotes; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarina o sacarina; o un agente saborizante tal como menta, salicilato de metilo, saborizante de naranja.

[938] De acuerdo con un aspecto adicional de la descripción se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la descripción como se definió anteriormente, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

[939] Las composiciones de la descripción pueden estar en una forma adecuada para su uso oral (p. ej., como tabletas, pastillas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas o aceitosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, siropes o elixires), para uso tópico (p. ej., como cremas, ungüentos, geles, o soluciones o suspensiones acuosas o aceitosas), para su administración por inhalación (p. ej., como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para la administración por insuflación (p. ej., como un polvo finamente dividido) o para la administración parenteral (p. ej., como una solución acuosa o aceitosa estéril para administración intravenosa,

subcutáneo, intramuscular, dosis intraperitoneal o intramuscular o como supositorio para la administración rectal).

[940] Las composiciones de la descripción pueden obtenerse mediante procedimientos convencionales mediante el uso de excipientes farmacéuticos convencionales, bien conocidos en la técnica. Por lo tanto, las composiciones destinadas al uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o conservantes.

[941] Una cantidad efectiva de un compuesto de la presente descripción para su uso en terapia es una cantidad suficiente para tratar o prevenir una afección relacionada con WRN a la que se hace referencia en la presente descripción, ralentizar su progresión y/o reducir los síntomas asociados con la afección.

[942] Una cantidad efectiva de un compuesto de la presente descripción para su uso en terapia es una cantidad suficiente para tratar una afección relacionada con WRN a la que se hace referencia en la presente descripción, ralentizar su progresión y/o reducir los síntomas asociados con la afección.

[943] El tamaño de la dosis con fines terapéuticos o profilácticos de un compuesto de Fórmula (I) variará naturalmente de acuerdo con la naturaleza y gravedad de las afecciones, la edad y el sexo del animal o paciente y la vía de administración, de acuerdo con principios bien conocidos de la medicina.

Métodos de uso

[944] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para modular la actividad de WRN, que comprende poner en contacto una célula con un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[945] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para modular la actividad de WRN (p. ej., in vitro o in vivo), que comprende poner en contacto una célula con una cantidad efectiva de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[946] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para modular la actividad de WRN (p. ej., in vitro o in vivo), que comprende poner en contacto una célula con un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

[947] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno descrito en la presente descripción en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[948] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno descrito en la presente descripción en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la presente descripción.

[949] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno descrito en la presente descripción en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[950] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno descrito en la presente descripción en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la presente descripción.

[951] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para inhibir la reparación de ADN por WRN en una célula cancerosa que comprende poner en contacto la célula con una cantidad efectiva de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la presente descripción.

[952] En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer inestable a microsatélites (MSI) y/o deficiente en reparación de errores de apareamiento (dMMR).

[953] En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer con alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H) y/o deficiente en reparación de errores de apareamiento (dMMR).

[954] En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer inestable a microsatélites (MSI). En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer con inestabilidad microsatélite alta (MSI-H). En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer deficiente en la reparación de errores de apareamiento (dMMR).

[955] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para tratar y/o prevenir un cáncer en un paciente, en donde el cáncer se caracteriza por una reducción o ausencia de la expresión génica de MMR, en el que los genes MMR incluyen: MLH1, PMS2, MSH2, MSH3, MSH6, MLH3, PMS1 y EPCAM, la ausencia de genes MMR o la función reducida de proteínas MMR, que comprende administrar al sujeto un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la presente descripción.

[956] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para tratar y/o prevenir un cáncer en un paciente, en donde el cáncer se caracteriza por una reducción o ausencia de la expresión génica de MMR, en el que los genes MMR incluyen: MLH1, PMS2, MSH2, MSH3, MSH6, MLH3, PMS1 y EPCAM, que comprende administrar al sujeto un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la presente descripción.

[957] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para tratar y/o prevenir un cáncer en un paciente, en donde el cáncer se caracteriza por la ausencia de genes MMR, que comprende administrar al sujeto un compuesto de la presente divulgación o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la presente descripción.

[958] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para tratar y/o prevenir un cáncer en un paciente, en donde el cáncer se caracteriza por la función reducida de proteínas MMR, que comprende administrar al sujeto un compuesto de la presente divulgación o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la presente descripción.

[959] En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno se asocia con una actividad de WRN implicada. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno en el que está implicada la actividad de WRN.

[960] En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno se asocia con una actividad de WRN implicada. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno en el que está implicada la actividad de WRN.

[961] En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es cáncer.

[962] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para tratar o prevenir el cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la presente descripción.

[963] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la presente descripción.

[964] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para tratar o prevenir el cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la presente descripción.

[965] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para tratar el cáncer

en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la presente descripción.

[966] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la presente descripción para su uso en la modulación de la actividad de WRN.

[967] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en la modulación de la actividad de WRN (p. ej., *in vitro* o *in vivo*).

[968] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en la modulación de la actividad de WRN (p. ej., *in vitro* o *in vivo*).

[969] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este para inhibir la reparación del ADN por WRN en una célula. En algunas modalidades, la célula es una célula deficiente en MSI y/o MMR. En algunas modalidades, la célula es una célula deficiente en MSI-H y/o MMR.

[970] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad en un paciente, en donde la enfermedad se caracteriza por la sobreexpresión de WRN.

[971] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento y/o prevención de un cáncer en un paciente, en donde el cáncer se caracteriza por una reducción o ausencia de expresión del gen MMR, la ausencia del gen MMR, o función reducida de las proteínas MMR, en las que los genes MMR incluyen: MLH1, PMS2, MSH2, MSH3, MSH6, MLH3, PMS1 y EPCAM.

[972] En algunas modalidades, el gen MMR es MLH1.

[973] En algunas modalidades, el gen MMR es PMS2.

[974] En algunas modalidades, el gen MMR es MSH2.

[975] En algunas modalidades, el gen MMR es MSH3.

[976] En algunas modalidades, el gen MMR es MSH6.

[977] En algunas modalidades, el gen MMR es MLH3.

[978] En algunas modalidades, el gen MMR es PMS1.

[979] En algunas modalidades, el gen MMR es EPCAM.

[980] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento y/o prevención de un cáncer deficiente en MSI y/o MMR en un paciente.

[981] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento y/o prevención de un cáncer deficiente en MSI-H y/o MMR en un paciente.

[982] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la presente descripción para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno.

[983] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno descrito en la presente descripción.

[984] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno descrito en la presente descripción.

[985] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento o

prevención del cáncer en un sujeto que lo necesita.

[986] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita.

[987] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la fabricación de un medicamento para modular la actividad de WRN (p. ej., *in vitro* o *in vivo*).

[988] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno descrito en la presente descripción.

[989] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno descrito en la presente descripción.

[990] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir el cáncer en un sujeto que lo necesita.

[991] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita.

[992] La presente descripción proporciona compuestos que funcionan como moduladores de la actividad de WRN.

[993] En algunas modalidades, la modulación es inhibición.

[994] La eficacia de los compuestos de la descripción puede determinarse mediante ensayos/modelos de enfermedad aceptados por la industria de acuerdo con las prácticas estándar de dilucidar los mismos como se describe en la técnica y se encuentran en el

conocimiento general actual.

[995] La presente descripción también proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno en el que la actividad de WRN está implicada en un paciente que necesita dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica como se define en la presente descripción.

[996] En algunas modalidades, un cáncer deficiente en MSI y/o MMR es un cáncer de endometrio. En algunas modalidades, un cáncer con deficiencia de MSI-H y/o MMR es un cáncer de endometrio. El cáncer de pulmón incluye, entre otros, adenocarcinoma, adenocarcinoma mucinoso y carcinoma de células signatarias. En algunas modalidades, un cáncer deficiente en MSI y/o MMR es cáncer gástrico. En algunas modalidades, un cáncer deficiente en MSI-H y/o MMR es un cáncer gástrico. El cáncer gástrico incluye, entre otros, adenocarcinoma, adenocarcinoma difuso, adenocarcinoma intestinal, carcinoma adenoescamoso mixto, adenocarcinoma de anillo de sello, adenocarcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma tubular, adenocarcinoma indiferenciado.

[997] En algunas modalidades, el cáncer se selecciona decáncer colorrectal, gástrico, endometrio, neuroendocrino, mama, ovario, cuello uterino, útero, hígado, próstata, colangiocarcinoma, tiroides, páncreas, melanoma uveal, esófago, glioblastoma y de pulmón.

[998] En algunas modalidades, el cáncer es cáncer colorrectal.

[999] En algunas modalidades, el cáncer es cáncer gástrico.

[1000] En algunas modalidades, el cáncer tiene una deficiencia en un proceso de reparación del daño al ADN.

[1001] En algunas modalidades, el cáncer es sensible a la inhibición de WRN.

[1002] En algunas modalidades, el cáncer tiene evidencia de actividad de WRN elevada.

[1003] En algunas modalidades, el cáncer tiene una expresión elevada de ARNm o proteína de WRN.

[1004] En algunas modalidades, el cáncer tiene una expresión elevada del ARNm de WRN.

[1005] En algunas modalidades, el cáncer tiene una expresión elevada de la proteína WRN.

[1006] En algunas modalidades, el cáncer se clasifica por un genotipo.

[1007] En algunas modalidades, el genotipo tiene una función modulada.

[1008] En algunas modalidades, la función modulada es una mutación inactivante, deleción u otra alteración genómica.

[1009] En algunas modalidades, el genotipo es la pérdida de ARNm o expresión de proteínas.

[1010] En algunas modalidades, el cáncer tiene una función modulada de al menos un gen.

[1011] En algunas modalidades, el gen se selecciona de MLH1, PMS2, MSH2, MSH4, MSH6, MLH3, PMS1 y EPCAM.

[1012] En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer deficiente en MSI y/o MMR.

[1013] En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer deficiente en MSI-H y/o MMR.

[1014] En algunas modalidades, el cáncer se clasifica como un cáncer deficiente en MSI y/o MMR porque el tumor no puede reparar con precisión errores de apareamiento o pequeñas inserciones o deleciones en el ADN mediante la reparación de errores de apareamiento.

[1015] En algunas modalidades, el cáncer se clasifica como un cáncer deficiente en MSI-H y/o MMR porque el tumor no puede reparar con precisión errores de apareamiento o pequeñas inserciones o deleciones en el ADN mediante la reparación de errores de apareamiento.

[1016] En algunas modalidades, la mutación es en un gen que, cuando se pierde, provoca deficiencia de MMR.

[1017] En algunas modalidades, el cáncer tiene una vía de reparación de errores de apareamiento comprometida.

[1018] En algunas modalidades, el cáncer con un MMR comprometido depende de la actividad de WRN.

[1019] En algunas modalidades, el cáncer es un tumor. En algunas modalidades, el cáncer es un tumor sólido.

[1020] En algunas modalidades, el cáncer es un tumor con inestabilidad de microsatélites (por ejemplo, cánceres colorrectal, gástrico y endometrial). En algunas modalidades, el cáncer es un tumor expandido por repetición TA.

[1021] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona una combinación de un compuesto de la presente descripción y quimioterapia e inmunoterapia para el tratamiento de tumores con inestabilidad de microsatélites (por ejemplo, cánceres colorrectal, gástrico y endometrial).

[1022] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona una combinación de un compuesto de la presente descripción y quimioterapia para el tratamiento de tumores con inestabilidad de microsatélites (por ejemplo, cánceres colorrectal, gástrico y endometrial).

[1023] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona una combinación de un compuesto de la presente descripción e inmunoterapia para el tratamiento de tumores con inestabilidad de microsatélites (por ejemplo, cánceres colorrectal, gástrico y endometrial).

[1024] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona una combinación de un compuesto de la presente descripción y quimioterapia o inmunoterapia para el tratamiento de tumores con inestabilidad de microsatélites (por ejemplo, cánceres colorrectal, gástrico y endometrial).

[1025] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona una combinación de un compuesto de la presente descripción y quimioterapia e inmunoterapia para el tratamiento de tumores expandidos repetidos con TA.

[1026] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona una combinación de un compuesto de la presente descripción y quimioterapia para el tratamiento de tumores expandidos repetidos con TA.

[1027] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona una combinación de un compuesto de la presente descripción e inmunoterapia para el tratamiento de tumores expandidos repetidos con TA.

[1028] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona una combinación de un compuesto de la presente descripción y quimioterapia o inmunoterapia para el tratamiento de tumores expandidos repetidos con TA.

[1029] En algunas modalidades, el compuesto de la presente descripción y la quimioterapia o inmunoterapia se administran en proximidad temporal, secuencialmente o al alternar.

[1030] En algunas modalidades, el compuesto de la presente descripción y la quimioterapia o inmunoterapia se administran en proximidad temporal.

[1031] En algunas modalidades, el compuesto de la presente descripción y la quimioterapia o inmunoterapia se administran secuencialmente.

[1032] En algunas modalidades, el compuesto de la presente descripción y la quimioterapia o inmunoterapia se administran de forma alterna.

[1033] En algunas modalidades, el compuesto de la presente descripción y la quimioterapia o inmunoterapia se administran como diferentes formulaciones.

Vías de administración

[1034] Los compuestos de la presente descripción, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, pueden administrarse solos como una única terapia o pueden administrarse además de una o más sustancias y/o tratamientos. Tal tratamiento conjunto puede lograrse por medio de la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento.

[1035] Por ejemplo, la eficacia terapéutica puede mejorarse mediante la administración de un adyuvante (es decir, por sí mismo, el adyuvante puede tener solo un beneficio terapéutico mínimo, pero en combinación con otro agente terapéutico, se mejora el beneficio terapéutico general para el individuo). Alternativamente, a manera de ejemplo solamente, el beneficio experimentado por un individuo puede aumentarse mediante la administración del compuesto de Fórmula (I) con otro agente terapéutico (que también incluye un régimen terapéutico) que también tiene beneficio terapéutico.

[1036] En los casos en los que el compuesto de la presente descripción se administra en combinación con otros agentes terapéuticos, el compuesto de la descripción no necesita administrarse por la misma vía que otros agentes terapéuticos, y puede, debido a diferentes características físicas y químicas, administrarse por una vía diferente. Por ejemplo, el compuesto de la descripción puede administrarse por vía oral para generar y mantener buenos niveles en sangre de este, mientras que el otro agente terapéutico puede administrarse por vía intravenosa. La administración inicial puede realizarse de conformidad con protocolos establecidos conocidos en la técnica, y luego, en base a los efectos observados, la dosificación, los modos de administración y los tiempos de administración pueden modificarse por el médico experto.

[1037] La elección particular de otro agente terapéutico dependerá del diagnóstico de los médicos asistentes y de su juicio sobre la afección de la persona y del protocolo de tratamiento adecuado. De acuerdo con este aspecto de la descripción se proporciona una combinación para su uso en el tratamiento de una enfermedad en la que la actividad de WRN polimerasa está implicada que comprende un compuesto de la descripción como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y otro agente adecuado.

[1038] De acuerdo con un aspecto adicional de la descripción , se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un diluyente o vehículo adecuado, en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

[1039] Además de su uso en medicina terapéutica, los compuestos de Fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de estos también son útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y estandarización de sistemas de prueba in vitro e in vivo para la evaluación de los efectos de moduladores de la actividad de WRN en animales de laboratorio tales como perros, conejos, monos, minicerdos, ratas y ratones, como parte de la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos.

[1040] En cualquiera de las características de composición, proceso, método, uso, medicamento

y fabricación farmacéuticas mencionadas anteriormente de la presente descripción, también se aplica cualquiera de las modalidades alternativas de macromoléculas de la presente descripción descritas en la presente descripción.

[1041] Los compuestos de la descripción o composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos pueden administrarse a un sujeto por cualquier vía de administración conveniente, ya sea sistémica/periférica o tópicamente (es decir, en el sitio de acción deseada).

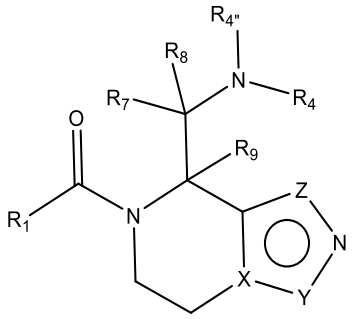
[1042] Las vías de administración incluyen, pero sin limitarse a, oral (p. ej., por ingestión); bucal; sublingual; transdérmica (que incluye, p. ej., por un parche, yeso, etc.); transmucoso (incluidos, p. ej., por un parche, yeso, etc.); intranasal (p. ej., mediante pulverización o polvo nasal); ocular (p. ej., mediante gotas oculares); pulmonar (p. ej., mediante terapia de inhalación o insuflación mediante el uso, p. ej., a través de un aerosol, p. ej., a través de la boca o nariz); rectal (p. ej., por supositorio o enema); vaginal (p. ej., por pesario); parenteral, por ejemplo, mediante inyección, incluidos los subcutáneos, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardíaca, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intrarticular, subaracnoide, e intraesternal; por implante de un reservorio o depósito, por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular.

[1043] “Terapia combinada”, “tratamiento combinado” o “combinación” se refiere al uso de dos o más fármacos o agentes en tratamiento, por ejemplo, el uso de un compuesto de Fórmula (I) de la presente descripción junto con otro agente útil para tratar el cáncer, y los síntomas y manifestaciones de cada uno de estos. La administración en “combinación” se refiere a la administración de dos agentes (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) de la presente descripción, y otro agente o tratamiento (por ejemplo, quimioterapia o inmunoterapia)) de cualquier manera en la que los efectos farmacológicos de ambos se manifiestan en el sujeto. Por lo tanto, la administración en combinación no requiere que se use una única composición farmacéutica, la misma forma de dosificación, o incluso la misma vía de administración para la administración de ambos agentes o que los dos agentes se administren exactamente al mismo

tiempo. Ambos agentes también pueden formularse en una única composición farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, cada agente puede administrarse en proximidad temporal, secuencialmente o en alternancia.

MODALIDADES ILUSTRATIVAS - A

[1044] **Modalidad ilustrativa Núm. A1.** Un compuesto de Fórmula (I'):



(I'),

o una sal, óxido, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

X es N o C;

Y es NR_2 o CR_2;

Z es NR_3 o CR_3;

R_1 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R_{1a};

cada R_{1a} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), $-S(O)_2$(alquilo C_1-C_6), $-S(O)_2(NH_2)$, -C(O)(H), $-C(O)NH_2$, -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo

C_1-C_6)$_2$ -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), -S(O)$_2$(alquilo C_1-C_6), -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{1b};

cada R_{1b} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, -O(alquilo C_1-C_6), -O(haloalquilo C_1-C_6), -O(alquenilo C_2-C_6), -O(alquinilo C_2-C_6), -NH_2, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -NH(haloalquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), -S(O)$_2$(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, o heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con oxo;

R_2 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{2a};

cada R_{2a} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, -NH_2, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -SH, -S(O)$_2$$NH_2$, -$SF_5$, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -S(haloalquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -S(haloalquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{2a1};

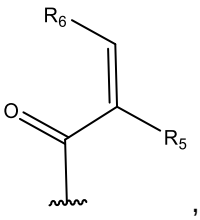
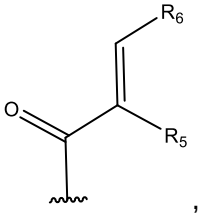
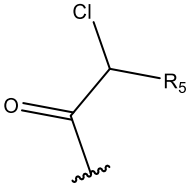
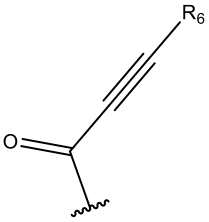
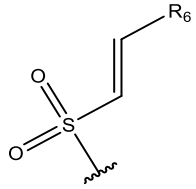
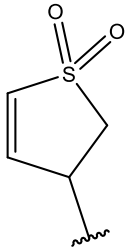
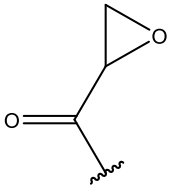
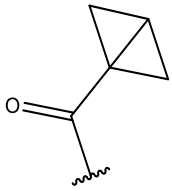
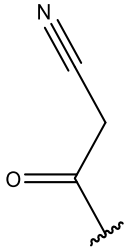
cada R_{2a1} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, -NH_2, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -C(O)NH_2, o -OC(O)(alquilo C_1-C_6), en donde el alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más -OH;

R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 6 a 10 miembros, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más N, O o S adicionales y se sustituye opcionalmente con uno o más R_{3a};

cada R_{3a} es independientemente ciano, halo, -OH, $-NH_2$, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -N(alquilo C_1-C_6)(haloalquilo C_1-C_6), -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -O(cicloalquilo C_3-C_{10}), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, heterociclilo de 3 a 10 miembros, -S(O)(=NH)(alquilo C_1-C_6), $-SO_2$(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), o -S(haloalquilo C_1-C_6), en donde el alquilo se sustituye opcionalmente con uno o más -N(R_{3a1})CO(R_{3a2}), -O(cicloalquilo C_3-C_{10}), -O(arilo C_6-C_{10}), -O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), o -O(3 a 10 miembros heterociclilo), en donde cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o más alquilo C_1-C_6, o

dos R_{3a}, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_3-C_{10} o un heterociclilo de 3 a 10 miembros;

R_{3a1} y R_{3a2}, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclilo de 3 a 10 miembros;

$R_{4''}$ es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  ;

R_5 es H, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 -

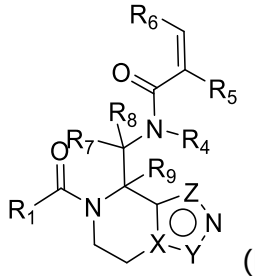
R_6 es H, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 o alcoxi C_1-C_6, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo o alcoxi se sustituye opcionalmente con uno o más $-NH_2$, -NH(alquilo C_1-C_6), o -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, o

R_5 y R_6, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquenilo C_4-C_{10}; y

cada R_7, R_8 y R_9 es independientemente H, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo o alcoxi se sustituye opcionalmente con uno o más oxo, halo, ciano, -OH, -NH_2, alcoxi C_1-C_6, -NH(alquilo C_1-C_6), N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -NH(haloalquilo C_1-C_6), o -S(alquilo C_1-C_6), o

R_7 y R_8, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_3-C_{10} o un heterociclilo de 3 a 10 miembros.

[1045] **Modalidad ilustrativa Núm. A2.** Un compuesto de Fórmula (I):



(I),

o una sal, óxido, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

X es N o C;

Y es NR_2 o CR_2;

Z es NR_3 o CR_3;

R_1 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R_{1a};

cada R_{1a} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, -NH_2, -NO_2, -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), -S(O)$_2$(alquilo C_1-C_6), -S(O)$_2$(NH_2), -C(O)(H), -C(O)NH_2, -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6,

cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), -$S(O)_2$(alquilo C_1-C_6), -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{1b};

cada R_{1b} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, -O(alquilo C_1-C_6), -O(haloalquilo C_1-C_6), -O(alquenilo C_2-C_6), -O(alquinilo C_2-C_6), -NH_2, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -NH(haloalquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), -$S(O)_2$(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, o heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con oxo;

R_2 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{2a};

cada R_{2a} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, -NH_2, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -SH, -$S(O)_2NH_2$, -SF_5, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -S(haloalquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -S(haloalquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{2a1};

cada R_{2a1} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, -NH_2, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -$C(O)NH_2$, o -OC(O)(alquilo C_1-C_6), en donde el alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más -OH;

R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 6 a 10 miembros, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más N, O o S adicionales y se sustituye

opcionalmente con uno o más R_{3a};

cada R_{3a} es independientemente ciano, halo, -OH, -NH_2, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -N(alquilo C_1-C_6)(haloalquilo C_1-C_6), -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -O(cicloalquilo C_3-C_{10}), -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -S(O)(=NH)(alquilo C_1-C_6), -SO_2(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), o -S(haloalquilo C_1-C_6), en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, -O(cicloalquilo C_3-C_{10}), -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), heterociclado, cicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más oxo, -CN, alcoxi C_1-C_6, -C(O)(alquilo C_1-C_6), -N(R_{3a1})CO(R_{3a2}), -O(cicloalquilo C_3-C_{10}), -O(arilo C_6-C_{10}), -O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), cicloalquilo C_3-C_{10}, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C_6-C_{10}, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o más alquilo C_1-C_6, o

dos R_{3a}, junto con los átomos a los que se unen, forman un cicloalquilo C_3-C_{10} o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el cicloalquilo o heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o más cicloalquilo C_3-C_{10}, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más alquilo C_1-C_6;

R_{3a1} y R_{3a2}, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclilo de 3 a 10 miembros;

R_5 es alquilo H, halo, ciano o C_1-C_6;

R_6 es H, halo, ciano, alquilo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6, en donde el alquilo o alcoxi se sustituye opcionalmente con uno o más -NH_2, -NH(alquilo C_1-C_6), o -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, o

R_5 y R_6, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquenilo C_4-C_{10}; y

cada R_7, R_8 y R_9 es independientemente H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6,

haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo o alcoxi se sustituye opcionalmente con uno o más oxo, halo, ciano, -OH, -NH_2, alcoxi C_1-C_6, -NH(alquilo C_1-C_6), N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -NH(haloalquilo C_1-C_6), o -S(alquilo C_1-C_6), o

R_7 y R_8, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_3-C_{10} o un heterociclilo de 3 a 10 miembros.

[1046] **Modalidad ilustrativa Núm. A3.** El compuesto de la Modalidad ilustrativa Núm. A1 o la Modalidad ilustrativa Núm. A2, en donde:

X es C;

Y es NR_2;

Z es CR_3;

R_1 es cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, o heteroarilo de 5 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{1a};

cada R_{1a} es independientemente oxo, ciano, -C(O)NH_2, -NO_2, -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), halo, -OH, -NH_2, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, o heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{1b};

cada R_{1b} es independientemente -O(alquilo C_1-C_6), -S(O)$_2$(alquilo C_1-C_6), o heterociclilo de 3 a 10 miembros;

R_2 es arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente se sustituye con uno o más R_{2a};

cada R_{2a} es independientemente halo, -OH, -NH_2, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_{10}, en donde el alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_{10} se sustituye opcionalmente con uno o más R_{2a1};

cada R_{2a1} es independientemente halo;

R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 6 a 10 miembros, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más O o N adicionales y se sustituye opcionalmente con uno o más R_{3a};

cada R_{3a} es independientemente halo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o –O(cicloalquilo C_3-C_{10});

R_5 es H o halo;

R_6 es alquilo H o C_1-C_6 opcionalmente sustituido con -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, o

R_5 y R_6, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquenilo C_4-C_{10}; y

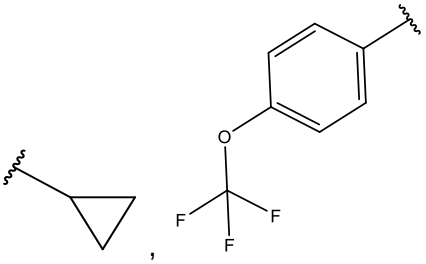
cada R_7, R_8 y R_9 es independientemente alquilo H o C_1-C_6.

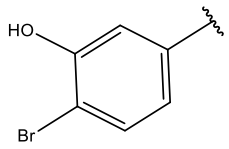
[1047] **Modalidad ilustrativa Núm. A4.** El compuesto de cualquiera de las modalidades ilustrativas anteriores, en donde X es C.

[1048] **Modalidad ilustrativa Núm. A5.** El compuesto de cualquiera de las modalidades ilustrativas anteriores, en donde Y es NR_2.

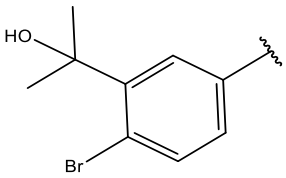
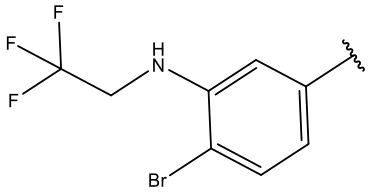
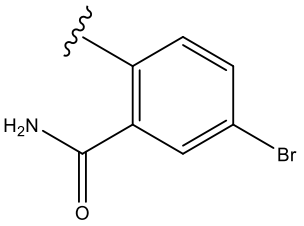
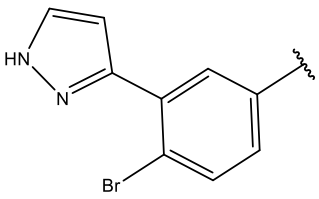
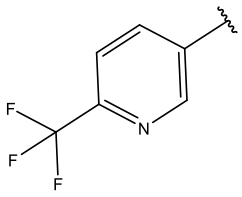
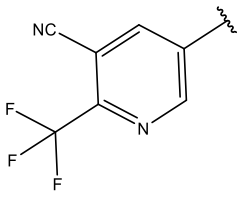
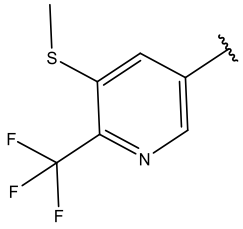
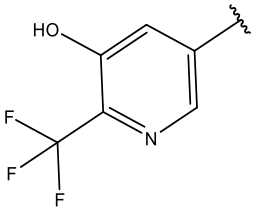
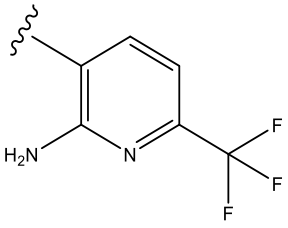
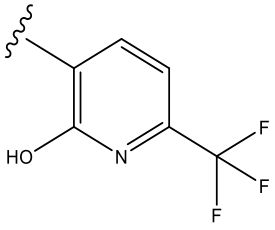
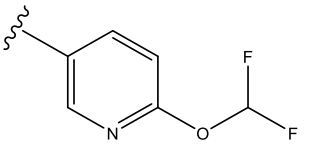
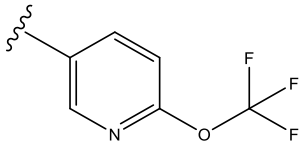
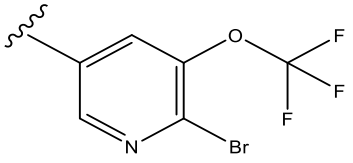
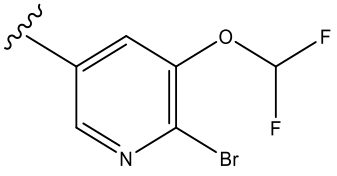
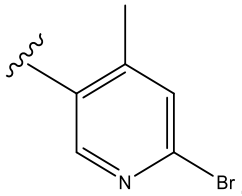
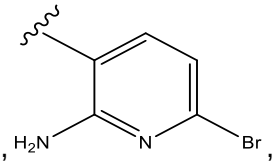
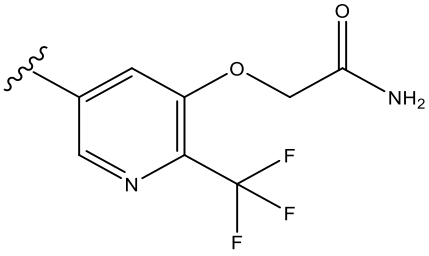
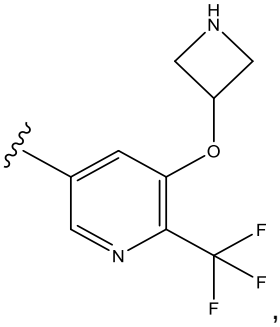
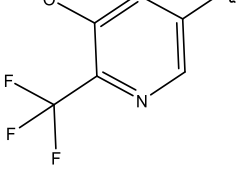
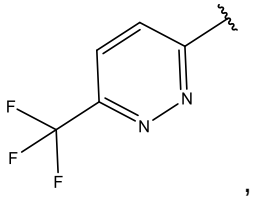
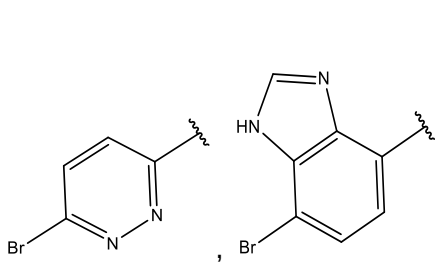
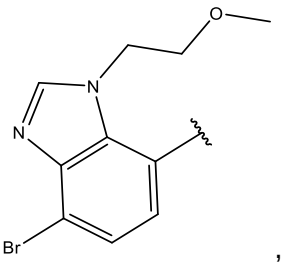
[1049] **Modalidad ilustrativa Núm. A6.** El compuesto de cualquiera de las modalidades ilustrativas anteriores, en donde Z es CR_3

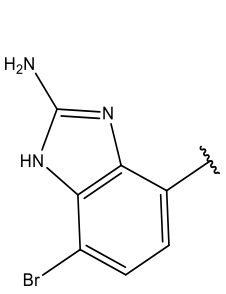
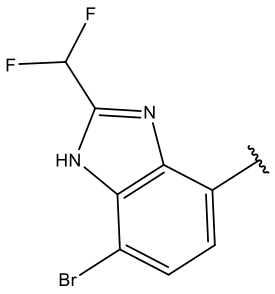
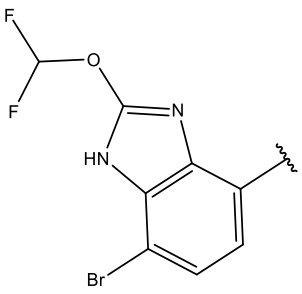
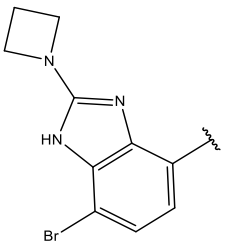
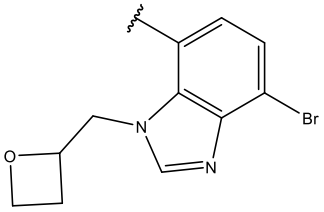
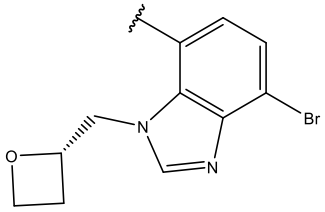
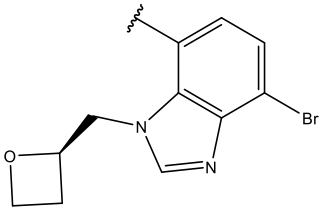
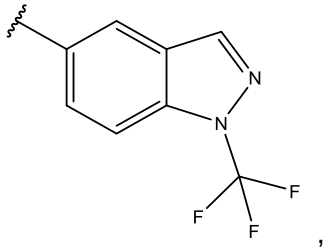
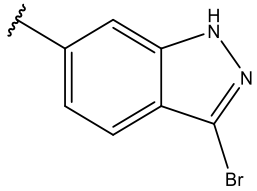
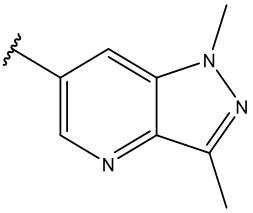
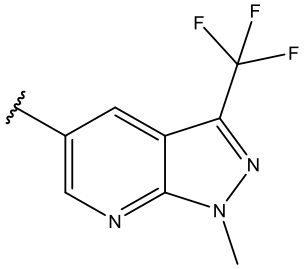
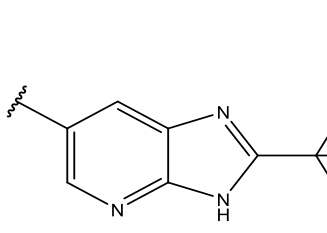
[1050] **Modalidad ilustrativa Núm. A7.** El compuesto de cualquiera de las modalidades ilustrativas anteriores, en donde R_1 es cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, o heteroarilo de 5 a 10 miembros se sustituye con uno o más R_{1a}.

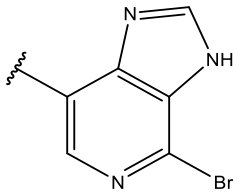
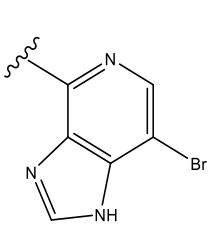
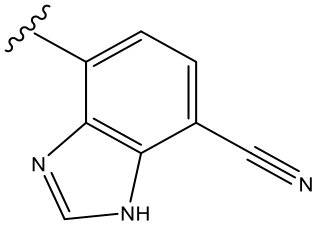
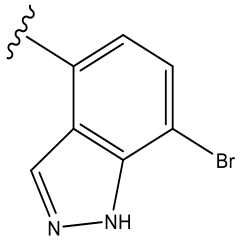
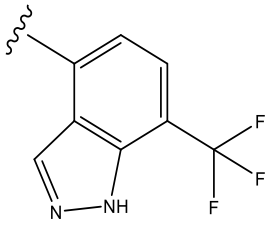
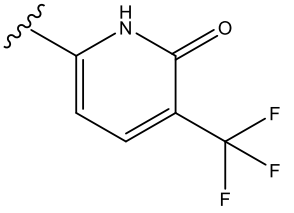
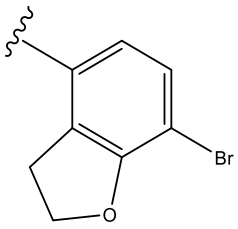
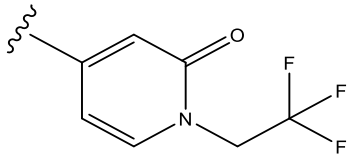
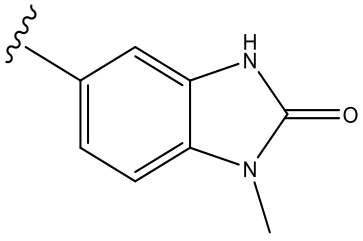
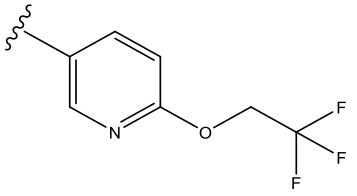
[1051] **Modalidad ilustrativa Núm. A8.** El compuesto de cualquiera de las modalidades ilustrativas anteriores, en donde R_1 es 

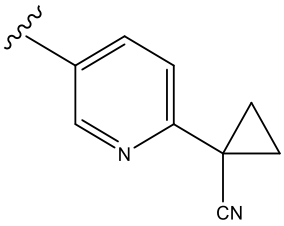
, 

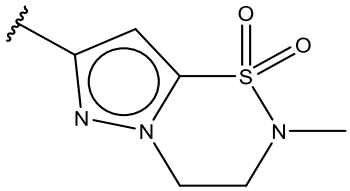
,

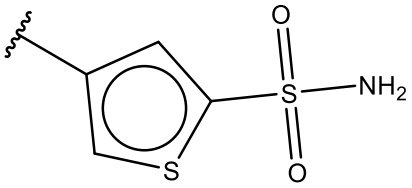

























,


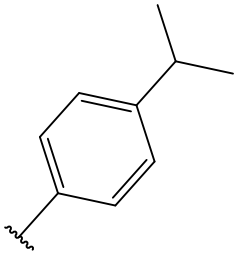
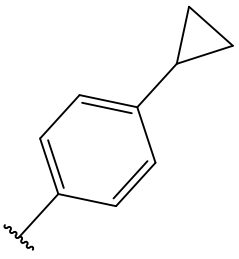
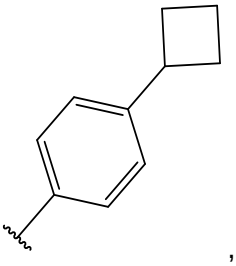
, o


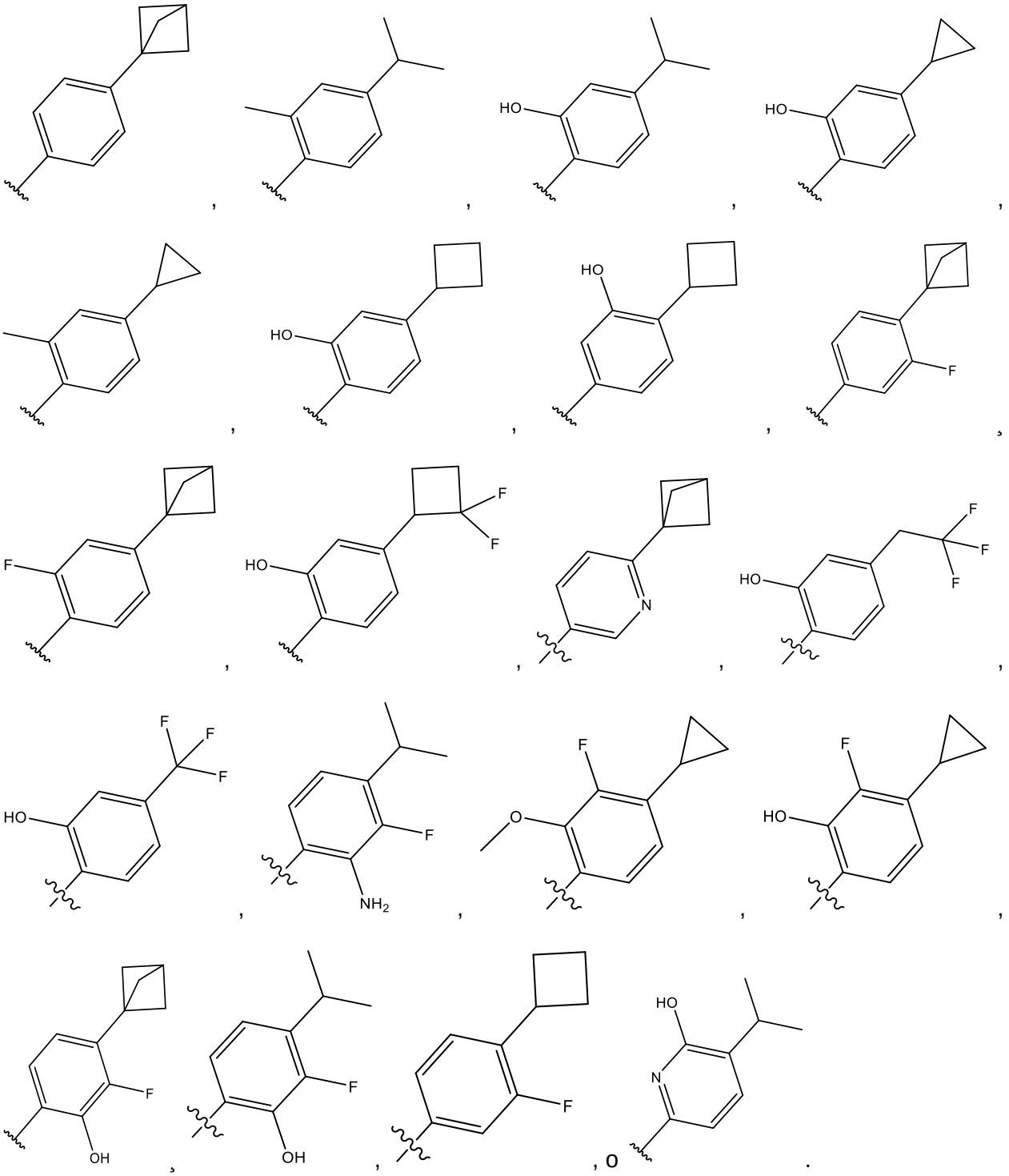
.

[1052] **Modalidad ilustrativa Núm. A9.** El compuesto de cualquiera de las modalidades ilustrativas anteriores, en donde R_{1a} es independientemente oxo, ciano, -C(O)NH_2, -O(3 a 10 miembros heterociclilo), halo, -OH, -NH_2, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el -O(3 a 10 miembros heterociclilo), alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, o heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye con uno o más R_{1b}.

[1053] **Modalidad ilustrativa Núm. A10.** El compuesto de cualquiera de las modalidades ilustrativas anteriores, en donde R_{1a} es independientemente oxo, ciano, -O(CH_2)C(O)NH_2, -O-azetidinilo, -OCF_3, -C(O)NH_2, -CH_2CF_3, -$OCHF_2$, -CH_3, -OH, Br, CF_3, -(CH_2)$_2$-OCH_3, -NH_2, -(CH_2)-oxetanilo, azetidinilo u -OCH_3.

[1054] **Modalidad ilustrativa Núm. A11.** El compuesto de cualquiera de las modalidades ilustrativas anteriores, en donde R_2 es arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros está sustituido con uno o más R_{2a}.

[1055] **Modalidad ilustrativa Núm. A12.** El compuesto de cualquiera de las modalidades ilustrativas anteriores, en donde R_2 
,

,

,



[1056] **Modalidad ilustrativa Núm. A13.** El compuesto de cualquiera de las modalidades ilustrativas anteriores, en donde cada R_{2a} es independientemente halo, -OH, $-NH_2$, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_{10}, en donde el alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_{10} se sustituye opcionalmente con uno o más R_{2a1}.

[1057] **Modalidad ilustrativa Núm. A14.** El compuesto de cualquiera de las modalidades ilustrativas anteriores, en donde cada R_{2a} es independientemente isopropilo, $-CH_2CF_3$, $-CF_3$, $-NH_2$, $-OCH_3$, ciclobutilo, ciclopropilo, -OH, -(ciclopropilo)-F_2, F o biciclo[1.1.1]pentano.

[1058] **Modalidad ilustrativa Núm. A15.** El compuesto de cualquiera de las modalidades ilustrativas anteriores, en donde R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R_{3a}.

[1059] **Modalidad ilustrativa Núm. A16.** El compuesto de cualquiera de las modalidades ilustrativas anteriores, en donde R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R_{3a}.

[1060] **Modalidad ilustrativa Núm. A17**. El compuesto de cualquiera de las modalidades ilustrativas anteriores, en donde R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forma un heterociclilo de 8 miembros, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más O adicionales y se sustituye opcionalmente con uno o más R_{3a}.

[1061] **Modalidad ilustrativa Núm. A18**. El compuesto de cualquiera de las modalidades ilustrativas anteriores, en donde cada R_{3a} es independientemente halo, alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6.

[1062] **Modalidad ilustrativa Núm. A19.** El compuesto de cualquiera de las modalidades ilustrativas anteriores, en donde cada R_{3a} es independientemente F, CH_3, o $-OCH_3$.

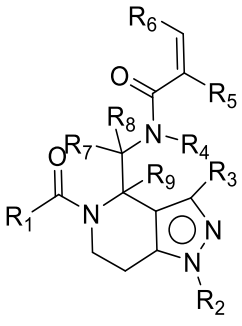
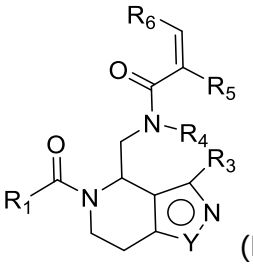
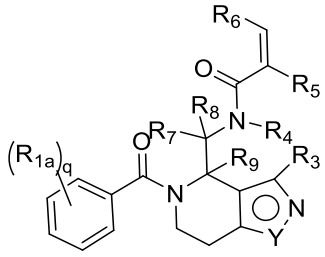
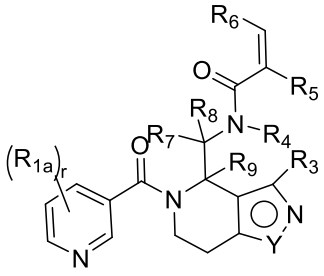
[1063] **Modalidad ilustrativa Núm. A20.** El compuesto de cualquiera de las modalidades ilustrativas anteriores, en donde R_5 es H o halo.

[1064] **Modalidad ilustrativa Núm. A21.** El compuesto de cualquiera de las modalidades ilustrativas anteriores, en donde R_6 es alquilo H o C_1-C_6 opcionalmente sustituido con alquilo -$N(C_1$-$C_6)_2$.

[1065] **Modalidad ilustrativa Núm. A22.** El compuesto de cualquiera de las modalidades ilustrativas anteriores, en donde R_5 y R_6, junto con los átomos a los que se unen, forman un cicloalquenilo de C_4.

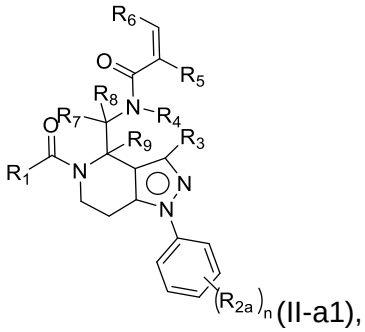
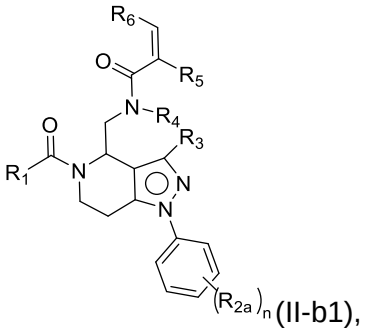
[1066] **Modalidad ilustrativa Núm. A23.** El compuesto de cualquiera de las modalidades ilustrativas anteriores, en donde cada R_7, R_8, y R_9 es independientemente H.

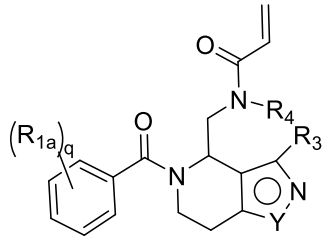
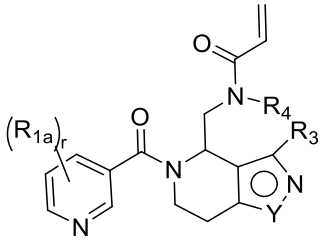
[1067] **Modalidad ilustrativa Núm. A24.** El compuesto de cualquiera de las modalidades ilustrativas anteriores, en donde el compuesto es de Fórmula (II-a), (II-b), (II-c) o (II-d):


(II-a),

(II-b),

(II-c), o

(II-d),

o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, en donde q es 0, 1, 2, 3, o 4, o 5; y r es 0, 1, 2, 3, o 4.

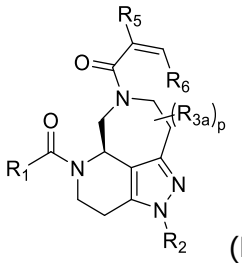
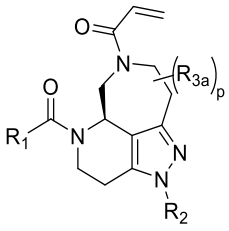
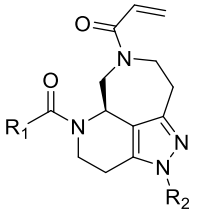
[1068] **Modalidad ilustrativa Núm. A25.** El compuesto de la modalidad ilustrativa Núm. A1 o la modalidad ilustrativa Núm. A2, en donde el compuesto es de Fórmula (II-a1), (II-b1), (II-c1), o (II-d1):

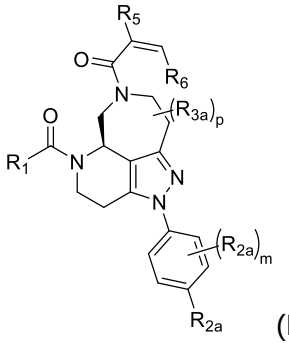
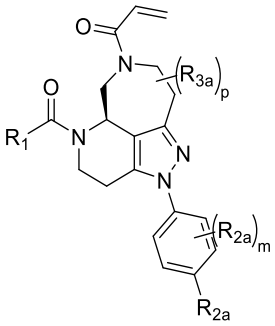
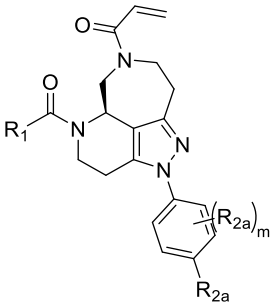

(II-a1),

(II-b1),


(II-c1), o

(II-d1),

o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; q es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; y r es 0, 1, 2, 3, o 4.

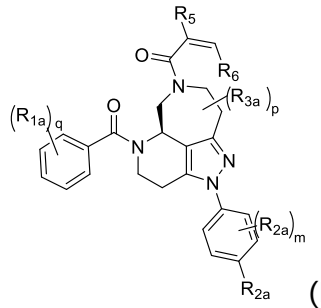
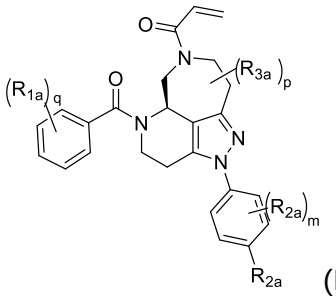
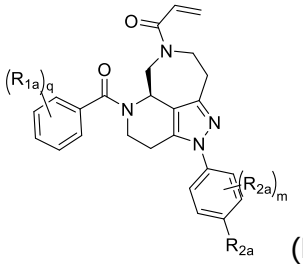
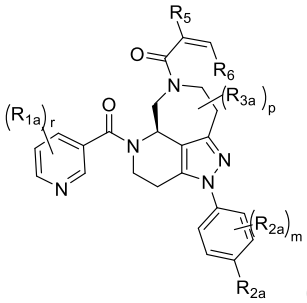
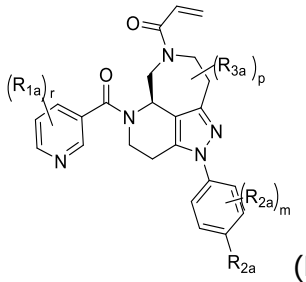
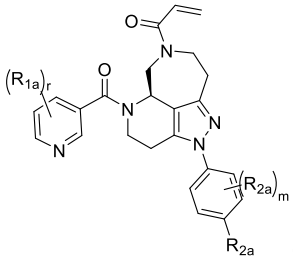
[1069] **Modalidad ilustrativa Núm. A26.** El compuesto de la modalidad ilustrativa Núm. A1 o la modalidad ilustrativa Núm. A2, en donde el compuesto es de Fórmula (III-a"'), (III-b"'), (III-c"'), (III-a"), (III-b"), o (III-c"):


(III-a"'),

(III-b"'),

(III-c"'),


(III-a"),

(III-b"), o

(III-c"),

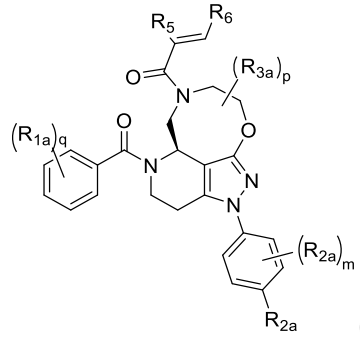
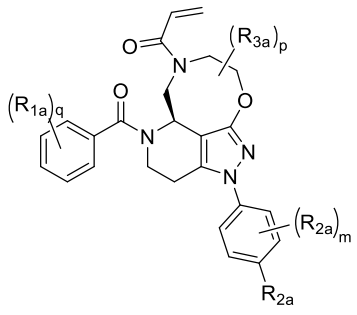
o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, en donde m es 0, 1, 2, 3, o 4 y p es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6.

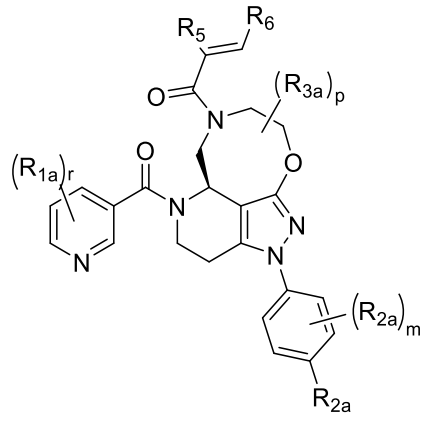
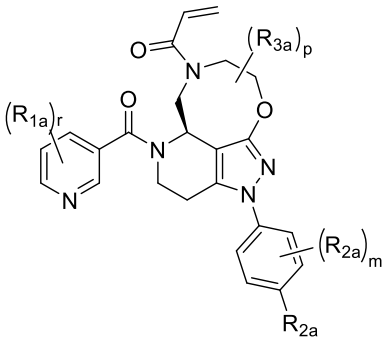
[1070] **Modalidad ilustrativa Núm. A27.** El compuesto de la modalidad ilustrativa Núm. A1 o la modalidad ilustrativa Núm. A2, en donde el compuesto es de Fórmula (IV-a'), (IV-b'), (IV-c'), (IV-d'), (IV-e'), o (IV-f'):


(IV-a'),

(IV-b'),

(IV-c'),

(IV-d'),

(IV-e'), o

(IV-f'),

o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, en donde m es 0, 1, 2, 3 o 4; p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y r es 0, 1, 2, 3 o 4.

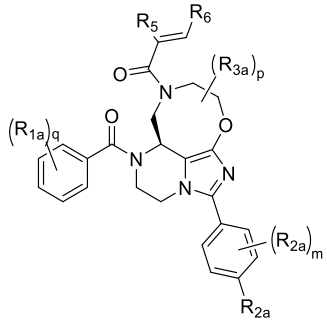
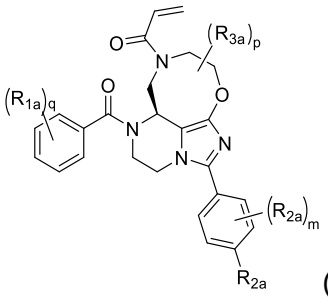
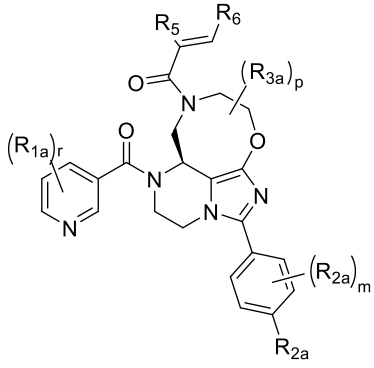
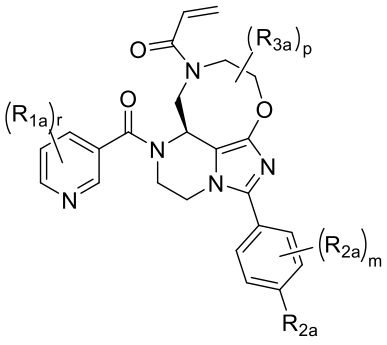
[1071] **Modalidad ilustrativa Núm. A28.** El compuesto de la modalidad ilustrativa Núm. A1 o la modalidad ilustrativa Núm. A2, en donde el compuesto es de Fórmula (V-a'), (V-b'), (V-c'), o (V-d'):


(V-a'),

(V-b'),


(V-c'), o

(V-d'),

o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, en donde m es 0, 1, 2, 3 o 4; p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; q es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y r es 0, 1, 2, 3 o 4.

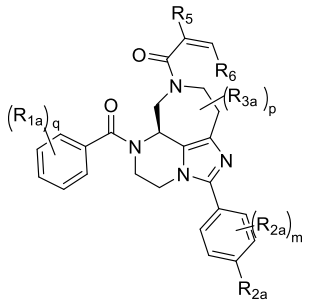
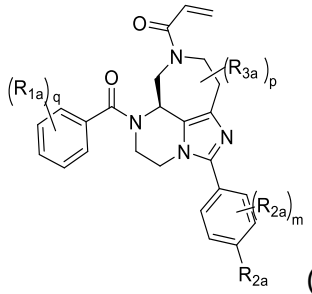
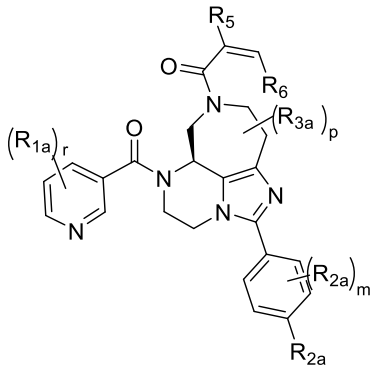
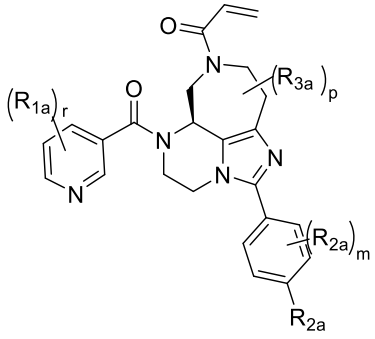
[1072] **Modalidad ilustrativa Núm. A29.** El compuesto de la modalidad ilustrativa Núm. A1 o la modalidad ilustrativa Núm. A2, en donde el compuesto es de Fórmula (VI-a'), (VI-b'), (VI-c'), o (VI-d'):


(VI-a'),

(VI-b'),

(VI-c'), o

(VI-d'),

o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, en donde m es 0, 1, 2, 3 o 4; p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; q es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y r es 0, 1, 2,

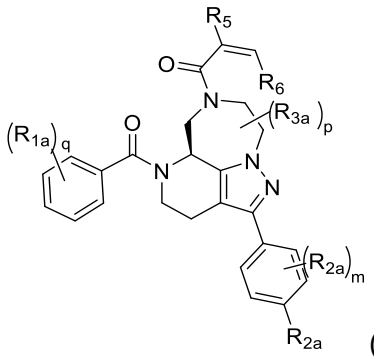
3 o 4.

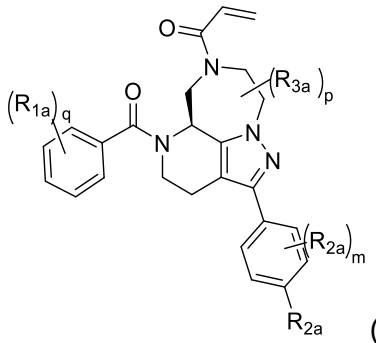
[1073] **Modalidad ilustrativa Núm. A30.** El compuesto de la modalidad ilustrativa Núm. A1 o la modalidad ilustrativa Núm. A2, en donde el compuesto es de Fórmula (VII-a'), (VII-b'), (VII-c'), o (VII-d'):

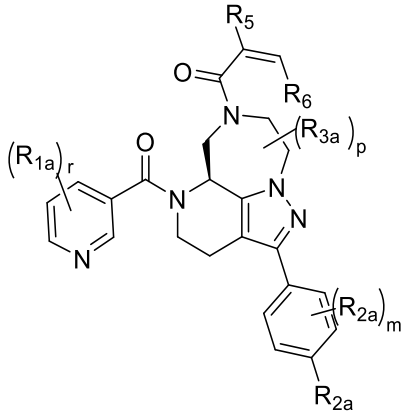

(VII-a'),

(VII-b'),

(VII-c'), o

(VII-d'),

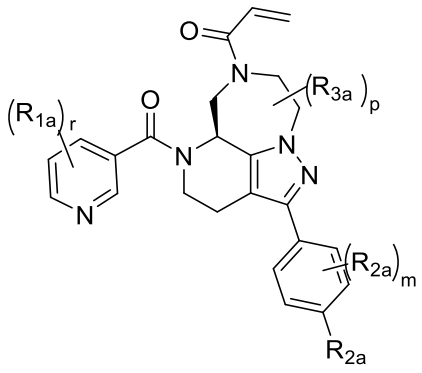
o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, en donde m es 0, 1, 2, 3 o 4; p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; q es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y r es 0, 1, 2, 3 o 4.

[1074] **Modalidad ilustrativa Núm. A31.** El compuesto de la modalidad ilustrativa No. A1 o la modalidad ilustrativa No. A2, en donde el compuesto es de Fórmula (VIII-a'), (VIII-b'), (VIII-c'), o (VIII-d'):


(VIII-a'),


(VIII-b'),


(VIII-c') o


(VIII-d'),

o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, en donde m es 0, 1, 2, 3 o 4; p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; q es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y r es 0, 1, 2, 3 o 4.

[1075] **Modalidad ilustrativa Núm. A32.** El compuesto de cualquiera de las modalidades ilustrativas anteriores, en donde el compuesto se selecciona de un compuesto descrito en la Tabla 1 o la Tabla 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[1076] **Modalidad ilustrativa Núm. A33.** Un compuesto que puede obtenerse mediante, u obtenerse mediante, un método descrito en la presente descripción; opcionalmente, el método comprende una o más etapas descritas en cualquiera de los Esquemas 1-14.

[1077] **Modalidad ilustrativa Núm. A34.** Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las modalidades ilustrativas anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

[1078] **Modalidad ilustrativa Núm. A35.** La composición farmacéutica de la modalidad

ilustrativa Núm. A34, en donde el compuesto se selecciona de un compuesto descrito en la Tabla 1 o Tabla 2.

[1079] **Modalidad ilustrativa Núm. A36.** Un método para modular la actividad de WRN, que comprende poner en contacto una célula con un compuesto de cualquiera de las modalidades ilustrativas Núms. A1-A33 o una composición farmacéutica de la modalidad ilustrativa Núm. A34 o la modalidad ilustrativa Núm. A35.

[1080] **Modalidad ilustrativa Núm. A37.** El compuesto de cualquiera de las modalidades ilustrativas Núms. A1-A33 o la composición farmacéutica de la Modalidad ilustrativa Núm. A34 o la Modalidad ilustrativa Núm. A35 para su uso en la modulación de la actividad de WRN.

[1081] **Modalidad ilustrativa Núm. A38.** Uso del compuesto de cualquiera de las Modalidades ilustrativas Núms. A1-A33 en la fabricación de un medicamento para modular la actividad de WRN.

[1082] **Modalidad ilustrativa Núm. A39.** Un método para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto un compuesto de cualquiera de las Modalidades ilustrativas Núms. A1-A33 o composición farmacéutica de la Modalidad ilustrativa Núm. A34 o la Modalidad ilustrativa Núm. A35.

[1083] **Modalidad ilustrativa Núm. A40.** El compuesto de cualquiera de las Modalidades ilustrativas Núms. A1-A33 o la composición farmacéutica de la Modalidad ilustrativa Núm. A34 o la Modalidad ilustrativa Núm. A35 para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno.

[1084] **Modalidad ilustrativa Núm. A41.** El uso del compuesto de cualquiera de las Modalidades ilustrativas Núms. A1-A33 en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno.

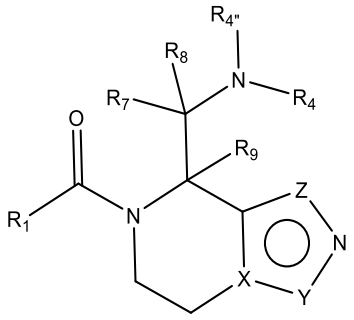
[1085] **Modalidad ilustrativa Núm. A42.** El método, compuesto, composición farmacéutica o uso de cualquiera de las Modalidades ilustrativas Núms. A39-A41, en donde la enfermedad o trastorno se asocia con una actividad de WRN implicada.

[1086] **Modalidad ilustrativa Núm. A43.** El método, compuesto, composición farmacéutica o uso de cualquiera de las Modalidades ilustrativas Núms. A39-A42, en donde la enfermedad o trastorno es cáncer.

[1087] **Modalidad ilustrativa Núm. A44.** El método, compuesto, composición farmacéutica o uso de cualquiera de las Modalidades ilustrativas Núms. A36-A43, en donde el sujeto es humano.

MODALIDADES ILUSTRATIVAS - B

[1088] **Modalidad ilustrativa Núm. B1.** Un compuesto de Fórmula (I'):



(I'),

o una sal, óxido, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

X es N o C;

Y es NR_2 o CR_2;

Z es NR_3 o CR_3;

R_1 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R_{1a};

cada R_{1a} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), $-S(O)_2$(alquilo C_1-C_6), $-S(O)_2(NH_2)$, -C(O)(H), $-C(O)NH_2$, -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6,

alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$ -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), -S(O)$_2$(alquilo C_1-C_6), -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{1b};

cada R_{1b} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, -O(alquilo C_1-C_6), -O(haloalquilo C_1-C_6), -O(alquenilo C_2-C_6), -O(alquinilo C_2-C_6), -NH_2, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -NH(haloalquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), -S(O)$_2$(alquilo C_1-C_6), -$C(O)NH_2$, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, o heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con oxo;

R_2 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{2a};

cada R_{2a} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, -NH_2, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -SH, -S(O)$_2$$NH_2$, -$SF_5$, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -S(haloalquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -S(haloalquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{2a1};

cada R_{2a1} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, -NH_2, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -$C(O)NH_2$, o -OC(O)(alquilo C_1-C_6), en donde el alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más -OH;

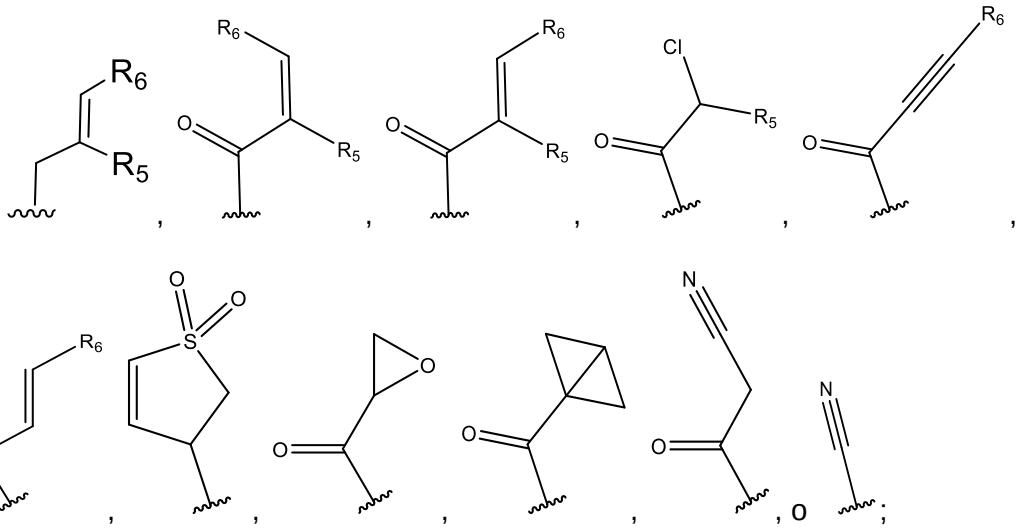
R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 6 a 10 miembros, en

donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más N, O o S adicionales y se sustituye opcionalmente con uno o más R_{3a};

cada R_{3a} es ciano independientemente, halo, -OH, -NH_2, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -N(alquilo C_1-C_6)(haloalquilo C_1-C_6), -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -O(cicloalquilo C_3-C_{10}), -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, heterociclilo de 3 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -S(O)(=NH)(alquilo C_1-C_6), -SO_2(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), o -S(haloalquilo C_1-C_6), en donde el -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -N(alquilo C_1-C_6)(haloalquilo C_1-C_6), -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -O(cicloalquilo C_3-C_{10}), -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, heterociclilo de 3 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -S(O)(=NH)(alquilo C_1-C_6), -SO_2(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), o -S(haloalquilo C_1-C_6) se sustituye opcionalmente con uno o más oxo, ciano, heterociclilo de 3 a 10 miembros, -C(O)(alquilo C_1-C_6), heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con alcoxi C_1-C_6, -N(R_{3a1})CO(R_{3a2}), -O(cicloalquilo C_3-C_{10}), -O(arilo C_6-C_{10}), -O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), o -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), o

dos R_{3a}, junto con los átomos a los que se unen, forman un cicloalquilo C_3-C_{10} o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el cicloalquilo o heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o más cicloalquilo C_3-C_{10}, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más alquilo C_1-C_6;

R_{3a1} y R_{3a2}, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclilo de 3 a 10 miembros;

$R_{4''}$ es 

R_5 es H, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6,

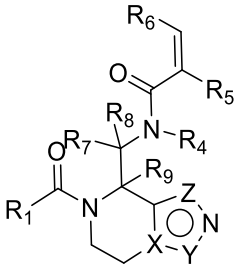
R_6 es H, halo, ciano, -SO_2(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquilo C_2-C_6 o alcoxi C_1-C_6, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo o alcoxi se sustituye opcionalmente con uno o más -OH, -O(alquilo C_1-C_6), -NH_2, -NH(alquilo C_1-C_6) o -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, o

R_5 y R_6, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquenilo C_4-C_{10}; y

cada R_7, R_8 y R_9 es independientemente H, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo o alcoxi se sustituye opcionalmente con uno o más oxo, halo, ciano, -OH, -NH_2, alcoxi C_1-C_6, -NH(alquilo C_1-C_6), N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -NH(haloalquilo C_1-C_6), o -S(alquilo C_1-C_6), o

R_7 y R_8, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_3-C_{10} o un heterociclilo de 3 a 10 miembros.

[1089] **Modalidad ilustrativa Núm. B2.** Un compuesto de Fórmula (I):


(I),

o una sal, óxido, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

X es N o C;

Y es NR_2 o CR_2;

Z es NR_3 o CR_3;

R_1 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R_{1a};

cada R_{1a} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), $-S(O)_2$(alquilo C_1-C_6), $-S(O)_2(NH_2)$, -C(O)(H), $-C(O)NH_2$, -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), $-S(O)_2$(alquilo C_1-C_6), -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{1b};

cada R_{1b} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, -O(alquilo C_1-C_6), -O(haloalquilo C_1-C_6), -O(alquenilo C_2-C_6), -O(alquinilo C_2-C_6), $-NH_2$, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -NH(haloalquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), $-S(O)_2$(alquilo C_1-C_6), $-C(O)NH_2$, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, o heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con oxo;

R_2 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o

heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{2a};

cada R_{2a} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, -NH_2, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -SH, -$S(O)_2NH_2$, -SF_5, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -S(haloalquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -S(haloalquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{2a1};

cada R_{2a1} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, -NH_2, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -$C(O)NH_2$, o -OC(O)(alquilo C_1-C_6), en donde el alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más -OH;

R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 6 a 10 miembros, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más N, O o S adicionales y se sustituye opcionalmente con uno o más R_{3a};

cada R_{3a} es ciano independientemente, halo, -OH, -NH_2, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -N(alquilo C_1-C_6)(haloalquilo C_1-C_6), -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -O(cicloalquilo C_3-C_{10}), -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, heterociclilo de 3 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -S(O)(=NH)(alquilo C_1-C_6), -SO_2(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), o -S(haloalquilo C_1-C_6), en donde el -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -N(alquilo C_1-C_6)(haloalquilo C_1-C_6), -NH-C(O)(alquilo C_1-C_6), -O(cicloalquilo C_3-C_{10}), -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, heterociclilo de 3 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -S(O)(=NH)(alquilo C_1-C_6), -SO_2(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), o -S(haloalquilo C_1-C_6) se sustituye opcionalmente con uno o más oxo, ciano, heterociclilo de 3 a 10 miembros, -

C(O)(alquilo C_1-C_6), heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con alcoxi C_1-C_6, -N(R_{3a1})CO(R_{3a2}), -O(cicloalquilo C_3-C_{10}), -O(arilo C_6-C_{10}), -O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), o -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), o

dos R_{3a}, junto con los átomos a los que se unen, forman un cicloalquilo C_3-C_{10} o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el cicloalquilo o heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o más cicloalquilo C_3-C_{10}, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más alquilo C_1-C_6;

R_{3a1} y R_{3a2}, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclilo de 3 a 10 miembros;

R_5 es H, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6;

R_6 es H, halo, ciano, -SO_2(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquilo C_2-C_6 o alcoxi C_1-C_6, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo o alcoxi se sustituye opcionalmente con uno o más -OH, -O(alquilo C_1-C_6), -NH_2, -NH(alquilo C_1-C_6) o -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, o

R_5 y R_6, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquenilo C_4-C_{10}; y

cada R_7, R_8 y R_9 es independientemente H, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo o alcoxi se sustituye opcionalmente con uno o más oxo, halo, ciano, -OH, -NH_2, alcoxi C_1-C_6, -NH(alquilo C_1-C_6), N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -NH(haloalquilo C_1-C_6), o -S(alquilo C_1-C_6), o

R_7 y R_8, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_3-C_{10} o un heterociclilo de 3 a 10 miembros.

[1090] **Modalidad ilustrativa Núm. B3.** El compuesto de la Modalidad ilustrativa Núm. B1 o la Modalidad ilustrativa Núm. B2, en donde:

X es N o C;

Y es NR_2 o CR_2;

Z es NR_3 o CR_3;

R_1 es cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, o heteroarilo de 5 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{1a};

cada R_{1a} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, $-NH_2$, -NH(alquilo C_1-C_6), $-NO_2$, -S(alquilo C_1-C_6), $-S(O)_2(NH_2)$, $-C(O)NH_2$, -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el -NH(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{1b};

cada R_{1b} es independientemente halo, ciano, -OH, -O(alquilo C_1-C_6), $-C(O)NH_2$, o heterociclilo de 3 a 10 miembros;

R_2 es alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{2a};

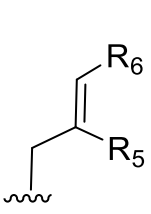
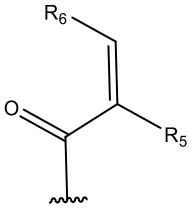
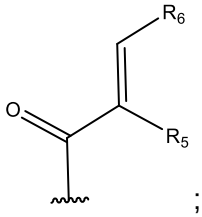
cada R_{2a} es independientemente halo, ciano, -OH, $-NH_2$, alquilo C_1-C_6, arilo C_6-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{10}, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -S(alquilo C_1-C_6), en donde el alquilo C_1-C_6, arilo C_6-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{10}, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o -S(alquilo C_1-C_6) se sustituye opcionalmente con uno o más R_{2a1};

cada R_{2a1} es independientemente halo o -OH;

cada R_{3a} es independientemente halo, -OH, -O(cicloalquilo C_3-C_{10}), -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el -O(cicloalquilo C_3-C_{10}), -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, El heteroarilo de 5 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más oxo, ciano,

heterociclilo de 3 a 10 miembros, -C(O)(alquilo C_1-C_6), heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6, o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con alcoxi C_1-C_6, o

dos R_{3a}, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_3-C_{10} o un heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el cicloalquilo C_3-C_{10} o el heterociclilo de 3 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el heteroarilo de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_1-C_6;

$R_{4''}$ es  ,  , o  ;

R_5 es H o halo,

R_6 es alquilo H, halo, -SO_2(alquilo C_1-C_6), o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más -O(alquilo C_1-C_6), o -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, o

R_5 y R_6, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquenilo C_4-C_{10}; y

cada R_7, R_8 y R_9 es independientemente alquilo H o C_1-C_6.

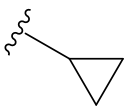
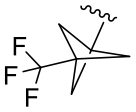
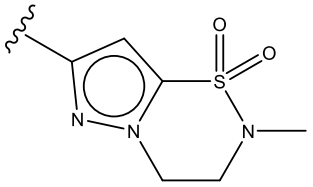
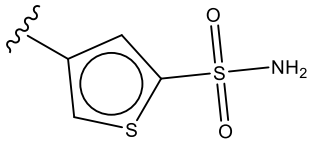
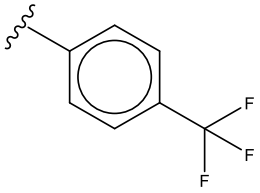
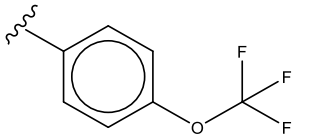
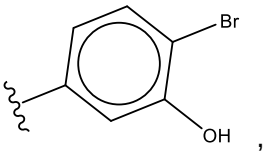
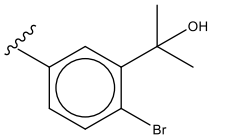
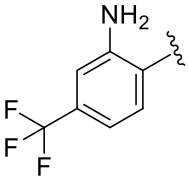
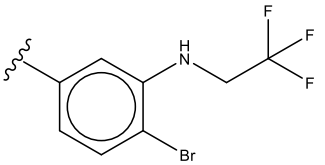
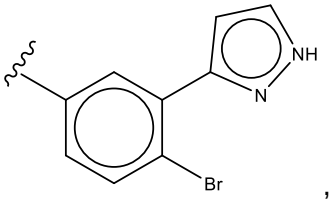
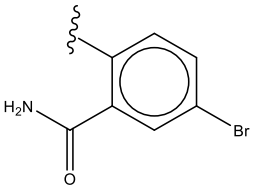
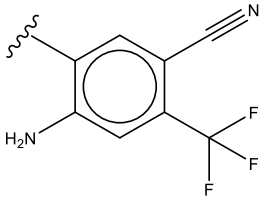
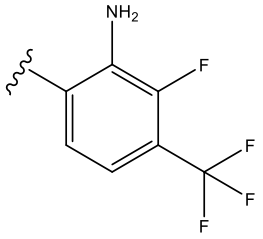
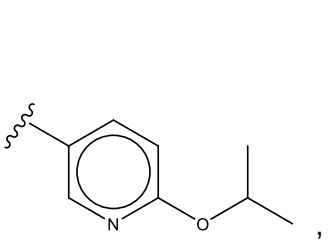
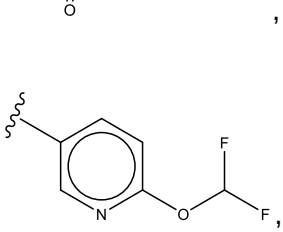
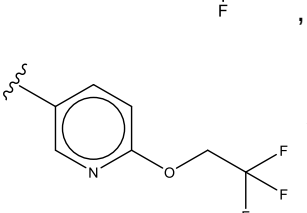
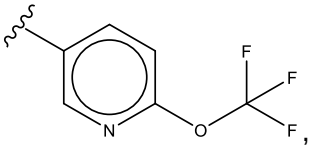
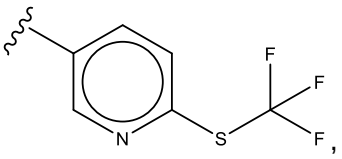
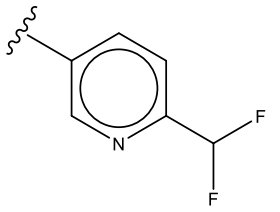
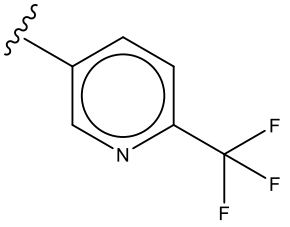
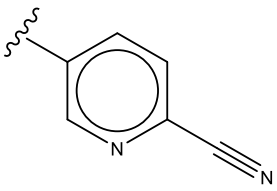
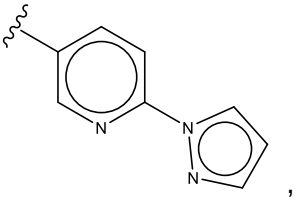
[1091] **Modalidad ilustrativa Núm. B4.** El compuesto de cualquiera de las modalidades ilustrativas anteriores, en donde X es C.

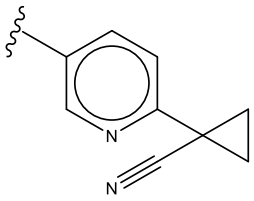
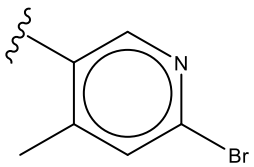
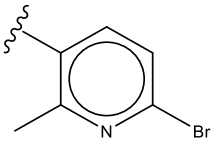
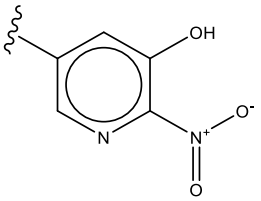
[1092] **Modalidad ilustrativa Núm. B5.** El compuesto de cualquiera de las modalidades ilustrativas anteriores, en donde Y es NR_2.

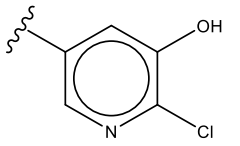
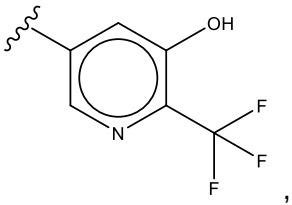
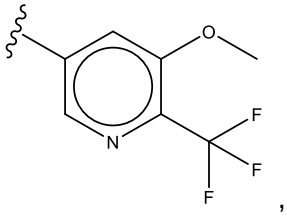
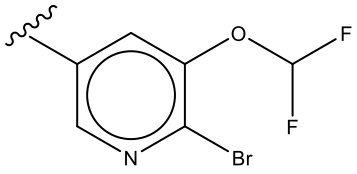
[1093] **Modalidad ilustrativa Núm. B6.** El compuesto de cualquiera de las modalidades ilustrativas anteriores, en donde Z es CR_3

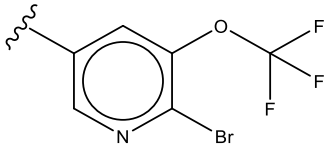
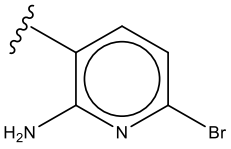
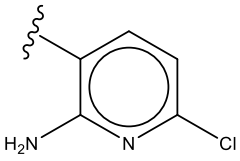
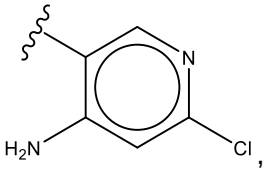
[1094] **Modalidad ilustrativa Núm. B7.** El compuesto de cualquiera de las modalidades ilustrativas anteriores, en donde R_1 es cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, o heteroarilo de 5 a 10 miembros se

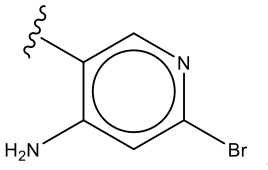
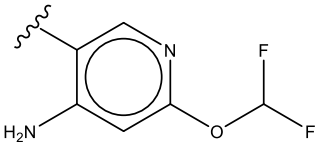
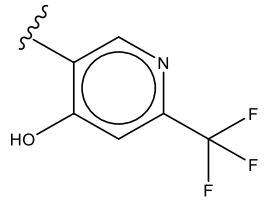
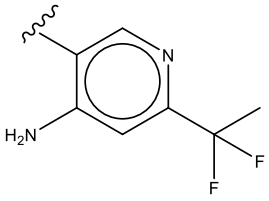
sustituye con uno o más R_{1a}.

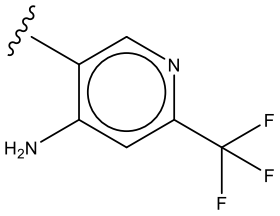
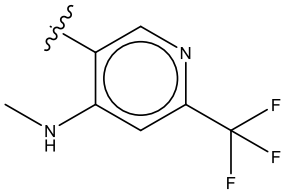
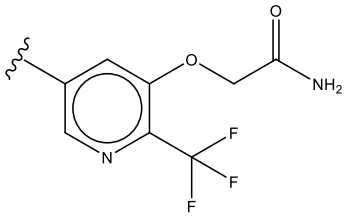
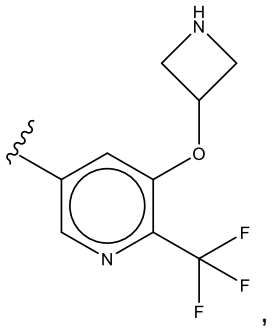
[1095] **Modalidad ilustrativa Núm. B8.** El compuesto de cualquiera de las modalidades ilustrativas anteriores, en donde R_1 es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

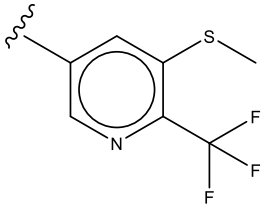
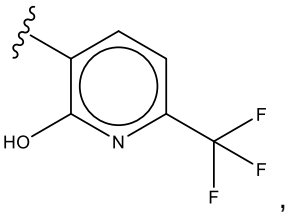
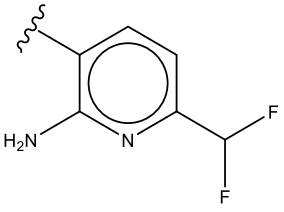
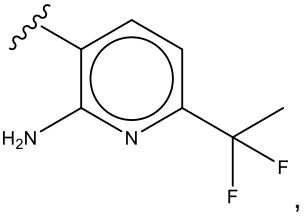

,

,

,

,

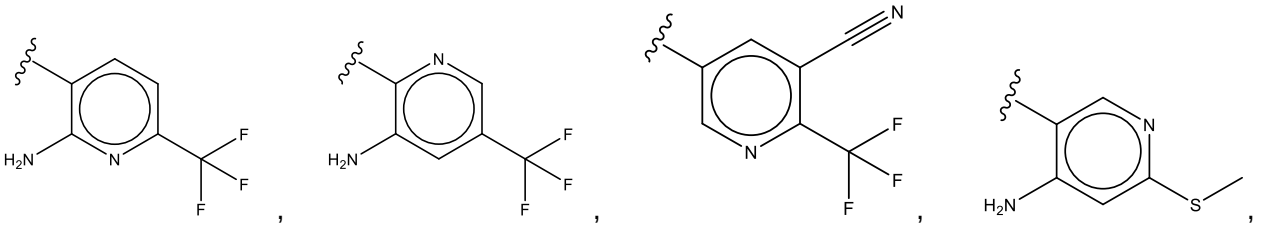
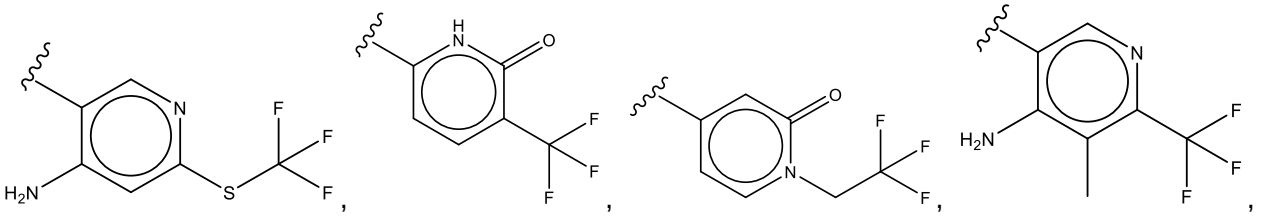
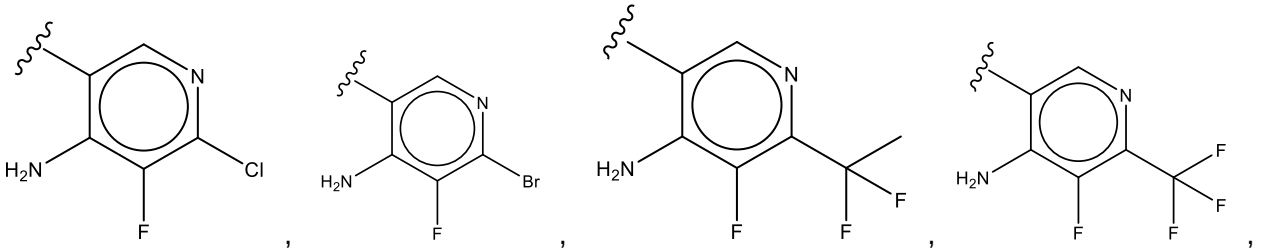
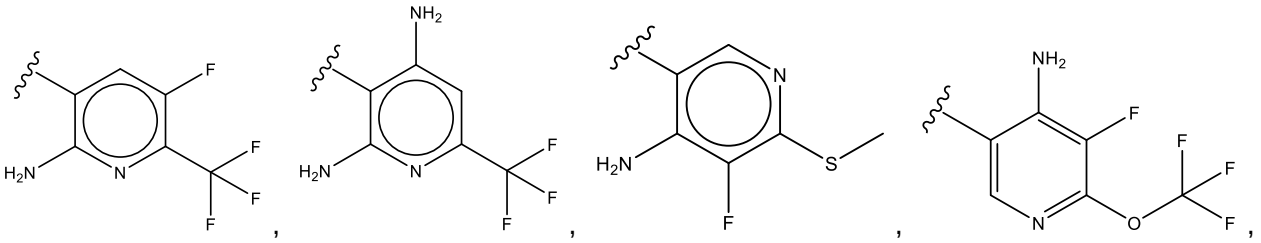
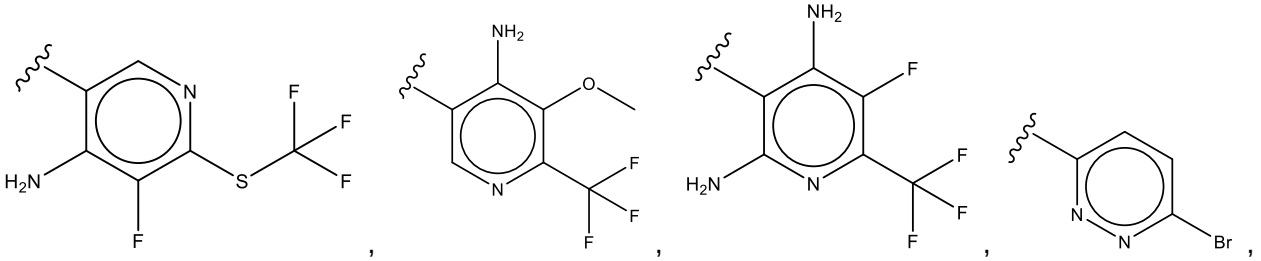
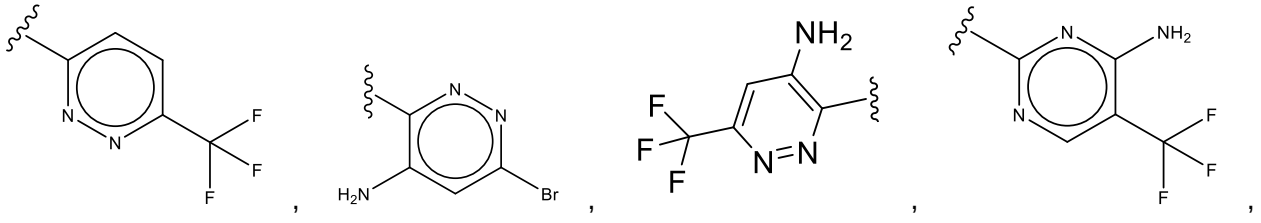

,

,

,

,

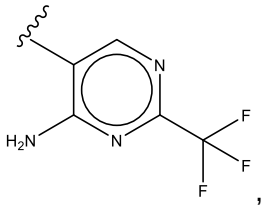
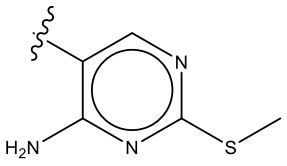
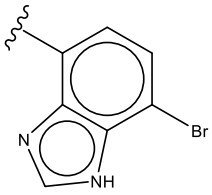
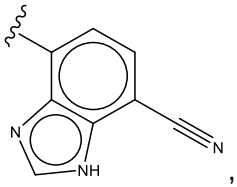
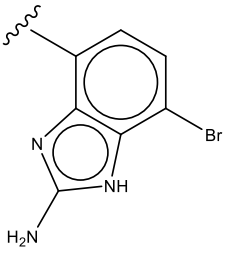

,

,

,

,

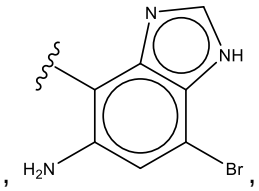
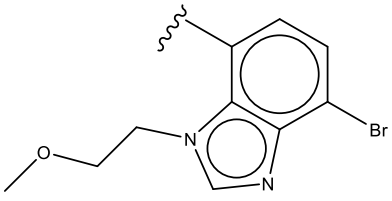
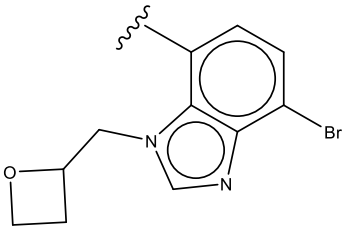
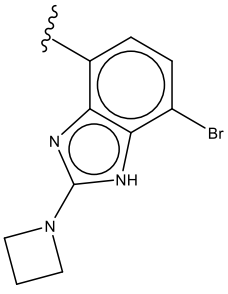

,

,

,

,

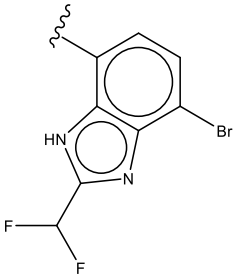
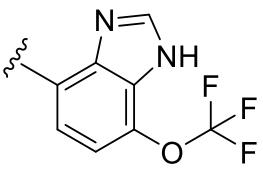
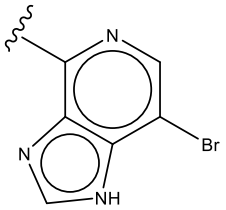
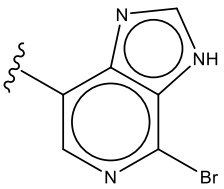

,

,

,

,

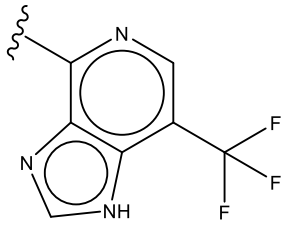
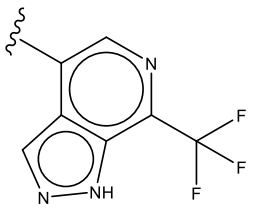
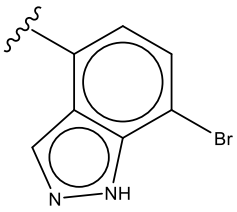
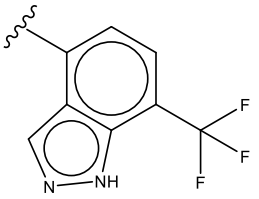

,

,

,

,

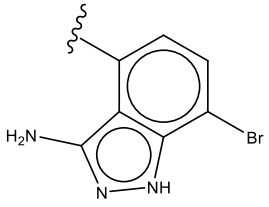
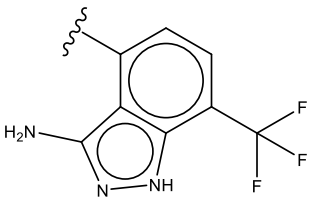
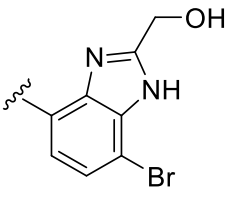
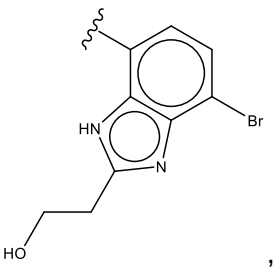







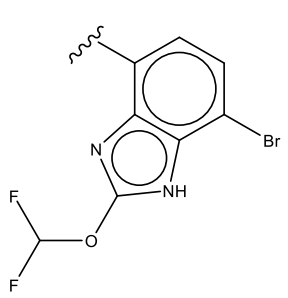
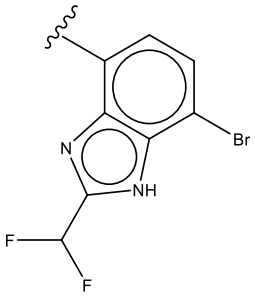
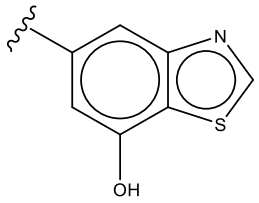
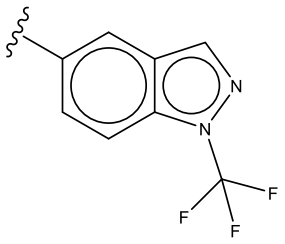
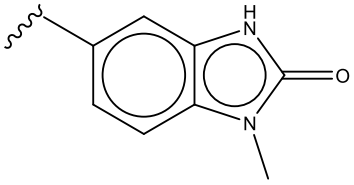
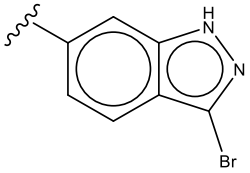
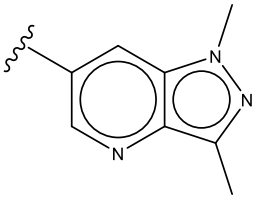
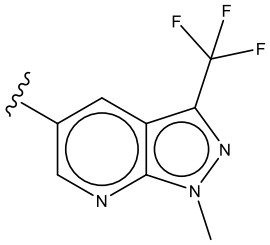
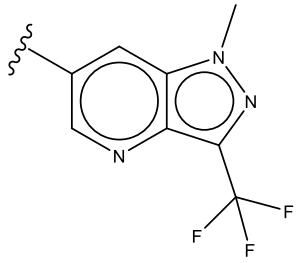
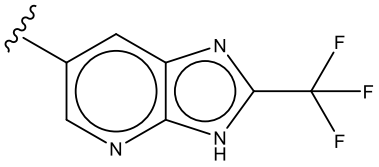
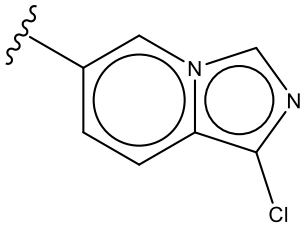
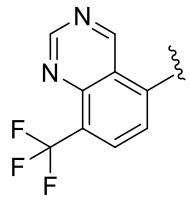
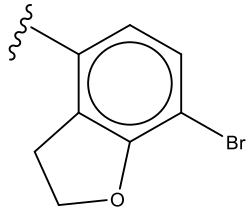






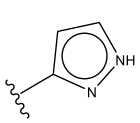
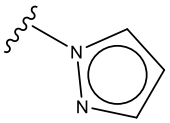
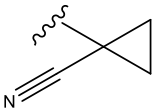
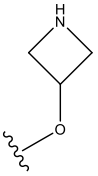
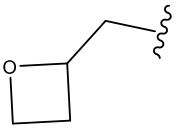
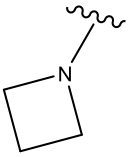





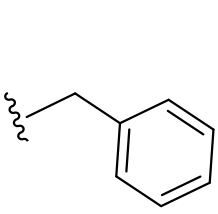
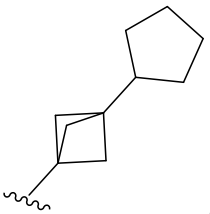
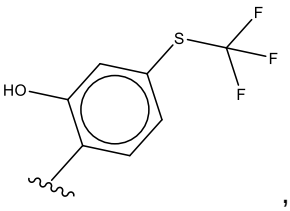
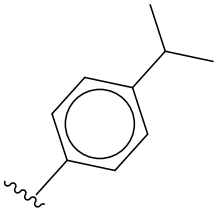
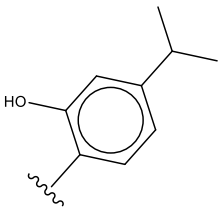
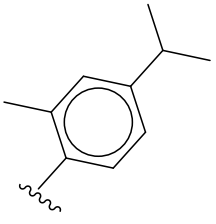
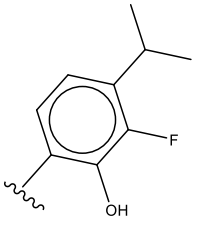
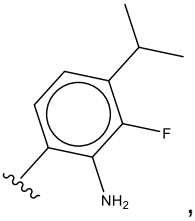
o

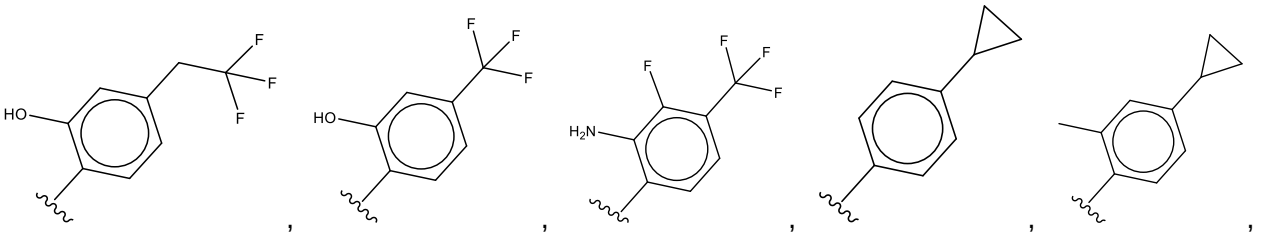
.

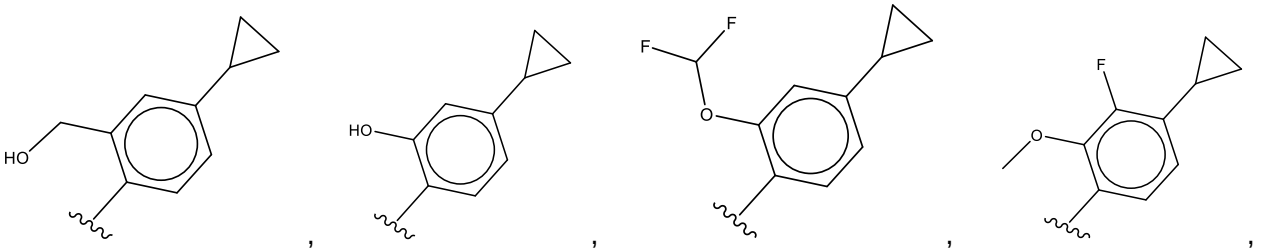
[1096] **Modalidad ilustrativa Núm. B9.** El compuesto de cualquiera de las modalidades ilustrativas anteriores, en donde R_{1a} es independientemente oxo, halo, ciano, -OH, -NH_2, -NH(alquilo C_1-C_6), -NO_2, -S(alquilo C_1-C_6), -$S(O)_2(NH_2)$, -$C(O)NH_2$, -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el -NH(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{1b}.

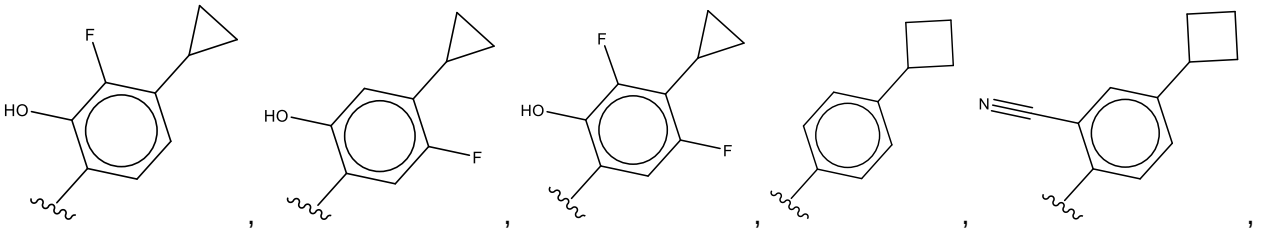
[1097] **Modalidad ilustrativa Núm. B10.** El compuesto de cualquiera de las modalidades ilustrativas anteriores, en donde R_{1a} es independientemente oxo, flúor, cloro, bromo, ciano, -OH, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCH_2C(O)NH_2$, $-SCH_3$, $-SCF_3$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-NH(CH_2CF_3)$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CHF_2$, $-CF_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CF_3$, $-S(O)_2(NH_2)$, $-C(O)NH_2$,  ,  ,  ,  ,  , o  .

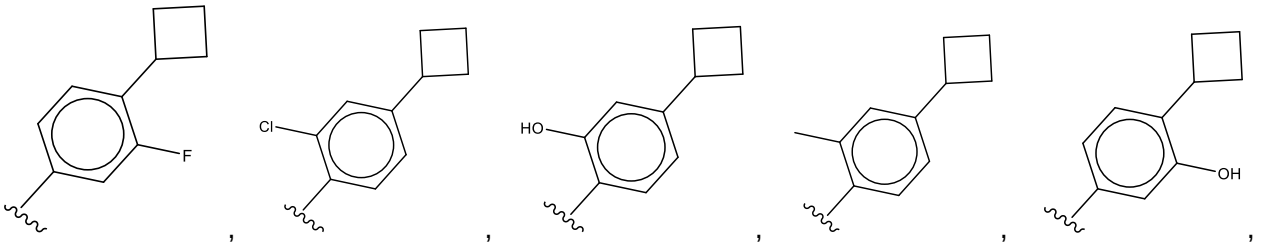
[1098] **Modalidad ilustrativa Núm. B11.** El compuesto de cualquiera de las modalidades ilustrativas anteriores, en donde R_2 es alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más R_{2a}

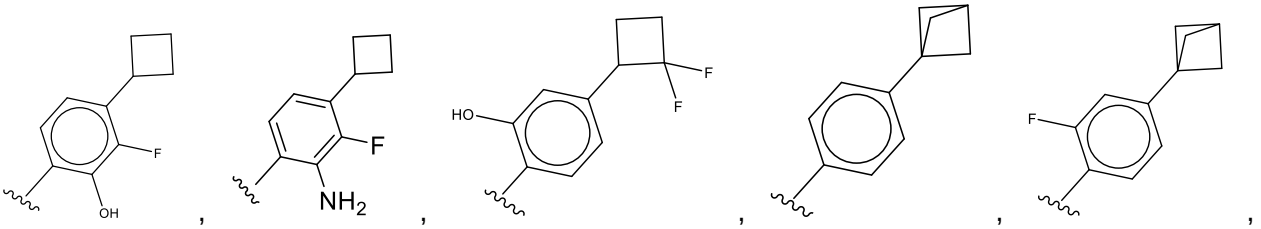
[1099] **Modalidad ilustrativa Núm. B12.** El compuesto de cualquiera de las modalidades ilustrativas anteriores, en donde R_2 es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

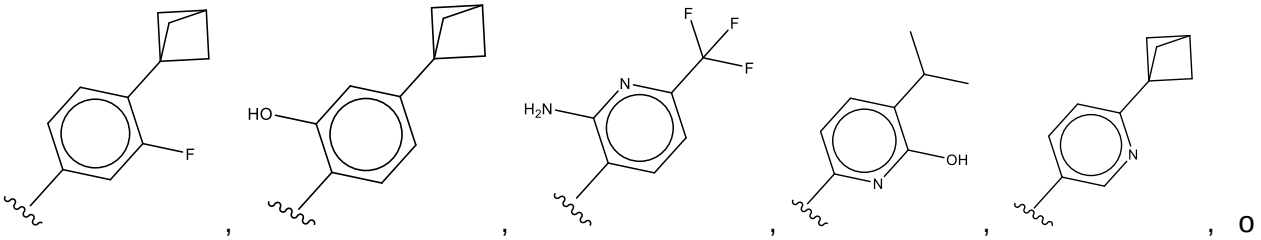

HO
F
F
F
HO
F
F
F
H2N
F
F
F

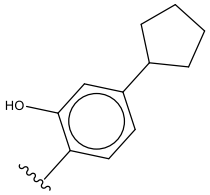

HO
HO
F
F
O
O
F


HO
F
HO
F
HO
F
F
N


F
Cl
HO
OH

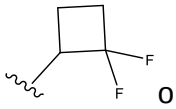

F
OH
F
NH2
HO
F
F
F

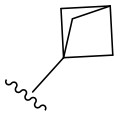

F
HO
F
H2N
N
F
F
OH
N
N



.

[1100] **Modalidad ilustrativa Núm. B13.** El compuesto de cualquiera de las modalidades ilustrativas anteriores, en donde cada R_{2a} independientemente halo, ciano, -OH, $-NH_2$, alquilo C_1-C_6, arilo C_6-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{10}, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -S(alquilo C_1-C_6), en donde el alquilo C_1-C_6, arilo C_6-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{10}, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o -S(alquilo C_1-C_6) se sustituye opcionalmente con uno o más R_{2a1}.

[1101] **Modalidad ilustrativa Núm. B14.** El compuesto de cualquiera de las modalidades ilustrativas anteriores, en donde cada R_{2a} es independientemente fluoro, cloro, ciano, -OH, $-NH_2$, fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, $-SCF_3$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CF_3$, $-CH(CF_3)_2$, 

o  .

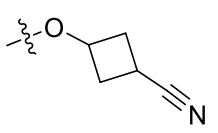
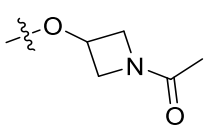
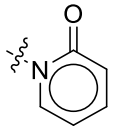
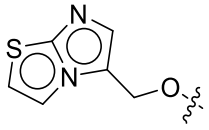
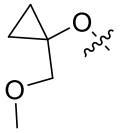
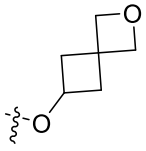
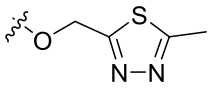
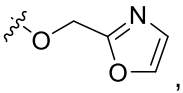
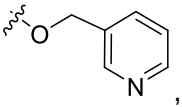
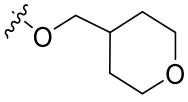
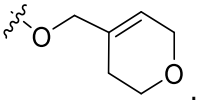
[1102] **Modalidad ilustrativa Núm. B15.** El compuesto de cualquiera de las modalidades ilustrativas anteriores, en donde R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R_{3a}.

[1103] **Modalidad ilustrativa Núm. B16.** El compuesto de cualquiera de las modalidades ilustrativas anteriores, en donde R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forman un heterociclilo de 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R_{3a}.

[1104] **Modalidad ilustrativa Núm. B17**. El compuesto de cualquiera de las modalidades ilustrativas anteriores, en donde R_3 y R_4, junto con los átomos a los que se unen, forma un heterociclilo de 8 miembros, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente uno o más O adicionales y se sustituye opcionalmente con uno o más R_{3a}.

[1105] **Modalidad ilustrativa Núm. B18**. El compuesto de cualquiera de las modalidades ilustrativas anteriores, en donde cada R_{3a} es independientemente halo, -OH, -O(cicloalquilo C_3-

C_{10}), -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el -O(cicloalquilo C_3-C_{10}), -O(heterociclilo de 3 a 10 miembros), alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, El heteroarilo de 5 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más oxo, ciano, heterociclilo de 3 a 10 miembros, -C(O)(alquilo C_1-C_6), heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6, o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con alcoxi C_1-C_6.

[1106] **Modalidad ilustrativa Núm. B19.** El compuesto de cualquiera de las modalidades ilustrativas anteriores, en donde cada R_{3a} es independientemente F, CH_3, -OH, $-OCH_3$, -O(ciclopropilo),  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  .

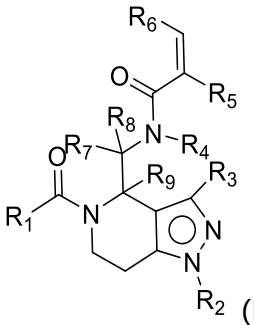
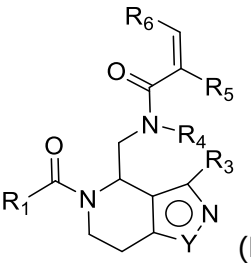
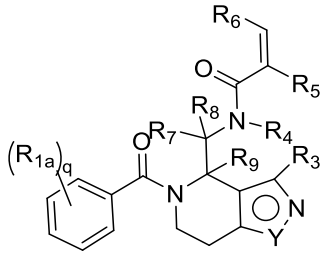
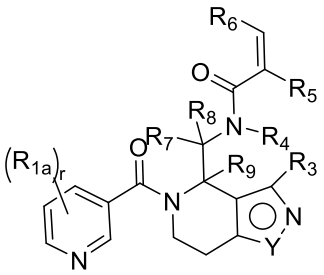
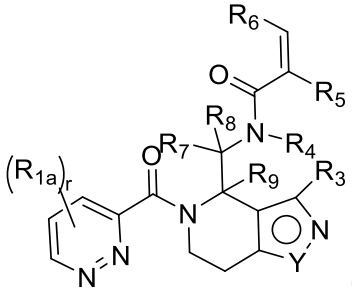
[1107] **Modalidad ilustrativa Núm. B20.** El compuesto de cualquiera de las modalidades ilustrativas anteriores, en donde R_5 es H o halo.

[1108] **Modalidad ilustrativa Núm. B21.** El compuesto de cualquiera de las modalidades ilustrativas anteriores, en donde R_6 es H, cloro, $-SO_2$(alquilo C_1-C_6) o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con -N(alquilo C_1-C_6)$_2$ u -O(alquilo C_1-C_6).

[1109] **Modalidad ilustrativa Núm. B22.** El compuesto de cualquiera de las modalidades ilustrativas anteriores, en donde R_5 y R_6, junto con los átomos a los que se unen, forman un cicloalquenilo de C_4.

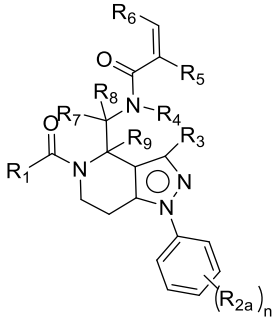
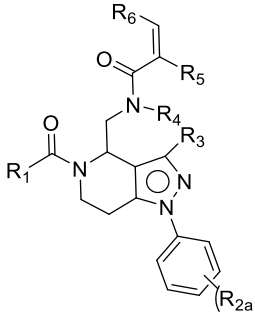
[1110] **Modalidad ilustrativa Núm. B23.** El compuesto de cualquiera de las modalidades ilustrativas anteriores, en donde cada R_7, R_8, y R_9 es independientemente H.

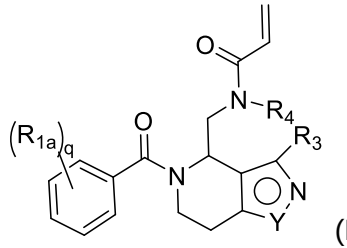
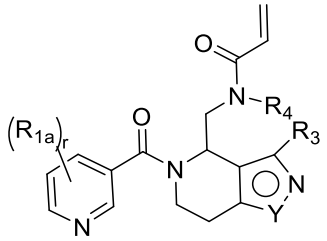
[1111] **Modalidad ilustrativa Núm. B24.** El compuesto de cualquiera de las modalidades ilustrativas anteriores, en donde el compuesto es de Fórmula (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), o (II-e):

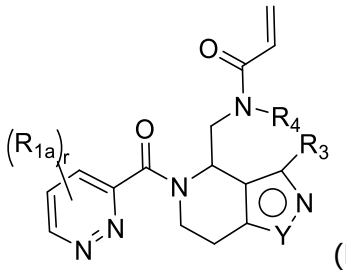

(II-a),

(II-b),

(II-c),

(II-d), o

(II-e),

o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, en donde q es 0, 1, 2, 3, o 4, o 5; y r es 0, 1, 2, 3, o 4.

[1112] **Modalidad ilustrativa Núm. B25.** El compuesto de la modalidad ilustrativa No. B1 o la modalidad ilustrativa No. B2, en donde el compuesto es de Fórmula (II-a1), (II-b1), (II-c1), (II-d1), o (II-e1):

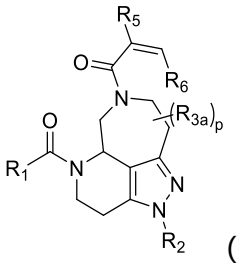
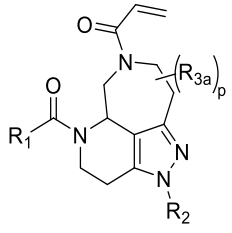
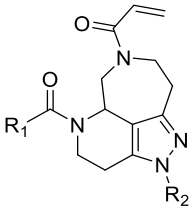

(II-a1),

(II-b1),

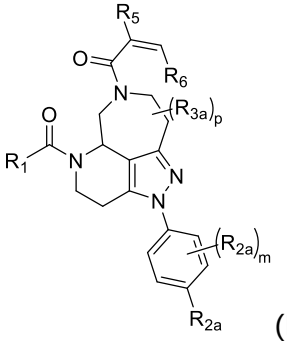
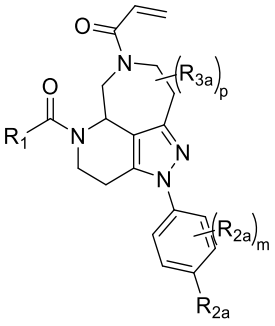
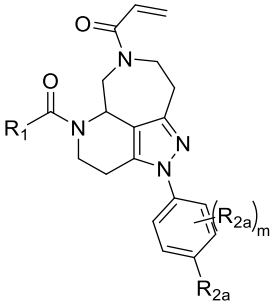

(II-c1),

(II-d1), o


(II-e1),

o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; q es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; y r es 0, 1, 2, 3, o 4.

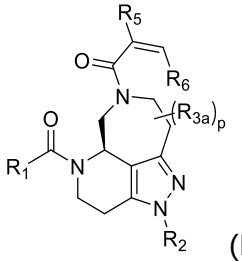
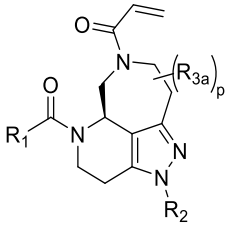
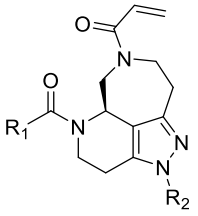
[1113] **Modalidad ilustrativa Núm. B26.** El compuesto de la modalidad ilustrativa No. B1 o la modalidad ilustrativa No. B2, en donde el compuesto es de Fórmula (III-a'), (III-b'), (III-c'), (III-a), (III-b) o (III-c):

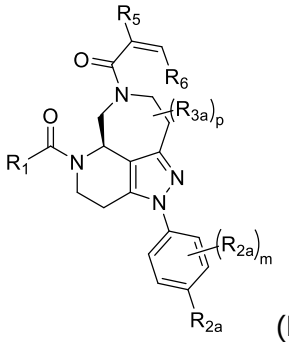
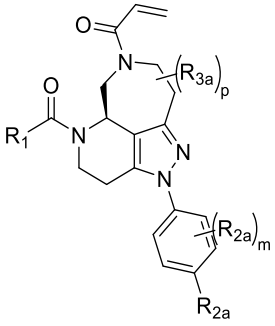
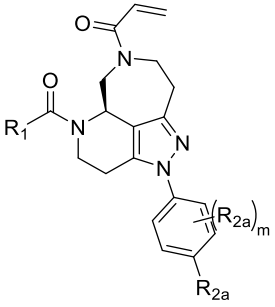

(III-a'),

(III-b'),

(III-c'),


(III-a),

(III-b) o

(III-c),

o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, en donde m es 0, 1, 2, 3, o 4 y p es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6.

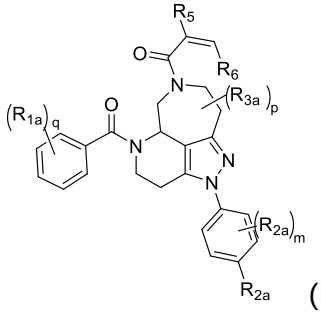
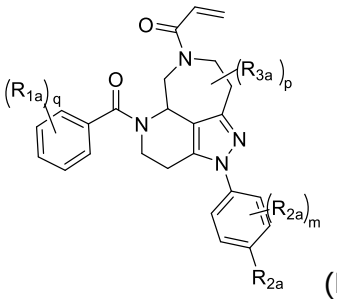
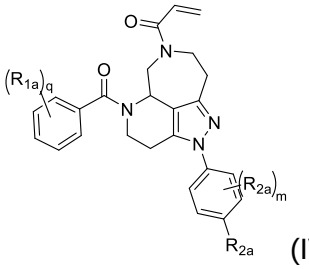
[1114] **Modalidad ilustrativa Núm. B27.** El compuesto de la modalidad ilustrativa Núm. B1 o la modalidad ilustrativa Núm. B2, en donde el compuesto es de Fórmula (III-a"'), (III-b"'), (III-c"'), (III-a"), (III-b"), o (III-c"):

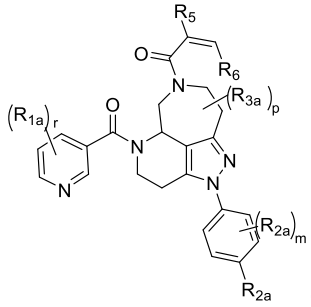
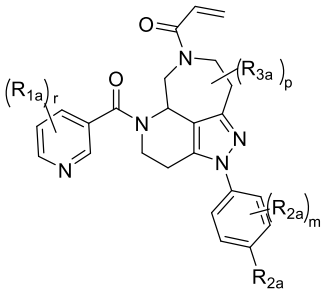
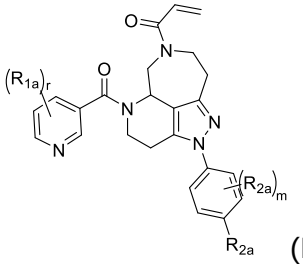

(III-a"'),

(III-b"'),

(III-c"'),

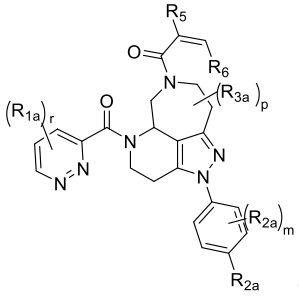
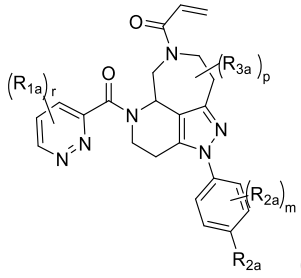
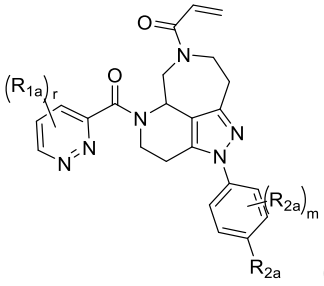

(III-a"),

(III-b"), o

(III-c"),

o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, en donde m es 0, 1, 2, 3, o 4 y p es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6.

[1115] **Modalidad ilustrativa Núm. B28.** El compuesto de la modalidad ilustrativa No. B1 o la modalidad ilustrativa No. B2, en donde el compuesto es de Fórmula (IV-a), (IV-b), (IV-c), (IV-d), (IV-e), (IV-f), (IV-g), (IV-h), o (IV-i):

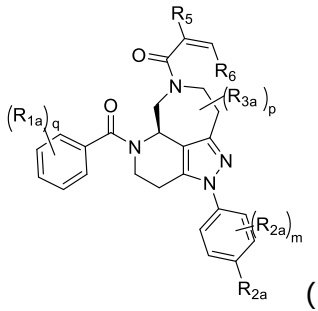
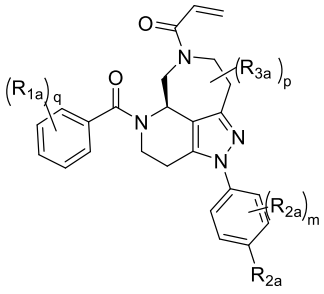
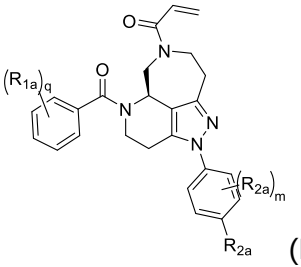

(IV-a),

(IV-b),

(IV-c),

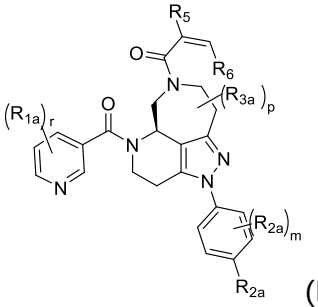
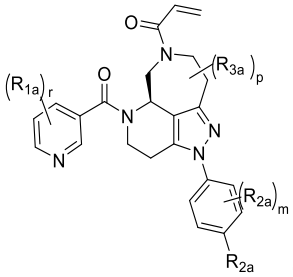
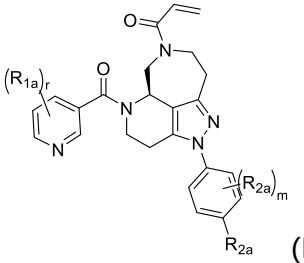

(IV-d),

(IV-e),

(IV-f),

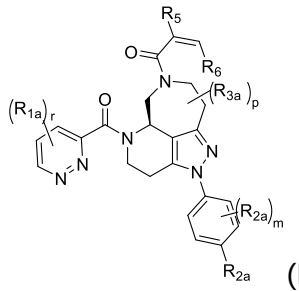
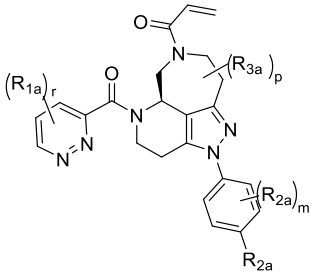
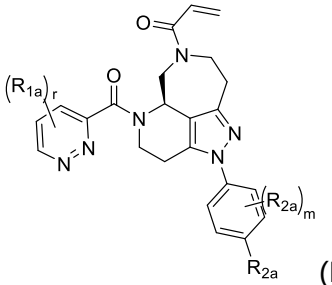

(IV-g),

(IV-h) o

(IV-i),

o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, en donde m es 0, 1, 2, 3 o 4; p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y r es 0, 1, 2, 3 o 4.

[1116] **Modalidad ilustrativa Núm. B29.** El compuesto de la modalidad ilustrativa Núm. B1 o la modalidad ilustrativa Núm. B2, en donde el compuesto es de Fórmula (IV-a'), (IV-b'), (IV-c'), (IV-d'), (IV-e'), (IV-f'), (IV-g'), (IV-h'), o (IV-i'):

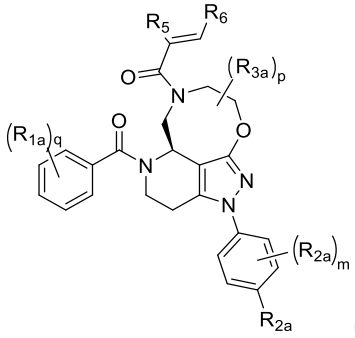
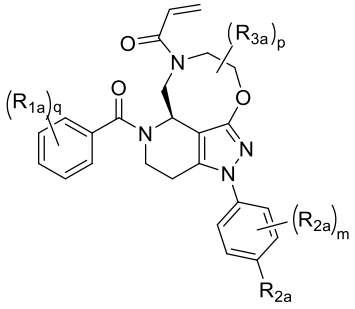
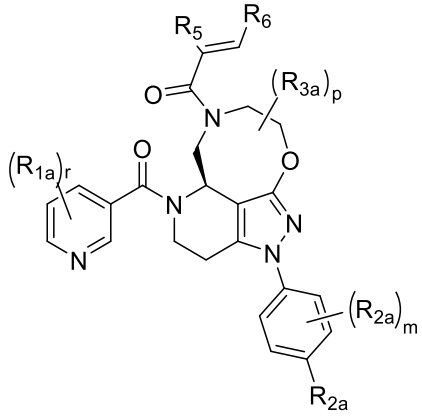
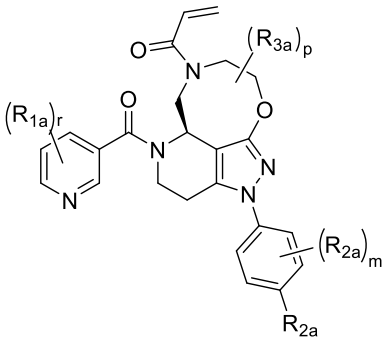

(IV-a'),

(IV-b'),

(IV-c'),


(IV-d'),

(IV-e'),

(IV-f'),


(IV-g'),

(IV-h'), o

(IV-i'),

o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, en donde m es 0, 1, 2, 3 o 4; p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y r es 0, 1, 2, 3 o 4.

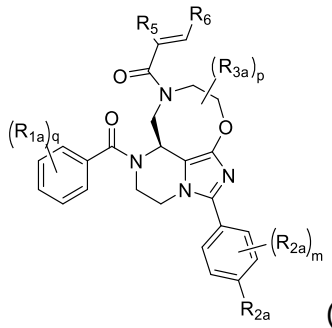
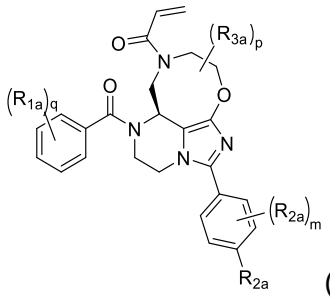
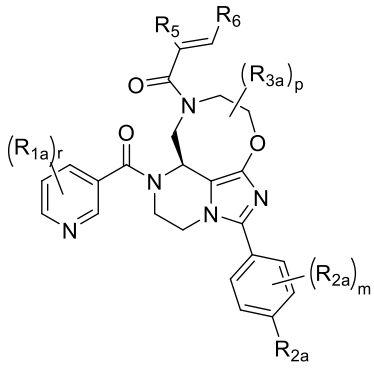
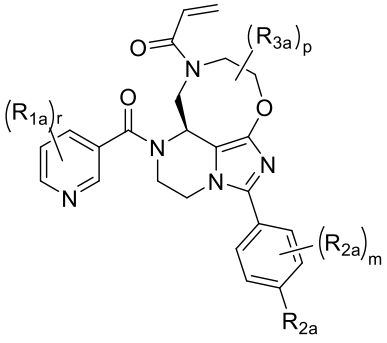
[1117] **Modalidad ilustrativa Núm. B30.** El compuesto de la modalidad ilustrativa Núm. B1 o la modalidad ilustrativa Núm. B2, en donde el compuesto es de Fórmula (V-a'), (V-b'), (V-c'), (V-d'), (V-e'), o (V-f'):


(V-a'),

(V-b'),

(V-c'), o

(V-d'),

o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, en donde m es 0, 1, 2, 3 o 4; p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; q es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y r es 0, 1, 2, 3 o 4.

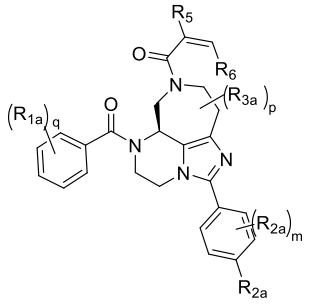
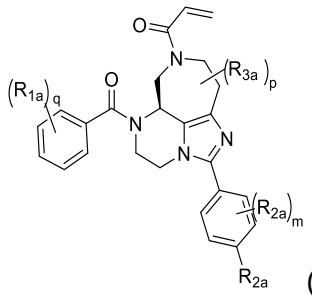
[1118] **Modalidad Ilustrativa Núm. B31.** El compuesto de la modalidad ilustrativa No. B1 o la

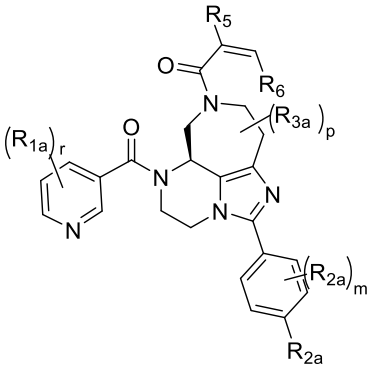
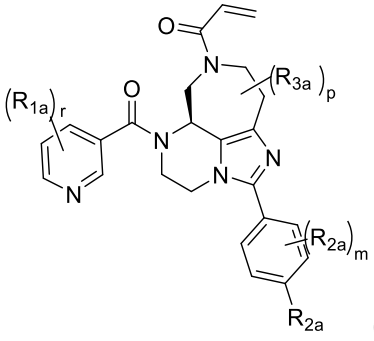
modalidad ilustrativa No. B2, en donde el compuesto es de Fórmula (VI-a'), (VI-b'), (VI-c'), o (VI-d'):


(VI-a'),

(VI-b'),

(VI-c'), o

(VI-d'),

o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, en donde m es 0, 1, 2, 3 o 4; p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; q es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y r es 0, 1, 2, 3 o 4.

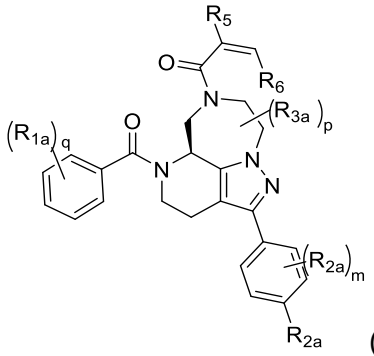
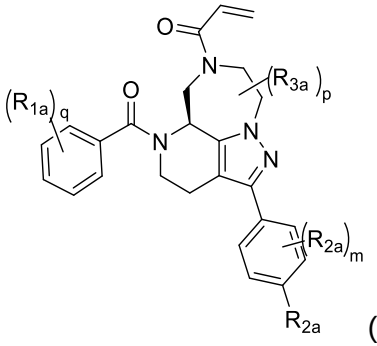
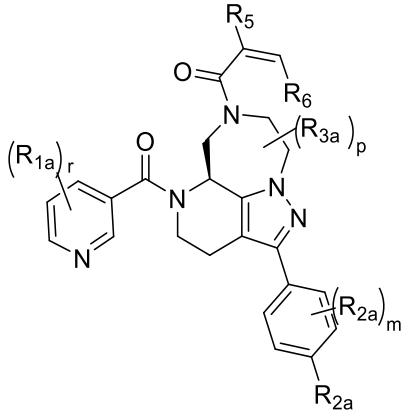
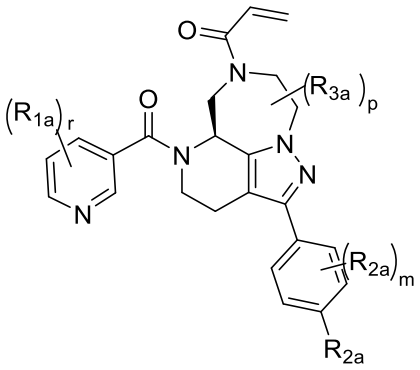
[1119] **Modalidad Ilustrativa Núm. B32.** El compuesto de la modalidad ilustrativa Núm. B1 o la modalidad ilustrativa Núm. B2, en donde el compuesto es de Fórmula (VII-a'), (VII-b'), (VII-c'), o (VII-d'):


(VII-a'),

(VII-b'),


(VII-c'), o

(VII-d'),

o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, en donde m es 0, 1, 2, 3 o 4; p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; q es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y r es 0, 1, 2, 3 o 4.

[1120] **Modalidad Ilustrativa Núm. B33.** El compuesto de la modalidad ilustrativa Núm. B1 o la modalidad ilustrativa Núm. B2, en donde el compuesto es de Fórmula (VIII-a'), (VIII-b'), (VIII-c'), o (VIII-d'):


(VIII-a'),

(VIII-b'),

(VIII-c') o

(VIII-d'),

o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable

de este, en donde m es 0, 1, 2, 3 o 4; p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; q es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y r es 0, 1, 2, 3 o 4.

[1121] **Modalidad Ilustrativa Núm. B34.** El compuesto de cualquiera de las modalidades ilustrativas anteriores, en donde el compuesto se selecciona de un compuesto descrito en la Tabla 1, la Tabla 2, la Tabla 1A, o la Tabla 2A, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[1122] **Modalidad Ilustrativa Núm. B35.** El compuesto de cualquiera de las modalidades ilustrativas anteriores, en donde el compuesto es el compuesto Núm. 128, 163, 166, 178, 182, 183, 184, 186, 187, 190, 191, 194, 195, 196, 202, 203, 206, 208, 210, 211, 218, 220 o 228, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[1123] **Modalidad Ilustrativa Núm. B36.** El compuesto de cualquiera de las modalidades ilustrativas anteriores, en donde el compuesto es el compuesto Núm. 128A, 163A, 166A, 178A, 182A, 183A, 186A, 191A, 194A, 196A, 202A, 203A, 206A, 208A, 210A, 211A, 218A, 220A o 228A, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[1124] **Modalidad Ilustrativa Núm. B37.** Un compuesto que puede obtenerse mediante, u obtenerse mediante, un método descrito en la presente descripción; opcionalmente, el método comprende una o más etapas descritas en cualquiera de los Esquemas 1-18.

[1125] **Modalidad Ilustrativa Núm. B38.** Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las modalidades ilustrativas anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

[1126] **Modalidad Ilustrativa Núm. B39.** La composición farmacéutica de la modalidad ilustrativa Núm. B38, en donde el compuesto se selecciona de un compuesto descrito en la Tabla 1, Tabla 2, Tabla 1A, o Tabla 2A.

[1127] **Modalidad Ilustrativa Núm. B40.** La composición farmacéutica de la modalidad ilustrativa Núm. B38 o la modalidad ilustrativa Núm. B39, en donde el compuesto es el compuesto Núm. 128, 163, 166, 178, 182, 183, 184, 186, 187, 190, 191, 194, 195, 196, 202, 203, 206, 208, 210, 211, 218, 220 o 228, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[1128] **Modalidad Ilustrativa Núm. B41.** La composición farmacéutica de la modalidad ilustrativa Núm. B38 o la modalidad ilustrativa Núm. B39, en donde el compuesto es el compuesto Núm. 128A, 163A, 166A, 178A, 182A, 183A, 186A, 191A, 194A, 196A, 202A, 203A, 206A, 208A, 210A, 211A, 218A, 220A o 228A, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[1129] **Modalidad Ilustrativa Núm. B42**. Un método para modular la actividad de WRN, que comprende poner en contacto una célula con un compuesto de cualquiera de las modalidades ilustrativas Núms. B1-B37 o una composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades ilustrativas Núms. B38-B41.

[1130] **Modalidad Ilustrativa Núm. B43.** El compuesto de cualquiera de las modalidades ilustrativas Núms. B1 a B37 o la composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades ilustrativas números B38 a B41 para su uso en la modulación de la actividad de WRN.

[1131] **Modalidad Ilustrativa Núm. B44.** Uso del compuesto de cualquiera de las modalidades ilustrativas Núms. B1-B37 en la fabricación de un medicamento para modular la actividad de WRN.

[1132] **Modalidad Ilustrativa Núm. B45**. Un método para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto un compuesto de cualquiera de las modalidades ilustrativas Núms. B1-B37 o una composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades ilustrativas Núms. B38-B41.

[1133] **Modalidad Ilustrativa Núm. B46.** El compuesto de cualquiera de las modalidades ejemplares números B1-B37 o la composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades ejemplares números B38-41 para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno.

[1134] **Modalidad Ilustrativa Núm. B47**. El uso del compuesto de cualquiera de las Modalidades ilustrativas Núms. B1-B37 en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno.

[1135] **Modalidad Ilustrativa Núm. B48.** El método, compuesto, composición farmacéutica o

uso de cualquiera de las Modalidades ilustrativas Núms. B45-B47, en donde la enfermedad o trastorno se asocia con una actividad de WRN implicada.

[1136] **Modalidad Ilustrativa Núm. B49.** El método, compuesto, composición farmacéutica o uso de cualquiera de las Modalidades ilustrativas Núms. B45-B48, en donde la enfermedad o trastorno es cáncer.

[1137] **Modalidad Ilustrativa Núm. B50.** El método, compuesto, composición farmacéutica o uso de la reivindicación 49, en donde el cáncer es un cáncer deficiente en MSI, MSI-H y/o MMR.

[1138] **Modalidad Ilustrativa Núm. B51.** El método, compuesto, composición farmacéutica o uso de la reivindicación 49, en donde el cáncer es un tumor expandido repetido con TA.

[1139] **Modalidad Ilustrativa Núm. B52.** El método, compuesto, composición farmacéutica o uso de cualquiera de las Modalidades ilustrativas Núms. B42-B51, en donde el sujeto es humano.

EJEMPLOS

Abreviaturas:

Ac_2O	anhídrido acético
AcOH	Ácido acético
Boc	terc-butiloxicarbonilo
Cbz-OSu	N-(bencenciloxicarboniloxi)succinimida
CDI	carbonildiimida
COMU	(1-Ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminooxi)dimetilamino-morfolino-hexafluorofosfato de carbonio
Cs_2CO_3	carbonato de cesio
dba	dibencildenacetona
DCM	Diclorometano
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DIBAL-H	Hidruro de diisobutilaluminio

DIEA, DIPEA	N,N-Diisopropiletilamina
DMA	dimetilamina
DMEDA	N,N'-dimetiletilendiamina
DMF	dimetilformamida
Dppf	1,1′-Ferrocenediil-bis(difenilfosfina)
EA, EtOAc	acetato de etilo
EDC, EDCl	Hidrocloruro de (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
equiv., eq.	equivalentes
equiv., eq., eq.	equivalentes
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	etanol
FA	ácido fórmico
GPhos	(3-(terc-butoxi)-2′,6′-diisopropil-6-metoxi-[1,1′-bifenil]-2-il)diciclohexilfosfano
H	horas
HATU	(1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]hexafluorofosfato de 3 óxidos de piridinio
HBTU	N,N,N′,N′-Tetrametil-O-(1H-benzotriazol-1-il)hexafluorofosfato de uronio
HEX	Hexanos
HOBT	Hidroxibenzotriazol
Kg	kilogramo
LCMS	espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida
LED	diodos emisores de luz
LHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de litio
MeCN or CH_3CN	acetonitrilo
MeOH	metanol

min	minutos
MOM	metoximetilo
Mpa	megapascal
Ms_2O	metanosulfonato de metilsulfonilo
mW	megavatio
Na_2SO_4	sulfato de sodio
NaOH	hidróxido de sodio
NH_4HCO_3	bicarbonato de amonio
nm	nanómetro
NMO	N-metilmorfolina N-óxido
NMR	espectrometría de resonancia magnética nuclear
PE	éter de petróleo
PIDA	(Diacetoxiyodo)benceno
PPh_3	trifenilfosfina
rt	temperatura ambiente
T3P	Anhídrido propilfosfónico
TBAF	tetrabutilazanio;fluoruro
TBAI	yoduro de tetrabutilamonio
tbbpy	4,4′-Di-terc-butil-2,2′-dipiridilo
TBP	fosfato de tributilo
TEA	Trietilamina
TEMPO	Radical sin 2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-Oxyl
TFA	ácido triflluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TIPS	triisopropilsililo

TLC	cromatografía de capa fina
TMAD	Tetrametilazodicarboxamida
TMSCN	cianuro de trimetilsililo
Wt	Peso
Xantphos	4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno
XPhos	2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropilbifenilo
XPhos Pd G2	Cloro(2-diciclohexilfosfina-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II)

Métodos analíticos generales:

[1140] Los compuestos e intermedios se analizaron mediante uno de los métodos de LCMS enumerados a continuación. En los casos en los que el compuesto contiene un bromo, se informan ambas o una de las masas de isótopo comunes (^{79}Br y ^{81}Br).

Método 1 de LCMS:

[1141] Tipo de instrumento MS: SHIMADZU LCMS-2020; columna: XBridge C18 2,1 * 30 mm, 3,5 um; fase móvil A: 0,025% NH_3•agua en agua (v/v), B: MeCN; gradiente: 0,00 min 5% B→ 0,80 min 95% B→ 0,94 min 95% B→ 0,95 min 5% B→ 1,00 min 5% B; velocidad de flujo: 2,0 mL/min; temperatura del horno: 40 °C; detección UV: PDA (220 nm y 254 nm).

Método 2 de LCMS:

[1142] Tipo de instrumento MS: SHIMADZU LCMS-2020; columna: K inetex® EVO C18 2,1 * 30 mm 5 um; fase móvil A: 0,0375% TFA en agua (v/v), B: 0,01875% TFA en MeCN (v/v); gradiente: 0,00 min 5% B→ 0,80 min 95% B→ 0,95 min 95% B→ 0,96 min 5% B→ 1,00 min 5% B; velocidad de flujo: 2,0 mL/min; temperatura del horno: 50 °C; detección UV: PDA (220 nm y 254 nm).

Método 3 de LCMS:

[1143] Tipo de instrumento MS: Shimadzu LCMS-2020; Columna: Poroshell HPH-C18, 30*3,0 mm, 2,7 µm; Fase móvil A: agua/NH_4HCO_3 5 mM, Fase móvil B: MeCN; velocidad de flujo:

1,2ml/min; gradiente:10% B a 95% B en 0,7 min, mantener 0,4 min; temperatura del horno: 40 °C; detección UV: PDA (220 nm y 254 nm).

Método 4 de LCMS:

[1144] Tipo de instrumento MS: Shimadzu LCMS-2020; Columna: Paquete de cuñas XR-ODS, 3,0*50 mm, 2,2 µm; Fase móvil A:agua/0,05%TFA, Fase móvil B: MeCN /0,05% TFA; Velocidad de flujo: 1,5 ml/min; Gradiente:5%B a 100%B en 1,1 min, mantener 0,6 min; temperatura del horno: 40 °C; detección UV: PDA (220 nm y 254 nm).

Método 5 de LCMS:

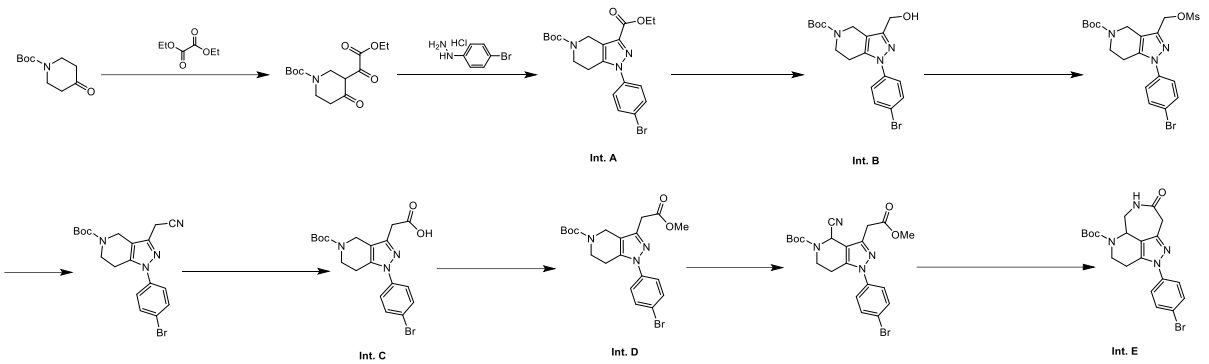
[1145] Tipo de instrumento MS: Shimadzu LCMS-2020; Columna: L- Columna, 3,0*30 mm, 2,7 µm; Fase móvil A: agua/0,07%FA; Fase móvil B: MeCN/0,1% FA; Velocidad de flujo: 1,5 ml/min; Gradiente: 5% B a 100% B en 1,1 min, mantener 0,6 min; temperatura del horno: 40 °C; detección UV: PDA (220 nm y 254 nm).

Parámetros del instrumento

[1146] Los espectros de NMR ^{1}H y NMR ^{13}C se registraron en un espectrómetro Varian de 400 MHz; los cambios químicos (δ) se informan con relación a las señales de solvente de protones residuales. Los datos para los espectros de NMR se informan de la siguiente manera: desplazamiento químico (δ ppm), multiplicidad (s = singlet, brs = singlet amplio, d = doublet, hept = heptet, p = pentet, t = triplet, q = cuartel, dd = doblet de doublets, td = triplet de doublets, m = multiplet), constante de acoplamiento (Hz), integración. En algunas modalidades, los compuestos de la presente descripción salen como uno o más rotámeros en solución y, como tal, los datos analíticos de NMR pueden representar varias mezclas giratorias.

Ejemplo 1. Síntesis de los compuestos de la presente descripción

Ejemplo A-1: Preparación de *terc*-butil 2-(4-bromofenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (Int. E)



Etapa 1: Síntesis de terc-butil 3-(2-etoxi-2-oxoacetil)-4-oxopiperidina-1-carboxilato

[1147] A una solución de 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,50 kg, 7,53 mol, 1,00 eq) en THF (15,0 l) se añadió LHMDS (1,00 M, 7,90 l, 1,05 eq) gota a gota durante 1 h a -5 ~ 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h adicional a -5~0 °C, después de lo cual el color de la mezcla pasó de amarillo a naranja, y luego a la mezcla se añadió oxalato de dietilo (1,16 kg, 7,90 mol, 1,08 l, 1,05 eq) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La monitorización de la reacción mediante LCMS mostró que el 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo se consumió completamente y se detectó un pico principal con la masa deseada $(M+Na)^+$. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición gota a gota de AcOH (1,30 l, 3,00 eq) a -5~0 °C, durante el cual el color de la mezcla de reacción se convirtió de naranja a amarillo. La mezcla cruda resultante de 3-(2-etoxi-2-oxoacetil)-4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación. **LCMS**: *m/z* = 322 $(M+Na)^+$

*Etapa 2: Síntesis de terc-butil 3-(2-etoxi-2-oxoacetil)-4-oxopiperidina-1-carboxilato (**Int. A**)*

[1148] A la solución anterior de *terc*-butil 3-(2-etoxi-2-oxoacetil)-4-oxopiperidina-1-carboxilato *(*2,25 kg, 7,52 mol, 1,00 eq) en THF (23,0 l) se añadió hidrocloruro de (4-bromofenil)hidracina (1,76 kg, 7,89 mol, 1,05 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. El monitoreo de LCMS indicó que el 3-(2-etoxi-2-oxoacetil)-4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo se consumió completamente y se detectó un pico principal con la masa deseada. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50,0 l), se extrajo con EtOAc (20,0 l × 2) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ (20,0 L, solución ac. sat.), salmuera (20,0 L), se secaron

sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El producto crudo se trituró con MeOH (30,0 l) a temperatura ambiente durante 1 h. La suspensión se filtró, y la torta de filtro se recogió para dar 5-(*terc*-butil) 3-etil 1-(4-bromofenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,5-dicarboxilato (**Int. A)** (690 g) como un sólido blanco. **LCMS**: *m/z* = 451 (^{81}Br).

*Etapa 3: Síntesis de terc-butil 1-(4-bromofenil)-3-(hidroximetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato (**Int. B)***

[1149] La reacción se realizó con 3 lotes en paralelo.

[1150] A una solución de 5-(*terc*-butil) 3-etil 1-(4-bromofenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,5-dicarboxilato (180 g, 399 mmol, 1,00 eq) en THF (1,40 l) se añadió gota a gota DIBAL-H (1,00 M, 1,00 l, 2,50 eq) a -10 ~ -5 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -5 °C durante 0,5 h y se monitoreó mediante LCMS hasta que el material de partida se consumió completamente y se detectó un pico principal con la masa deseada. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de tartrato de sodio de potasio (saturado, acuoso) (15,0 l) a 0~5 °C, luego la mezcla resultante se calentó hasta RT, y se extrajo con EtOAc (5,00 l × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5,00 l), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar *terc-butil* 1-(4-bromofenil)-3-(hidroximetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato *(***Int. B)** como un sólido blanco (397 g). **LCMS:** *m/z* = 410 $(M+H)^+$. **^{1}H NMR:** (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7,66 (d, 2 H), 7,51 (d, 2 H), 5,14 (t, 1 H), 4,48 (d, 2 H), 4,44 (s, 2 H), 3,59-3,56 (m, 2 H), 2,86-2,84 (m, 2 H), 1,44 (s, 9 H).

Etapa 4: Síntesis de 1-(4-bromofenil)-3-(((metilsulfonil)oxi)metil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1151] La reacción se realizó con 2 lotes en paralelo.

[1152] A la solución de **Int. B** (200 g, 489 mmol, 1,00 eq) en THF (1,00 l) se añadió TEA (124 g, 1,22 mol, 170 mL2,50 eq) a 0 °C, luego se añadió Ms_2O (128 g, 735 mmol, 1,50 eq) en THF (1,00

l) gota a gota a 0 °C durante 1 h. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h adicionales, después de lo cual el monitoreo de LCMS indicó que **Int. B** se consumió completamente y se detectó un pico principal con la masa deseada. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (5,00 l) a 0 °C, y la mezcla resultante se calentó hasta RT, y luego se extrajo con EtOAc (3,00 l × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar *terc-butil* 1-(4-bromofenil)-3-((metilsulfonil)oxi)metil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato *(*517 g) como un aceite marrón que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. **LCMS**: *m/z* = 488 $(M+H)^+$.

Etapa 5: Síntesis de 1-(4-bromofenil)-3-(cianometil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1153] La reacción se realizó con 2 lotes en paralelo.

[1154] A la solución de 1-(4-bromofenil)-3-((metilsulfonil)oxi)metil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de *terc*-butilo (240 g, 493 mmol, 1,00 eq) en THF (1,20 l) se añadió TMSCN (73,4 g, 740 mmol, 92,6 mL, 1,50 eq) a temperatura ambiente, luego se añadió TBAF (1,00 M, 740 mL, 1,50 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h más. El monitoreo de LCMS indicó que el material de partida se consumió y se detectó un pico principal con la masa deseada. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (6,00 l) a 0 °C, y la mezcla resultante se calentó hasta rt. La mezcla de reacción se extrajo luego con EtOAc (5,00 l × 2), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5,00 l), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar de *terc-butil* 1-(4-bromofenil)-3-(cianometil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato *(*408 g) como un aceite marrón, que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: *m/z* = 419 $(M+H)^+$.

Etapa 6: Síntesis de ácido 2-(1-(4-bromofenil)-5-(terc-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)acético

[1155] La reacción se realizó con 2 lotes en paralelo.

[1156] A la solución de *terc-butil* 1-(4-bromofenil)-3-(cianometil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato *(*200 g, 479 mmol, 1,00 eq) en 1,4-dioxano (1,00 l) se añadió NaOH (4,00 M, 2,00 L, 16,7 eq) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 110 °C durante 40 h. El monitoreo de LCMS indicó que el material de partida se consumió y se detectó un pico principal con la masa deseada. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de HCl (1,00 M, 850 mL) para ajustar el pH a 4 a 0 °C, después de lo cual la mezcla resultante se calentó hasta RT, y luego se extrajo con EtOAc (2,00 l × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2,00 l), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar ácido 2-(1-(4-bromofenil)-5-(*terc*-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)acético como un aceite marrón, que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS:** *m/z* = 436 $(M+H)^+$.

Etapa 7: Síntesis de terc-butil (1-(4-bromofenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato ***Int. D****)*

[1157] La reacción se realizó en 2 lotes en paralelo.

[1158] A una solución de ácido 2-(1-(4-bromofenil)-5-(*terc*-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)acético (200 g, 458 mmol, 1,00 eq) en DMF (2,00 l) se añadió K_2CO_3 (126 g, 917 mmol, 2,00 eq), luego se añadió gota a gota CH_3I (130 g, 917 mmol, 257,1 mL,00 eq) a 0-10 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (12,0 l) y luego se extrajo con EtOAc (4 l × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (6,00 l), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar *terc-butil* 1-(4-bromofenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato ***(Int.*** **D**) como un aceite marrón (374 g) que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS:** *m/z* = 452 $(M+H)^+$. **^{1}H NMR:** (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7,66 (d, 2 H), 7,52 (d, 2 H), 4,35 (s, 2 H), 3,72 (s, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 3,59-3,55 (m, 2 H), 2,87-2,83 (m, 2 H), 1,43 (s, 9 H).

Etapa 8: Síntesis de 1-(4-bromofenil)-4-ciano-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

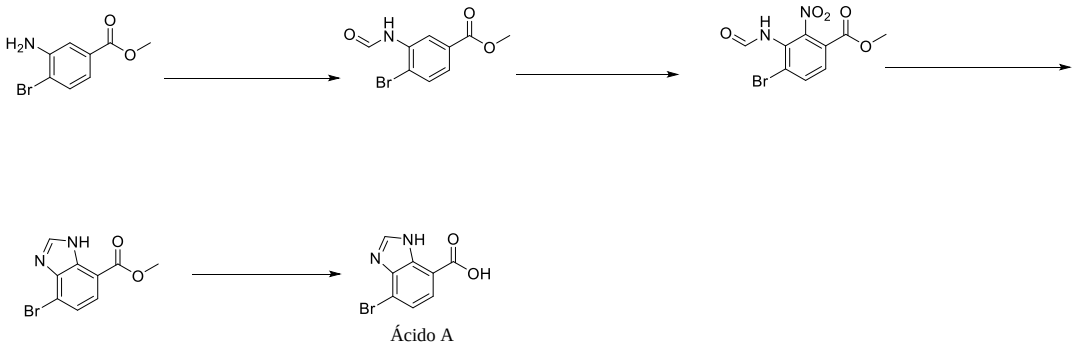
[1159] A una solución de **Int. D** (185 g, 411 mmol, 1,00 eq) en acetonitrilo (1,85 l) se añadió AcOH (24,6 g, 411 mmol, 23,5 mL, 1,00 eq) y $TEMPO^+$ $BF4^-$ (290 g, 1,85 mol, 4,50 eq) a temperatura ambiente, luego se añadió TMSCN (163 g, 1,64 mol, , 4205 mL,00 eq) gota a gota a 0-10 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El monitoreo de LCMS indicó que el material de partida se consumió y se detectó un pico principal con la masa deseada. La mezcla de reacción cruda se vertió en agua (6,00 l) y se extrajo con acetato de etilo (2,00 l × 2). La fase orgánica combinada se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, PE/ EtOAc = 3/1) para proporcionar *terc-butil* 1-(4-bromofenil)-4-ciano-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato *(*95,0 g) como un sólido blanco. **LCMS:** *m/z* = 475 $(M+H)^+$

*Etapa 9: Síntesis de terc-butil 2-(4-bromofenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (**Int. E**).*

[1160] Para preparar la columna de reacción, se cargó el catalizador Co/Al_2O_3 (3,5 g) en un 5 mL tubo de reacción de lecho fijo. Luego, la columna se purgó con nitrógeno tres veces, y la contrapresión se estableció en 3,0 MPa para probar la estanqueidad al aire del dispositivo. Después de confirmar la estanqueidad al aire, la velocidad de flujo de hidrógeno se ajustó a 30 mL/min, y la presión de hidrógeno a 3 MPa. El catalizador se activó a 130 °C durante 12 h. Un matraz de 3 l se cargó con 1-(4-bromofenil)-4-ciano-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de *terc* -butilo (71,8 g, 151 mmol) a 10 °C. El matraz se cargó entonces con THF (1,36 kg) y MeOH (360 g) a 10 °C. La mezcla se agitó durante 0,1 h a 10 °C hasta que se convirtió en una solución transparente. El regulador de contrapresión se ajustó entonces a 3,0 MPa, y el reactor de flujo a 110 °C. La velocidad de la bomba de flujo se ajustó a 0,3 mL/min para la solución, 20 ml/min para H_2. Se tomó una muestra para su análisis después de la hidrogenación, y LCMS mostró 1-(4-bromofenil)-4-ciano-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-

tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo se consumió completamente y se detectó un pico principal con la masa deseada. Después de completar la reacción, el reactor de puerto se lavó con MeOH. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se trituró con EtOAc (350 mL) a temperatura ambiente durante 30 min, y la mezcla se filtró. La torta de filtro se recogió para dar de *terc*-butil 2-(4-bromofenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (**Int. E**) (27,1 g, 60,6 mmol, 98,2% pureza, 40,1% rendimiento) como un sólido blanco. **LCMS:** *m/z* = 449 $(M + H)^+$. **^{1}H NMR:** (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,06 (brs, 1 H), 7,69 (d, *J* = 8,40 Hz, 2 H), 7,51 (d, *J* = 8,40 Hz, 2 H), 4,65-4,62 (m, 1 H), 4,20-4,18 (m, 1 H), 3,92 (d, *J* = 17,7 Hz, 1 H), 3,59 (d, *J* = 17,7 Hz, 1 H), 3,42 - 3,50 (m, 1 H), 3,34 - 3,41 (m, 1 H), 2,92 - 3,02 (m, 1 H), 2,65 - 2,75 (m, 2 H), 1,47 (s, 9 H).

Ejemplo A-2: Preparación del ácido A



Ácido A

Etapa 1: Síntesis de 4-bromo-3-formamidobenzoato de metilo

[1161] A una solución de Ac_2O (222 g, 2,17 mol, 2,50 eq) en HCOOH (2,00 l) se añadió 3-amino-4-bromobenzoato de metilo (200 g, 869 mmol, 1,00 eq) en porciones a temperatura ambiente, y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se controló mediante LCMS, después de lo cual la mezcla de reacción se vertió en agua helada **(**1,50 l), se filtró y el sólido se secó bajo presión reducida para dar 4-bromo-3-formamidobenzoato de metilo (213 g) como un sólido blanco. **LCMS**: *m/z* = 258,1 $(M+H)^+$, *m/z* = 260 $(M+H)^+$

Etapa 2: Síntesis de 4-bromo-3-formamido-2-nitrobenzoato

[1162] Para agitar el ácido nítrico eferviente (1,49 kg, 23,7 mol, 30,0 eq) se añadió metilo 4-

bromo-3-formamidobenzoato (204 g, 790 mmol, 1,00 eq) en porciones a -30 ºC. La mezcla se agitó a -30 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en bloques de hielo (2,00 kg × 3) con agitación, se diluyó con agua (2,00 l × 3), y el producto se precipitó a partir del agua. La mezcla se agitó durante 0,5 h. Después de que los bloques de hielo se fundieron completamente, se filtró la mezcla resultante y la torta se lavó con agua (2,00 l × 2). La torta se recogió y se secó a presión reducida para dar 4-bromo-3-formamido-2-nitrobenzoato (200 g) como un sólido amarillo.

Etapa 3: Síntesis de 7-bromo-3H-1,3-benzodiazol-4-carboxilato de metilo

[1163] A una solución de 4-bromo-3-formamido-2-nitrobenzoato (180 g, 594 mmol, 1,00 eq) en MeOH (1,80 l) y AcOH (0,900 l) se añadió Fe (498 g, 8,91 mol, 15,0 eq) en porciones a 70 ºC. La mezcla se agitó a 70 ºC durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió luego en agua (3,60 l) y EtOAc (3,60 l), la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo mediante EtOAc (1,80 l), fase orgánica combinada, se lavó con $NaHCO_3$ sat. (500 mL) y salmuera (500 mL), se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; 2000 g Sepa Flash Column, Eluent of 0~1% MeOH/DCM @ 400 mL/min) para dar metil 7-bromo-3H-1,3-benzodiazol-4-carboxilato (39,0 g) como un sólido marrón. **LCMS**: *m/z* = 255 $(M+H)^+$. **^{1}H NMR**: 400 MHz, DMSO-d_6 δ 12,88 (brs, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,74 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 3,94 (s, 3 H).

*Etapa 4: Síntesis de ácido 7-bromo-3H-1,3-benzodiazol-4-carboxílico (**Ácido A**)*

[1164] Una mezcla de 7-bromo-3H-1,3-benzodiazol-4-carboxilato de metilo (36,0 g, 141 mmol, 1,00 eq) en HCl (acuoso, 6 N, 200 mL) se agitó a 100 ºC durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró luego bajo presión reducida para dar un residuo. El producto crudo se trituró con EtOAc (200 mL) a temperatura ambiente durante 2 h, se filtró y la torta se recogió y se secó para obtener ácido 7-bromo-3H-1,3-benzodiazol-4-carboxílico (**Ácido A**) (39,9 g, 139 mmol, 98,4% rendimiento, 96% pureza, sal de HCl) como un sólido gris. **LCMS**: *m/z* = 240 $(M+H)^+$ **^{1}H NMR**: 400 MHz, DMSO-d_6 δ 8,96 (s, 1 H), 7,84 (d, *J* = 8,4 Hz ,1 H), 7,71 (d, *J* = 8 Hz, 1 H).

Ejemplo A-3: Preparación del ácido B



Ácido B

Etapa 1: Síntesis de 6-yodo-5-metoxinicotinato de metilo

[1165] A una solución agitada de 6-cloro-5-metoxipiridina-3-carboxilato de metilo (1 g, 5 mmol, 1 equiv) y TMSCl (0,54 g, 5 mmol, 1 equiv) en MeCN (10 mL) se añadió NaI (2,23 g, 14,9 mmol, 3 equiv) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80 °C bajo una atmósfera de hidrógeno. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 22 mL). El líquido resultante se secó en un horno bajo presión reducida. El 6-yodo-5-metoxinicotinato de metilo crudo (1,5 g) se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 294 [M+1] $^{+}$

Etapa 2: 5-metoxi-6-(trifluorometil)nicotinato de metilo

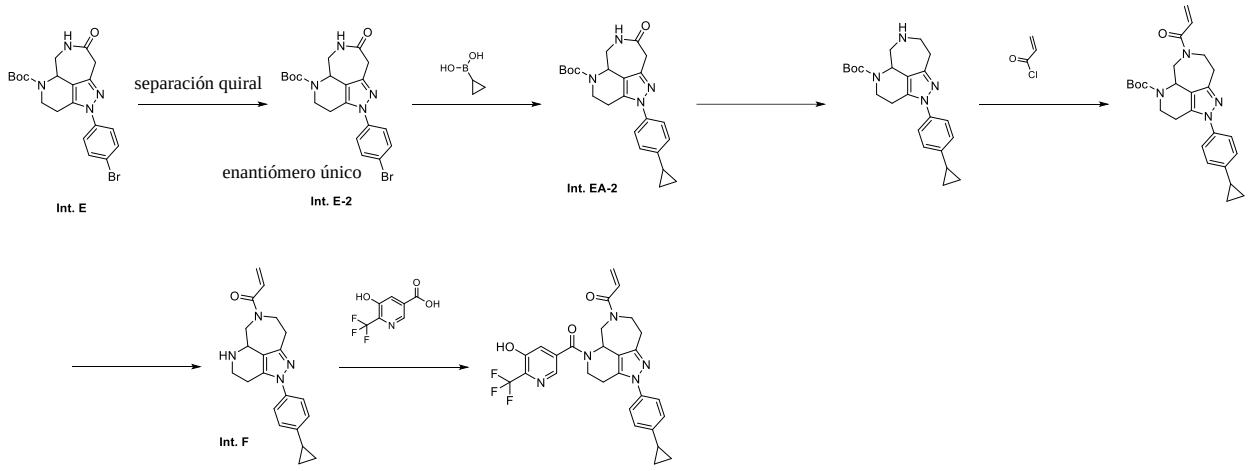
[1166] A una mezcla agitada de 6-yodo-5-metoxipiridina-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,341 mmol, 1 equiv) y CuI (454,9 mg, 2,387 mmol, 7 equiv) en DMF (2 mL) se añadió 2,2-difluoro-2-sulfoacetato de metilo (458,9 mg, 2,387 mmol, 7 equiv) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 70 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL). El líquido resultante se secó en un horno bajo presión reducida. La mezcla resultante (100 mg) se utilizó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 236 [M+1] $^{+}$

*Etapa 3: Síntesis de ácido 5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinico (**Ácido B**)*

[1167] A una solución de 5-metoxi-6-(trifluorometil)nicotinato de metilo (8,00 g, 1 Eq, 34,0 mmol) en HBr/AcOH(10 mL, % en 33% peso) se agitó a 100 °C durante 16 horas. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla de reacción se concentró para dar un residuo. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (Columna, gel de sílice C18; fase móvil A: solución acuosa de ácido 0,05%fórmico, fase móvil B: MeCN; elución con un gradiente de fase móvil B 10% a 50% en 10 min; detector, UV 254 nm) para proporcionar ácido 5-hidroxi-6-

(trifluorometil)nicotinico (2,22 g, 10,7 mmol, 31,5 %) como un sólido amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 208 $[M+1]^+$

Ejemplo A-4: Preparación de *(S o R)*-1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



*Etapa 1: La separación quiral para proporcionar terc-butil (R o S)-2-(4-bromofenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (**Int. E-2**)*

[1168] **Int. E** (500 mg) se purificó por HPLC Prep-quiral (Columna: CHIRAL ART Cellulose-SC 2*25 cm, 5 m; Fase móvil A: HEX(0,1%FA), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: isocrático 40; Longitud de onda: UV 254/220 nm; pico de tiempo de retención 1: 11 min; pico de tiempo de retención 2: 13 min; Solvente de muestra: EtOH; Volumen de inyección: 0,71 mL; Número de ejecuciones: 14) para proporcionar **Int. E-2** (Pico 2, tiempo de retención 13 min, 200 mg).

[1169] A mayor escala (65 g), **Int. E** puede purificarse por SFC quiral: DAICEL CHIRALPAK IC (250 mm × 50 mm, 10 um); fase móvil: [CO_2(Fase A) - ACN/i-PrOH (0,1%NH_3H_2O) (Fase B)]; B %: 60%, modo de elución isocrática para proporcionar **Int. E-2** como el segundo enantiómero de elución (30 g) como un sólido blanquecino. **SFC quiral analítica**: Columna – Chiralcel OJ-3 50 x 4,6 mm D.I., 3 µm; fase móvil: [CO_2(Fase A) - MeOH (0,05%DEA) (Fase B)]; elución de gradiente

4 – 50% B en A; Velocidad de flujo: 3 mL/min; tiempo de retención **E-2** = 2,2 min (segundo pico). (*el tiempo de retención del enantiómero no deseado = 1,8 min).*

*Etapa 2: Síntesis (S o R)-2-(4-ciclopropilfenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5-carboxilato de terc-butilo (**Int. EA-2**)*

[1170] A una solución de *terc*-butilo *(S o R)*-2-(4-bromofenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5-carboxilato (180 mg, 1 equiv., 402 µmol) en tolueno (3,6 mL) y agua (0,9 mL) se añadieron triciclohexilfosfano (22,6 mg, 0,2 equiv., 80,5 µmol), fosfato de potasio (256 mg, 3 equiv., 1,21 mmol), ácido ciclopropilborónico (69,1 mg, 2 equiv., 805 µmol) y diacetoxipalladio (9,1 mg, 0,1 equiv., 40 µmol). La mezcla de reacción se colocó bajo una presión positiva de nitrógeno y se sometió a tres ciclos de rellenado bajo alto vacío. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, y se monitoreó mediante LCMS hasta su finalización. Después de que la mezcla de reacción se enfrió hasta RT, la mezcla se filtró y se enjuagó con EtOAc (3 x 20 mL), luego se diluyó con agua (20 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice, elución con PE: EtOAc=10:1 para dar *(R o S)*-2-(4-ciclopropilfenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5-carboxilato de *terc*-butilo (160 mg) como un sólido amarillo. **LCMS:** (ESI, *m/z*): 408 $[M+H]^+$

Etapa 3. Síntesis (S)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5-carboxilato de terc-butilo

[1171] A una solución *(R o S)*-2-(4-ciclopropilfenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro 5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5-carboxilato de *terc*-butilo (160 mg, 1 equiv., 390 µmol) en THF (3,2 mL) se añadió BH_3.THF (1,57 mL, 1M, 4 equiv., 1,57 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La reacción se inactivó con MeOH (20 mL) a rt. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto resultó en *(S o R)*-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-

tetraazabenzo[cd]azuleno-5-carboxilato de *terc*-butilo (160 mg, 406 µmol, 104 %) como un sólido amarillo crudo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 395 $[M+H]^+$

Etapa 4. Síntesis (S o R)-7-acriloil-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5-carboxilato de terc-butilo

[1172] A una solución *(S o R)*-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5-carboxilato de terc-butilo (160 mg, 1 equiv., 406 µmol) en DCM (3,2 mL) se añadió TEA (205 mg, 283 µl, 5 equiv., 2,03 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, luego se añadió gota a gota cloruro de acriloilo (73,4 mg, 2 equiv., 811 µmol) a la mezcla anterior a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla se diluyó luego con agua helada (20 mL) y EtOAc (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EtOAc/PE (1:5) para proporcionar *(S o R)*-7-acriloil-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5-carboxilato de *terc*-butilo (65 mg) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 449 $[M+H]^+$

Etapa 5: Síntesis de (S o R)-1-(2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona ***(Int. F)***

[1173] Una solución *(S o R)*-7-acriloil-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5-carboxilato de *terc*-butilo (65 mg, 1 equiv., 0,14 mmol) en DCM (1,3 mL) y TFA (0,65 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se controló mediante LCMS, después de lo cual el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo resultante de *(S o R)*-1-(2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (70 mg) como un aceite amarillo crudo se usó en

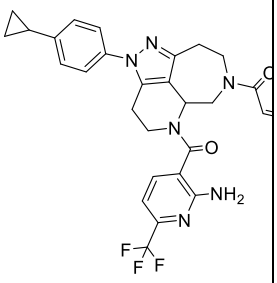
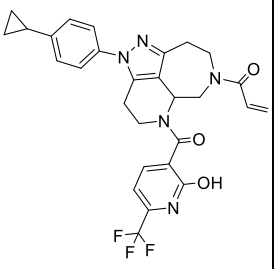
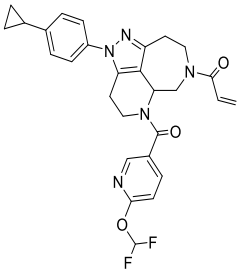
la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 349 $[M+H]^+$

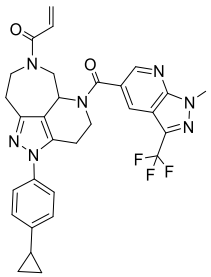
Etapa 6: Síntesis de (S o R)-1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1174] A una solución de *(S o R)*-1-(2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (70 mg, 1 equiv., 0,2 mmol) en DMF (1,4 mL) se añadió HATU (99 mg, 1,3 equiv., 0,26 mmol), ácido 5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinico (54 mg, 1,3 equiv., 0,26 mmol) y DIEA (0,21 g, 0,28 mL, 8 equiv., 1,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se controló mediante LCMS, después de lo cual la mezcla se diluyó con agua (20 mL) y EtOAc (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se combinaron y lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por Prep-HPLC (Columna: XBridge BEH Shield RP18 5 m, 30 mm *150 mm; Fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), Fase móvil B: MeCN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 20% B a 42% B en 10 min; Longitud de onda: UV 254 nm/220 nm; tiempo de retención 1: 7,97) para proporcionar *(S o R)*-1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (13,6 mg, 25,2 µmol, 13 %) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*):538 $[M+H]^+$ **^{1}H NMR**: (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,58 (brs, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,57 – 7,49 (m, 1H), 7,48 – 7,34 (m, 3H), 7,18 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,28 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 5,42 – 5,10 (m, 1H), 4,72 – 4,61 (m, 1H), 4,30 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,80 – 3,69 (m, 1H), 3,47 – 3,37 (m, 1H), 3,23 – 3,10 (m, 2H), 2,95 – 2,74 (m, 3H), 2,58 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 2,01 – 1,92 (m, 1H), 1,01 – 0,93 (m, 2H), 0,73 – 0,67 (m, 2H). **^{19}F NMR**: (376 MHz, $CDCl_3$) δ -66,29.

[1175] **HPLC analítica quiral**: Columna: CHIRAL ART Celulosa-SB; Tamaño de columna: 4,6 x 100 mm, 3 µm; Fase móvil: Hex(0,1%FA):(EtOH:DCM=1:1)=70:30; Flujo: 1,0 mL/min; Temperatura: 25 °C; tiempo de retención=2,1 min.

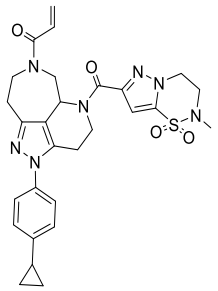
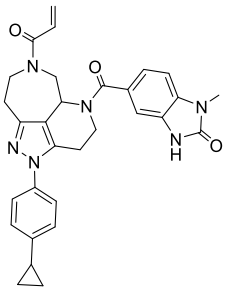
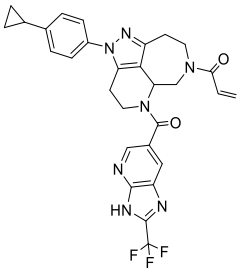
Tabla A1: Los siguientes Ejemplos en la Tabla A1 se prepararon siguiendo los procedimientos sintéticos hacia el **Ejemplo A-4** con las siguientes modificaciones en la etapa 6: se usó 1,5 eq del ácido apropiado y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 h.

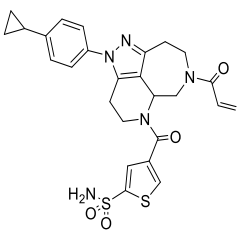
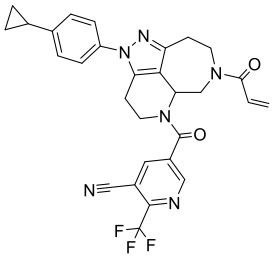
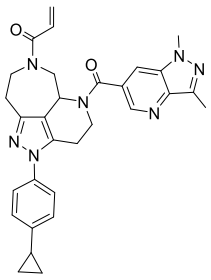
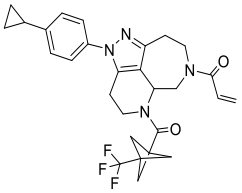
Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	LCMS $[M+H]^+$	NMR
A-4-1		*(S o R)*-1-(5-(2-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	537	
A-4-2		*(S o R)*-1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(2-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	538	
A-4-3		*(S o R)*-1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(6-(difluorometoxi)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	520	

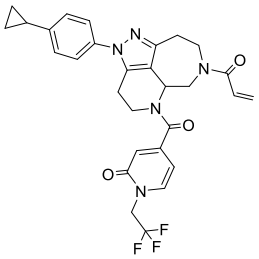
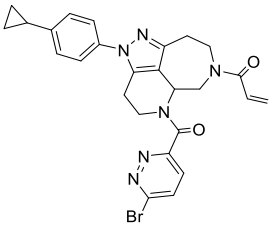
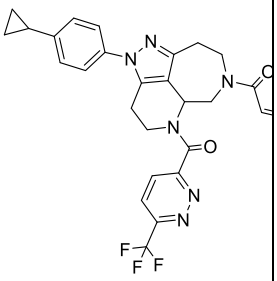
Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	LCMS $[M+H]^+$	NMR
A-4-4		*(S o R)*-1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	576	^{1}H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,95-8,85 (m, 1H), 8,56 (br s, 1H), 7,55-7,40 (m, 1H), 7,40 (br d, 2H, J=8,5 Hz), 7,19 (br d, 2H, J=8,3

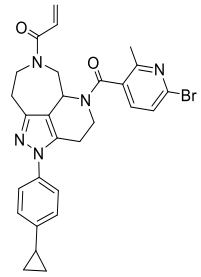
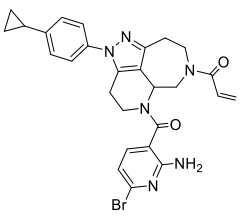
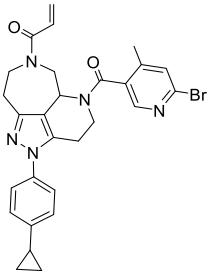
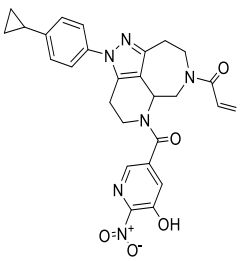
Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	LCMS $[M+H]^+$	NMR
				Hz), 6,40-6,20 (m, 1H), 5,85-5,70 (m, 1H), 5,23 (br d, 1H, J=8,0 Hz), 4,75-4,60 (m, 1H), 4,45-4,25 (m, 1H), 4,23 (s, 3H),

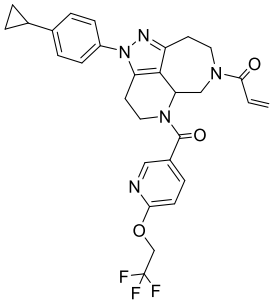
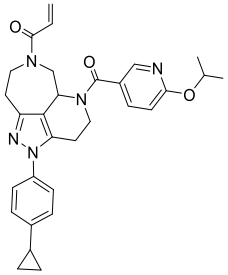
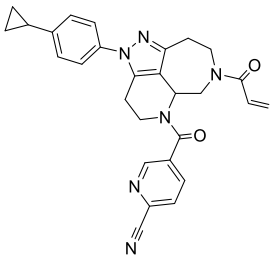
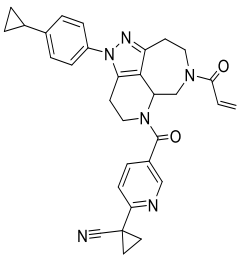
Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	LCMS $[M+H]^+$	NMR
				3,85-3,65 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,30-3,10 (m, 3H), 3,05-2,80 (m, 3H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,00-0,90 (m,

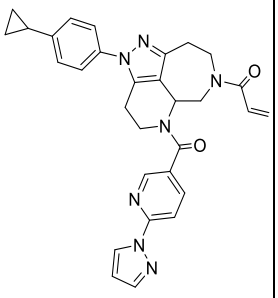
Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	LCMS $[M+H]^+$	NMR
				2H), 0,75-0,65 (m, 2H)
A-4-5		*(S o R)*-1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(2-metil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirazolo[1,5-e][1,2,5]tiodiazina-7-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	562	
A-4-6		*(S o R)*-5-(7-acriloil-2-(4-ciclopropilfenil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carbonil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona	523	
A-4-7		*(S o R)*-1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(2-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	562	

Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	LCMS $[M+H]^+$	NMR
A-4-8		*(S o R)*-4-(7-acriloil-2-(4-ciclopropilfenil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carbonil)tiofeno-2-sulfonamida	538	
A-4-9		*(S o R)*-5-(7-acriloil-2-(4-ciclopropilfenil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carbonil)-2-(trifluorometil)nicotinonitrilo	547	
A-4-10		*(S o R)*-1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(1,3-dimetil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-6-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	522	
A-4-11		*(S o R)*-1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-	511	

Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	LCMS $[M+H]^+$	NMR
		il)prop-2-en-1-ona		
A-4-12		*(S o R)*-4-(7-acriloil-2-(4-ciclopropilfenil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carbonil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2(1H)-ona	552	
A-4-13		*(S o R)*-1-(5-(6-bromopiridazina-3-carbonil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	553, 555 (^{81}Br)	
A-4-14		*(S o R)*-1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(6-(trifluorometil)piridazina-3-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	523	

Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	LCMS $[M+H]^+$	NMR
A-4-15		*(S o R)*-1-(5-(6-bromo-2-metilnicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	546, 548 (^{81}Br)	
A-4-16		*(S o R)*-1-(5-(2-amino-6-bromonicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	547, 549 (^{81}Br)	
A-4-17		*(S o R)*-1-(5-(6-bromo-4-metilnicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	546, 548 (^{81}Br)	
A-4-18		*(S o R)*-1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(5-hidroxi-6-nitronicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	515	

Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	LCMS $[M+H]^+$	NMR
A-4-19		*(S o R)*-1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	552	
A-4-20		*(S o R)*-1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(6-isopropoxinicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	512	
A-4-21		*(S o R)*-5-(7-acriloil-2-(4-ciclopropilfenil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carbonil)picolinonitrilo	479	
A-4-22		*(S o R)*-1-(5-(7-acriloil-2-(4-ciclopropilfenil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carbonil)piridin-2-il)ciclopropano-1-carbonitrilo	519	

Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	LCMS $[M+H]^+$	NMR
A-4-23		*(S o R)*-1-(5-(6-(1H-pirazol-1-il)nicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	520	^{1}H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,75-8,60 (m, 2H), 8,17 (dd, 1H, J=2,2, 8,4 Hz), 8,10-7,95 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,60-7,43

Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	LCMS $[M+H]^+$	NMR
				(m, 1H), 7,42 (d, 2H, J=8,5 Hz), 7,20 (d, 2H, J=8,5 Hz), 6,65-6,60 (m, 1H), 6,35-6,20 (m, 1H), 5,85-5,65 (m, 1H), 5,25-

Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	LCMS $[M+H]^+$	NMR
				5,10 (m, 1H), 4,80-4,60 (m, 1H), 4,40-4,25 (m, 1H), 3,95-3,85 (m, 1H), 3,50-3,35 (m, 1H), 3,35-3,10 (m, 2H),

Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	LCMS $[M+H]^+$	NMR
				2,95-2,75 (m, 3H), 2,70-2,55 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,00-0,90 (m, 2H), 0,75-0,65 (m, 2H)
A-4-24		*(S o R)*-1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(6-(difluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-	504	

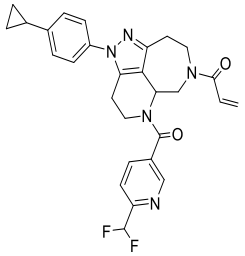
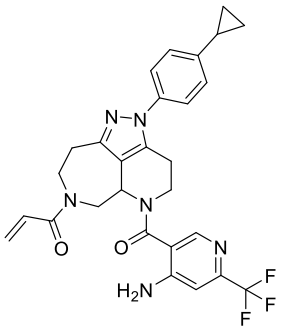
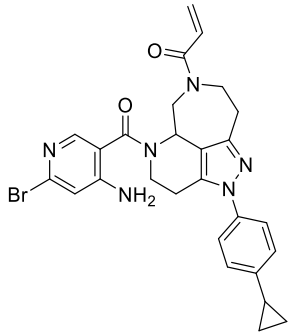
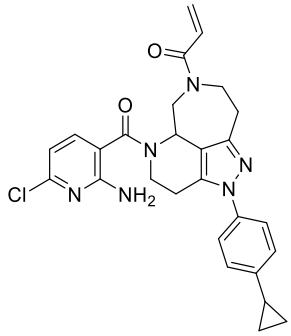
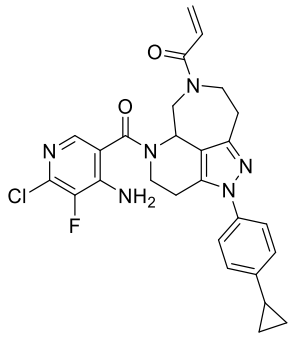
Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	LCMS $[M+H]^+$	NMR
		7-il)prop-2-en-1-ona		

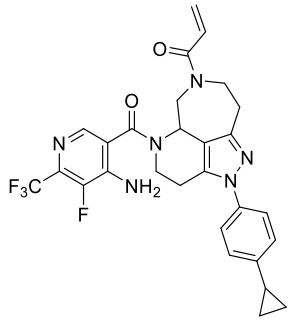
Tabla A2: Los siguientes Ejemplos en la Tabla A2 se prepararon de manera análoga a la etapa 6 del **Ejemplo A-4** mediante el uso de los ácidos carboxílicos correspondientes. La síntesis para el ácido del **Ejemplo A-4-29** se describe en el **Ejemplo A-13**

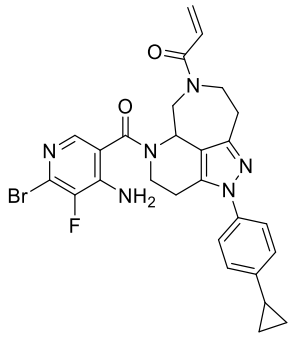
Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	LCMS $[M+H]^+$	NMR
A-4-25		*(R o S)*-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	537	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d, ppm) δ 8,24 (s, 1H), 7,61 – 7,32 (m, 3H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,95 – 6,54 (m, 2H), 6,41 – 6,10 (m, 1H), 5,90 – 5,69 (m, 1H), 5,31 – 5,08 (m, 1H), 4,85 –

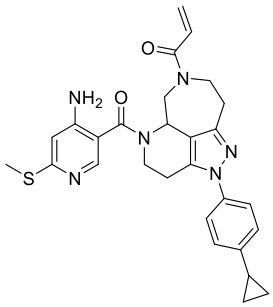
Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	LCMS $[M+H]^+$	NMR
				4,56 (m, 1H), 4,54 – 4,15 (m, 1H), 3,82 – 3,57 (m, 1H), 3,45 – 3,30 (m, 1H), 3,25 – 3,03 (m, 2H), 3,03 – 2,73 (m, 3H), 2,71 – 2,56 (m, 1H), 2,10 – 1,86 (m, 1H), 1,12 – 0,82 (m, 2H), 0,80 – 0,60 (m, 2H)
A-4-26		*(R o S)*-1-(5-(4-amino-6-bromonicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	549	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d)* δ 7,94 (s, 1H), 7,46 – 7,21 (m, 2H), 7,11 – 7,00 (m, 2H), 6,85 – 6,74 (m, 1H), 6,47 – 6,33 (m, 1H), 5,85 – 5,65 (m, 1H), 5,33 – 5,20 (m, 1H), 5,19 –

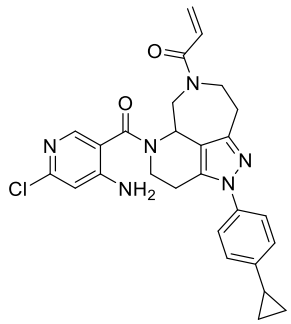
Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	LCMS $[M+H]^+$	NMR
				5,05 (m, 1H), 4,94 – 4,81 (m, 1H), 4,45 – 4,27 (m, 1H), 4,23 – 4,00 (m, 1H), 3,19 – 3,03 (m, 2H), 3,02 – 2,82 (m, 3H), 2,77 – 2,52 (m, 2H), 1,91 – 1,77 (m, 1H), 1,28 – 1,10 (m, 2H), 1,01 – 0,86 (m, 2H), 0,69 – 0,56 (m, 2H).
A-4-27		*(R o S)*-1-(5-(2-amino-6-cloronicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	503	

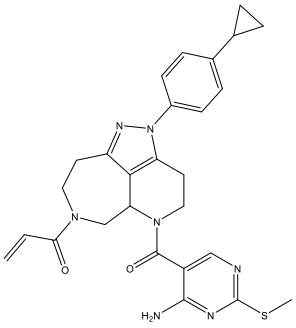
Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	LCMS $[M+H]^+$	NMR
A-4-28		*(R o S)*-1-(5-(4-amino-6-cloro-5-fluoronicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	521	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d)* δ 7,92 (s, 1H), 7,46 – 7,29 (m, 3H), 7,18 – 7,11 (m, 2H), 6,54 – 6,46 (m, 1H), 5,88 – 5,74 (m, 1H), 5,44 – 5,30 (m, 3H), 5,01 – 4,93 (m, 1H), 4,53 – 4,38 (m, 1H), 4,25 – 4,12 (m, 1H), 3,40 – 3,15 (m, 2H), 3,11 – 2,93 (m, 3H), 2,82 – 2,66 (m, 2H), 2,03 – 1,88 (m, 1H), 1,07 – 0,97 (m, 2H), 0,79 – 0,66 (m, 2H).

Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	LCMS $[M+H]^+$	NMR
A-4-29		*(R o S)*-1-(5-(4-amino-5-fluoro-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	555	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (s, 1H), 7,55 – 7,44 (m, 1H), 7,41 – 7,34 (m, 2H), 7,22 – 7,15 (m, 2H), 6,96 (s, 2H), 6,35 – 6,27 (m, 1H), 5,85 – 5,77 (m, 1H), 5,19 – 5,11 (m, 1H), 4,71 – 4,65 (m, 1H), 4,53 – 4,45 (m, 1H), 3,74 – 3,67 (m, 1H), 3,19 – 3,09 (m, 2H), 2,95 – 2,85 (m, 1H), 2,85 – 2,78 (m, 2H), 2,64 – 2,56 (m, 1H), 2,02 – 1,91 (m, 1H), 1,02 – 0,91 (m, 2H), 0,73 – 0,65

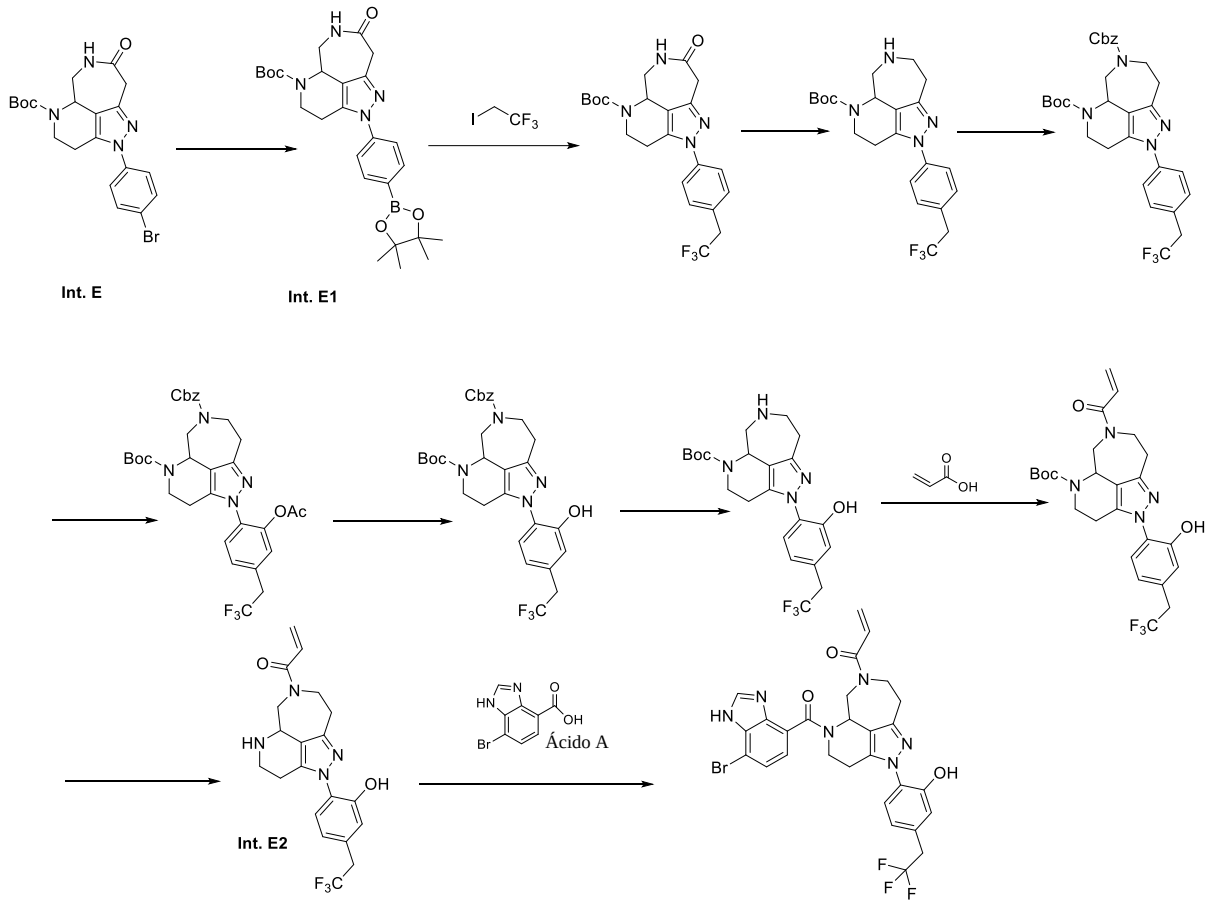
Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	LCMS $[M+H]^+$	NMR
				(m, 2H).
A-4-30		*(R o S)*-1-(5-(4-amino-6-bromo-5-fluoronicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	565	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d, ppm) δ 7,82 (brs, 1H), 7,34 – 7,13 (m, 2H), 7,13 – 6,92 (m, 2H), 6,67 – 6,21 (m, 1H), 5,87 – 5,61 (m, 1H), 5,26 (s, 3H), 4,97 – 3,91 (m, 3H), 3,34 – 2,41 (m, 7H), 1,95 – 1,75 (m, 1H), 1,31 – 0,72 (m, 3H), 0,74 – 0,43 (m, 2H).

Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	LCMS $[M+H]^+$	NMR
A-4-31		*(R o S)*-1-(5-(4-amino-6-(metiltio)nicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	515	1H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d)* δ 7,85 – 7,80 (m, 1H), 7,27 – 7,14 (m, 2H), 7,11 – 7,02 (m, 2H), 6,43 – 6,38 (m, 1H), 5,78 – 5,73 (m, 1H), 5,26 (s, 3H), 4,91 – 4,86 (m, 1H), 4,40 – 4,35 (m, 1H), 4,13 – 4,09 (m, 1H), 3,13 – 3,09 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,69 – 2,65 (m, 2H), 1,87 – 1,82 (m, 1H), 1,19 (s, 1H), 0,95 – 0,91 (m, 2H), 0,66 – 0,61 (m, 2H).

Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	LCMS $[M+H]^+$	NMR
A-4-32		*(R o S)*-1-(5-(4-amino-6-cloronicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	503	1H NMR (400MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 8,05 (s, 1H), 7,49 – 7,36 (m, 1H), 7,36 – 7,28 (m, 2H), 7,18 – 7,11 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,50 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,88 – 5,71 (m, 1H), 5,41 – 5,28 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 5,06 – 4,87 (m, 1H), 4,57 – 4,32 (m, 1H), 4,30 – 4,02 (m, 1H), 3,44 – 2,62 (m, 7H), 1,99 – 1,88 (m, 1H), 1,06 – 0,92 (m, 2H), 0,78 – 0,66 (m, 2H).

Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	LCMS $[M+H]^+$	NMR
A-4-33		*(R o S)*-1-(5-(4-amino-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	516	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (s, 1H), 7,57 – 7,30 (m, 3H), 7,28 – 6,97 (m, 3H), 6,39 – 6,14 (m, 1H), 5,91 – 5,61 (m, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,71 – 4,55 (m, 1H), 4,52 – 4,11 (m, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,23 – 3,03 (m, 4H), 2,95 – 2,72 (m, 3H), 2,70 – 2,56 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,02 – 1,89 (m, 1H), 1,01 – 0,91 (m, 2H), 0,74 – 0,64 (m, 2H).

Ejemplo A-5: Preparación de *(S o R)*-1-(5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(2-hidroxi-4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



*Etapa 1: Síntesis de 8-oxo-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo (**Int. E1**)*

[1176] A una solución de 2-(4-bromofenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5-carboxilato de *terc*-butilo (10 g, 1 equiv., 22 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se añadieron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (11 g, 2 equiv., 45 mmol), KOAc (6,6 g, 4,2 mL, 3 equiv., 67 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (1,6 g, 0,1 equiv., 2,2 mmol). El sistema de reacción se purgó con nitrógeno x 3. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 3 h bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se completó en base al análisis de muestras de LCMS. Después de que la mezcla de reacción se enfrió hasta RT, la mezcla se filtró y se enjuagó con EtOAc (3 x 20 mL), luego se diluyó con agua (20 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El producto crudo

se purificó mediante elución por cromatografía en gel de sílice con PE: EtOAc=10:1 para dar *terc*-butil 8-oxo-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato *(*10 g) como un sólido marrón. **LCMS**:(ESI, *m/z*):495 $[M+1]^+$

Etapa 2: Síntesis de terc-butil 8-oxo-2-(4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1177] A una solución de 8-oxo-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azuleno-5-carboxilato de terc-butilo (**Int. E1**) (2 g, 1 equiv., 4 mmol) en DMF (20 mL) se añadieron CuCl (0,2 g, 0,05 mL, 0,5 equiv., 2 mmol), 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano (4 g, 2 mL, 5 equiv., 0,02 mol), Cs_2CO_3 (2 g, 1,5 equiv., 6 mmol), agua (0,3 g, 0,3 mL, 4 equiv., 0,02 mol), XPhos (0,2 g, 0,1 equiv., 0,4 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,2 g, 0,05 equiv., 0,2 mmol) El sistema de reacción se purgó con nitrógeno x 3. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se completó en base al análisis de muestras de LCMS. Después de que la mezcla de reacción se enfrió hasta RT, la mezcla se filtró y se enjuagó con EtOAc (3 x 20 mL), luego se diluyó con agua (20 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El producto crudo se purificó mediante elución por cromatografía en gel de sílice con PE: EtOAc=5:1 para dar *terc*-butil 8-oxo-2-(4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato *(*600 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*):451 $[M+1]^+$

Etapa 3: Síntesis de terc-butil 2-(4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1178] Una solución de *terc*-butil 8-oxo-2-(4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato *(*600 mg, 1 equiv., 1,33 mmol) en THF (2 mL) se enfrió hasta 0 °C, luego se añadió BH_3.THF (6,66 mL, 5 Eq, 6,66 mmol, 1 mol/l) lentamente a

0 °C. La mezcla se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 4 h. La reacción se controló mediante LCMS. La reacción se inactivó mediante la adición de MeOH (2 mL) a 0 °C; el solvente se eliminó bajo presión reducida. Esto resultó en *terc*-butil 2-(4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato *(*580 mg, 1,33 mmol, 96,7 %) como un sólido blanco. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 437 $[M+1]^+$

Etapa 4: Síntesis de 7-bencil 5-(terc-butil) 2-(4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato

[1179] A una solución de agitación de *terc*-butil 2-(4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato *(*650 mg, 1 equiv., 1,49 mmol) en DCM (2 mL) se añadió TEA (1,51 g2,08 mL, 10 equiv., 14,9 mmol) y Cbz-OSu (1,86 g, 5 equiv., 7,45 mmol) a 40 °C. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 40 °C. La reacción se controló mediante LCMS. Después de completar, la mezcla se filtró y se enjuagó con DCM (3 x 5 mL), luego se diluyó con agua (10 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar un residuo. El producto crudo se purificó mediante elución por cromatografía en gel de sílice con PE: EtOAc=10:1 para dar 7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5,7-dicarboxilato (600 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*):571 $[M+1]^+$

Etapa 5: Síntesis de 7-bencil 5-(terc-butil) 2-(2-acetoxi-4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato

[1180] A una solución de 7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5,7-dicarboxilato (540 mg, 1 equiv., 946 µmol) en AcOH (54 mL) se añadieron PIDA (610 mg, 2 equiv., 1,89 mmol) y diacetato de paladio (21,2 mg, 0,1 equiv., 94,6 µmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 1 h. La reacción se controló mediante LCMS. Después de que la mezcla de reacción se enfrió hasta RT, la mezcla se filtró y se enjuagó con EtOAc (3 x 20 mL), luego se diluyó con agua (20 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc

(2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio en agua (3 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El producto crudo se purificó mediante elución por cromatografía en gel de sílice con PE: EtOAc=3:1 para dar 7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(2-acetoxi-4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5,7-dicarboxilato (200 mg) como un aceite amarillo. **LCMS**:(ESI, *m/z*):629 $[M+1]^+$

Etapa 6: Síntesis de 7-bencil 5-(terc-butil) 2-(2-hidroxi-4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato

[1181] A una solución de 7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(2-acetoxi-4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5,7-dicarboxilato (180 mg, 1 equiv., 286 µmol) en THF (1 mL) y se añadió agua (0,5 mL) LiOH (10,3 mg, 1,5 equiv., 429 µmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla se acidificó a pH=3 con ácido sulfúrico 1 M, luego se diluyó con EtOAc (5 mL) y agua (5 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera saturada (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar 7-bencil 5-(terc-butil) 2-(2-hidroxi-4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5,7-dicarboxilato (180 mg) como un sólido amarillo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, *m/z*):587 $[M+1]^+$

Etapa 7: Síntesis de terc-butil 2-(2-hidroxi-4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1182] A una solución de 7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(2-hidroxi-4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5,7-dicarboxilato (165 mg, 1 equiv., 281 µmol) en THF (2 mL) se añadió Pd/C (74,8 mg, 20 %, 0,5 equiv., 141 µmol) y $Pd(OH)_2$ (98,7 mg, 20 % en peso, 0,5 equiv., 141 µmol) en un tanque de presión. La mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente bajo 4MPa de presión de hidrógeno durante 4 h. La mezcla de reacción se

enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite para eliminar el sólido insoluble. La torta de filtro se lavó con EtOH (2 x 20 mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar terc-butil 2-(2-hidroxi-4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato *(*100 mg) como un aceite amarillo crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, *m/z*):453 $[M+1]^+$

Etapa 8: Síntesis de terc-butil 7-acriloil-2-(2-hidroxi-4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1183] A una solución de *terc*-butil 2-(2-hidroxi-4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato *(*90 mg, 1 equiv., 0,2 mmol) en DMF (2 mL) se añadió DIEA (0,10 g, 0,14 mL, 4 equiv., 0,8 mmol), ácido acrílico (17 mg, 1,2 equiv., 0,24 mmol) y T3P (95 mg, 1,5 equiv., 0,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla se diluyó con agua (5 mL) y EtOAc (5 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EtOAc/PE (1:5) para proporcionar *7*-acriloil-2-(2-hidroxi-4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azuleno-5-carboxilato de *terc*-butilo (40 mg) como un aceite amarillo. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 507 $[M+1]^+$

*Etapa 9: Síntesis de 2-(3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)fenol (**Int. E2**)*

[1184] La solución de *terc*-butil *7*-acriloil-2-(2-hidroxi-4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato (35 mg, 1 equiv., 69 µmol) en DCM (1,5 mL) y TFA (0,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se controló mediante LCMS. El solvente se eliminó bajo presión reducida. Esto dio como resultado 2-(3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)fenol

(**Int. E2**) (50 mg) como aceite amarillo crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 407 [M+1] $^+$

Etapa 10: Síntesis de (S o R)-1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(2-hidroxi-4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

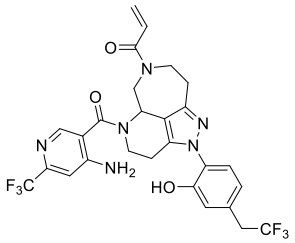
[1185] A una solución de 2-(3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)fenol (40 mg, 1 equiv., 0,11 mmol) en DMF (1 mL) se añadió DIEA (73 mg, 99 µl, 5 equiv., 0,57 mmol), ácido 7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carboxílico (55 mg, 2 equiv., 0,23 mmol), EDCI (44 mg, 2 equiv., 0,23 mmol) y HOBT (26 mg, 1,7 equiv., 0,19 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y EtOAc (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por Prep-HPLC (Columna: YMC Triart C18 ExR 5 m, 30 mm * 150 mm; Fase móvil A: agua (10 mmol/l NH_4HCO_3), Fase móvil B: MeCN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 30% B a 60% B en 8 min; Longitud de onda: UV 254 nm/221 nm; tiempo de retención 1: 6,8) para proporcionar *(R o S)*-1-(5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazolo-4-carbonil)-2-(2-hidroxi-4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (10 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 631 [M+1] $^+$

[1186] El compuesto racémico, 1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(2-hidroxi-4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (10 mg) se separó en enantiómeros constituyentes por separación por HPLC quiral en la condición (Columna: CHIRALPAK-IE 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX (0,1%FA), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: isocrático 50; Longitud de onda: UV 254/220 nm; Solvente de muestra: EtOH: DCM; Volumen de inyección: 2,0 mL; Número de ejecuciones: 1) para proporcionar *(S o R)*-1-(5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-

(2-hidroxi-4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (pico 1, tiempo de retención 9,2 min, 3 mg, 5,7 µmol, 30 %) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 631 [M+1] $^{+}$,1**H NMR**: (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 10,79-10,01 (m, 1H), 8,41-7,93 (m, 1H), 7,68-7,37 (m, 2H), 7,14 – 6,90 (m, 2H), 6,79 (brs, 1H), 6,64 – 6,33 (m, 1H), 5,96 – 5,72 (m, 1H), 5,59 – 5,36 (m, 1H), 5,14 – 4,85 (m, 1H), 4,72 – 3,98 (m, 1H), 3,83 – 2,30 (m, 11H). **^{19}F NMR**: (376 MHz, DMSO, *ppm*) *δ* 65,74

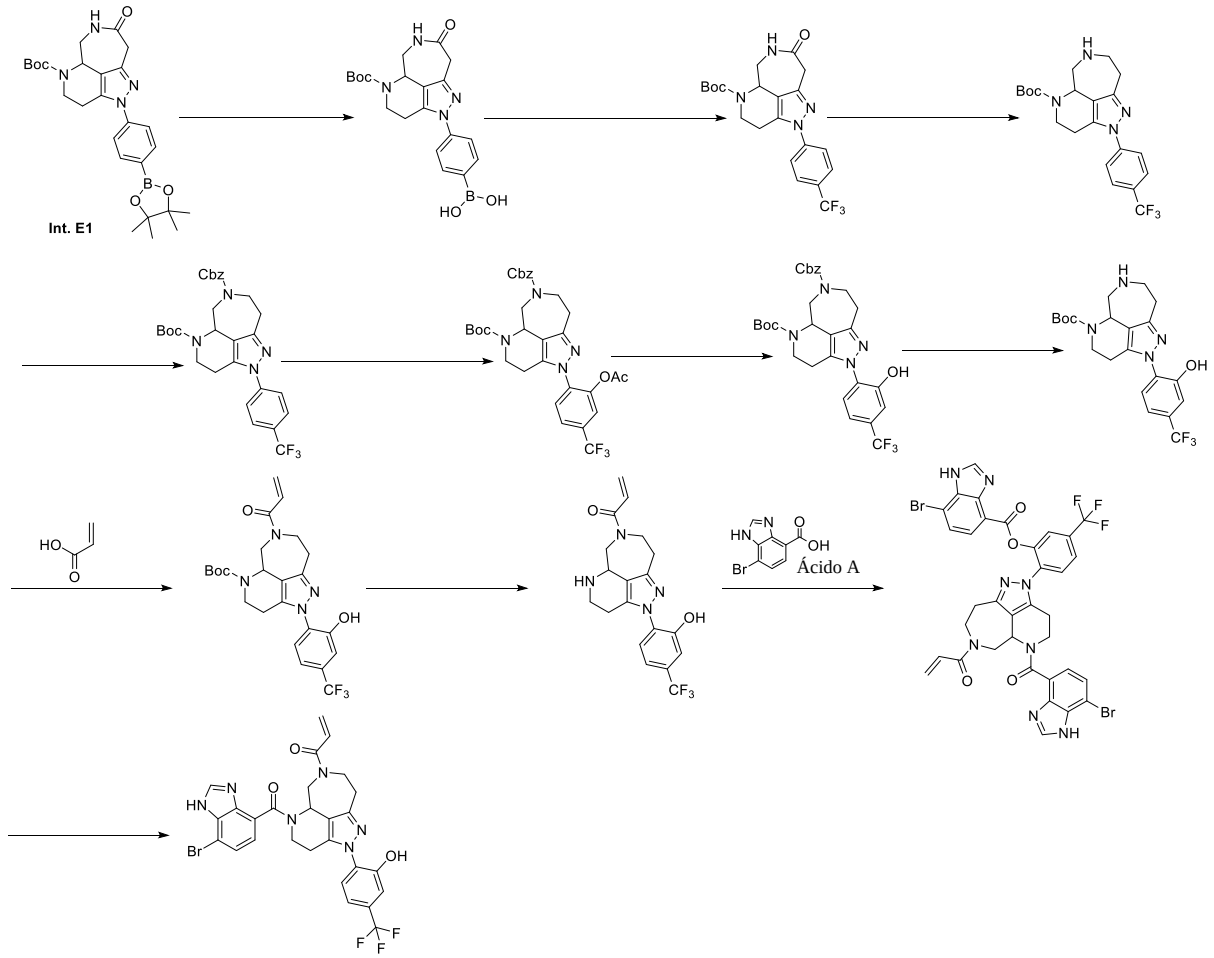
[1187] HPLC quiral analítica: Columna: CHIRAL Celulosa-SB4,6*100mm,3um; Fase Móvil: HEX (0,1%FA): Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo:1,0 mL/min; Temperatura: 25 °C; Tiempo de retención: 2,0 min.

Tabla A3: El compuesto del **Ejemplo A-5-1** se preparó de manera análoga al **Ejemplo A-5**, mediante el uso del ácido carboxílico correspondiente. El compuesto racémico final se separó mediante el uso de las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK-IC 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX (0,1%FA), Fase móvil B: ETOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: isocrático 50; Longitud de onda: 254/220 nm para proporcionar el compuesto del ejemplo como el segundo pico de elución.

Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	LCMS $[M+H]^+$	NMR
A-5-1		*(R o S)*-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(2-hidroxi-4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	595	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8,37 (s, 1H), 7,43 – 7,38 (m, 1H), 7,11 – 7,02 (m, 3H), 6,88 – 6,81 (m, 1H), 6,56 – 6,48 (m, 1H),

Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	LCMS $[M+H]^+$	NMR
				5,91 – 5,84 (m, 1H), 5,41 – 5,36 (m, 2H), 5,03 – 4,95 (m, 1H), 4,52 – 4,48 (m, 1H), 4,24 – 4,20 (m, 1H), 3,41 – 3,29 (m, 2H), 3,28 – 3,17 (m, 1H), 3,14 – 3,01 (m, 4H), 2,92 – 2,84 (m, 1H), 2,82 – 2,72 (m, 1H), 1,26 (s, 1H), 0,88 – 0,83 (m, 1H).

Ejemplo A-6: Preparación de 1-(5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de ácido (4-(5-(terc-butoxicarbonil)-8-oxo-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)fenil)borónico

[1188] A una solución de *terc*-butil 8-oxo-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de sodio (3,50 g, 1 equiv., 7,08 mmol) en MeCN (35 mL) se añadió formato de amonio (1,64 g, 3 equiv., 21,2 mmol) y metaperiodato de sodio (3,03 g, 750 µl, 2 equiv., 14,2 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h a rt. Luego se añadió agua (17,5 mL) y la mezcla se agitó durante 21 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se enjuagó con agua (5 x 30 mL), y la torta de filtro se concentró al vacío para dar un residuo. Esto dio como resultado ácido (4-(5-(*terc*-butoxicarbonil)-8-oxo-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)fenil)borónico (4,2 g) como un sólido gris crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**:

(ESI, *m/z*):413 $[M+H]^+$

Etapa 2: Síntesis de terc-butil 8-oxo-2-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1189] A una solución de ácido (4-(5-(*terc*-butoxicarbonil)-8-oxo-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)fenil)borónico (3,50 g, 65 % en peso, 1 equiv., 5,52 mmol) en DCM (35 mL), MeOH (35 mL) y agua (28 mL) se añadieron trifluorometilsulfinato de sodio (2,58 g, 3 equiv., 16,6 mmol) y cloruro de cuprosa (546 mg, 140 µl, 1 equiv., 5,52 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, luego se añadió gota a gota hidroperóxido de *terc*-butilo, agua (4,26 g, 4,75 mL, 70% *en peso*, 5 equiv., 27,6 mmol) a la mezcla anterior a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 30 °C y se agitó durante 2 h. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla se diluyó con agua helada (30 mL) y EtOAc (30 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (25 g columna de gel de sílice, 75% EtOAc en PE) para proporcionar 8-oxo-2-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5-carboxilato de *terc*-butilo (1,35 g,) como un sólido blanco.

LCMS: (ESI, *m/z*):437 $[M+H]^+$

Etapa 3: Síntesis de terc-butil 2-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1190] Una solución de 8-oxo-2-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5-carboxilato de *terc*-butilo (800 mg, 1 equiv., 1,83 mmol) en THF (16 mL) se enfrió hasta 0 °C, luego se añadió BH_3.THF (788 mg, 9,17 mL, 1 molar, 5 equiv., 9,17 mmol) en op a la mezcla anterior a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 60 °C y se agitó durante 2 h. La reacción se controló mediante LCMS. Después de terminar, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, se inactivó con MeOH (20 mL). El solvente se eliminó bajo presión reducida. Esto resultó en *terc*-butil 2-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-

octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato *(*950 mg) como un sólido gris crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 423[M+H] $^{+}$

Etapa 4: Síntesis de 7-bencil 5-(terc-butil) 2-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato

[1191] A una solución de *terc-butil* 2-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato *(*1,60 g, 85% *peso*, 1 equiv., 3,22 mmol) en DCM (18 mL) se añadió TEA (3,26 g4,49 mL, 10 equiv., 32,2 mmol) y Cbz-OSu (4,01 g, 5 equiv., 16,1 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua helada (30 mL) y DCM (50 mL), y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera saturada (2 x 50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (25 g columna de gel de sílice, 25% EtOAc en PE) para proporcionar 7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5,7-dicarboxilato (1,50 g) como un sólido amarillo claro. **LCMS:** (ESI, *m/z*): 557 [M+H] $^{+}$

Etapa 5: Síntesis de 7-bencil 5-(terc-butil) 2-(2-acetoxi-4-(trifluorometil)fenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato

[1192] A una solución de 7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato (800 mg, 1 equiv., 1,44 mmol) en acetona (16 mL) y AcOH (1,6 mL) se añadieron (acetiloxi)(fenil)-lamda3-iodanil acetato (926 mg, 2 equiv., 2,87 mmol) y $PdOAc_2$ (32,3 mg, 0,1 equiv., 144 µmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (50 mL) y EtOAc (50 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (40 g columna de gel de sílice, 65% EtOAc en

PE) para proporcionar 7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(2-acetoxi-4-(trifluorometil)fenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5,7-dicarboxilato (230 mg) como un sólido amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 615 $[M+H]^+$

Etapa 6: Síntesis de 7-bencil 5-(terc-butil) 2-(2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato

[1193] A una solución de 7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(2-acetoxi-4-(trifluorometil)fenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato (210 mg, 1 equiv., 342 µmol) en MeOH (4 mL) se añadió hidróxido de litio (32,7 mg, 20,2 µl, 4 equiv., 1,37 mmol) y agua (1 mL). La mezcla se agitó durante 1 h a rt. La mezcla se diluyó con agua helada (20 mL) y EtOAc (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar 7-bencil 5-(terc-butil) 2-(2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato (190 mg) como un sólido amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 573 $[M+H]^+$

Etapa 7: Síntesis de terc-butil 2-(2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1194] A una solución de 7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato (190 mg, 1 equiv., 332 µmol) en MeOH (2 mL) se añadió $Pd(OH)_2$ (93,2 mg, 50 % en peso, 1 equiv., 332 µmol) y Pd/C (70,6 mg, 50 % en peso, 1 equiv., 332 µmol). La mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de H_2 a 3 mbar. La mezcla resultante se filtró y la torta de filtro se lavó con MeOH (3 x 10 mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar *terc-butil* 2-(2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato *(*180 mg) como un sólido amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*):439 $[M+H]^+$

Etapa 8: Síntesis de terc-butil 7-acriloil-2-(2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-

octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1195] A una solución de *terc*-butil 2-(2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato *(*180 mg, 1 equiv., 411 µmol) en DMF (2 mL) se añadió T3P (196 mg, 1,5 equiv., 616 µmol), ácido acrílico (44,4 mg, 42,2 µl, 1,5 equiv., 616 µmol) y DIEA (106 mg, 143 µl, 2 equiv., 821 µmol). La mezcla se agitó durante 8 h a rt. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla se diluyó con agua helada (10 mL) y EtOAc (10 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EtOAc/PE (2:1) para proporcionar 7-acriloil-2-(2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 493 $[M+H]^+$

Etapa 9: Síntesis de 1-(2-(2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1196] A una solución de *terc*-butil *7*-acriloil-2-(2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (40 mg, 1 equiv., 81 µmol) en DCM (1,5 mL) se añadió TFA (0,5 mL). La mezcla se agitó durante 1 h a rt. La mezcla se concentró bajo presión reducida para proporcionar 1-(2-(2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (30 mg) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 393 $[M+H]^+$

Etapa 10: Síntesis de 2-(7-acriloil-5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-(trifluorometil)fenil 7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato

[1197] A una solución de 1-(2-(2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (30 mg, 1 equiv., 76 µmol) en DMF (1 mL) se añadió ácido 7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carboxílico (37 mg, 2 equiv., 0,15 mmol), EDCI

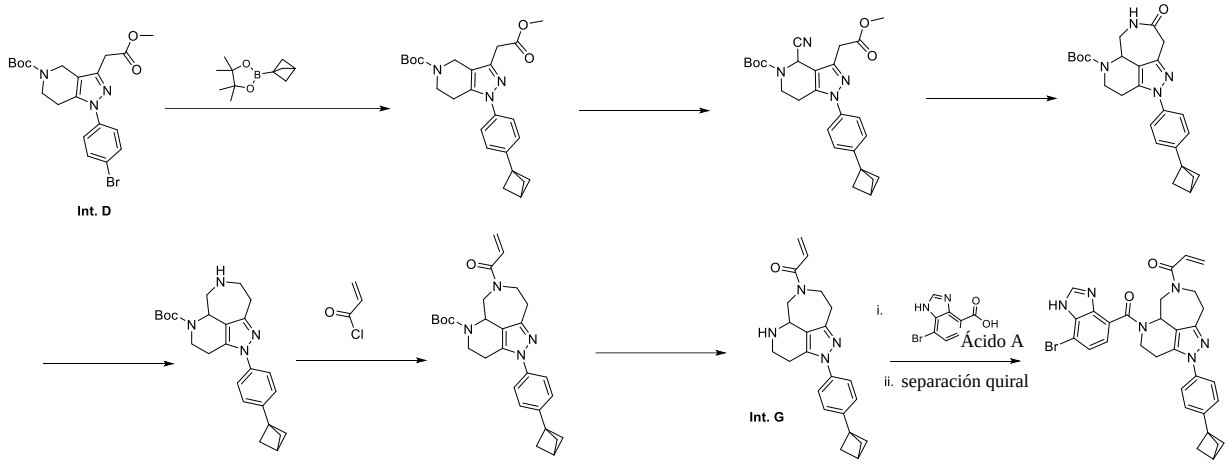
(22 mg, 1,5 equiv., 0,11 mmol), HOBT (15 mg, 1,5 equiv., 0,11 mmol) y DIEA49 mg, 67 µl, 5 equiv., 0,38 mmol). La mezcla se agitó durante 5 h a rt. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla se diluyó con agua helada (20 mL) y EtOAc (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar 2-(7-acriloil-5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-(trifluorometil)fenil 7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carboxilato (20 mg) como un sólido blanco, que se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*):837 $[M+H]^+$

Etapa 11: Síntesis de 1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1198] A una solución de 2-(7-acriloil-5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-(trifluorometil)fenil 7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carboxilato (30 mg, 1 equiv., 36 µmol) en THF (0,3 mL) se añadió LiOH (2,6 mg, 3 equiv., 0,11 mmol) y agua (0,1 mL). La mezcla se agitó durante 1 h a rt. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla se diluyó con agua helada (20 mL) y EtOAc (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo (30 mg) se purificó por Prep-HPLC con las siguientes condiciones (Columna: Sunfire C18 5 m, 30 mm * 150 mm; Fase móvil A: agua (0,1%FA), Fase móvil B: MeCN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 30% B a 55% B en 8 min; Longitud de la onda: UV 254 nm/221 nm; tiempo de retención 1: 7,68) para proporcionar 1-(5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (2,8 mg, 4,5 µmol, 13 %, 99,5% de pureza) como

un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 615 [M+H] $^{+}$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 8,61 – 8,18 (m, 1H), 7,67 – 6,96 (m, 6H), 6,62 – 6,32 (m, 1H), 6,04 – 5,67 (m, 1H), 5,57 – 5,35 (m, 1H), 5,16 – 4,85 (m, 1H), 4,71 – 4,49 (m, 1H), 4,44 – 3,95 (m, 1H), 3,40 – 2,62 (m, 6H), 1,34 – 1,15 (m, 1H), 0,95 – 0,69 (m, 1H).

Ejemplo A-7: Preparación de *(R o S)*-1-(2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Preparación de 1-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1199] Un vial de 8 mL vidrio equipado con una barra agitadora magnética se cargó con (4,4'-di-t-butil-2,2'-bipiridina)bis[3,5-difluoro-2-(5-trifluorometil-2-piridinil-kN)fenil-kC]iridio(III) hexafluorofosfato (0,19 g, 0,05 equiv., 0,17 mmol), *1*-(4-bromofenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato (**Int. D**) (1,5 g, 1 equiv., 3,3 mmol) y 2-(biciclo[1,1.1]pentan-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,78 g, 1,2 equiv., 4,0 mmol). Los contenidos se disolvieron en DMF (37,5 mL) y se añadió morfolina (0,44 g, 0,43 mL, 1,5 equiv., 5,0 mmol). Un segundo vial se cargó con cloruro de níquel, adducto de dimoxietano (37 mg, 0,05 equiv., 0,17 mmol) y dtbbpy (45 mg, 0,05 equiv., 0,17 mmol) y el contenido se disolvió en DMF (1,0 mL). La segunda mezcla se sonicó durante 30 segundos y se calentó después hasta

100 °C hasta que se obtuvo una solución verde transparente. Ambas mezclas se combinaron y la mezcla de reacción resultante se irradió con LED azules (445 nm a 220 mW) durante 3 h. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (200 mL) a rt. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 200 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (1:5) para proporcionar *terc-butil* 1-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato *(*650 mg) como un aceite amarillo. LCMS: (ESI, *m/z*):438 $[M+H]^+$

Etapa 2. Síntesis de terc-butil 1-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-4-ciano-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato

[1200] A una solución agitada de *terc-butil* 1-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato *(*650 mg, 1 equiv., 1,4 mmol) en MeCN (13 mL) se añadió $TEMPO^+BF^-$ (696 mg, 3 equiv., 4,46 mmol). TMSCN (590 mg, 4 equiv., 5,94 mmol) y AcOH (268 mg, 255 µl, 3 equiv., 4,46 mmol) a temperatura ambiente, y la reacción se agitó durante 2 h. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. Después de la finalización, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 mL) a temperatura ambiente La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (1:5) para proporcionar 1-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-4-ciano-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de *terc-*(550 mg) como un sólido amarillo. LCMS: (ESI, *m/z*):463 $[M+H]^+$

Etapa 3: Síntesis de terc-butil 2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1201] A una solución de *terc-butil* 1-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-4-ciano-3-(2-metoxi-2-

oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato *(*600 mg, 1 equiv., 1,3 mmol) en MeOH (24 mL) se añadió níquel Raney (600 mg, 81,6 µl, 7,88 equiv., 10,2 mmol) en un tanque de presión. La mezcla se purgó con nitrógeno x 3 y luego se presurizaron hasta 480 psi con hidrógeno y se agitó a 60 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt y se filtró para eliminar los sólidos insolubles. La torta de filtro se lavó con MeOH (50 mL) dos veces. El filtrado combinado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LCMS: (ESI, *m/z*):434 $[M+H]^+$

Etapa 4: Síntesis de terc-butil 2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1202] A una solución agitada de *terc*-butil *2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (*550 mg, 1 equiv., 1,27 mmol) en THF (5,5 mL) se añadió BH_3.THF (435 mg, 4 equiv., 5,06 mmol) a 60 °C y la reacción se agitó durante 12 h. La reacción luego se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LCMS: (ESI, *m/z*): 421 $[M+H]^+$

Etapa 5: Síntesis de terc-butil 7-acriloil-2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1203] A una solución agitada de *terc*-butil 2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato *(*400 mg, 1 equiv., 951 µmol) en DCM (8 mL) se añadió TEA (289 mg, 398 µl, 3 equiv., 2,85 mmol) y cloruro de acriloilo (258 mg, 3 equiv., 2,85 mmol) a temperatura ambiente y la solución resultante se agitó durante 2 h. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. Después de la finalización, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 mL) a temperatura ambiente La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con

EtOAc/PE (1:1) para proporcionar *terc*-butil 7-acriloil-2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato *(*130 mg) como un sólido incoloro. LCMS: (ESI, *m/z*): 475 $[M+H]^+$

*Etapa 6: Síntesis de 1-(2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (**Int. G**)*

[1204] La solución de terc-butil *7*-acriloil-2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (130 mg, 1 equiv., 0,26 mmol) en DCM (1,95 mL) y TFA (0,65 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se controló mediante LCMS, y después de terminar el solvente se retiró bajo presión reducida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LCMS: (ESI, *m/z*): 375 $[M+H]^+$

Etapa 7: Síntesis de (S o R)-1-(2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

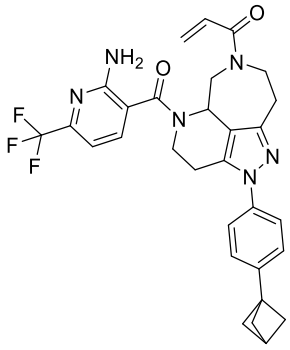
[1205] A una solución agitada de 1-(2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (80 mg, 1 equiv., 0,21 mmol) en DMF (1,6 mL) se añadió DIEA (0,17 g, 0,22 mL,6 equiv., 1,3 mmol), HBTU (0,12 g, 1,5 equiv., 0,32 mmol) y ácido 7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carboxílico (77 mg, 1.5 equiv., 0,32 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la reacción se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó luego mediante la adición de agua (20 mL) a rt. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa con las condiciones (Columna: ExR YMC Triart C18 5 m, 30 mm * 150 mm; Fase móvil A: agua (NH_4HCO_3 10 mmol/l), Fase móvil B: MeCN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 40% B a 63% B en 10 min; Longitud de onda: UV 254 nm/220 nm; tiempo de retención 1: 9.2) para proporcionar 1-(2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-

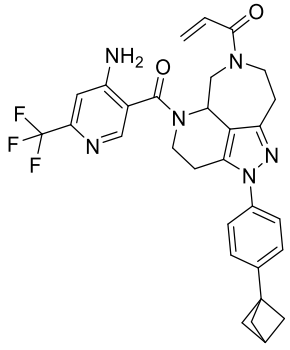
il)fenil)-5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (35 mg, 56 µmol, 26 %) como un sólido blanco. LCMS: (ESI, *m/z*):597 $[M+H]^+$

[1206] El racémico 1-(2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (35 mg) se purificó por HPLC Prep-quiral con las siguientes condiciones (Columna: Celulosa CHIRAL ART-SB 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX (0,1%FA), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 40 mL/min; Gradiente: isocrático 25; Longitud de onda: UV 254/220 nm; Volumen de inyección: 1,6 mL; Número de ejecuciones: 3) para proporcionar *(S o R)*-1-(2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona como segundo pico (17,1 mg, 28,4 µmol, 85 % tiempo de retención 12,5 min) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*):597 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR**:(400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 8,33 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,39 – 7,16 (m, 7H), 6,67 (s, 1H), 6,80 – 6,34 (m, 1H), 5,78 (brs, 1H), 5,36 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,10 – 4,76 (m, 1H), 4,72 – 4,37 (m, 1H), 4,37 – 3,96 (m, 1H), 3,37 – 2,86 (m, 4H), 2,86 – 2,52 (m, 2H), 2,19 – 1,95 (m, 6H).

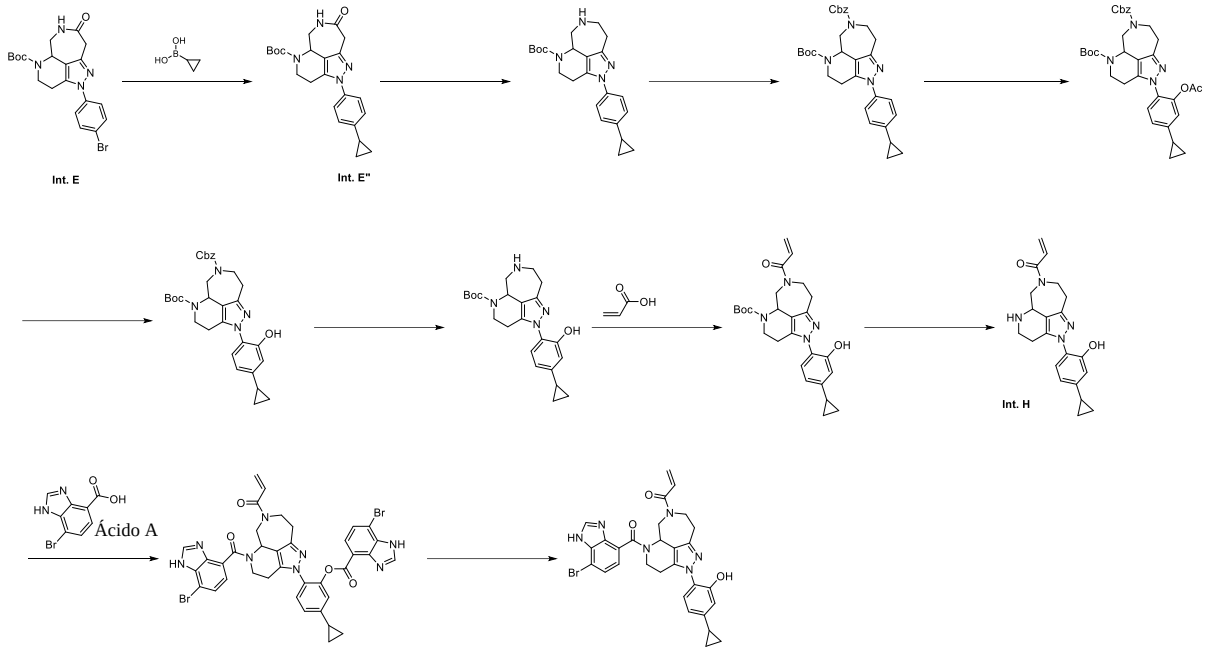
Tabla A4: Los **Ejemplos A-7-1 y A-7-2** se prepararon de manera análoga al **Ejemplo A-7**, excepto que se usó HATU en lugar de HBTU en la etapa 7. El compuesto racémico del Ejemplo **A-7-1** se separó mediante el uso de las siguientes condiciones: Columna - CHIRALPAK-IC 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX (0,1%FA), Fase móvil B: MeOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: isocrático 60; Longitud de onda: UV 254/220 nm; RT1(min): 4,7; RT2(min): 6,8 para proporcionar el compuesto del **Ejemplo A-7-1** como el segundo pico de elución. El compuesto racémico del **Ejemplo A-7-2** se separó mediante el uso de las siguientes condiciones: Columna - CHIRALPAK-IC 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX (0,1%FA), Fase móvil B: MeOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: isocrático 50; Longitud de

onda: UV 254/220 nm; RT1(min): 5,0; RT2(min): 7,1 para proporcionar el compuesto del Ejemplo A-7-2 como el segundo pico de elución.

Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	LCMS $[M+H]^+$	NMR
A-7-1		*(R o S)*-1-(5-(2-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	563	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 8,05 – 7,63 (m, 1H), 7,59 – 7,52 (m, 1H), 7,39 – 7,32 (m, 2H), 7,30 – 7,25 (m, 2H), 7,16 – 7,06 (m, 1H), 6,77 – 6,26 (m, 1H), 5,95 – 5,69 (m, 1H), 5,50 – 5,19 (m, 3H), 5,04 – 4,65 (m, 1H), 4,60 – 3,86 (m, 2H), 3,40 – 2,61 (m, 7H), 2,57 (s, 1H), 2,10 (s, 6H).

Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	LCMS $[M+H]^+$	NMR
A-7-2		*(R o S)*-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-(biciclo[1,1.1]pentan-1-il)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	563	^{1}H NMR: (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm* δ 7,55 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,39 – 7,27 (m, 4H), 7,09 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,73 – 6,36 (m, 1H), 5,93 – 5,72 (m, 1H), 5,38 (s, 3H), 4,91 – 4,89 (m, 2H), 4,52 – 3,98 (m, 2H), 3,32 – 2,89 (m, 5H), 2,73 – 2,71 (m, 2H), 2,57 (s, 1H), 2,10 (s, 6H).

Ejemplo A-8: Preparación de 1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de terc-butil 2-(4-ciclopropilfenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato ***(Int.*** *E")*

[1207] A una solución de **Int. E** (4,50 g, 1 equiv., 10,1 mmol) en tolueno (20 mL) y agua (5 mL) se añadieron triciclohexilfosfina (564 mg, 629 µl, 0,2 equiv., 2,01 mmol) ácido ciclopropilborónico (1,73 g, 2 equiv., 20,1 mmol) fosfato de potasio, tribásico (6,41 g, 2,5 mL, 3 equiv., 30,2 mmol) y diacetato de paladio (226 mg, 0,1 equiv., 1,01 mmol). El recipiente de reacción se colocó bajo una presión positiva de nitrógeno y se sometió a tres ciclos de llenado de relleno bajo alto vacío. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 2 h bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se controló mediante LCMS, después de lo cual la mezcla de reacción se enfrió hasta rt, y la mezcla se filtró y se enjuagó con EtOAc (3 x 20 mL), luego se diluyó con agua (20 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El producto crudo se purificó mediante elución por cromatografía en gel de sílice con PE: EtOAc=10:1 para dar *terc*-butil 2-(4-ciclopropilfenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato *(*4,0 g) como un aceite amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*):409 $[M+H]^+$

Etapa 2: Síntesis de terc-butil 2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1208] A una solución de *terc*-butil 2-(4-ciclopropilfenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato *(*4,84 g, 1 equiv., 11,8 mmol) en THF (40 mL) se añadió BH_3.THF (4,07 g, 4 equiv., 47,4 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. La reacción se controló mediante LCMS. El solvente se eliminó bajo presión reducida. Esto resultó en *terc*-butil 2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato *(*4,80 g) como un sólido blanco. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 395 $[M+H]^+$

Etapa 3: Síntesis de 7-bencil 5-(terc-butil) 2-(4-ciclopropilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato

[1209] A una solución de *terc*-butil 2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato *(*4,20 g, 1 equiv., 10,6 mmol) en DCM (40 mL) se añadió K_2CO_3 (7,36 g, 5 equiv., 53,2 mmol) y Cbz-OSu (7,96 g, 3 equiv., 31,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó luego con agua (20 mL) y DCM (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EtOAc/PE (1:5) para proporcionar 7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(4-ciclopropilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5,7-dicarboxilato (2,83 g) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 529 $[M+H]^+$

Etapa 4: Síntesis de 7-bencil 5-(terc-butil) 2-(2-acetoxi-4-ciclopropilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato

[1210] A una solución de 7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(4-ciclopropilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato (2,53 g, 1 equiv., 4,79 mmol) en MeCN (25 mL) y AcOH (2,5 mL) se añadieron (acetiloxi)(fenil)-lamda3-iodanil acetato (3,08 g, 2 equiv., 9,57 mmol)

y diacetato de paladio (107 mg, 0,1 equiv., 479 µmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y EtOAc (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EtOAc/PE (1:5) para proporcionar 7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(2-acetoxi-4-ciclopropilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5,7-dicarboxilato (400 mg) como un sólido amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*):587 $[M+H]^+$

Etapa 5: Síntesis de 7-bencil 5-(terc-butil) 2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato

[1211] A una solución de 7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(2-acetoxi-4-ciclopropilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato (400 mg, 1 equiv., 682 µmol) en THF (1 mL) y se añadió agua (0,5 mL) LiOH (32,7 mg, 2 equiv., 1,36 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla se acidificó a pH=3 con ácido sulfúrico 1 M, luego se diluyó con EtOAc (20 mL) y agua (15 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera saturada (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar 7-bencil 5-(terc-butil) 2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato (280 mg, 514 µmol, 75,4 %) como un sólido amarillo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*):545 $[M+H]^+$

Etapa 6: Síntesis de terc-butil 2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1212] A una solución de 7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato (250 mg, 1 equiv., 459 µmol) en THF (1 mL) se añadieron $Pd(OH)_2$/C (129 mg, 2 equiv., 918 µmol) y Pd/C (97,7 mg, 2 equiv., 918

μmol). La mezcla se purgó con nitrógeno tres veces y luego se presurizaron 4 MPa con hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt. La mezcla se filtró y se enjuagó con DCM (3 x 20 mL), el filtrado se concentró al vacío para dar un residuo. Esto resultó en *terc*-butil 2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato *(*180 mg) como un aceite amarillo crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 411 $[M+H]^+$

Etapa 7: Síntesis de terc-butil 7-acriloil-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1213] A una solución de *terc*-butil 2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato *(*160 mg, 1 equiv., 390 μmol) en DMF (2 mL) se añadió ácido acrílico (42,1 mg, 1,5 equiv., 585 μmol) DIEA (101 mg, 136 μl, 2 equiv., 779 μmol) y T_3P (372 mg, 50 % en peso, 1,5 equiv., 585 μmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y EtOAc (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EtOAc/PE (1:5) para proporcionar 7-acriloil-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5-carboxilato de *terc*-butilo (110 mg) como un aceite amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 465 $[M+H]^+$

*Etapa 8: Síntesis de 1-(2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (**Int. H**)*

[1214] Una solución de *terc*-butil 7-acriloil-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato *(*100 mg, 1 equiv., 215 μmol) en DCM (1 mL) y TFA (0,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se controló mediante LCMS. El solvente se eliminó bajo presión reducida. Esto resultó en 1-(2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-

ona (90 mg) como un aceite amarillo crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 365 $[M+H]^+$

Etapa 9: Síntesis de 2-(7-acriloil-5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclopropilfenil 7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato

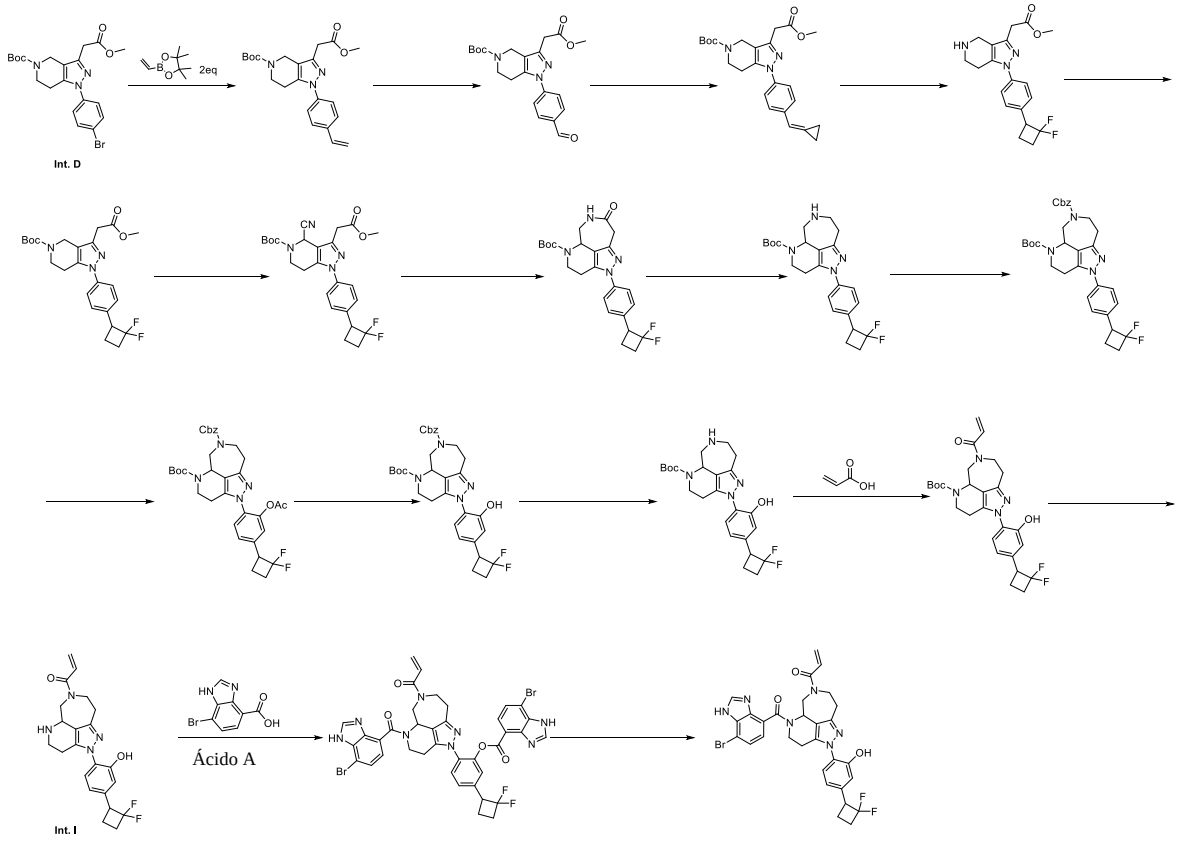
[1215] A una solución de 1-(2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (50 mg, 1 equiv., 0,14 mmol) en DMF (1 mL) se añadió HBTU (78 mg, 1,5 equiv., 0,21 mmol), DIEA (53 mg, 72 µl, 3 equiv., 0,41 mmol) y ácido 7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carboxílico (66 mg, 2 equiv., 0,27 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida, lo que dio como resultado 2-(7-acriloil-5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclopropilfenil 7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carboxilato (30 mg, 37 µmol, 27 %) como un sólido amarillo crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*):809 $[M+H]^+$

Etapa 10: Síntesis de 1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1216] A una solución de 2-(7-acriloil-5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclopropilfenil 7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carboxilato (30 mg, 1 equiv., 37 µmol) en THF (1 mL) y se añadió agua (0,5 mL) LiOH (1,8 mg, 2 equiv., 74 µmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y EtOAc (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por Prep-HPLC (Columna: Sunfire C18 5 m, 30 mm * 150 mm; Fase móvil A: agua (0,1%FA), Fase móvil B: MeCN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 30% B a 50% B en 8 min; Longitud de onda: UV 254 nm/220 nm; tiempo de

retención 1: 7,28) para proporcionar 1-(5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona racémica (2,0 mg, 3,4 µmol, 9.2 %, 99,7% de pureza) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*):587 [M+H]$^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 10,00 (brs, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,59 – 7,36 (m, 1H), 7,24 – 7,17 (m, 1H), 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,52 – 6,35 (m, 1H), 5,91 – 5,65 (m, 1H), 5,56 – 5,26 (m, 1H), 4,95 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,61 – 4,39 (m, 1H), 4,35 – 4,07 (m, 2H), 3,41 – 2,91 (m, 4H), 2,89 – 2,57 (m, 2H), 1,96 – 1,72 (m, 1H), 1,06 – 0,87 (m, 3H), 0,68 (d, J = 5,0 Hz, 2H).

Ejemplo A-9: Preparación de 1-(5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(4-(2,2-difluorociclobutil)-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Preparación de 3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1-(4-vinilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1217] Una mezcla de **Int. D** (15,00 g, 1 equiv., 33,31 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (3,849 g, 0,1 equiv., 3,331 mmol), éster de ácido vinilborónico pinacol (10,26 g, 11,3 mL, 2 equiv., 66,62 mmol) y Cs_2CO_3 (32,56 g, 3 equiv., 99,93 mmol) en 1,4-dioxano (150 mL) y agua (15 mL) se agitó durante 12 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 100 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con PE/EtOAc (3:1) para proporcionar de *terc*-butil 3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1-(4-vinilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*] piridina-5-carboxilato *(*12,5 g) como un sólido amarillo. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 398 $[M+1]^+$

Etapa 2: Síntesis de 1-(4-formilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c] piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1218] A una mezcla de agitación de *terc*-butil 3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1-(4-vinilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*] piridina-5-carboxilato *(*12,50 g, 1 equiv., 31,45 mmol) y NMO (7,368 g, 2 equiv., 62,9 mmol) en acetona (120 mL) y agua (120 mL) se añadió óxido de potasio osmio (VI) (1,045 g, 0,1 equiv., 3,145 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de aire. Después de 30 min, a la mezcla anterior se añadió metaperiodato de sodio (20,18 g5,0 mL, , 3 equiv., 94,35 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 12 h adicionales a temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de $Na_2O_3S_2$. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 100 mL) y se secaron sobre Na2SO4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con PE/EtOAc (2:1) para proporcionar *terc*-butil 1-(4-formilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*] piridina-5-carboxilato *(*10 g) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 400 $[M+1]^+$

Etapa 3: Preparación de 1-(4-(ciclopropilidenmetil) fenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-

5H-pirazolo[4,3-c] piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1219] A una mezcla de agitación de bromuro de 3-bromopropil(trifenil)fosfonio (13 g, 2 equiv., 28 mmol) en THF (50 mL) se añadió NaH (2,2 g, 60 % en peso, 4 equiv., 56 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 1,5 h a 70 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se añadió *terc-butil* 1-(4-formilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*] piridina-5-carboxilato *(*5,6 g, 1 equiv., 14 mmol) en THF (50 mL). La mezcla resultante se agitó durante 1 h adicional a 70 °C. La reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl saturado (acuoso100 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 100 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con PE / EtOAc (3:1) para proporcionar 1-(4-(ciclopropilidenmetil) fenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*] piridina-5-carboxilato (3,5 g) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 424 $[M+1]^+$

Etapa 4: Preparación de 2-(1-(4-(2,2-difluorociclobutil) fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c] piridin-3-il) acetato

[1220] Una mezcla de ditetrafluoroborato de 1-(Clorometil)-4-fluoro-1,4-diazabiciclo[2,2,2]octano-1,4-diio (4,39 g, 1,5 equiv., 12,4 mmol), piridina (3,92 g, 4,01 mL, , 6 equiv., 49,6 mmol) y HF-piridina (112 g, 0,10 l, 70 % en peso, 96 equiv., 793 mmol) en Tolueno (50 mL) se agitó durante 15 min a 40 °C bajo atmósfera aérea. A la mezcla anterior se añadió de *terc-butil* 1-(4-(ciclopropilidenmetil) fenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*] piridina-5-carboxilato *(*3,50 g, 1 equiv., 8,26 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h adicionales a 40 °C. La reacción se inactivó mediante la adición de $NaHCO_3$ (aq. (1000 mL)). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se usó en la siguiente

etapa directamente sin purificación adicional. Esto dio como resultado metil 2-(1-(4-(2,2-difluorociclobutil) fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*] piridin-3-il) acetato (3,0 g) como un sólido amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 362 $[M+1]^+$

Etapa 5: Preparación de 1-(4-(2,2-difluorociclobutil) fenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c] piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1221] Una mezcla de metilo 2-(1-(4-(2,2-difluorociclobutil) fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*] piridin-3-il) acetato (3,00 g, 1 equiv., 8,3 mmol), DIEA (3,22 g, 4,34 mL, 3 equiv., 24,9 mmol), Boc_2O (2,72 g, 2,86 mL, 1,5 equiv., 12,5 mmol) y DMAP (101 mg, 0,1 equiv., 830 µmol) en 1,4-dioxano (50 mL) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de aire. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 100 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con PE/EtOAc (3:1) para proporcionar *terc*-butil 1-(4-(2,2-difluorociclobutil) fenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*] piridina-5-carboxilato *(*1,6 g) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 462 $[M+1]^+$

Etapa 6: Preparación de 4-ciano-1-(4-(2,2-difluorociclobutil) fenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c] piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1222] Una mezcla de *terc*-butil 1-(4-(2,2-difluorociclobutil) fenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*] piridina-5-carboxilato *(*1,50 g, 1 equiv., 3,25 mmol), AcOH (234 mg, 223 µl, 1,2 equiv., 3,9 mmol). TMSCN (645 mg, 813 µl, 2 equiv., 6,5 mmol) y $TEMPO^+BF_4^-$ (2,37 g, 3 equiv., 9,75 mmol) en MeCN (20 mL) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con PE / EtOAc (1:1)

para proporcionar *4*-ciano-1-(4-(2,2-difluorociclobutil) fenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*] piridina-5-carboxilato (1,5 g) como un sólido amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 487 $[M+1]^+$

Etapa 7: Preparación de terc-butil 2-(4-(2,2-difluorociclobutil) fenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1223] Una mezcla de terc-butil *4-ciano-1-(4-(2,2-difluorociclobutil) fenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c] piridina-5-carboxilato (*1,50 g, 1 equiv., 3,08 mmol) y níquel Raney (3,62 g, 50 % en peso, 492 µl, 20 equiv., 61,7 mmol) en MeOH (60 mL) se agitó para O/N a 60 °C bajo atmósfera de H_2 (4 MPa). La mezcla resultante se filtró y la torta de filtro se lavó con EtOAc (40 mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. Esto resultó en *terc*-butil 2-(4-(2,2-difluorociclobutil) fenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato *(*1,10 g) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 459 $[M+1]^+$

Etapa 8: Preparación de terc-butil 2-(4-(2,2-difluorociclobutil) fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo [cd]azulen-5-carboxilato

[1224] Una mezcla de terc-butil 2-(4-(2,2-difluorociclobutil) fenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (1,00 g, 1 equiv., 2,18 mmol) y BH3.THF (750 mg, 8,72 mL, 1 molar, 4 equiv., 8,72 mmol) en THF (20 mL) se agitó durante 2 h a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de MeOH (20 mL) a rt. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con PE/EtOAc (1:1) para proporcionar terc-butil 2-(4-(2,2-difluorociclobutil) fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo [cd]azulen-5-carboxilato (650 mg) como un sólido blanco. **LCMS:** (ESI, m/z): 445 [M+1]+

Etapa 9: Preparación de 7-bencil 5-(terc-butil) 2-(4-(2,2-difluorociclobutil) fenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato

[1225] Una mezcla de terc-butil 2-(4-(2,2-difluorociclobutil) fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-

1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (600 mg, 1 equiv., 1,35 mmol). El TEA (820 mg, 1,13 mL, 6 equiv., 8,1 mmol) y Cbz-OSu (1,01 g, 3 equiv., 4,05 mmol) en DCM (15 mL) se agitó durante 2 h a 40 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con PE/EtOAc (2:1) para proporcionar 7-bencil 5-(terc-butil) 2-(4-(2,2-difluorociclobutil) fenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato (670 mg) como un sólido blanco. LCMS: (ESI, m/z): 579 [M+1]+

Etapa 10: Preparación de 7-bencil 5-(terc-butil) 2-(2-acetoxi-4-(2,2-difluorociclobutil) fenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato

[1226] Una mezcla de 7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(4-(2,2-difluorociclobutil) fenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azuleno-5,7-dicarboxilato (2,4 g, 1 equiv., 4,1 mmol), $Pd(OAc)_2$ (93 mg, 0,1 equiv., 0,41 mmol) y PIDA (2,7 g, 2 equiv., 8,3 mmol) en AcOH (4 mL) y 1,4-dioxano (40 mL) se agitó durante 2 h a 90 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (2 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 50 mL) y se secaron sobre Na2SO4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, elución con PE/EtOAc (2:1) para proporcionar 7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(2-acetoxi-4-(2,2-difluorociclobutil) fenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5,7-dicarboxilato (900 mg) como un sólido amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 637 $[M+1]^+$

Etapa 11: Preparación de 7-bencil 5-(terc-butil) 2-(4-(2,2-difluorociclobutil)-2-hidroxifenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato

[1227] Una mezcla de 7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(2-acetoxi-4-(2,2-difluorociclobutil) fenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azuleno-5,7-dicarboxilato (850 mg, 1 equiv., 1,34 mmol) y LiOH (128 mg, 2,67 mL, 2 molar, 4 equiv., 5,34 mmol) en MeOH (15 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de aire. La mezcla resultante se diluyó con

agua (15 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. Esto resultó en 7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(4-(2,2-difluorociclobutil)-2-hidroxifenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5,7-dicarboxilato (790 mg,) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 595 $[M+1]^+$

Etapa 12: Preparación de terc-butil 2-(4-(2,2-difluorociclobutil)-2-hidroxifenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1228] Se agitó una mezcla de 7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(4-(2,2-difluorociclobutil)-2-hidroxifenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5,7-dicarboxilato (800 mg, 1 equiv., 1,35 mmol), $Pd(OH)_2$ (756 mg, 10 %, 0,4 equiv., 538 µmol) y Pd/C (286 mg, 2 equiv., 2,69 mmol) en NH_3 en 1,4-dioxano (7 M, 15 mL) durante 12 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de H_2. La mezcla resultante se filtró y la torta de filtro se lavó con EtOAc (50 mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. Esto resultó en *terc*-butil 2-(4-(2,2-difluorociclobutil)-2-hidroxifenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato *(*600 mg) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 461 $[M+1]^+$

Etapa 13: Preparación de terc-butil 7-acriloil-2-(4-(2,2-difluorociclobutil)-2-hidroxifenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1229] Una mezcla de 2-(4-(2,2-difluorociclobutil)-2-hidroxifenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato (580 mg, 1 equiv., 1,26 mmol), anhídrido propilfosfónico (601 mg, 556 µl, 1,5 equiv., 1,89 mmol), ácido acrílico (136 mg, 1,5 equiv., 1,89 mmol) y DIEA (488 mg, 658 µl, 3 equiv., 3,78 mmol) en DCM (15 mL) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de aire. La mezcla resultante se diluyó con agua (20 mL). La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 30 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración,

el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con PE / EtOAc (1:50) para proporcionar *terc*-butil 7-acriloil-2-(4-(2,2-difluorociclobutil)-2-hidroxifenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato *(*430 mg) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 515 $[M+1]^+$

Etapa 14: Preparación de 1-(2-(4-(2,2-difluorociclobutil)-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il) prop-2-en-1-ona

[1230] Una mezcla de *terc*-butil 7-acriloil-2-(4-(2,2-difluorociclobutil)-2-hidroxifenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato (180,0 mg, 1 equiv., 349,81 µmol) y TFA (399 mg, 270 µl, 10 equiv., 3,50 mmol) en DCM (10 mL) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de aire. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El crudo 1-(2-(4-(2,2-difluorociclobutil)-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il) prop-2-en-1-ona se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional (140 mg) como un aceite amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 415 $[M+1]^+$

Etapa 15: Preparación de 2-(7-acriloil-5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-(2,2-difluorociclobutil)fenil 7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato

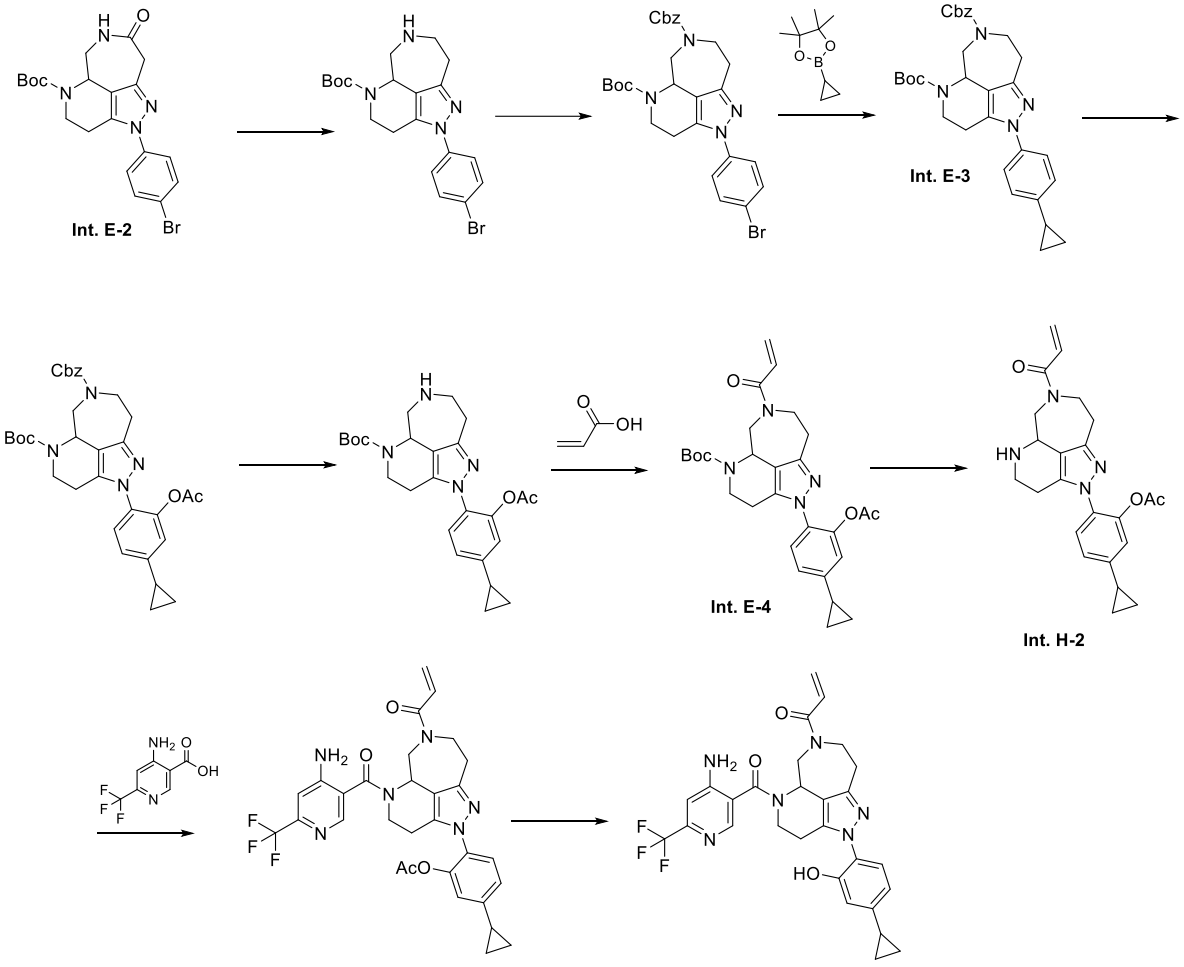
[1231] Una mezcla de ácido 1-(2-(4-(2,2-difluorociclobutil)-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (120 mg, 1 equiv., 290 µmol), hidrocloruro de EDC (EDCI) (167 mg, 3 equiv., 869 µmol), DIEA (374 mg, 504 µl, 10 equiv., 2,90 mmol), HOBt (133 mg, 3 equiv., 869 µmol) y ácido 7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazolo-4-carboxílico (209 mg, 3 equiv., 869 µmol) en DCM (4 mL) se agitó durante 1 h en atmósfera de aire. La mezcla resultante se diluyó con agua (10 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. Esto resultó en 2-(7-acriloil-5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-2-il)-5-(2,2-difluorociclobutil)fenil 7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-

carboxilato (130,0 mg) como un sólido amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 861 $[M+1]^+$

Etapa 16: Preparación de (rac)-1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-(2,2-difluorociclobutil)-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1232] Una solución de 2-(7-acriloil-5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-2-il)-5-(2,2-difluorociclobutil)fenil 7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carboxilato (100 mg, 1 equiv., 116 µmol) y LiOH (13,9 mg, 5 equiv., 581 µmol) en THF (2 mL) y agua (0,5 mL) se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de aire. La mezcla resultante se diluyó con agua (10 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por Prep-HPLC (Columna: Shield XBridge BEH RP18 5 m, 30 mm *150 mm; Fase móvil A: agua (NH_4HCO_3 10 mmol/l), Fase móvil B: MeCN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 25% B a 60% B en 8 min; Longitud de onda: UV 254 nm/220 nm; tiempo de retención 1: 6.9) para proporcionar 1-(5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(4-(2,2-difluorociclobutilo)-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (3,0 mg, 4,7 µmol, 4,0 %) como una mezcla de diastereómeros como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 639 $[M+1]^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 12,04 – 11,51 (m, 1H), 10,49 – 9,95 (m, 1H), 8,32-8,05 (m, 1H), 7,49-7,34 (m, 2H), 7,21-7,07 (m, 1H), 7,07 – 6,85 (m, 2H), 6,86 – 6,57 (m, 1H), 6,57-6,28 (m, 1H), 5,90-5,62 (m, 1H), 5,57-5,29 (m, 1H), 5,10 – 4,57 (m, 2H), 4,43 (brs, 1H), 4,00-3,69 (m, 1H), 3,55 – 2,83 (m, 5H), 2,79 (brs, 1H), 2,68 – 2,35 (m, 3H), 2,19 (brs, 1H), 2,12 – 1,83 (m, 1H).

Ejemplo A-10: Preparación de *(R o S)*-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Preparación (R o S)-2-(4-bromofenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5-carboxilato de terc-butilo

[1233] Una mezcla de **Int. E-2** (5,0 g, 1 equiv. 11 mmol) y BH_3,THF (3,8 g, 45 mL, 1 molar, 4 equiv., 45 mmol) en THF (100 mL) se agitó durante 4 horas a 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió luego hasta rt y se inactivó mediante la adición de MeOH. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida, lo que proporcionó terc-butil *(R o S)*-2-(4-bromofenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato como un sólido amarillo crudo (4,6 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 433/435[M+1]$^+$

Etapa 2: Preparación de 7-bencil 5-(terc-butil) (R o S)-2-(4-bromofenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato

[1234] Una mezcla de terc-butil *(R o S)*-2-(4-bromofenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (5,1 g, crudo), TEA (3,6 g, 4,9 mL, 35 mmol) y Cbz-OSu (4,4 g, 18 mmol) en DCM (100 mL) se agitó durante 2 horas a 40 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de MeOH a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con PE / EA (1:1) para proporcionar 7-bencil 5-(terc-butil) *(R o S)*-2-(4-bromofenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5,7-dicarboxilato (4,9 g) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 567/569 $[M+1]^+$

*Etapa 3: Preparación de 7-bencil 5-(terc-butil) (R o S)-2-(4-ciclopropilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato (**Int. E-3**)*

[1235] Una mezcla de 7-bencil 5-(terc-butilo) *(R o S)*-2-(4-bromofenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5,7-dicarboxilato (3,9 g, 1 equiv., 6,9 mmol), $PdCl_2$(dppf) (0,50 g, 0,1 Equiv., 0,69 mmol), 2-ciclopropil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,3 g, 2 equiv., 14 mmol), óxido de plata (1,6 g, 1 equiv., 6,9 mmol) y Cs_2CO_3 (4,5 g, 2 equiv., 14 mmol) en tolueno (80 mL) se agitó durante 4 horas a 90 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se enfrió luego hasta rt y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con PE / EA (1:1) para proporcionar 7-bencil 5-(terc-butil) *(R o S)*-2-(4-ciclopropilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5,7-dicarboxilato (3,5 g) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 529 $[M+1]^+$

Etapa 4: Preparación de 7-bencil 5-(terc-butil) (R o S)-2-(2-acetoxi-4-ciclopropilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato

[1236] Una mezcla de 7-bencil 5-(terc-butil) *(R o S)*-2-(4-ciclopropilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato (3,5 g, 6,6 mmol), PIDA (4,3 g, 2 equiv., 13 mmol) y diacetato de paladio (0,30 g, 0,2 equiv., 1,3 mmol) en MeCN (50 mL) y AcOH (25 mL) se agitó durante 2 h a 90 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se enfrió después

a rt y se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con PE / EA (1:1) para proporcionar 7-bencil 5-(terc-butil) *(R o S)*-2-(2-acetoxi-4-ciclopropilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato (1,7 g) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 587 $[M+1]^+$

Etapa 5: Preparación (R o S)-2-(2-acetoxi-4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5-carboxilato de terc-butilo

[1237] Una mezcla de 7-bencil 5-(*terc*-butil) *(R o S)*-2(2-acetiloxi-4-ciclopropilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azuleno-5,7-dicarboxilato (400 mg, 1 equiv., 682 µmol), hidróxido de paladio sobre carbono (479 mg, 20%en *peso*) y paladio sobre carbono (726 mg, 10%en *peso*) en 1,4-dioxano (10 mL) se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno de 4 MPa. La mezcla resultante se filtró luego y la torta de filtro se lavó con EA (20 mL x 2). El filtrado se concentró bajo presión reducida, lo que dio como resultado *terc*-butil *(R o S)*-2-(2-acetoxi-4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azuleno-5-carboxilato (290 mg) como un sólido amarillo crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 453 $[M+1]^+$

*Etapa 6: Preparación de (R o S)-2-(2-acetoxi-4-ciclopropilfenil)-7-acriloil-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5-carboxilato terc-butilo (**Int. E-4**)*

[1238] Una mezcla de *(R o S)*-2-(2-acetoxi-4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5-carboxilato terc-butilo (330 mg, 1 equiv., 729 µmol), anhídrido propilfosfónico (348 mg, 322 µl, 1,5 equiv., 1,09 mmol), ácido acrílico (105 mg, 2 Equiv., 1,46 mmol) y DIEA (565 mg, 762 µl, 6 Equiv., 4,38 mmol) en DMF (10 mL) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de aire. La mezcla resultante se diluyó con agua (20 mL), y luego se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 20 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna

de gel de sílice, elución con PE / EA (1:1) para proporcionar terc-butil *(R o S)*-2-(2-acetoxi-4-ciclopropilfenil)-7-acriloil-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (150 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 507 $[M+1]^+$

*Etapa 7: Preparación de (R o S)-2-(7-acriloil-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclopropilfenil acetato (**Int. H-2**).*

[1239] Una mezcla de *(R o S)*-2-(2-acetoxi-4-ciclopropilfenil)-7-acriloil-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azuleno-5-carboxilato *terc*-butilo (80 mg, 1 equiv., 0,16 mmol) en DCM (2 mL) y TFA (0,4 mL) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida, lo que proporcionó *(R o S)*-2-(7-acriloil-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-2-il)-5-ciclopropilfenil acetato (60 mg) (**Int. H-2**) como aceite amarillo crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 407[M+1]

Etapa 8: Preparación de (R o S)-2-(7-acriloil-5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclopropilfenil acetato

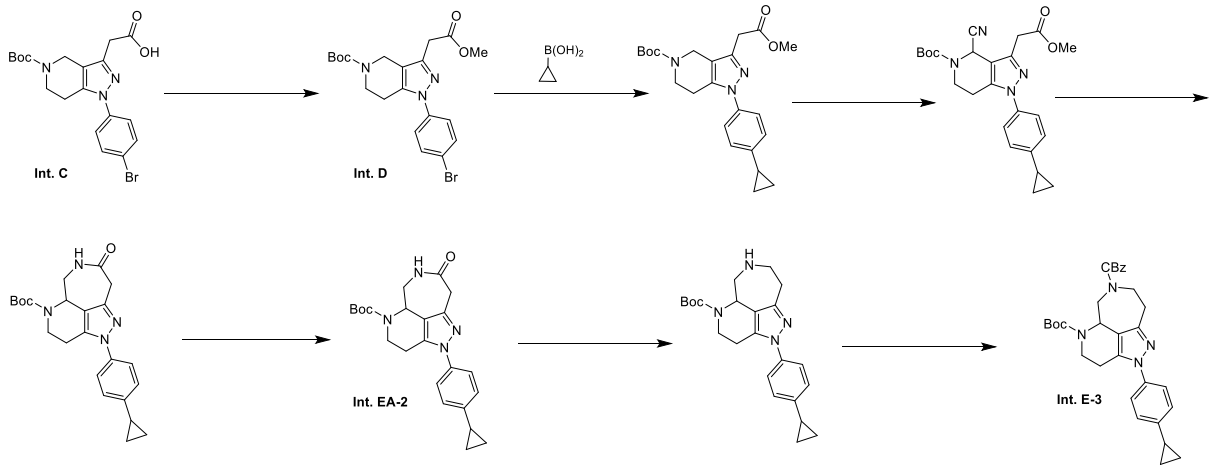
[1240] Una mezcla de ácido *(R o S)*-2-(7-acriloil-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclopropilfenilacetato (80,0 mg, crudo), HATU (112,3 mg, 1,5 equiv., 295,2 µmol), 4-amino-6-(trifluorometil) nicotínico (48,68 mg, 1,2 equiv., 236,2 µmol) y DIEA (152,6 mg, 206 µl, 6 equiv., 1,181 mmol) en DCM (2 mL) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente de aire. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con PE / EA (1:1) para proporcionar *(R o S)*-2-(7-acriloil-5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclopropilfenil acetato (60 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 595 $[M+1]^+$

Etapa 9: Preparación de (R o S)-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1241] Una mezcla de *(R o S)*-2-(7-acriloil-5-(4-amino-6-(trifluorometil) nicotinoil)-

3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-2-il)-5-ciclopropilfenil acetato (55,0 mg, 1 Equiv., 92,5 µmol) y LiOH (4,4 mg, 93 µl, 2 molar, 2 equiv., 185 µmol) en THF (2 mL) se agitó durante 1 h a rt bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se extrajo con EA (2 x 20 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por Prep-HPLC (Columna: YMC Triart C18 ExR 5 m, 30 mm * 150 mm; Fase móvil A: Agua (10 mmol/LNH_4HCO_3), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 30% B a 55% B en 10 min) para proporcionar *(R o S)*-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-yl)prop-2-en-1-ona (7,0 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 553 $[M+1]^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10,12 (s, 1H), 8,42 – 8,26 (m, 1H), 7,54 – 7,31 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,00 – 6,89 (m, 1H), 6,80 – 6,76 (m, 1H), 6,71 – 6,59 (m, 1H), 6,58 – 6,37 (m, 1H), 5,97 – 5,69 (m, 1H), 5,67 – 5,31 (m, 3H), 5,07 – 4,87 (m, 1H), 4,65 – 4,06 (m, 2H), 3,40 – 2,90 (m, 5H), 2,90 – 2,66 (m, 2H), 1,94 – 1,74 (m, 1H), 1,06 – 0,88 (m, 2H), 0,86 – 0,60 (m, 2H).

Ejemplo A-10A: Preparación alternativa de Int. EA-2 e Int. E-3



Etapa 1: Síntesis de 1-(4-bromofenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1242] A una solución de ácido 2-(1-(4-bromofenil)-5-(terc-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)acético (2,40 kg, 5,50 mol, 1,00 eq.) en DMF (24,0 l) se añadió K_2CO_3 (1,52 kg, 11,0 mol, 2,00 eq) a rt, luego se añadió CH_3I (1,56 kg, 11,0 mol, 684 mL2,00 eq) a gota a gota, manteniendo la temperatura a 0 ~ 10 °C. La mezcla se agitó luego a rt °C durante 2 h, después de lo cual se añadió H_2O (20 l) a la mezcla de agitación a 15 ~ 25 °C. La mezcla se extrajo con MTBE (20 l x 2), y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 l x 2), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=20/1 a 1/1) para obtener de terc-butil 1-(4-bromofenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato (4,50 kg) como un sólido marrón. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 452 $[M+1]^+$

Etapa 2: Síntesis de 1-(4-ciclopropilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1243] A una solución de 1-(4-bromofenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (300 g, 666 mmol, 1,00 eq.) y ácido ciclopropilborónico (63,0 g, 733 mmol, 1,10 eq.) en tolueno (3,00 l) y H_2O (300 mL) se añadió K_3PO_4 (424 g, 2,00 mol, 3,00 eq) y $Pd(dppf)Cl_2$ (48,8 g, 66,6 mmol, 0,10 eq.) a rt, y la reacción se purgó con nitrógeno.(x 3). La mezcla resultante se agitó a 100 - 110 °C durante 2 h, después de lo cual la reacción se enfrió hasta 20 ~ 30 °C. A esta mezcla se añadió H_2O (1,00 l), y se aisló la fase orgánica, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (1,00 l). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1,50 l x 2), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, elución con PE / EA = 20/1 a 1/1) para dar terc-butil 1-(4-ciclopropilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato (2,60 kg) como un sólido amarillo. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 412 $[M+1]^+$

Etapa 3: Síntesis de 4-ciano-1-(4-ciclopropilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-

pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1244] A una solución de 1-(4-ciclopropilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (200 g, 486 mmol, 1,00 eq,) en MeCN (2,00 l) se añadió AcOH (29,2 g, 486 mmol, 27,8 mL1,00 eq) y $TEMPO^+$ BF_4^- (356 g, 1,46 mol, 3,00 eq) a rt, luego se añadió TMSCN (193 g, 1.94 mol, 243 mL, 4,00 eq) gota a gota a 0 ~ 10 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después de lo cual la mezcla se enfrió hasta 0 °C, y se añadió Na_2SO_3 acuoso (1,00 l) con agitación a 0 ~ 10 °C. Luego, la mezcla se extrajo con MTBE (1,00 l x 2), y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (1,00 l x 2), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, elución con PE / EA = 3/1) para proporcionar 4-ciano-1-(4-ciclopropilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato (1,55 kg) como un sólido blanco.

Etapa 4: Síntesis de terc-butil 2-(4-ciclopropilfenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1245] A una solución de 4-ciano-1-(4-ciclopropilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (775 g, 1,78 mol, 1,00 eq, lote x 2) se añadió Raney Ni (775 g, 13,2 mol, 7,44 eq.) en MeOH (2,00 l), y la reacción se purgó con gas hidrógeno (x 3). La mezcla se agitó a 50 ~ 60 °C bajo una atmósfera de hidrógeno durante 16 h a 4 MPa. La mezcla se enfrió luego hasta 20 ~ 30 °C, y la solución de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y posteriormente se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se disolvió con MeOH (3,50 l) y se añadió Na_2CO_3 (565 g, 5,33 mol, 3,00 eq.) a la mezcla. La mezcla se agitó a 75 ~ 80 ºC durante 2 h, después de lo cual la mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, elución con PE / EA = 3/1) para proporcionar de terc-butil 2-(4-ciclopropilfenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (580 g) como

un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 409 $[M+1]^+$

*Etapa 5: Separación quiral de terc-butil 2-(4-ciclopropilfenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato para proporcionar **Int. EA-2**.*

[1246] El terc-butil 2-(4-ciclopropilfenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5-carboxilato racémico se separó por SFC quiral (columna: DAICEL CHIRALPAK AS (250 mm*50 mm,10um); fase móvil: [CO_2(fase A) - MeOH (0,1%NH_3H_2O) (fase B)]; gradiente: B isocrática 40% durante 3 min) para proporcionar *(R o S)*-terc-butil 2-(4-ciclopropilfenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5-carboxilato **Int. EA-2** (270 g) como un sólido blanco (primer pico de elución, 3,1 min). **LCMS**:(ESI, *m/z*): 409 $[M+1]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 8,08 (br t, J=5,60 Hz, 1 H), 7,40 (d, J=8,60 Hz, 2 H), 7,19 (d, J=8,60 Hz, 2 H), 4,58 - 4,67 (m, 1 H), 4,20 (br d, J=12,00 Hz, 1 H), 3,93 (d, J=17,6 Hz, 1 H), 3,57 (d, J=17,6 Hz, 1 H), 3,37 - 3,50 (m, 2 H), 2,87 - 3,00 (m, 1 H), 2,61 - 2,75 (m, 2 H), 1,92 - 2,04 (m, 1 H), 1,48 (s, 9 H), 0,94 - 1,01 (m, 2 H), 0,66 - 0,74 (m, 2 H). **SFC quiral analítica**: Columna – Chiralcel OD-3 50x4,6 mm D.I. 3 µm; CO2 de fase móvil (Fase A) abd MeOH (0,5%DEA) (Fase B); Gradiente 5 – 40% B en A durante 3 min; Velocidad de flujo: 3 mL/min. **Int. EA-2** es el primer pico de elución (tiempo de retención = 1,6 min). (el enantiómero no deseado es el segundo pico de elución, tiempo de retención = 1,9 min).

Etapa 6: Síntesis de (R o S)-terc-butil 2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

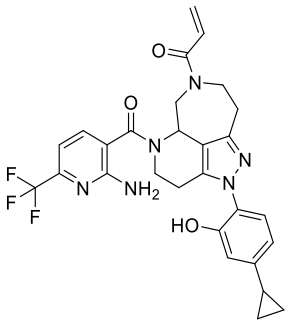
[1247] A una solución de *(R o S)*-terc-butil 2-(4-ciclopropilfenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato **Int. EA-2** (200 g, 489 mmol, 1,00 eq) en THF (1,00 l) se añadió gota a gota BH_3·THF (1,00 M, 978 mL2,00 eq) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó luego mediante la adición de MeOH (200 mL) a 0 °C, y luego se diluyó con MeOH (4,00 l) y la mezcla se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El (*R o S*)-terc-butil 2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato crudo se usó

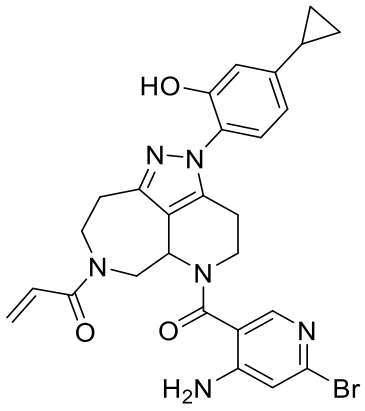
directamente sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 395 $[M+1]^+$

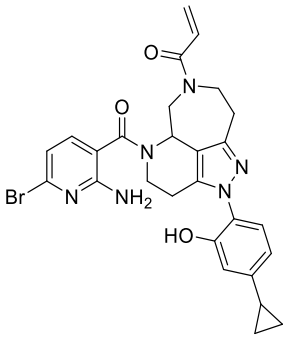
*Etapa 7: Síntesis de (R o S)-7-bencil 5-(terc-butil) 2-(4-ciclopropilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato (**Int. E-3**)*

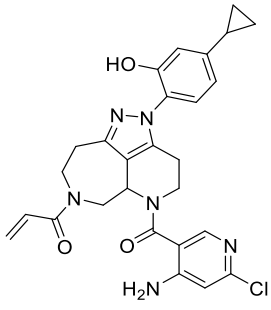
[1248] A una solución de *(R o S)*-terc-butil 2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (167 g, 422 mmol, 1,00 eq) en DCM (1,70 l) se añadió TEA (214 g, 2,11 mol, 294 mL, 5,00 eq) y carbonato de bencilo (2,5-dioxopirrolidin-1-il) carbonato (316 g, 1,27 mol, 3,00 eq). La mezcla se agitó a 40 °C durante 6 h, después de lo cual la reacción se inactivó después mediante la adición de agua (1,30 l) a rt y la mezcla resultante se particionó entre H_2O (1,30 l) y DCM (1,30 l). La fase acuosa se extrajo con DCM (650 mL), y la fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (1,30 l), se secó sobre Na2SO4, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO2, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para proporcionar *(R o S)*-7-bencil 5-(terc-butilo) 2-(4-ciclopropilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5,7-dicarboxilato (**Int. E-3**) (193 g) como un aceite. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 529 $[M+1]^+$

Tabla A5: Los siguientes Ejemplos en la Tabla A5 se prepararon de manera análoga a la etapa 9 del **Ejemplo A-10** mediante el uso de los ácidos carboxílicos correspondientes. El compuesto del **Ejemplo A-10-12** se preparó mediante el uso del ácido descrito en el **Ejemplo A-24**. El compuesto del **Ejemplo A-10-14** se preparó mediante el uso del ácido descrito en el **Ejemplo L-3**.

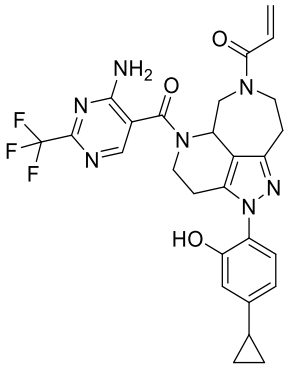
Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	LCMS $[M+H]^+$	NMR
A-10-1		*(R o S)*-1-(5-(2-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	553	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10,11 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,67-6,61 (m, 1H), 6,52-6,46 (m 1H), 5,91 – 5,76 (m, 1H), 5,43- 5,39 (m, 3H), 5,02-4,78 (m 1H), 4,36 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,27 – 2,91 (m,

Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	LCMS $[M+H]^+$	NMR
				5H),2,87-2,71 (m, 2H), 1,92-1,81 (m, 1H), 1,04 – 0,94 (m, 2H), 0,76 – 0,66 (m, 2H).
A-10-2		*(R o S)*-1-(5-(4-amino-6-bromonicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	563	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10,01 (brs, 1H), 8,08 – 7,92 (m, 1H), 7,40 – 7,25 (m, 1H), 6,93 – 6,79 (m, 2H), 6,72 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,62 – 6,53 (m, 1H), 6,51 – 6,39 (m, 1H), 5,85 – 5,72 (m,

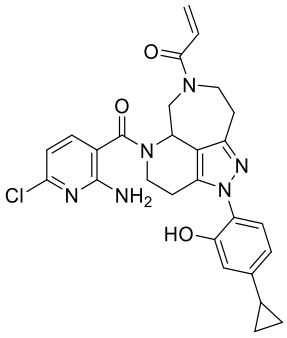
Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	LCMS $[M+H]^+$	NMR
				1H), 5,39 – 5,09 (m, 2H), 5,01 – 4,82 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,20 – 2,90 (m, 5H), 2,82 – 2,60 (m, 2H), 1,86 – 1,76 (m, 1H), 0,98 – 0,86 (m, 2H), 0,85 – 0,73 (m, 1H), 0,70 – 0,59 (m, 2H).
A-10-3		*(R o S)*-1-(5-(2-amino-6-bromonicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	563	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,80 – 7,31 (m, 1H), 7,10 – 6,86 (m, 2H), 6,79 (d, J

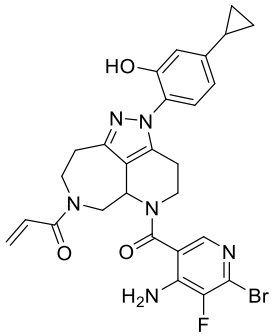
Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	LCMS $[M+H]^+$	NMR
				= 2,0 Hz, 1H), 6,72 – 6,59 (m, 1H), 6,59 – 6,30 (m, 1H), 6,01 – 5,69 (m, 1H), 5,63 – 5,15 (m, 2H), 5,15 – 4,81 (m, 1H), 4,60 – 4,0 (m, 2H), 3,30 – 2,60 (m, 7H), 1,95 – 1,81 (m, 1H), 1,10 – 0,95 (m, 2H), 0,80 – 0,59 (m, 2H).
A-10-4		*(R o S)*-1-(5-(4-amino-6-cloronicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-	519	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,07 (s, 1H), 7,48 - 7,25 (m,

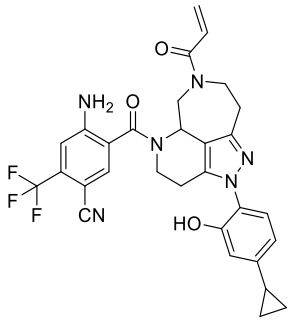
Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	LCMS $[M+H]^+$	NMR
		tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona		1H), 6,97 – 6,91 (m, 1H), 6,81 – 6,77 (m, 1H), 6,74 – 6,70 (m, 1H), 6,68 – 6,61 (m, 1H), 6,55 – 6,46 (m, 1H), 5,89 – 5,82 (m, 1H), 5,39 – 5,35 (m, 1H), 5,31 – 5,26 (m, 1H), 5,01 – 4,93 (m, 1H), 4,48 – 4,44 (m, 1H), 4,25 – 4,20 (m, 1H), 3,21 – 3,17 (m, 1H), 3,12 – 3,04 (m, 3H), 2,86 – 2,70

Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	LCMS $[M+H]^+$	NMR
				(m, 2H), 1,89 – 1,84 (m, 1H), 1,59 – 1,51 (m, 1H), 1,48 – 1,40 (m, 1H), 1,02 – 0,96 (m, 2H), 0,85 – 0,81 (m, 1H), 0,74 – 0,68 (m, 2H).
A-10-5		*(S o R)*-1-(5-(4-amino-2-(trifluorometil)pirimidina-5-carbonil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	554	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d, ppm) δ 8,45 – 8,35 (m, 1H), 7,48 – 7,28 (m, 1H), 7,03 – 6,85 (m, 1H), 6,80 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,71 – 6,56 (m, 1H), 6,56

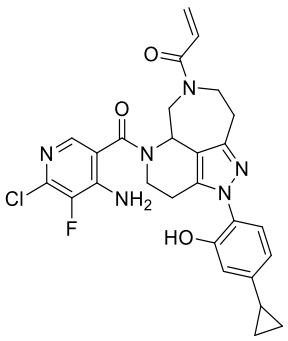
Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	LCMS $[M+H]^+$	NMR
				– 6,35 (m, 1H), 6,20 (s, 2H), 5,95 – 5,70 (m, 1H), 5,50 – 5,28 (m, 1H), 4,97 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 4,74 – 4,35 (m, 1H), 4,34 – 4,03 (m, 1H), 3,40 – 3,17 (m, 2H), 3,18 – 3,01 (m, 3H), 2,98 – 2,67 (m, 2H), 1,93 – 1,82 (m, 2H), 1,03 – 0,93 (m, 2H), 0,77 – 0,63 (m, 2H).

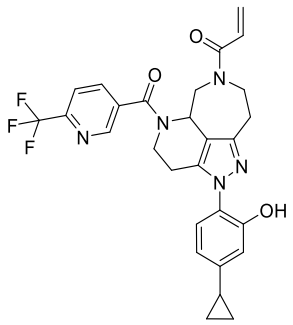
Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	LCMS $[M+H]^+$	NMR
A-10-6		*(S o R)*-1-(5-(2-amino-6-cloronicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	519	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,95 (s, 1H), 7,47 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,66 – 6,58 (m, 2H), 6,53 (s, 2H), 6,32 – 6,20 (m, 1H), 5,89 – 5,63 (m, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,50 – 4,19 (m, 1H), 3,68 (s, 1H), 3,08 (s, 1H), 2,90 – 2,70 (m, 4H), 2,42 – 2,34 (m, 1H), 1,97 –

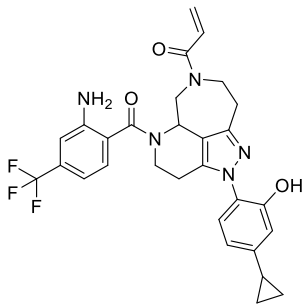
Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	LCMS $[M+H]^+$	NMR
				1,75 (m, 1H), 0,99 – 0,90 (m, 2H), 0,68 – 0,59 (m, 2H).
A-10-7		*(S o R)*-1-(5-(4-amino-6-bromo-5-fluoronicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	581	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d)* δ 7,97 – 7,90 (m, 1H), 7,38 – 7,34 (m, 1H), 7,00 – 6,90 (m, 1H), 6,82 – 6,77 (m, 1H), 6,68 – 6,61 (m, 1H), 6,55 – 6,40 (m, 1H), 5,90 – 5,75 (m, 1H), 5,51 – 5,47 (m, 1H), 5,38 – 5,34 (m, 2H),

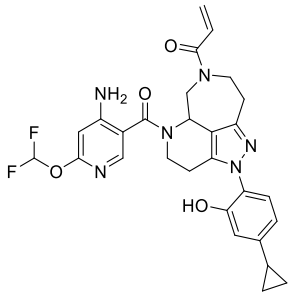
Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	LCMS $[M+H]^+$	NMR
				5,01 – 4,93 (m, 1H), 4,51 – 4,43 (m, 1H), 4,26 – 4,18 (m, 1H), 3,38 – 3,15 (m, 2H), 3,14 – 2,91 (m, 3H), 2,87 – 2,71 (m, 2H), 1,93 – 1,82 (m, 1H), 1,04 – 0,94 (m, 2H), 0,76 – 0,67 (m, 2H).
A-10-8		*(R o S)*-5-(7-acriloil-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carbonil)-4-amino-2-(trifluorometil)benzonitrilo	577	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,93 (s, 1H), 7,92 – 7,71 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,14 (d, J =

Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	LCMS $[M+H]^+$	NMR
				8,2 Hz, 1H), 6,89 – 6,65 (m, 3H), 6,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,41 – 6,19 (m, 1H), 5,90 – 5,69 (m, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,49 – 4,18 (m, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,19 – 3,01 (m, 1H), 2,92 – 2,70 (m, 4H), 2,41 – 2,30 (m, 2H), 2,00 – 1,75 (m, 1H), 1,00 – 0,89 (m, 2H), 0,69 – 0,58 (m, 2H).

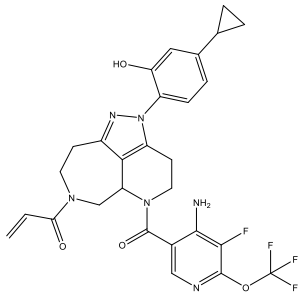
Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	LCMS $[M+H]^+$	NMR
A-10-9		*(S o R)*-1-(5-(4-amino-6-cloro-5-fluoronicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	537	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,01 – 7,88 (m, 1H), 7,44 – 7,29 (m, 1H), 6,99 – 6,87 (m, 1H), 6,82 – 6,77 (m, 1H), 6,68 – 6,61 (m, 1H), 6,58 – 6,43 (m, 1H), 5,90 – 5,74 (m, 1H), 5,56 – 5,28 (m, 3H), 5,01 – 4,93 (m, 1H), 4,77 – 4,40 (m, 1H), 4,34 – 4,11 (m, 1H), 3,40 – 3,00 (m, 5H),

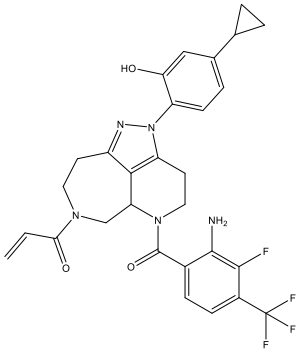
Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	LCMS $[M+H]^+$	NMR
				2,89 – 2,69 (m, 2H), 1,92 – 1,80 (m, 1H), 1,04 – 0,92 (m, 2H), 0,78 – 0,67 (m, 2H).
A-10-10		*(R o S)*-1-(2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-5-(6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	538	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10,07 (s, 1H), 8,84(s, 1H), 8,32 - 7,99 (m, 1H), 7,84(d, J=8,0 Hz, 1H), 7,40 - 7,37(m, 1H), 7,00 - 6,92(m, 1H), 6,79(s, 1H), 6,67 - 6,62(m, 1H), 6,53 - 6,49 (m, 1H),5,89 -

Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	LCMS $[M+H]^+$	NMR
				5,87(m, 1H), 5,43 - 5,41(m, 1H), 5,00 - 4,97(m, 1H), 4,54- 4,51(m, 1H), 3,92 - 3,90 (m, 1H), 3,24 - 3,02 (m, 5H), 2,82 - 2,74(m, 2H), 1,90 - 1,83(m, 1H), 1,01 - 0,96(m, 2H), 0,73-0,69 (m, 2H).
A-10-11		*(S o R)*-1-(5-(2-amino-4-(trifluorometil)benzoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	552	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,52-7,26 (m, 1H), 7,22-7,05 (m, 2H), 6,95 (d, J = 8,3 Hz, 1H),

Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	LCMS $[M+H]^+$	NMR
				6,78-6,63 (m, 1H), 6,62 (d, J =7,5 Hz, 1H), 6,51-6,47 (m, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,32 – 3,89 (m, 1H), 3,33 – 2,87 (m, 6H), 2,89 – 2,55 (m, 2H), 2,01-1,85 (m, 1H), 1,03 – 0,94 (m, 2H), 0,75 – 0,64 (m, 2H).
A-10-12		*(R o S)*-1-(5-(4-amino-6-(difluorometoxi)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-	551	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*, ppm) δ 10,11 (brs, 1H), 7,92

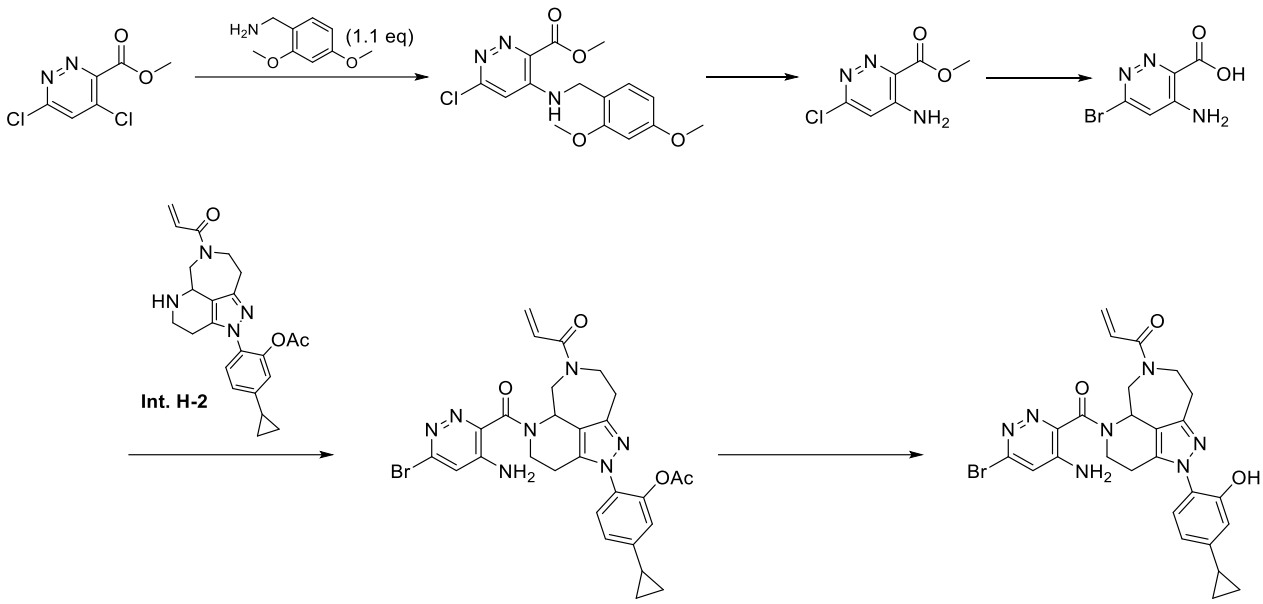
Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	LCMS $[M+H]^+$	NMR
		7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona		(s, 1H), 7,62 – 7,17 (m, 2H), 7,01 – 6,89 (m, 1H), 6,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,75 – 6,60 (m, 1H), 6,60 – 6,42 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,98 – 5,82 (m, 1H), 5,45 – 5,09 (m, 3H), 5,09 – 4,89 (m, 1H), 4,65 – 4,14 (m, 2H), 3,40 – 2,90 (m, 5H), 2,89 – 2,68 (m, 2H), 1,87 – 1,77 (m, 1H), 1,03 – 0,95 (m, 2H), 0,73

Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	LCMS $[M+H]^+$	NMR
				– 0,65 (m, 2H).
A-10-14		*(R o S)*-1-(5-(4-amino-5-fluoro-6-(trifluorometoxi)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	587	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*, ppm) δ = 10,21 - 9,96 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,51 - 7,28 (m, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,65 (br dd, J_1 = 8,4, J_2 = 1,6 Hz, 1H), 6,58 - 6,46 (m, 1H), 5,94 - 5,74 (m, 1H), 5,59 - 5,27 (m, 3H), 4,98 (br d, *J* =

Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	LCMS $[M+H]^+$	NMR
				13,2 Hz, 1H), 4,58 - 4,41 (m, 1H), 4,33 - 4,19 (m, 1H), 3,28 - 3,15 (m, 2H), 3,15 - 3,01 (m, 3H), 2,90 - 2,69 (m, 2H), 1,92 - 1,84 (m, 1H), 1,04 - 0,96 (m, 2H), 0,76 - 0,69 (m, 2H).
A-10-13		*(R o S)*-1-(5-(2-amino-3-fluoro-4-(trifluorometil)benzoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	570	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*, ppm) δ 7,47 – 7,32 (m, 1H), 7,10 – 6,89 (m, 3H), 6,79 (s, 1H), 6,66 – 6,60 (m, 2H), 6,56 – 6,40

Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	LCMS $[M+H]^+$	NMR
				(m, 1H), 6,10 – 5,70 (m, 1H), 5,43 (br s, 1H), 5,10 – 4,70 (m, 1H), 4,47 (br s, 1H), 4,20 – 3,90 (m, 1H), 3,38 – 2,90 (m, 5H), 2,84 – 2,69 (m, 2H), 1,90 – 1,80 (m, 1H), 1,04 – 0,92 (m, 2H), 0,75 – 0,66 (m, 2H).

Ejemplo A-11: Preparación de *(R o S)*-1-(5-(4-amino-6-bromopiridazina-3-carbonil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il) prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Preparación de metil 6-cloro-4-((2,4-dimetoxibencil) amino) piridazina-3-carboxilato

[1249] A una solución de metilo 4,6-dicloropiridazina-3-carboxilato (5,0 g, 1 Equiv., 24 mmol) en MeCN (80 mL) se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (7,8 g, 2,5 Equiv., 60 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, luego se añadió gota a gota (2,4-dimetoxifenil)metanamina (4,4 g, 1,1 Equiv., 27 mmol) a la mezcla anterior a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 h. La mezcla se diluyó luego con agua helada (100 mL) y EA (100 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, eluyendo con EA/PE (1:1) para proporcionar 6-cloro-4-((2,4-dimetoxibencil) amino) piridazina-3-carboxilato de metilo (6,8 g) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 338 $[M+1]^+$

Etapa 2: Preparación de 4-amino-6-cloropiridazina-3-carboxilato de metilo

[1250] La solución metil 6-cloro-4-((2,4-dimetoxibencil) amino) piridazina-3-carboxilato (6,8 g, 1 Equiv., 19 mmol) en TFA (68 mL) se agitó a 25 °C durante 12 horas. El solvente se retiró después bajo presión reducida, y la reacción se diluyó con H_2O (50 mL). Luego, la mezcla se basificó a pH=8 con carbonato de sodio 1 M, luego se diluyó con EA (100mL) y agua (100 mL). La capa

acuosa se extrajo con EA (5 x 100mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 300 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, eluyendo con DCM/MeOH (10:1) para obtener 4-amino-6-cloropiridazina-3-carboxilato de metilo (3,0 g) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 188 $[M+1]^+$

Etapa 3: Preparación del ácido 4-amino-6-bromopiridazina-3-carboxílico

[1251] Una solución de 4-amino-6-cloropiridazina-3-carboxilato de metilo (1,5 g, 1 equiv., 8,0 mmol) en $POBr_3$ (75 mL) se agitó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió luego hasta 0 °C, se diluyó con DCM (100 mL), y se sació con agua helada (1 l). La mezcla se neutralizó después mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio y se extrajo con EA (5 x 500 mL). La fase acuosa se combinó y se concentró para dar un residuo. El residuo se diluyó con agua (20 mL). La mezcla se acidificó a pH=3 con ácido sulfúrico 1 M, luego se diluyó con EA (80 mL) y agua (80 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (6 x 80 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (200 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar ácido 4-amino-6-bromopiridazina-3-carboxílico (900 mg) como un sólido amarillo crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 218 $[M+1]^+$

Etapa 4: Preparación de (R o S)- 2-(7-acriloil-5-(4-amino-6-bromopiridazina-3-carbonil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclopropilfenil acetato

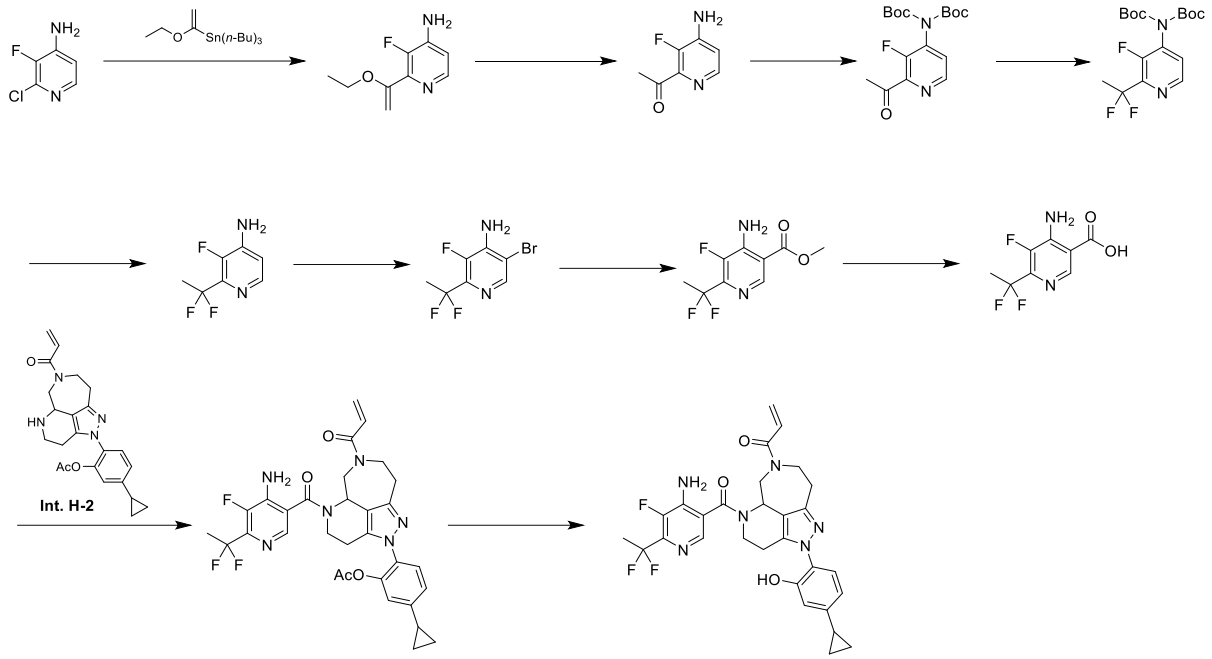
[1252] A una solución de **Int. Se añadió H-2** (50 mg, 1 Equiv., 0,12 mmol) en DMA (1 mL) ácido 4-amino-6-bromopiridazina-3-carboxílico (, 2 Equiv., 0,25 mmol), HATU (94 mg, 2 Equiv., 0,25 mmol) y DIEA (95 mg, 6 Equiv., 0,74 mmol).54 mg La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, después de lo cual la mezcla se diluyó con agua (15 mL) y EA (15 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 15 mL). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera saturada (2 x 15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar *(R o S)*-2-(7-acriloil-5-(4-amino-6-bromopiridazina-3-carbonil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-

octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclopropilfenil acetato como un sólido amarillo crudo. El producto crudo (100 mg, crudo) se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 606 $[M+1]^+$

Etapa 5: Preparación de (R o S)-1-(5-(4-amino-6-bromopiridazina-3-carbonil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il) prop-2-en-1-ona

[1253] A una solución de *(R o S)*-2-(7-acriloil-5-(4-amino-6-bromopiridazina-3-carbonil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclopropilfenil acetato (100 mg, 1 Equiv., 165 µmol) en THF (2 mL) y H_2O (0,5 mL) se añadió LiOH (11,8 mg, 3 Equiv., 495 µmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después de lo cual la mezcla se acidificó a pH=3 con ácido sulfúrico 1 M, luego se diluyó con EA (10 mL) y agua (10 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por Prep-HPLC (Columna: XSelect CSH Prep C18 OBD Column, 30*150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0,1%FA), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60mL/min ml/min; Gradiente: 22% B a 41% B en 9 min; Longitud de onda: 254 nm/220 nm; RT1(min): 11,03) para proporcionar *(R o S)*-1-(5-(4-amino-6-bromopiridazina-3-carbonil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-o-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-7-il) prop-2-en-1-ona (7,2 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 564 $[M+1]^+$. **^{1}H NMR** (MHz, DMSO-d_6) δ 9,99 (br s, 1H), 7,53 – 7,42 (m, 1H), 7,20 – 7,13 (m, 1H), 7,04 – 6,85 (m, 3H), 6,74 – 6,66 (m, 1H), 6,64 – 6,57 (m, 1H), 6,35 – 6,18 (m, 1H), 5,84 – 5,77 (m, 1H), 5,21 – 5,13 (m, 1H), 4,87 – 4,57 (m, 1H), 4,46 – 4,37 (m, 1H), 3,46 – 3,35 (m, 1H), 3,21 – 3,03 (m, 1H), 2,98 – 2,64 (m, 3H), 2,38 – 2,27 (m, 1H), 1,94 – 1,83 (m, 1H), 1,00 – 0,91 (m, 2H), 0,69 – 0,59 (m, 2H). *(algunos picos oscuros por solvente)*

Ejemplo A-12: Preparación de *(R o S)*-1-(5-(4-amino-6-(1,1-difluoroetil)-5-fluoronicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Preparación de 2-(1-etoxivinil)-3-fluoro-piridin-4-amina

[1254] A una solución agitada de 2-cloro-3-fluoro-piridin-4-amina (3 g, 1 equiv., 20,5 mmol) en dioxano (100 mL) se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (2,37 g, 0,1 equiv., 2,05 mmol) y tributil(1-etoxivinil)estannano (9,61 g, 8,99 mL, 1,3 equiv., 26,6 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno (3x) y se agitó a 100 °C durante 12 h. Después de la finalización, la reacción se inactivó mediante la adición de fluoruro de potasio acuoso saturado (150 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EA/PE (1:1) para proporcionar 2-(1-etoxivinil)-3-fluoro-piridin-4-amina (1,7 g) como goma amarilla. LCMS: (ESI, *m/z*):183 $[M+H]^+$

Etapa 2: Preparación de 1-(4-amino-3-fluoro-2-piridilo)etanona

[1255] A una solución agitada de 2-(1-etoxivinil)-3-fluoro-piridin-4-amina (1,7 g, 1 equiv., 9,33 mmol) en THF (4 mL) se añadió HCl (6 M, 2,57 equiv., 4 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El pH de la mezcla se ajustó a 8 mediante el uso de

bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 1-(4-amino-3-fluoro-2-piridil)etanona (1,4 g) como un sólido amarillo. LCMS: (ESI, *m/z*):155 $[M+H]^+$

Etapa 3: Preparación de terc-butil N-(2-acetil-3-fluoro-4-piridil)-N-terc-butoxicarbonil-carbamato

[1256] A una solución agitada de 1-(4-amino-3-fluoro-2-piridil)etanona (1,4 g, 1 equiv., 9,08 mmol) en THF (12 mL) se añadió TEA (2,76 g, 3,79 mL, 3 equiv., 27,3 mmol) y DMAP (1,11 g, 1 equiv., 9,08 mmol). A esta solución se añadió gota a gota Boc_2O (5,95 g, 6,26 mL, 3 equiv., 27,3 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 1 h. La reacción se inactivó luego mediante la adición de agua (30 mL) a rt. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EA/PE (1:5) para proporcionar *terc*-butilo *N*-(2-acetil-3-fluoro-4-piridil)-*N-terc*-butoxicarbonil-carbamato (1,1 g) como un aceite amarillo. LCMS: (ESI, *m/z*):355 $[M+H]^+$

Etapa 4: Preparación de terc-butil N-terc-butoxicarbonil-N-[2-(1,1-difluoroetil)-3-fluoro-4-piridilo]carbamato

[1257] A una solución agitada de *terc*-butil *N*-(2-acetil-3-fluoro-4-piridil)-*N-terc*-butoxicarbonil-carbamato (1,1 g, 1 equiv., 3,10 mmol) en DCM (20 mL) se añadió DAST (5,00 g, 4,10 mL, 10 equiv., 31,0 mmol) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla se inactivó luego mediante la adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado (30 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo

presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EA/PE (1:3) para proporcionar *terc*-butil *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[2-(1,1-difluoroetil)-3-fluoro-4-piridil]carbamato (1 g) como un aceite amarillo. LCMS: (ESI, *m/z*):377 $[M+H]^+$

Etapa 5. Síntesis de 2-(1,1-difluoroetil)-3-fluoro-piridin-4-amina

[1258] A una solución agitada de *terc*-butil *N*-terc-butoxicarbonil-*N*-[2-(1,1-difluoroetil)-3-fluoro-4-piridil]carbamato (1 g, 1 equiv., 2,66 mmol) en DCM (5 mL) se añadió TFA (1,54 g, 5,07 equiv., 1 mL, 13,46 mmol), y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución de reacción se inactivó mediante la adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado (15 mL) a rt. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 10 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 2-(1,1-difluoroetil)-3-fluoro-piridin-4-amina (460 mg) como un sólido amarillo. LCMS: (ESI, *m/z*):177 $[M+H]^+$

Etapa 6. Síntesis de 5-bromo-2-(1,1-difluoroetil)-3-fluoropiridin-4-amina

[1259] A una solución agitada de 2-(1,1-difluoroetil)-3-fluoro-piridin-4-amina (460 mg, 1 equiv., 2,61 mmol) en DCM (6 mL) se añadió NBS (464,82 mg, 1 equiv., 2,61 mmol), y la solución de reacción se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La solución de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (1:4) para proporcionar 5-bromo-2-(1,1-difluoroetil)-3-fluoropiridin-4-amina (540 mg) como un sólido blanco. LCMS: (ESI, *m/z*):255 $[M+H]^+$

Etapa 7. Síntesis de 4-amino-6-(1,1-difluoroetil)-5-fluoro-piridina-3-carboxilato de metilo

[1260] A una solución agitada de 5-bromo-2-(1,1-difluoroetil)-3-fluoropiridin-4-amina (540 mg, 1 equiv., 2,12 mmol) en MeOH (10mL) se añadió TEA (643 mg, 884 µl, 3 equiv., 6,35 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$ (173 mg, 0,1 equiv., 211 µmol). La mezcla se purgó con nitrógeno 3x y luego se presurizaron hasta 50 psi con monóxido de carbono y se agitó adicionalmente a 80 °C durante 12 h. La solución de reacción se filtró por papel de filtro, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, elución con

EA/PE (1:4) para proporcionar metil 4-amino-6-(1,1-difluoroetil)-5-fluoro-piridina-3-carboxilato (0,3 g) como un sólido blanco. LCMS: (ESI, *m/z*):235 $[M+H]^+$

Etapa 8. Síntesis de ácido 4-amino-6-(1,1-difluoroetil)-5-fluoropiridina-3-carboxílico

A una solución agitada de metil 4-amino-6-(1,1-difluoroetil)-5-fluoro-piridina-3-carboxilato (0,3 g, 1 equiv., 1,28 mmol) en H_2O (1 mL) y THF (3 mL) se añadió $LiOH·H_2O$ (64,5 mg, 1,2 equiv., 1,54 mmol), y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El pH de la solución de reacción se ajustó a 7 mediante el uso de ácido clorhídrico (1 M) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa: (CD01-Phenomenex luna C18150*25*10 um; velocidad de flujo: 50 mL/min; gradiente: 34% – 64% B durante 10 min; fase móvil A: NH_4HCO_3 0,05% acuoso, fase móvil B: acetonitrilo) para dar ácido 4-amino-6-(1,1-difluoroetil)-5-fluoropiridina-3-carboxílico (270 mg) como un sólido blanco. LCMS: (ESI, *m/z*):221 $[M+H]^+$

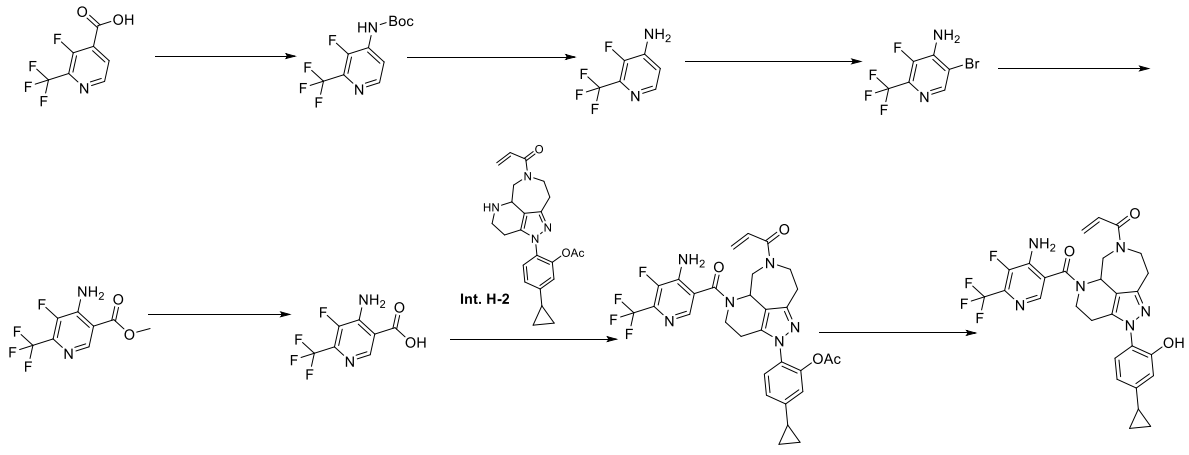
Etapa 9. Síntesis de (S o R)-2-(7-acriloil-5-(4-amino-6-(1,1-difluoroetil)-5-fluoronicotinoil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclopropilfenil acetato

[1261] A una solución agitada de ácido 4-amino-6-(1,1-difluoroetil)-5-fluoropiridina-3-carboxílico (130 mg, 1,2 equiv., 590 µmol) en DMF (3 mL) se añadió HATU (225 mg, 1,2 equiv., 590 µmol), DIEA (191 mg, 257 µl, 3 equiv., 1,48 mmol) y (**Int. H-2**) (0,2 g, 1 equiv., 492 µmol). La mezcla se agitó a rt durante 1 h. La solución de reacción se filtró, y el filtrado se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa: (Phenomenex Synergi C18 (150 × 25 mm, 10 um); velocidad de flujo: 50 mL/min; gradiente: 30% – 70% B durante 15 min; fase móvil A: 0,1% FA en agua, fase móvil B: acetonitrilo) para dar *(S o R)*-2-(7-acriloil-5-(4-amino-6-(1,1-difluoroetil)-5-fluoronicotinoil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclopropilfenil acetato (82 mg) como un sólido blanco. LCMS: (ESI, *m/z*):609 $[M+H]^+$

Etapa 10. Síntesis de (R o S)-1-(5-(4-amino-6-(1,1-difluoroetil)-5-fluoronicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1262] A una solución agitada de *(S o R)*-2-(7-acriloil-5-(4-amino-6-(1,1-difluoroetil)-5-fluoronicotinoil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclopropilfenil acetato (82 mg, 1 equiv., 135 µmol) en MeOH (3 mL) se añadió K_2CO_3 (37,2 mg, 2equiv., 269 µmol), y la solución de reacción se agitó a rt durante 0,5 h. La solución de reacción se filtró y el producto crudo se purificó después mediante HPLC preparativa: (CD01-Phenomenex luna C18 150*25*10um; velocidad de flujo: 15 mL/min; gradiente: 34% – 64% B durante 10 min; fase móvil A: FA 0,05% acuoso, fase móvil B: acetonitrilo) para dar *(R o S)*-1-(5-(4-amino-6-(1,1-difluoroetil)-5-fluoronicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (17,8 mg) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*):567 [M+H] $^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ = 10,08 - 9,79 (m, 1H), 8,05 - 7,87 (m, 1H), 7,68 - 7,43 (m, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,71 - 6,63 (m, 3H), 6,62 - 6,58 (m, 1H), 6,38 - 6,21 (m, 1H), 5,87 - 5,68 (m, 1H), 5,24 - 5,05 (m, 1H), 4,67 (br s, 1H), 4,57 - 4,40 (m, 1H), 3,78 - 3,59 (m, 1H), 3,40 - 3,34 (m,1H), 3,19 - 3,03 (m, 1H), 2,96 - 2,74 (m, 4H), 2,44 - 2,35 (m, 1H), 2,00 (t, *J* =19,2 Hz, 3H), 1,92 - 1,84 (m, 1H), 1,01 - 0,89 (m, 2H), 0,70 - 0,57 (m, 2H)

Ejemplo A-13: Preparación de *(R o S)*-1-(5-(4-amino-5-fluoro-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1. Síntesis de terc-butil (3-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-4-il)carbamato

[1263] A una solución de ácido 3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinico (4,50 g, 1 Equiv., 21,5

mmol) en tolueno (90 mL) y terc-butanol (9 mL) se añadió TEA (4,36 g, 6,0 mL, 2 Equiv., 43,0 mmol) y azida difenilfosforil (5,92 g4,64 mL, , 1 Equiv., 21,5 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C durante 12 h. Luego, la mezcla se enfrió hasta rt y se diluyó con agua (100 mL) y EA (100 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 100 mL). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera saturada (3 x 100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (18%EA en PE) para proporcionar terc-butilo (3-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-4-il)carbamato (4,7 g) como un aceite incoloro. **LCMS**: (ESI, *m/z*):281 $[M+H]^+$.

Etapa 2. Síntesis de 3-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-4-amina

[1264] Una solución de *terc*-butil *(*3-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-4-il)carbamato (4,70 g, 1 Equiv., 16,8 mmol) en TFA (47 mL) y DCM (47 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El solvente se retiró después bajo presión reducida. Esto resultó en 3-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-4-amina (4,5 g) como un aceite amarillo crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*):181 $[M+H]^+$

Etapa 3. Síntesis de 5-bromo-3-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-4-amina

[1265] Una solución de 3-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-4-amina (4,00 g, 1 Equiv., 22,2 mmol) en DMF (80 mL) se enfrió hasta 0 °C, y Br_2 (7,10 g, 2,29 mL, 2 Equiv., 44,4 mmol) se añadió gota a gota bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego, la mezcla se calentó hasta rt y se agitó durante 2 h. La mezcla se diluyó con solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio (100 mL) y EA (100 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EA/PE (1:5) para proporcionar 5-bromo-3-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-4-amina (2,7 g) como un aceite amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*):259 $[M+H]^+$

Etapa 4. Síntesis de 4-amino-5-fluoro-6-(trifluorometil)nicotinato de metilo

[1266] A una solución de 5-bromo-3-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-4-amina (1,00 g, 1 Equiv., 3,86

mmol) en MeOH (10 mL) se añadió $PdCl_2$(dppf) (315mg, 0,1 Equiv., 0,386 mmol) y TEA (1,37 g, 1,88 mL, 3,5 Equiv., 13,5 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno (x 3) y luego se presurizaron 4 MPa con monóxido de carbono a 80 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt, se filtró y se enjuagó con EA (3 x 20 mL), luego se diluyó con agua (50 mL). La capa acuosa se extrajo con EA (2 x 30 mL). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera saturada (3 x30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El producto crudo se purificó mediante elución por cromatografía en gel de sílice con PE:EA (5:1) para dar 4-amino-5-fluoro-6-(trifluorometil)nicotinato de metilo (820 mg) como un sólido amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*):239 $[M+H]^+$

Etapa 5. Síntesis de ácido 4-amino-5-fluoro-6-(trifluorometil)nicotinico

[1267] A una solución de 4-amino-5-fluoro-6-(trifluorometil)nicotinato de metilo (750 mg, 1 Equiv., 3,15 mmol) en THF (3,75 mL) y H_2O (3,75 mL) se añadió LiOH (151,2 mg, 2 Equiv., 6,3 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 2 h. Luego, la mezcla se acidificó hasta pH=3 con ácido sulfúrico 1 M, luego se diluyó con EA (50 mL) y agua (50 mL). La capa acuosa se extrajo con EA (2 x 50 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Columna: columna C18; Gradiente: 45% MeCN en agua con ácido 0,2%fórmico) para proporcionar ácido 4-amino-5-fluoro-6-(trifluorometil)nicotinico (600 mg) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 225 $[M+H]^+$

Etapa 6. Síntesis de (R o S)-2-(7-acriloil-5-(4-amino-5-fluoro-6-(trifluorometil)nicotinoil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclopropilfenil acetato

[1268] A una solución de **Int. Se añadió H-2** (200 mg, 1 Equiv., 492 umol) en DMF (10 mL) DIEA (637 mg, 857 ul, 10 Equiv., 4,93 mmol), HOBT (133 mg, 2 Equiv., 984 µmol) EDC.HCl (189 mg, 2 Equiv., 984 µmol) y ácido 4-amino-5-fluoro-6-(trifluorometil)nicotinico (110 mg, 1 Equiv., 492 µmol). La mezcla se agitó a rt durante 16 h. La reacción se inactivó luego con agua (50mL), y la mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 50mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

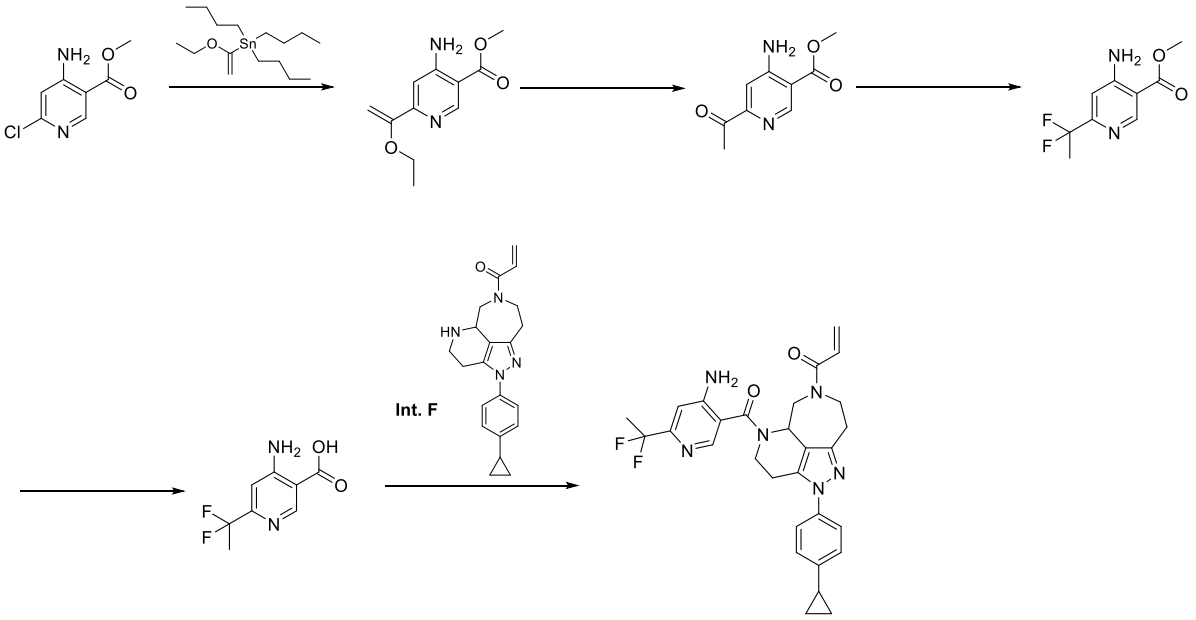
agua (2 x 200 ml) y salmuera (2 x 200 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluida con PE: EA=100%EA para dar *(R o S)*-2-(7-acriloil-5-(4-amino-5-fluoro-6-(trifluorometil)nicotinoil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclopropilfenil acetato (70 mg) como un sólido amarillo claro. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 613 $[M+H]^+$

[1269] *Etapa 7. Síntesis de (R o S)-1-(5-(4-amino-5-fluoro-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona*

[1270] A una solución de *(R o S)*-2-(7-acriloil-5-(4-amino-5-fluoro-6-(trifluorometil)nicotinoil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclopropilfenil acetato (70 mg, 1 Equiv., 0,11 mmol) en THF (1,4 mL) se añadió LiOH (8,2 mg, 3 Equiv., 0,34 mmol) en agua (0,35 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas, después de lo cual la reacción se inactivó con agua (10mL). La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 10mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2x20ml) y se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por Prep-HPLC (Columna: XSeleccionar columna OBD CSH Prep C18, 30*150 mm, 5 μm; Fase móvil A: agua (0,1%FA), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60mL/min ml/min; Gradiente: 35% B a 55% B en 9 min; Longitud de onda: 254 nm/220 nm; RT1(min): 7,88) para proporcionar *(R o S)*-1-(5-(4-amino-5-fluoro-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (31 mg) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 571 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,94 (br s, 1H), 8,09 – 7,93 (m, 1H), 7,60 – 7,41 (m, 1H), 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,72 – 6,67 (m, 1H), 6,64 – 6,57 (m, 1H), 6,30 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 5,85 – 5,66 (m, 1H), 5,24 – 5,06 (m, 1H), 4,74 – 4,53 (m, 1H), 4,52 – 4,13 (m, 1H), 3,77 – 3,59 (m, 1H), 3,40 – 3,34 (m, 1H), 3,23 – 3,01 (m, 1H), 2,98 – 2,68 (m, 4H), 2,44 – 2,31 (m, 1H), 1,97 – 1,82 (m, 1H),

1,01 – 0,90 (m, 2H), 0,67 – 0,57 (m, 2H).

Ejemplo A-14: Preparación de *(R o S)*-1-(5-(4-amino-6-(1,1-difluoroetil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1. Síntesis de 4-amino-6-(1-etoxivinil)nicotinato de metilo

[1271] A una solución de metilo 4-amino-6-cloronicotinato (5 g, 1 Equiv., 0,03 mol) en 1,4-dioxano (50 mL) se añadieron $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (6 g, 0,3 Equiv., 8 mmol) y tributil(1-etoxivinil)estannano (0,02 kg, 2 Equiv., 0,05 mol). La mezcla de reacción se purgó luego con nitrógeno tres veces. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó luego con una solución saturada de KF en agua (100 mL) y EA (200 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 200 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar 4-amino-6-(1-etoxivinil)nicotinato de metilo (4 g) como un aceite amarillo crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 223 $[M+H]^+$

Etapa 2. Síntesis de 6-acetil-4-aminonicotinato de metilo

[1272] Una solución de 4-amino-6-(1-etoxivinil)nicotinato de metilo (4 g, 1 Equiv., 0,02 mol) en HCl acuoso (2 mol/l, 20 mL) y THF (40 mL) se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla se ajustó entonces a pH=7 con la adición de Na_2CO_3 1 M, luego se diluyó con DCM (60 mL) y agua (80 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 mL), y las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera saturada (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EA/PE (30%) para proporcionar metil 6-acetil-4-aminonicotinato (3 g) como un sólido amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 195 $[M+H]^+$

Etapa 3. Síntesis de metilo 4-amino-6-(1,1-difluoroetil)nicotinato

[1273] Una solución de 6-acetil-4-aminonicotinato de metilo (500 mg, 1 Equiv., 2,57 mmol) se enfrió hasta 0 °C, y se añadió DAST (5 mL) gota a gota a la mezcla anterior. La mezcla se calentó luego hasta 80 °C y se agitó durante 1 h, después de lo cual la mezcla se enfrió hasta rt y se diluyó con NH_4HCO_3 (20 mL) y EA (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EA/PE (1:3) para proporcionar metil 4-amino-6-(1,1-difluoroetil)nicotinato (150 mg) como un sólido amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 217 $[M+H]^+$

Etapa 4. Síntesis de ácido 4-amino-6-(1,1-difluoroetil)nicotinico

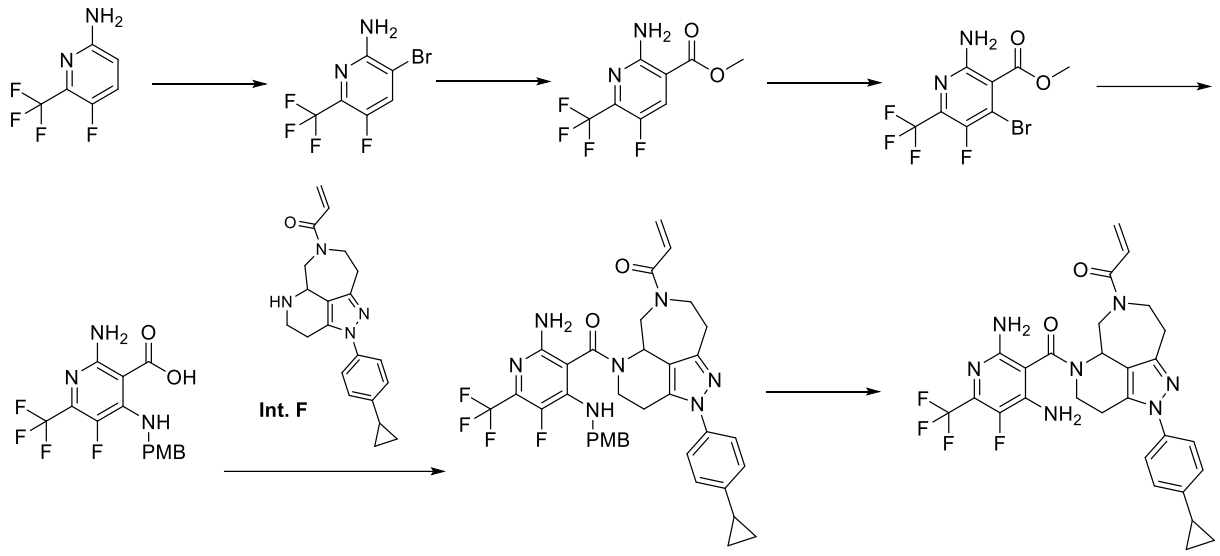
[1274] A una solución de metilo 4-amino-6-(1,1-difluoroetil)nicotinato (140 mg, 1 Equiv., 648 µmol) en THF (1 mL) y H_2O (0,3 mL) se añadió LiOH (15,5 mg, 1 Equiv., 648 µmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, después de lo cual la mezcla se acidificó a pH=3 con la adición de ácido sulfúrico 1 M, luego se diluyó con EA (10 mL) y agua (10 mL). La capa acuosa se extrajo con EA (2 x 10 mL), y las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera saturada (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y la mezcla se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (Columna, C18; fase móvil, agua (0,1%FA) en MeCN, 0% para 100% gradiente en

30 min; detector, UV 254 nm) para proporcionar ácido 4-amino-6-(1,1-difluoroetil)nicotinico (40 mg) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 203 $[M+H]^+$

Etapa 5. Síntesis de (R o S)-1-(5-(4-amino-6-(1,1-difluoroetil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1275] A una solución de ácido 4-amino-6-(1,1-difluoroetil)nicotinico (50 mg, 1 Equiv., 0,25 mmol) e **Int. F** (86 mg, 1 equiv., 0,25 mmol) en DMF (1 mL) se añadieron DIEA (0,16 g, 0,22 mL, 5 Equiv., 1,2 mmol) y HATU (0,19 g, 2 Equiv., 0,49 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 5 h. La mezcla se diluyó luego con agua (20 mL) y EA (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por Prep-HPLC (Columna: XBridge BEH C18 OBD Prep Column 130, 5 µm, 30 mm * 150 mm; Fase móvil A: agua (17 mmol/L NH_4HCO_3), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 39% B a 49% B en 7 min; Longitud de onda: UV 254 nm/220 nm) para proporcionar (*R o S)*-1-(5-(4-amino-6-(1,1-difluoroetil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-yl)prop-2-en-1-ona (14,7 mg) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 533 $[M+H]^+$**. ^{1}H NMR**: (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) **δ** 8,19 – 8,10 (m, 1H), 7,61 – 7,44 (m, 1H), 7,39 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,22 – 7,14 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 6,62 – 6,13 (m, 3H), 5,91 – 5,68 (m, 1H), 5,24 – 5,05 (m, 1H), 4,76 – 4,59 (m, 1H), 4,54 – 4,14 (m, 1H), 3,79 – 3,57 (m, 1H), 3,23 – 3,05 (m, 2H), 3,01 – 2,74 (m, 3H), 2,74 – 2,58 (m, 1H), 2,02 – 1,86 (m, 4H), 1,01 – 0,92 (m, 2H), 0,75 – 0,63 (m, 2H).

Ejemplo A-15: Preparación de *(S o R)*-1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(2,4-diamino-5-fluoro-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1. Síntesis de 3-bromo-5-fluoro-6-(trifluorometil)piridin-2-amina

[1276] A una solución de 5-fluoro-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (1,6 g, 1 Equiv., 8,9 mmol) en DMF (15 mL) se añadió NBS (1,7 g, 1,1 Equiv., 9,8 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a rt bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego, la mezcla se filtró y se enjuagó con EA (3 x 20 mL), y el filtrado se diluyó con agua (20 mL). La capa acuosa se extrajo luego con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera saturada (3 x20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice, elución con PE: EA=2:1 para dar 3-bromo-5-fluoro-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (2,1 g) como un sólido amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 259 $[M+H]^+$

Etapa 2. Síntesis de 2-amino-5-fluoro-6-(trifluorometil)nicotinato de metilo

[1277] A una solución de 3-bromo-5-fluoro-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (0,1 g, 1 Equiv., 0,4 mmol) en MeOH (2 mL) se añadió un aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,03 g, 0,1 Equiv., 0,04 mmol) y TEA (0,06 g, 1,5 Equiv., 0,6 mmol). El sistema de reacción se purgó luego con gas CO (x 3). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 100 °C bajo una atmósfera de CO (1 MPa). La mezcla de reacción se enfrió luego hasta rt, y la mezcla se filtró y se enjuagó con EA (3 x 20 mL). El filtrado se diluyó luego con agua (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera saturada (3 x20 ml), se secaron sobre

sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice, elución con PE: EA=4:1 para dar 2-amino-5-fluoro-6-(trifluorometil)nicotinato de metilo (87 mg) como un sólido amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 239 $[M+H]^+$

Etapa 3. Síntesis de 2-amino-4-bromo-5-fluoro-6-(trifluorometil)nicotinato de metilo

[1278] A una solución de diisopropilamina (1,55 g, 2,2 Equiv., 15,3 mmol) en THF (30 mL) se añadió *n*-butillitio (893 mg, 2 Equiv., 13,9 mmol) a -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 10 min, después de lo cual se añadió gota a gota 2-amino-5-fluoro-6-(trifluorometil)nicotinato de metilo (1,66 g, 1 Equiv., 6,97 mmol) en THF(10 mL) a la mezcla anterior a -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 30 min, después de lo cual se añadió gota a gota 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetracloroetano (4,54 g, 2 Equiv., 13,9 mmol) en THF (10 mL) a -78 °C (bajo una atmósfera de nitrógeno) y la solución resultante se agitó adicionalmente durante 3 h. Luego, la mezcla se calentó hasta rt y se inactivó con la adición de HCl 1N (20 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM/MeOH 3:1 (3 x 20 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EA/PE (1:5) para proporcionar metil 2-amino-4-bromo-5-fluoro-6-(trifluorometil)nicotinato (766 mg) como un sólido amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 317 $[M+H]^+$

Etapa 4. Síntesis de ácido 2-amino-5-fluoro-4-((4-metoxibencil)amino)-6-(trifluorometil)nicotinico

[1279] A una solución de metilo 2-amino-4-bromo-5-fluoro-6-(trifluorometil)nicotinato (823 mg, 1 Equiv., 2,60 mmol) en tolueno (10 mL) se añadieron GPhos Pd G6 TES (245 mg, 0,1 Equiv., 260 µmol), 2-metilpropan-2-olato de sodio (499 mg, 2 Equiv., 5,19 mmol), (4-metoxifenil)metanamina (427 mg, 1,2 Equiv., 3,12 mmol) y GPhos (139 mg, 0,1 Equiv., 260 µmol). La reacción se evacuó y se purgó con nitrógeno (x 3). Luego la mezcla resultante se agitó durante 3 h a 90 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió luego hasta temperatura ambiente, y la mezcla se

acidificó hasta pH=3 con ácido sulfúrico 1 M, luego se diluyó con EA (20 mL) y agua (15 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera saturada (3 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice, elución con agua (TFA 0,001 M): MeCN=3:1 para dar ácido 2-amino-5-fluoro-4-((4-metoxibencil)amino)-6-(trifluorometil)nicotinico (245 mg) como un sólido amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 360 [M+H] $^+$

Etapa 5. Síntesis de (R o S)-1-(5-(2-amino-5-fluoro-4-((4-metoxibencil)amino)-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

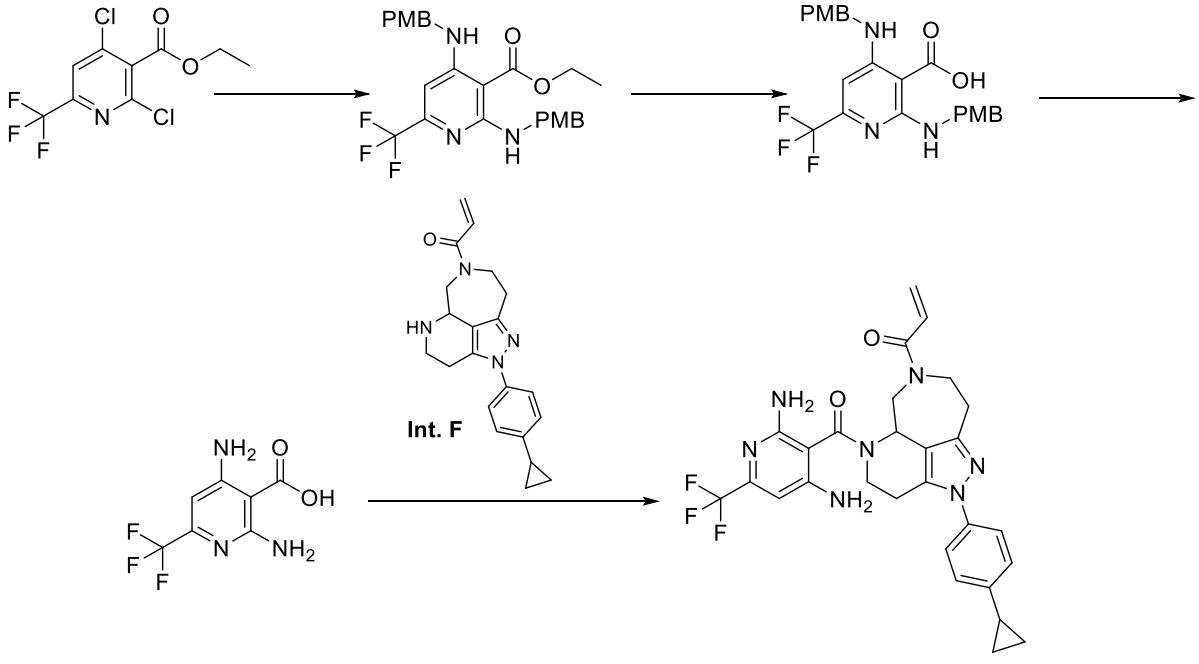
[1280] A una solución de **Int. F** (40 mg, 1 Equiv., 0,11 mmol) en DMF (1 mL) se añadieron HATU (87 mg, 2 Equiv., 0,23 mmol), ácido 2-amino-5-fluoro-4-((4-metoxibencil)amino)-6-(trifluorometil)nicotinico (62 mg, 1,5 Equiv., 0,17 mmol) y DIEA (0,10 g, 7 Equiv., 0,80 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después de lo cual la mezcla se diluyó con agua (20 mL) y EA (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EA/DCM (1:1) para proporcionar *(R o S)*-1-(5-(2-amino-5-fluoro-4-((4-metoxibencil)amino)-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (50 mg) como un sólido amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 690 [M+H] $^+$

Etapa 6. Síntesis de (S o R)-1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(2,4-diamino-5-fluoro-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1281] Una solución de *(R o S)*-1-(5-(2-amino-5-fluoro-4-((4-metoxibencil)amino)-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (40 mg, 1 Equiv., 58 µmol) en TFA (2 mL) se agitó

a 60 °C durante 4 h. La mezcla se concentró entonces para dar un residuo, que se purificó por Prep-HPLC (Columna: Columna OBD RP18 Shield XBridge 30*150 mm, 5 µm; Fase móvil A: Agua (10 mmol/l NH4HCO3), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min ml/min; Gradiente: 40% B a 34% B en 10 min; Longitud de onda: 254 nm/220 nm) para proporcionar *(R o S)*-1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(2,4-diamino-5-fluoro-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (12,1 mg) como un sólido blanco. **LCMS:** (ESI, *m/z*): 570 [M+H] +. **^{1}H NMR:** (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 7,34 – 7,28 (m, 2H), 7,18 – 7,10 (m, 2H), 6,69 – 6,26 (m, 1H), 5,94 – 5,68 (m, 1H), 5,47 – 5,17 (m, 1H), 5,02 – 4,87 (m, 1H), 4,83 – 4,69 (m, 1H), 4,67 – 4,48 (m, 1H), 4,48 – 4,28 (m, 1H), 4,24 – 3,83 (m, 1H), 3,46 – 2,88 (m, 4H), 2,81 – 2,64 (m, 2H), 2,00 – 1,87 (m, 1H), 1,34 – 1,17 (m, 3H), 1,07 – 0,96 (m, 2H), 0,92 – 0,79 (m, 1H), 0,76 – 0,65 (m, 2H).

Ejemplo A-16: Preparación de *(R o S)*-1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(2,4-diamino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1. Síntesis de 2,4-bis((4-metoxibencil)amino)-6-(trifluorometil)nicotinato de etilo

[1282] A una solución agitada de etil 2,4-dicloro-6-(trifluorometil)nicotinato (760 mg, 1 Equiv., 2,64 mmol) en DMF (19 mL) se añadió K_2CO_3 (1,09 g, 3 Equiv., 7,92 mmol) y 4-metoxibencilamina (796 mg, 758 µl, 2,2 Equiv., 5,8 mmol) a 100 °C y la mezcla resultante se agitó durante 12 h. La reacción se enfrió luego hasta rt y se inactivó mediante la adición de agua (30 mL), y la mezcla resultante se extrajo con EA (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EA/PE (1:5) para proporcionar etil 2,4-bis((4-metoxibencil)amino)-6-(trifluorometil)nicotinato (700 mg) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 490 $[M+H]^+$

Etapa 2. Síntesis de ácido 2,4-bis((4-metoxibencil)amino)-6-(trifluorometil)nicotinico

[1283] A una solución agitada de etil 2,4-bis((4-metoxibencil)amino)-6-(trifluorometil)nicotinato (600 mg, 1 Equiv., 1,23 mmol) en THF (6 mL) y agua (3 mL) se añadió LiOH (88,1 mg, 3 Equiv., 3,68 mmol) a 60 °C, y la mezcla resultante se agitó durante 12 horas. Luego, la reacción se enfrió hasta rt y se inactivó mediante la adición de agua (20 mL) y el pH se ajustó a 4-5. La mezcla resultante se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con DCM/MeOH (10:1) para proporcionar ácido 2,4-bis((4-metoxibencil)amino)-6-(trifluorometil)nicotinico (400 mg) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 462 $[M+H]^+$

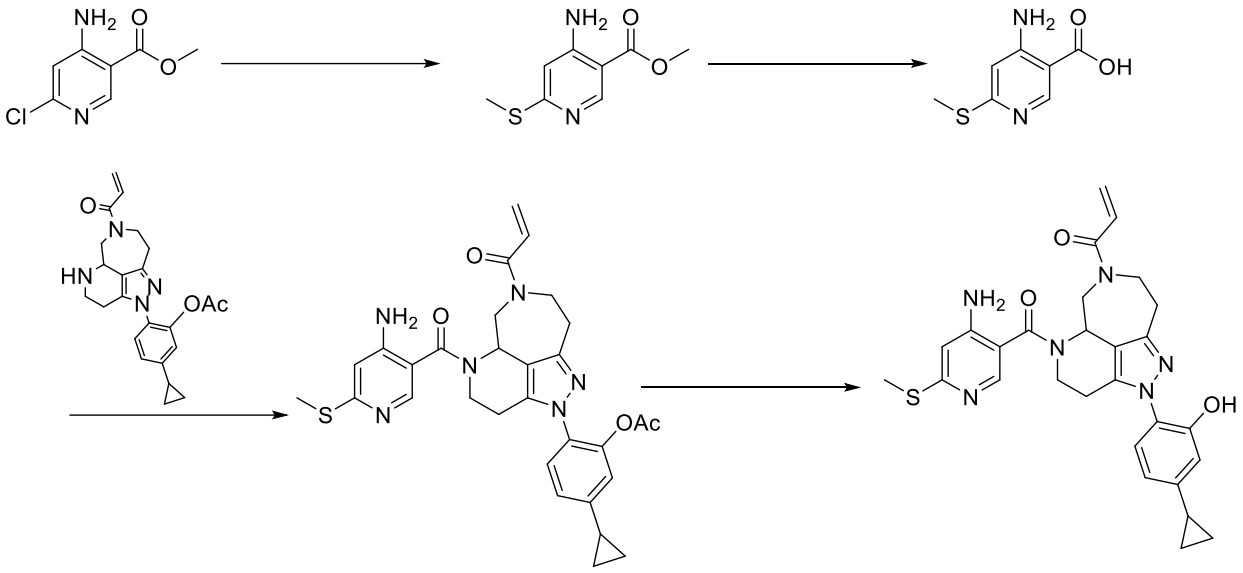
Etapa 3. Síntesis de ácido 2,4-diamino-6-(trifluorometil)nicotinico

[1284] Una solución agitada de ácido 2,4-bis((4-metoxibencil)amino)-6-(trifluorometil)nicotinico (390 mg, 1 Equiv., 845 µmol) en TFA (8 mL) se agitó durante 1 h a 60 °C. La mezcla de reacción se concentró después bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa: (Columna, C18; fase móvil, MeCN en agua (TFA0.1%), 10% hasta 50% gradiente en 10 min; detector, UV 254 nm) para proporcionar ácido 2,4-diamino-6-(trifluorometil)nicotinico (140 mg) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 222 $[M+H]^+$

Etapa 4. Síntesis de (R o S)-1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(2,4-diamino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1285] A una solución agitada de ácido 2,4-diamino-6-(trifluorometil)nicotinico (31,9 mg, 1 Equiv., 144 µmol) en DMF (2 mL) se añadió DIEA (74,6 mg, 4 Equiv., 577 µmol), HATU (110 mg, 2 Equiv., 288 µmol) e **Int. F** (50,3 mg, 1 Equiv., 144 µmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 12 h. Luego, la reacción se enfrió hasta rt y se inactivó mediante la adición de agua (20 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4. anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por Prep-HPLC (Columna: Sunfire C18 5 µm, 30 mm * 150 mm; Fase móvil A: agua (0,1%FA), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 36% B a 51% B en 9 min; Longitud de onda: UV 254 nm/220 nm) para proporcionar *(R o S)*-1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(2,4-diamino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (13,7 mg) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 552 $[M+H]^+$**. ^{1}H NMR** (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,36 – 7,28 (m, 2H), 7,17 – 7,08 (m, 2H), 6,53 – 6,41 (m, 2H), 5,86 – 5,73 (m, 1H), 5,38 – 5,27 (m, 1H), 5,10 – 4,73 (m, 4H), 4,72 – 4,51 (m, 2H), 4,51 – 4,29 (m, 1H), 4,26 – 3,93 (m, 1H), 3,29 – 3,10 (m, 2H), 3,09 – 3,01 (m, 2H), 3,00 – 2,87 (m, 1H), 2,81 – 2,63 (m, 2H), 1,97 – 1,86 (m, 1H), 1,05 – 0,96 (m, 2H), 0,76 – 0,63 (m, 2H).

Ejemplo A-17: Preparación de *(R o S)*-1-(5-(4-amino-6-(metiltio)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1. Síntesis de 4-amino-6-(metiltio)nicotinato de metilo

[1286] A una solución de metilo 4-amino-6-cloronicotinato (1000 mg, 1 Equiv., 5,4 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se añadieron Xantphos (1,24 g, 0,4 Equiv., 2,14 mmol), metanotiol (1,03 g, 4 Equiv., 21,4 mmol), cloruro de Bis-(trifenilfosfina)-paladio (752 mg, 0,2 Equiv., 1,07 mmol) y DIEA (2,77 g, 3,73 mL, 4 Equiv., 21,4 mmol). La reacción se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno y se sometió a tres ciclos de rellenado bajo alto vacío. La mezcla resultante se agitó a 110 °C durante 12 h bajo una atmósfera de nitrógeno, después de lo cual la reacción se enfrió hasta rt, y la mezcla se filtró y se enjuagó con EA (3 x 50 mL). El filtrado se diluyó luego con agua (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El producto crudo se purificó por elución por cromatografía en gel de sílice con DCM: MeOH=10:1 para dar 4-amino-6-(metiltio)nicotinato de metilo (220 mg) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 199 $[M+H]^+$

Etapa 2. Síntesis de ácido 4-amino-6-(metiltio)nicotinico

[1287] A una solución de metilo 4-amino-6-(metiltio)nicotinato (200 mg, 1 Equiv., 1,01 mmol) en THF (2 mL) y agua (1 mL) se añadió LiOH (48,3 mg, 2 Equiv., 2,02 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 1 h. Luego, la mezcla se acidificó hasta pH=5 con la adición de ácido sulfúrico 1 M

(acuoso), y luego se diluyó con EA (20 mL) y agua (15 mL). La capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL), y las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera saturada (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar ácido 4-amino-6-(metiltio)nicotinico (50 mg) como un sólido amarillo crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 185 $[M+H]^+$

Etapa 3. Síntesis de (R o S)-2-(7-acriloil-5-(4-amino-6-(metiltio)nicotinoil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclopropilfenil acetato

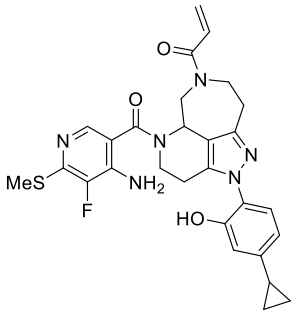
[1288] Un matraz de reacción presecado bajo nitrógeno se cargó con ácido 4-amino-6-(metiltio)nicotinico (23 mg, 1 Equiv., 0,12 mmol), **Int. H-2** (50 mg, 1 Equiv., 0,12 mmol) y HATU (51 mg, 1,1 Equiv., 0,14 mmol). Se añadió DMA (1,5 mL) para disolver la mezcla, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Luego se añadió DIEA (64 mg, 86 µl, 4 Equiv., 0,49 mmol), y la mezcla se calentó hasta 40 °C y se agitó durante 5 h. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta rt, se inactivó con agua y se extrajo con DCM (5 mLx 3). Luego, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 573 $[M+H]^+$

Etapa 4. Síntesis de (R o S)-1-(5-(4-amino-6-(metiltio)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1289] Un matraz se cargó con *(R o S)*-2-(7-acriloil-5-(4-amino-6-(metiltio)nicotinoil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclopropilfenil acetato (70,4 mg, 1 Equiv., 0,123 mmol), seguido de THF (2 mL) y agua (2 mL). Luego se añadió monohidrato de hidróxido de litio (25,8 mg, 17,1 µl, 5 Equiv., 615 µmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego, la mezcla se extrajo con DCM (10 mL x 3) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentraron a presión reducida. Después del secado, el residuo se disolvió en 2 mL DMF y se purificó por Prep-HPLC (Columna: YMC-Actus Triart C18 ExRS 30*150 mm, 5 µm; Fase móvil A: Agua (10 mmol/l

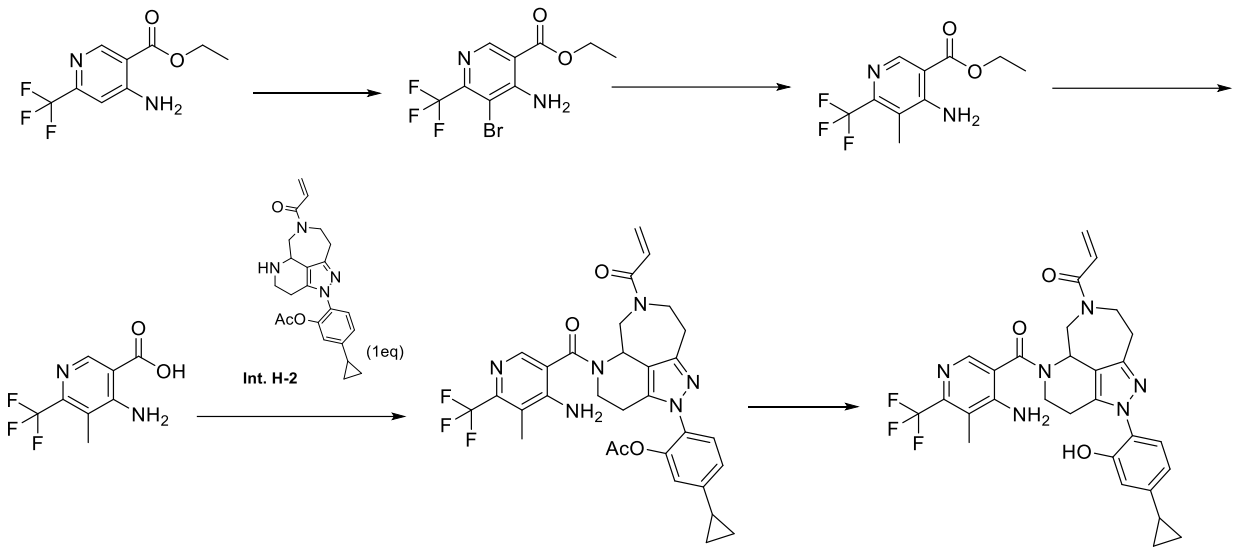
NH_4HCO_3), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min ml/min; Gradiente: 31% B a 45% B en 10 min; Longitud de onda: 254 nm/220 nm;) para proporcionar *(R o S)*-1-(5-(4-amino-6-(metiltio)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (15,3 mg) como un sólido blancuzco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 531 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10,23 – 10,01 (m, 1H), 8,25 – 8,10 (m, 1H), 7,59 – 7,29 (m, 1H), 6,99 – 6,93 (m, 1H), 6,81 – 6,76 (m, 1H), 6,67 – 6,57 (m, 2H), 6,48 – 6,38 (m, 0H), 5,87 – 5,76 (m, 1H), 5,61 – 5,06 (m, 3H), 4,99 – 4,91 (m, 1H), 4,56 – 4,15 (m, 3H), 3,32 – 2,90 (m, 5H), 2,90 – 2,67 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,92 – 1,81 (m, 1H), 1,03 – 0,94 (m, 2H), 0,75 – 0,67 (m, 2H).

Tabla A6: El compuesto del **Ejemplo A-17-1** se preparó de manera análoga al **Ejemplo A-17** excepto que se usó etil 4-amino-6-cloro-5-fluoro-piridina-3-carboxilato en lugar de metil 4-amino-6-cloronicotinato.

Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	LCMS $[M+H]^+$	NMR
A-17-1		*(R o S)*-1-(5-(4-amino-5-fluoro-6-(metiltio)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	549	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10,16 (br s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 6,65 (dd, *J* = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 16,8

Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	LCMS $[M+H]^+$	NMR
				Hz,1H), 5,86 (br d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,38 (br d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,17 (br s, 2H), 4,99 (br d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 4,50 - 4,29 (m, 2H), 3,19 - 2,06 (m, 5H), 2,86 - 2,73 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,88 - 1,87 (m, 1H), 1,02 - 0,97 (m, 2H), 0,74 - 0,72 (m, 2H).

Ejemplo A-18: Preparación de *(R o S)*-1-(5-(4-amino-5-metil-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1. Síntesis de 4-amino-5-bromo-6-(trifluorometil)nicotinato de etilo

[1290] A una solución agitada de 4-amino-6-(trifluorometil)nicotinato de etilo (12,6 g, 1 Equiv., 53,8 mmol) en ACN (80 mL) se añadió NBS (14,4 g, 1,5 Equiv., 80,7 mmol) a 80 °C y la mezcla resultante se agitó durante 16 h. La solución de reacción se concentró después bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EA/PE (1:3) para proporcionar etil 4-amino-5-bromo-6-(trifluorometil)nicotinato (14,1 g) como un sólido amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 313 $[M+H]^+$

Etapa 2. Síntesis de 4-amino-5-metil-6-(trifluorometil)nicotinato de etilo

[1291] A una solución de 4-amino-5-bromo-6-(trifluorometil)nicotinato de etilo (300 mg, 1 Equiv., 958 µmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y agua (0,8 mL) se añadieron fosfato de potasio, tribásico (610 mg, 238 µl, 3 Equiv., 2,87 mmol), ácido metilborónico (86,0 mg, 1,5 Equiv., 1,44 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (78,3 mg, Equiv. 0,1, 95,8 µmol). Luego, la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h, después de lo cual la mezcla se enfrió hasta rt y se diluyó con agua helada (100 mL) y EA (100 mL). La capa acuosa se extrajo con EA (2 x 100 mL), y las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera saturada (3 x 100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (120 g de columna de gel de sílice, 25% EA en PE) para proporcionar etil 4-amino-5-

metil-6-(trifluorometil)nicotinato (170 mg) como un sólido amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 249 [M+H]$^+$

Etapa 3. Síntesis de ácido 4-amino-5-metil-6-(trifluorometil)nicotinico

[1292] A una solución de 4-amino-5-metil-6-(trifluorometil)nicotinato de etilo (170 mg, 1 Equiv., 685 µmol) en THF (2 mL) y H_2O (0,5 mL) se añadió LiOH (65,6 mg, 4 Equiv., 2,74 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después de lo cual la mezcla se acidificó a pH=3 con la adición de ácido sulfúrico 1 M (acuoso), luego se diluyó con EA (20 mL) y agua (15 mL). La capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL), y las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera saturada (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar ácido 4-amino-5-metil-6-(trifluorometil)nicotinico (100 mg) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 221 [M+H]$^+$

Etapa 4. Síntesis de (R o S)-2-(7-acriloil-5-(4-amino-5-metil-6-(trifluorometil)nicotinoil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclopropilfenil acetato

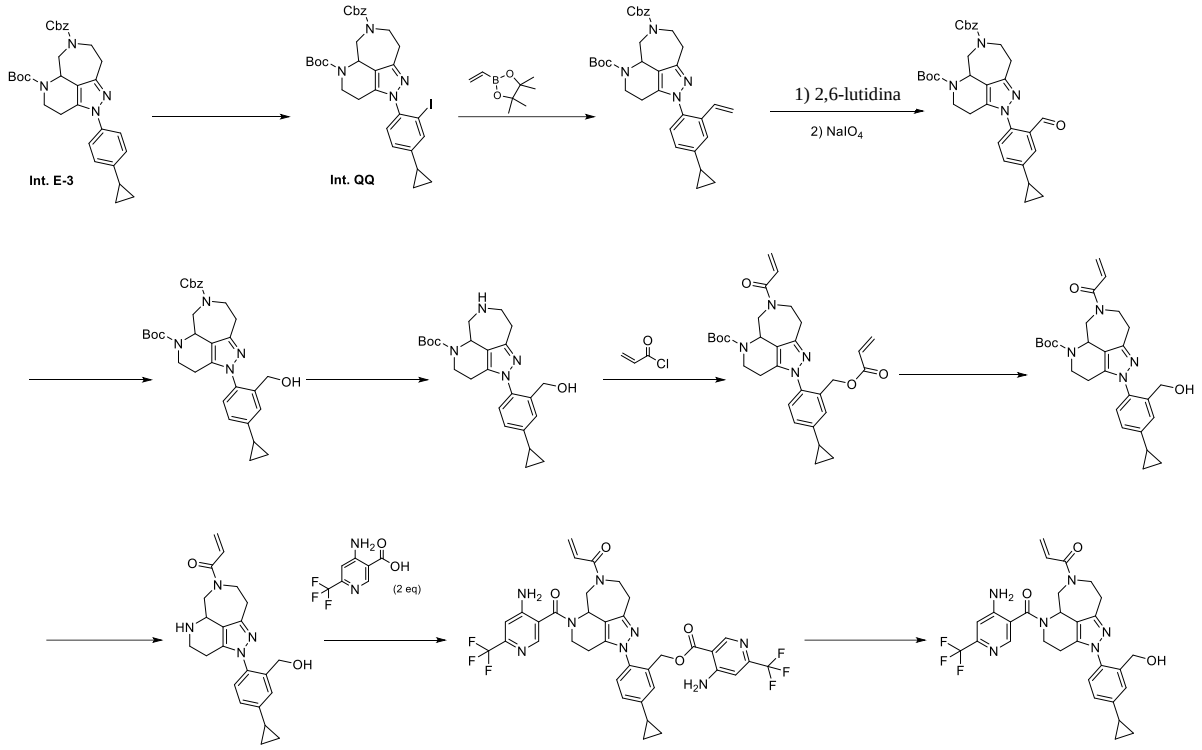
[1293] A una solución de **Int. H-2** (50 mg, 1 Equiv., 0,12 mmol) en DMA (0,5 mL) se añadieron ácido 4-amino-5-metil-6-(trifluorometil)nicotinico (, 1 Equiv., 0,12 mmol), DIEA (79 mg, 0,11 mL, 5 Equiv., 0,62 mmol) y HATU (94 mg, 2 Equiv., 0,25 mmol).27 mg La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después de lo cual la mezcla se diluyó con agua (20 mL) y EA (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar *(R o S)*-2-(7-acriloil-5-(4-amino-5-metil-6-(trifluorometil)nicotinoil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclopropilfenil acetato (70 mg) que se usó sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 609 [M+H]$^+$

Etapa 5. Síntesis de (R o S)-1-(5-(4-amino-5-metil-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1294] A una solución de *(R o S)*-2-(7-acriloil-5-(4-amino-5-metil-6-(trifluorometil)nicotinoil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclopropilfenil acetato (50

mg, 1 Equiv., 82 µmol) en THF (0,5 mL) y H_2O (0,1 mL) se añadió hidróxido de litio monohidratado (6,9 mg, 2 Equiv., 0,16 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después de lo cual la mezcla se acidificó a pH=3 con la adición de ácido sulfúrico 1 M (acuoso), luego se diluyó con agua (20 mL) y EA (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por Prep-HPLC (Columna: Columna XBridge Prep Phenyl OBD 19*250 mm, 5 µm; Fase móvil A: Agua (10 mmol/l NH_4HCO_3), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min ml/min; Gradiente: 5% B a 5% B en 1 min, 5% B a 35% B en 2 min, 35% a 52% B en 10 min; Longitud de onda: 254 nm/220 nm) para proporcionar *(R o S)*-1-(5-(4-amino-5-metil-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (9,7 mg) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 567 $[M+H]^+$**. ^{1}H NMR** (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,38 – 8,19 (m, 1H), 7,53 – 7,31 (m, 1H), 7,07 – 6,87 (m, 1H), 6,83 – 6,76 (m, 1H), 6,69 – 6,60 (m, 1H), 6,51 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,98 – 5,70 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,98 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 4,59 – 4,43 (m, 1H), 4,29 – 4,06 (m, 1H), 3,44 – 2,86 (m, 6H), 2,86 – 2,66 (m, 2H), 2,38 – 2,24 (m, 3H), 1,93 – 1,81 (m, 1H), 1,05 – 0,93 (m, 2H), 0,75 – 0,67 (m, 2H).

Ejemplo A-19: Preparación de *(R o S)*-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-(hidroximetil)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de 5-(terc-butilo) de 7-bencil (R o S)-2-(4-ciclopropil-2-iodofenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5,7-dicarboxilato ***(Int. PQ)***

[1295] A una solución agitada de **Int. E-3** (4 g, 1 equiv., 8 mmol) y 1,3-ciclopentadieno, complejo de 1,2,3,4,5-pentametil-, rodio (1,8 g, 0,4 Equiv., 4 mmol) en DCE (80 mL) se añadió yodobencedendiacetato (4 g, 1,5 Equiv., 0,01 mol), yoduro de sodio (3 g, 0,9 mL, 3 Equiv., 0,02 mol) y TFA (2 g, 1 mL, 2 Equiv., 0,02 mol) a rt. La reacción se colocó bajo una presión positiva de nitrógeno y se sometió a tres ciclos de evacuación bajo alto vacío. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 40 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta rt, y la reacción se apagó mediante la adición de agua (200 mL) a rt. La mezcla resultante se extrajo con EA (2 x 200 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 200 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EA:PE (1:5) para proporcionar 7-bencil 5-(terc-butil) *(R o S)*-2-(4-ciclopropil-2-iodofenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5,7-dicarboxilato (4 g) como un sólido marrón. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 655

$[M+H]^+$

Etapa 2: Síntesis de 7-bencil 5-(terc-butil) (R o S)-2-(4-ciclopropil-2-vinilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato

[1296] A una solución agitada de 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,7 g, 3 Equiv., 5 mmol) e **Int. QQ** (1 g, 1 Equiv., 2 mmol) en dioxano (10 mL) y agua (2 mL) se añadió fosfato de potasio, tribásico (1 g, 0,4 mL, 2,5 Equiv., 5 mmol) y Pd(dppf)Cl_2 · DCM (0,1 g, 0,1 Equiv., 0,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se colocó bajo una presión positiva de nitrógeno y la solución se sometió a tres ciclos de evacuación bajo alto vacío. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 90 °C. La mezcla se enfrió luego hasta rt y se inactivó mediante la adición de agua (50 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EA (2 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EA/PE (1:1) para proporcionar 7-bencil 5-(terc-butil) *(R o S)*-2-(4-ciclopropil-2-vinilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5,7-dicarboxilato (700 mg) como un sólido marrón. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 555 $[M+H]^+$

Etapa 3: Síntesis de 7-bencil 5-(terc-butil) (R o S)-2-(4-ciclopropil-2-formilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato

[1297] A una solución agitada de 7-bencil 5-(terc-butil) *(R o S)*-2-(4-ciclopropil-2-vinilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5,7-dicarboxilato de potasio (700 mg, 1 Equiv., 1,26 mmol) y 2,6-dimetilpiridina (406 mg, 4 Equiv., 3,79 mmol) en THF (7 mL) y agua (1 mL) se añadió tetrahidroxidioxidoosmio de potasio (46,5 mg, 0,3 Equiv., 126 µmol) en porciones a 0 °C bajo una atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 10 min a 0 °C. A la mezcla anterior se añadió entonces periodato de sodio (1,08 g, 4 Equiv., 5,05 mmol) en porciones durante 30 min a 0 °C, y la mezcla resultante se agitó durante 1 h adicional

a temperatura ambiente. La mezcla se concentró después bajo presión reducida para proporcionar 7-bencil 5-(terc-butil) *(R o S)*-2-(4-ciclopropil-2-formilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato (1,25 g) como un aceite marrón que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 557 $[M+H]^+$

Etapa 4: Síntesis de 7-bencil 5-(terc-butil) (R o S)-2-(4-ciclopropil-2-(hidroximetil)fenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5,7-dicarboxilato

[1298] A una solución agitada de 7-bencil 5-(terc-butil) *(R o S)*-2-(4-ciclopropil-2-formilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato (1,25 g, 40% peso, 1 Equiv., 898 µmol) en THF (12 mL) y MeOH (2 mL) se añadió tetrahidroborato de sodio (102 mg, 95,4 µl, 2 Equiv., 2,69 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a rt. La reacción se inactivó luego mediante la adición de agua (20 mL) a rt. La mezcla resultante se extrajo con EA (2 x 20 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con DCM:MEOH (5:1) para proporcionar 7-bencil 5-(terc-butil) *(R o S)*-2-(4-ciclopropil-2-(hidroximetil)fenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5,7-dicarboxilato (250 mg) como un sólido marrón. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 559 $[M+H]^+$

Etapa 5: Síntesis de terc-butil (R o S)-2-(4-ciclopropil-2-(hidroximetil)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1299] A una solución de 7-bencil 5-(terc-butil) *(R o S)*-2-(4-ciclopropil-2-(hidroximetil)fenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato (250 mg, 1 Equiv., 447 µmol) en 1,4-dioxano (3 mL) se añadió Pd/C (47,6 mg, 1 Equiv., 447 µmol) en un tanque de presión. La mezcla se purgó con nitrógeno tres veces y luego se presurizaron hasta 2 mpa con gas de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 h. Luego, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo terc-butil *(R o S)*-2-(4-ciclopropil-2-

(hidroximetil)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (250 mg) se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 425 $[M+H]^+$

Etapa 6: Síntesis de terc-butil (R o S)-7-acriloil-2-(2-((acriloxi)metil)-4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1300] A una solución agitada de terc-butil *(R o S)*-2-(4-ciclopropil-2-(hidroximetil)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (200 mg, 1 Equiv., 471 µmol) en DCM (2 mL) se añadió TEA (143 mg, 197 µl, 3 Equiv., 1,41 mmol) y cloruro de acriloilo (60,2 mg, 3 Equiv., 35 µmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 mL), y la mezcla resultante se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EA:PE (1:5) para proporcionar terc-butil *(R o S)*-7-acriloil-2-(2-((acriloxi)metil)-4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (100 mg) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 533 $[M+H]^+$

Etapa 7: Síntesis de terc-butil (R o S)-7-acriloil-2-(4-ciclopropil-2-(hidroximetil)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1301] A una solución agitada de terc-butil *(R o S)*-7-acriloil-2-(2-((acriloxi)metil)-4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (90 mg, 1 Equiv., 0,17 mmol) en THF (1 mL) y agua (0,2 mL) se añadió hidróxido de litio (20 mg, 5 Equiv., 0,84 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Luego se filtró la mezcla de reacción, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar terc-butil *(R o S)*-7-acriloil-2-(4-ciclopropil-2-(hidroximetil)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (140 mg) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 479

$[M+H]^+$

Etapa 8: Síntesis de (R o S)-1-(2-(4-ciclopropil-2-(hidroximetil)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1302] Una solución de terc-butil (*R o S)*-7-acriloil-2-(4-ciclopropil-2-(hidroximetil)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (120 mg, 20 % en peso, 1 Equiv., 50,1 µmol) en DCM (2 mL) y TFA (0,4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se eliminó después bajo presión reducida para proporcionar *(R o S)*-1-(2-(4-ciclopropil-2-(hidroximetil)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (240 mg) como un aceite amarillo crudo que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 379 $[M+H]^+$

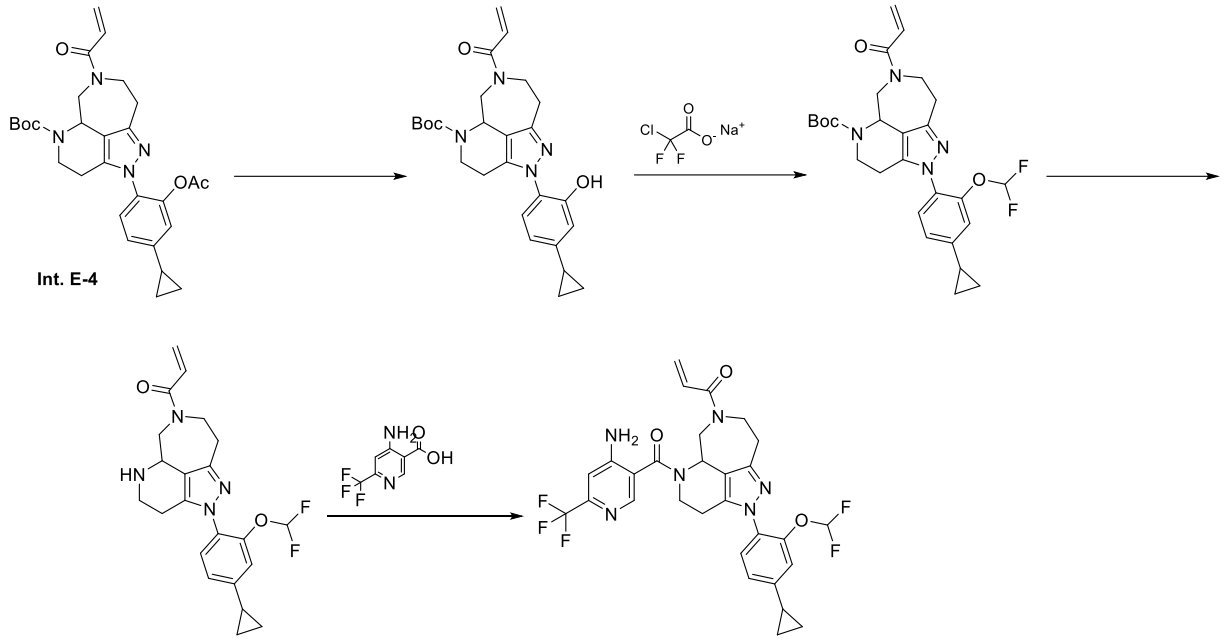
Etapa 9: Síntesis de (R o S)-2-(7-acriloil-5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclopropilbencil 4-amino-6-(trifluorometil)nicotinato

[1303] A una solución de *(R o S)*-1-(2-(4-ciclopropil-2-(hidroximetil)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (240 mg, 20 % en peso, 1 Equiv., 127 µmol) en DMA (1 mL) se añadieron ácido 4-amino-6-(trifluorometil)nicotinicotinico (57,5 mg, 2 Equiv., 279 µmol), DIEA (82,0 mg, 5 Equiv., 634 µmol) y HATU (57,9 mg, 1,2 Equiv., 152 µmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después de lo cual la mezcla se diluyó con agua (20 mL) y EA (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL) y se filtraron, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con DCM/MEOH (10:1) para proporcionar *(R o S)*-2-(7-acriloil-5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclopropilbencil 4-amino-6-(trifluorometil)nicotinato (20 mg) como un sólido blanco.

Etapa 10: Síntesis de (R o S)-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-(hidroximetil)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1304] A una solución agitada de *(R o S)*-2-(7-acriloil-5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclopropilbencil 4-amino-6-(trifluorometil)nicotinato (30 mg, 50 % en peso, 1 Equiv., 20 µmol) en THF (1 mL) y agua (0,2 mL) se añadió LiOH (2,4 mg, 5 Equiv., 99 µmol) y la mezcla se agitó a rt durante 1 h. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por Prep-HPLC (Columna: XSeleccionar Fluorofenilo CSH 30*150 mm, 5 µm; Fase móvil A: Agua (0,1%FA), Fase móvil B: MeOH; Velocidad de flujo: 60 mL/min ml/min; Gradiente: 52% B a 69% B en 30 min) para proporcionar *(R o S)*-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-(hidroximetil)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)-2-en-1-ona2,3 mg como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 567 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,38 – 8,29 (m, 1H), 7,54 – 7,30 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,13 – 6,97 (m, 3H), 6,57 – 6,37 (m, 1H), 5,93 – 5,71 (m, 1H), 5,49 – 5,27 (m, 2H), 5,09 – 4,91 (m, 1H), 4,57 – 4,46 (m, 1H), 4,46 – 4,35 (m, 1H), 4,34 – 4,25 (m, 1H), 4,24 – 4,06 (m, 1H), 3,36 – 3,16 (m, 2H), 3,15 – 2,83 (m, 4H), 2,82 – 2,68 (m, 1H), 2,67 – 2,51 (m, 1H), 1,26 (s, 1H), 1,09 – 0,99 (m, 2H), 0,91 – 0,81 (m, 1H), 0,78 – 0,71 (m, 2H).

Ejemplo A-20: Preparación de *(R o S)*-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-(difluorometoxi)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de terc-butil (R o S)-7-acriloil-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1305] A una solución de **Int. E-4** (100 mg, 1 Equiv., 197 µmol) en THF (0,4 mL) y agua (0,1 mL) se añadió LiOH (32,4 mg, 4 Equiv., 790 µmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después de lo cual la mezcla se acidificó a pH = 3 con la adición de ácido sulfúrico 1 M. La mezcla se diluyó entonces con EA (20 mL) y agua (15 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar terc-butil (*R o S)*-7-acriloil-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (80 mg) como un sólido amarillo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 465 $[M+H]^+$

Etapa 2: Síntesis de terc-butil (R o S)-7-acriloil-2-(4-ciclopropil-2-(difluorometoxi)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1306] A una solución de terc-butil *(R o S)*-7-acriloil-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5-carboxilato (150 mg, 1 Equiv.,

323 µmol) en NMP (0,2 mL) se añadió cloro(difluoro)acetato de sodio (148 mg, 3 Equiv., 969 µmol) y Cs_2CO_3 (210 mg, 2 Equiv., 646 µmol) La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 24 h. Luego, la mezcla se enfrió y se diluyó con agua helada (100 mL) y EA (100 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (120 g columna de gel de sílice, 25% EA en PE) para proporcionar terc-butilo *(R o S)*-7-acriloil-2-(4-ciclopropil-2-(difluorometoxi)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5-carboxilato (30 mg) como un sólido amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 515 $[M+H]^+$

Etapa 3: Síntesis de (R o S)-1-(2-(4-ciclopropil-2-(difluorometoxi)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

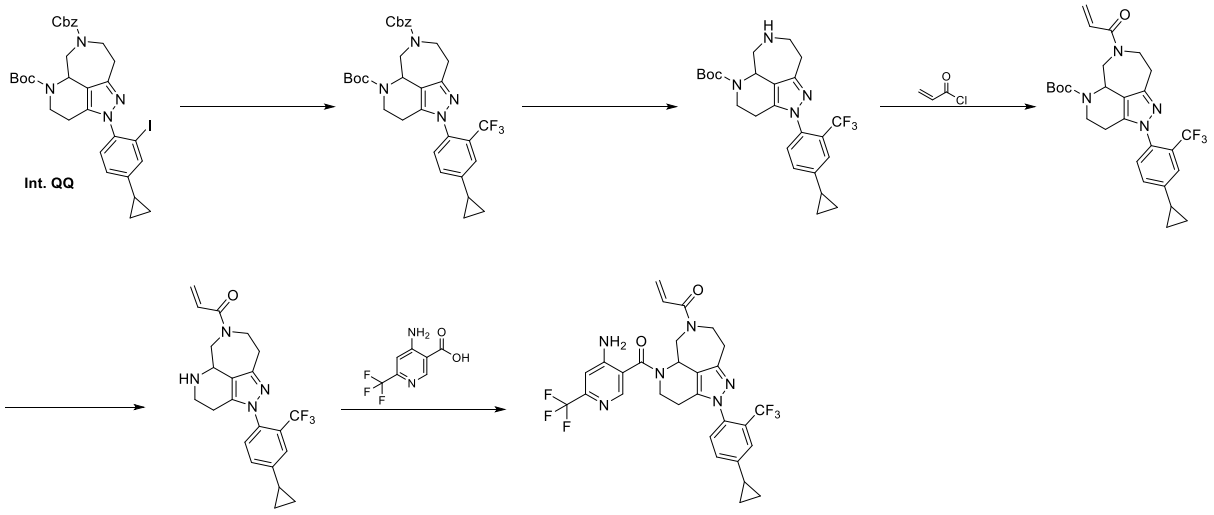
[1307] Una solución de terc-butil *(R o S)*-7-acriloil-2-(4-ciclopropil-2-(difluorometoxi)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (30 mg, 1 Equiv., 58 µmol) en DCM (0,6 mL) y TFA (0,2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se retiró después bajo presión reducida para proporcionar *(R o S)*-1-(2-(4-ciclopropil-2-(difluorometoxi)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (25 mg) como un aceite amarillo crudo que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 415 $[M+H]^+$

Etapa 4: Síntesis de (R o S)-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-(difluorometoxi)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1308] A una solución de *(R o S)*-1-(2-(4-ciclopropil-2-(difluorometoxi)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (30 mg, 1 Equiv., 72 µmol) en DMA (0,5 mL) se añadieron ácido 4-amino-6-(trifluorometil)nicotinico (17,9 mg, 1,2 Equiv., 86,9 µmol), DIEA (46,8 mg, 63,0 µl, 5 Equiv., 362 µmol) y HATU (55,0 mg, 2 Equiv., 145 µmol). La

mezcla resultante se agitó durante 1 h a rt, después de lo cual la mezcla se diluyó con agua (20 mL) y EA (20 mL). La capa acuosa se extrajo luego con EA (2 x 20 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por Prep-HPLC (Columna: Columna OBD RP18 Shield XBridge 30*150 mm, 5 µm; Fase móvil A: Agua (10 mmol/l NH_4HCO_3), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min ml/min; Gradiente: 39% B a 53% B en 10 min) para proporcionar *(R o S)*-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-(difluorometoxi)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-propil)-2-en-1-ona (3,2 mg) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 603 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,31 (s, 1H), 7,55 – 7,31 (m, 2H), 7,10 – 6,91 (m, 3H), 6,57 – 6,08 (m, 2H), 5,91 – 5,72 (m, 1H), 5,45 – 5,25 (m, 3H), 4,97 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 4,74 – 4,41 (m, 1H), 4,25 – 4,06 (m, 1H), 3,27 – 3,16 (m, 2H), 3,12 – 2,91 (m, 2H), 2,89 – 2,71 (m, 2H), 2,48 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 2,03 – 1,82 (m, 1H), 1,16 – 1,00 (m, 2H), 0,78 – 0,68 (m, 2H).

Ejemplo A-21: Preparación de *(R o S)*-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de 7-bencil 5-(terc-butil) (R o S)-2-(4-ciclopropil-2-(trifluorometil)fenil)-

3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato

[1309] A una solución de 7-bencil 5-(terc-butil) *(R o S)*-2-(4-ciclopropil-2-iodofenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato (**Int. QQ**) (300 mg, 1 Equiv., 458 µmol) en DMF (3 mL) se añadieron metil difluoro(fluorosulfonil)acetato (616 mg, 407 µl, 7 Equiv., 3,21 mmol) y CuI (611 mg, 7 Equiv., 3,21 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 6 h a 60 °C, después de lo cual la mezcla se diluyó con agua helada (50 mL) y EA (50 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (40 g columna de gel de sílice, 30% EA en PE) para proporcionar 7-bencil 5-(terc-butilo) *(R o S)*-2-(4-ciclopropil-2-(trifluorometil)fenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5,7-dicarboxilato (120 mg) como un sólido amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 597 $[M+H]^+$

Etapa 2: Síntesis de terc-butil (R o S)-2-(4-ciclopropil-2-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1310] A una solución de 7-bencil 5-(terc-butil) *(R o S)*-2-(4-ciclopropil-2-(trifluorometil)fenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato (80 mg, 1 Equiv., 0,13 mmol) en DCM (1 mL) se añadieron Pd/C (40 mg, 2,8 Equiv., 0,38 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno tres veces, y luego se presurizaron hasta 0,4 MPa con hidrógeno a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 4 h. Luego se filtró la mezcla de reacción, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar terc-butil *(R o S)*-2-(4-ciclopropil-2-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (80 mg) como un sólido blanco crudo que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 463 $[M+H]^+$

Etapa 3: Síntesis de terc-butil (R o S)-7-acriloil-2-(4-ciclopropil-2-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1311] A una solución de terc-butil *(R o S)*-2-(4-ciclopropil-2-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (130 mg, 1 Equiv., 281 µmol) en DCM (1,3 mL) se añadió TEA (85,3 mg, 118 µl, 3 Equiv., 843 µmol). La mezcla se enfrió luego hasta 0 °C, y se añadió gota a gota cloruro de acriloilo (25,4 mg, 1 Equiv., 281 µmol) a la mezcla anterior a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó luego durante 30 min, después de lo cual la mezcla se diluyó con agua helada (20 mL) y EA (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (25 g columna de gel de sílice, 70% EA en PE) para proporcionar terc-butil *(R o S)*-7-acriloil-2-(4-ciclopropil-2-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5-carboxilato (110 mg) como un sólido amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 517 $[M+H]^+$

Etapa 4: Síntesis de (R o S)-1-(2-(4-ciclopropil-2-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

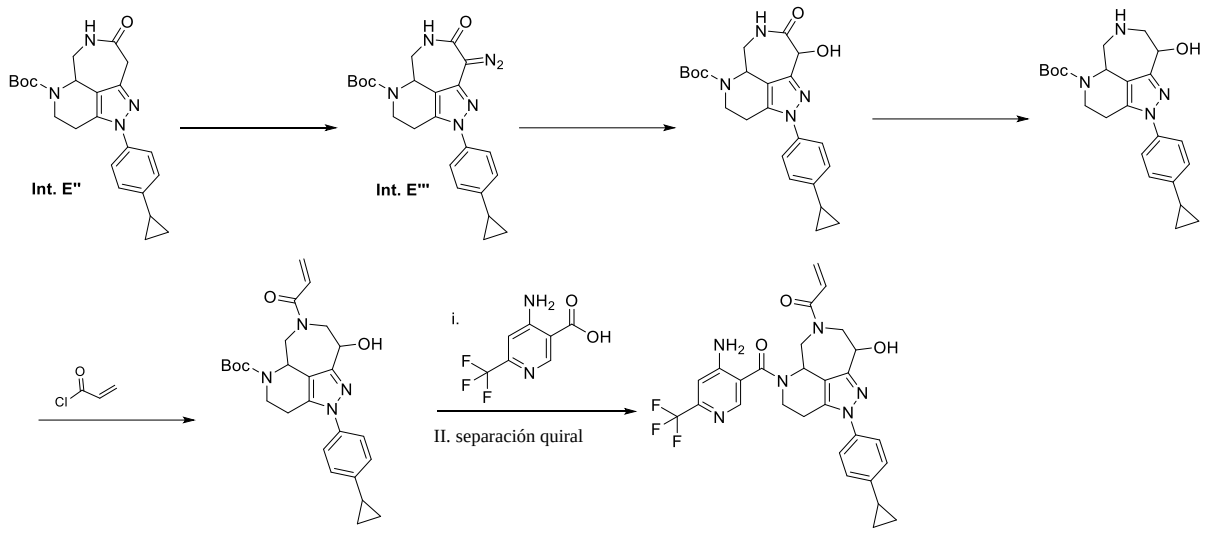
[1312] Una solución de terc-butil *(R o S)*-7-acriloil-2-(4-ciclopropil-2-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (100 mg, 1 Equiv., 194 µmol) en DCM (3 mL) y TFA (1 mL) se agitó a rt durante 1 h. El solvente se retiró después bajo presión reducida para proporcionar *(R o S)*-1-(2-(4-ciclopropil-2-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (100 mg) como un aceite amarillo crudo que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 417 $[M+H]^+$

Etapa 5: Síntesis de (R o S)-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1313] A una solución de *(R o S)*-1-(2-(4-ciclopropil-2-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (90 mg, 1 Equiv., 0,22 mmol)

en DMA (1 mL) se añadieron ácido 4-amino-6-(trifluorometil)nicotinico (67 mg, 1,5 Equiv., 0,32 mmol), DIEA (0,17 g, 6 Equiv., 1,3 mmol) y HATU (0,12 g, 1,5 Equiv., 0,32 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después de lo cual la mezcla se diluyó con agua (20 mL) y EA (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por Prep-HPLC (Columna: Columna XBridge Prep Phenyl OBD 19*250 mm, 5 µm; Fase móvil A: Agua (10 mmol/l NH_4HCO_3), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min ml/min; Gradiente: 5% B a 5% B en 1 min, 5% B a 33% B en 2 min, 33% a 50% B en 11 min) para proporcionar *(R o S)*-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (19,4 mg) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 605 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,28 (s, 1H), 7,52 – 7,47 (m, 1H), 7,31 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,50 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,92 – 5,80 (m, 1H), 5,37 – 5,27 (m, 3H), 4,97 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 4,13 – 4,09 (m, 1H), 3,28 – 3,21 (m, 2H), 3,15 – 2,85 (m, 2H), 2,85 – 2,48 (m, 2H), 2,37 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,02 – 1,98 (m, 1H), 1,19 – 1,06 (m, 2H), 0,79 – 0,68 (m, 2H).

Ejemplo A-22: Preparación de 1-((5a(R o S),9(R o S))-5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-9-hidroxi-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



*Etapa 1: Síntesis de terc-butil 2-(4-ciclopropilfenil)-9-diazo-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (**Int. E'''**)*

[1314] A una solución de **Int. E''** (3 g, 1 Equiv., 7 mmol) en acetonitrilo (60 mL) se añadieron 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (2 g, 2 mL, 1,5 Equiv., 0,01 mol) y azida *p*-toluenosulfonilo (4 g, 5 mL, 3 Equiv., 0,02 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, y la mezcla resultante se inactivó con agua (100 mL) y se extrajo con EA (2 × 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con DCM / EA (3:1) para proporcionar *terc*-butil 2-(4-ciclopropilfenil)-9-diazo-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato *(*2,7 g) como un sólido amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 435 $[M+H]^+$

Etapa 2: Síntesis de terc-butil 2-(4-ciclopropilfenil)-9-hidroxi-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo [cd]azulen-5-carboxilato

[1315] A una solución agitada de *terc-butil* 2-(4-ciclopropilfenil)-9-diazo-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato *(*450 mg, 1 Equiv., 1,04 mmol) en 1,2-dicloroetano (9 mL) y agua (0,9 mL) se añadió dímero de rodio(II)acetato (45,8 mg, Equiv. 0,1, 104 µmol). La solución resultante se colocó bajo una presión positiva de nitrógeno y se

sometió a tres ciclos de evacuación al vacío alto. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C, después de lo cual se apagó mediante la adición de agua (20 mL) a rt. La mezcla resultante se extrajo con EA (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 mL) y salmuera (1 x 50 mL) y secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EA/PE (1:2) para proporcionar *terc*-butil 2-(4-ciclopropilfenil)-9-hidroxi-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo [*cd*]azulen-5-carboxilato (420 mg) como un sólido amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 425 $[M+H]^+$

Etapa 3: Síntesis de terc-butil 2-(4-ciclopropilfenil)-9-hidroxi-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1316] A una solución agitada de *terc-butil* 2-(4-ciclopropilfenil)-9-hidroxi-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato (570 mg, 1 Equiv., 1,34 mmol) en THF (11,4 mL) se añadió BH_3·THF (462 mg, 518 µl, 4 Equiv., 5,37 mmol) a 60 °C y la mezcla se agitó durante 2 h. La solución resultante se concentró bajo presión reducida, y la mezcla se diluyó y se agitó después con MeOH (30 mL) durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar 2-(4-ciclopropilfenil)-9-hidroxi-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato de terc-butilo *(*410 mg) como un sólido blanco crudo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 411 $[M+H]^+$

Etapa 4: Síntesis de terc-butil (5a(S o R),9(Sor R) y 5a(S o R),9(S o R))-7-acriloil-2-(4-ciclopropilfenil)-9-hidroxi-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1317] A una solución agitada de *terc*-butil 2-(4-ciclopropilfenil)-9-hidroxi-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato (320 mg, 1 Equiv., 779 µmol) en DCM (6,4 mL) se añadió cloruro de acriloilo (106 mg, 1,5 Equiv., 1,17 mmol) y TEA (237 mg, 3 Equiv., 2,34 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La

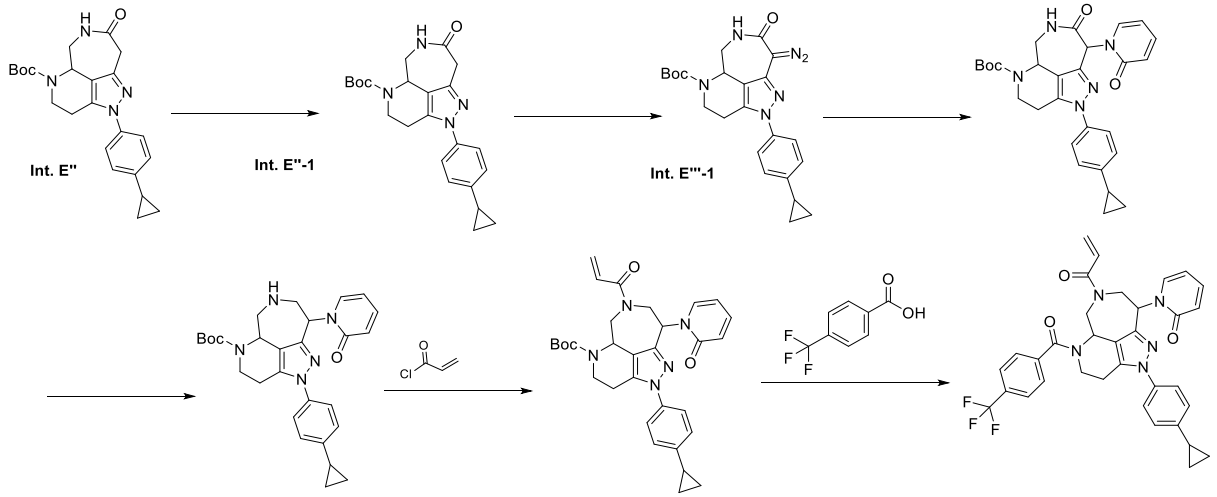
reacción se concentró después bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con PE / EA (2:1) para proporcionar terc-butil (5a(S o R),9(Sor R) y 5a(S o R),9(S o R))-7-acriloil-2-(4-ciclopropilfenil)-9-hidroxi-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (100 mg) como un sólido blanco como un único diastereómero. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 465 $[M+H]^+$

Etapa 5: Síntesis de 1-((5a(R o S),9(R o S))-5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-9-hidroxi-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1318] A una solución agitada de terc-butil (5a(S o R),9(S o R) y 5a(S o R),9(S o R))-7-acriloil-2-(4-ciclopropilfenil)-9-hidroxi-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (45 mg, 1 Equiv., 0,12 mmol) y ácido 4-amino-6-(trifluorometil)nicotinico (25 mg, 1 Equiv., 0,12 mmol) en DMF (0,45 mL) se añadió HATU (61 mg, 1,3 Equiv., 0,16 mmol y DIEA(96 mg, 0,13 mL, 6 Equiv., 0,74 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a rt. La mezcla se diluyó luego con agua (10 mL) y EA (10 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por Prep-HPLC con las siguientes condiciones Columna: (Columna: Xselect CSH Fluoro-fenilo, 30 mm * 150 mm; Fase móvil A: Agua (0,1%FA), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 30% B a 46% B en 8 min; Longitud de onda: UV 254 nm/220 nm) para proporcionar el producto racémico (22,8 mg). El racemato se purificó por Prep-Ciral-HPLC con las siguientes condiciones: (Columna: CHIRALPAK-IC 2*25 cm, 5 μm; Fase móvil A: HEX(0,1%DEA), Fase móvil B: MeOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: isocrático 50; Longitud de onda: UV 254/220 nm; RT1(min): 9; RT2(min): 15) para proporcionar 1-((5a(R o S),9(R o S))-5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-9-hidroxi-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (8,7 mg) como un sólido blanco como el segundo

enantiómero que eluye. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 553 [M+H] $^{+}$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) *δ* 8,34 (s, 1H), 7,40 – 7,30 (m, 2H), 7,20 – 7,12 (m, 2H), 6,95 – 6,32 (m, 2H), 5,98 – 5,60 (m, 1H), 5,51 – 5,20 (m, 2H), 5,09 – 4,63 (m, 2H), 4,58 – 4,02 (m, 2H), 3,39 – 2,88 (m, 3H), 2,88 – 2,64 (m, 2H), 2,08 – 1,84 (m, 2H), 1,09 – 0,97 (m, 3H), 0,79 – 0,66 (m, 3H).

Ejemplo A-23: Preparación de 1-((5a(R o S),9(R o S))-7-acriloil-2-(4-ciclopropilfenil)-5-(4-(trifluorometil)benzoil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-9-il)piridin-2(1H)-ona



*Etapa 1: Separación de **Int. E'' para proporcionar Int.** E''-1*

[1319] **Int. racémica E'** se purificó por Prep-Ciral-HPLC con las siguientes condiciones (Columna: CHIRAL ART Celulosa-SC, 5*25 cm, 10 µm; Fase móvil A: CO_2, Fase móvil B: EtOH; Velocidad de flujo: 200 mL/min; Gradiente: isocrático 55% B; Temperatura de la columna (°C): 30; Contrapresión (bar): 100; Longitud de onda: 280 nm; RT1(min): 8; RT2(min): 11) para proporcionar terc-butil *(R o S)*-2-(4-ciclopropilfenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (**Int. E''-1**) (20 g) como el segundo pico de elución como un sólido blanco.

*Etapa 2: Síntesis de terc-butil (R o S)-2-(4-ciclopropilfenil)-9-diazo-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (**Int. E'''-1**)*

[1320] Una solución de **Int. E'-1** (6,8 g, 1 Equiv., 17 mmol) en MeCN (68 mL) se enfrió hasta 0 °C, luego se añadió gota a gota DBU (3,8 g, 3,7 mL, 1,5 Equiv., 25 mmol) y azida de p-toluenosulfonilo (13 g, 15 mL, 75 % en peso, 3 Equiv., 50 mmol) a la mezcla anterior a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó hasta rt y se agitó durante 2 h, después de lo cual el mezclado se diluyó con agua helada (200 mL) y EA (200 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 200 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EA/DCM (1:1) para proporcionar terc-butilo *(R o S)*-2-(4-ciclopropilfenil)-9-diazo-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5-carboxilato (**Int. E'''-1**) (5,2 g) como un sólido amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 435 $[M+H]^+$

Etapa 3: Síntesis de terc-butil (5a(R o S),9(S o R))-2-(4-ciclopropilfenil)-8-oxo-9-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1321] A una solución de terc-butil *(R o S)*-2-(4-ciclopropilfenil)-9-diazo-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (0,41 g, 1 Equiv., 0,95 mmol) en dioxano seco (4,1 mL) se añadieron piridin-2-ol (60 mg, 0,7 Equiv., 0,63 mmol) y ácido trifílico (9,5 mg, 5,6 µl, 0,1 Equiv., 63 µmol). El sistema de reacción se purgó y se rellenó con nitrógeno (3x), y la mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El solvente se eliminó después bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (80 g columna de gel de sílice, 25% EA en PE) para proporcionar terc-butil (5a(R o S),9(S o R))-2-(4-ciclopropilfenil)-8-oxo-9-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5-carboxilato amarillo (100 mg) como un sólido amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 502 $[M+H]^+$

Etapa 4: Síntesis de terc-butil (5a(R o S),9(R o S))-2-(4-ciclopropilfenil)-9-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1322] A una solución de cloruro de zinc (68 mg, 32 µl, 5 Equiv., 0,50 mmol) en THF (1,4 mL) se

añadió $NaBH_4$ (19 mg, 5 Equiv., 0,50 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, luego se añadió gota a gota terc-butil (5a(R o S),9(S o R))-2-(4-ciclopropilfenil)-8-oxo-9-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (50 mg, 1 Equiv., 0,10 mmol) a la mezcla anterior a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a rt y se agitó durante 2 horas. La mezcla se diluyó luego con agua helada (20 mL) y EA (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar terc-butil (5a(R o S),9(R o S))-2-(4-ciclopropilfenil)-9-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (50 mg) como un aceite amarillo crudo que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 488 $[M+H]^+$

Etapa 5: Síntesis de terc-butil (5a(R o S),9(R o S))-7-acriloil-2-(4-ciclopropilfenil)-9-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1323] A una solución de terc-butil (5a(R o S),9(R o S))-2-(4-ciclopropilfenil)-9-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (50 mg, 1 Equiv., 0,10 mmol) en DCM (1 mL) se añadió cloruro de acriloilo (14 mg, 12 µl, 1,5 Equiv., 0,15 mmol) y TEA (31 mg, 43 µl, 3 Equiv., 0,31 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después de lo cual el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (4 g columna de gel de sílice, 25% EA en PE) para proporcionar terc-butilo (5a(R o S),9(R o S))-7-acriloil-2-(4-ciclopropilfenil)-9-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5-carboxilato (10 mg) como un aceite amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 542 $[M+H]^+$

Etapa 6: Síntesis de 1-((5a(R o S),9(R o S))-7-acriloil-2-(4-ciclopropilfenil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-9-il)piridin-2(1H)-ona

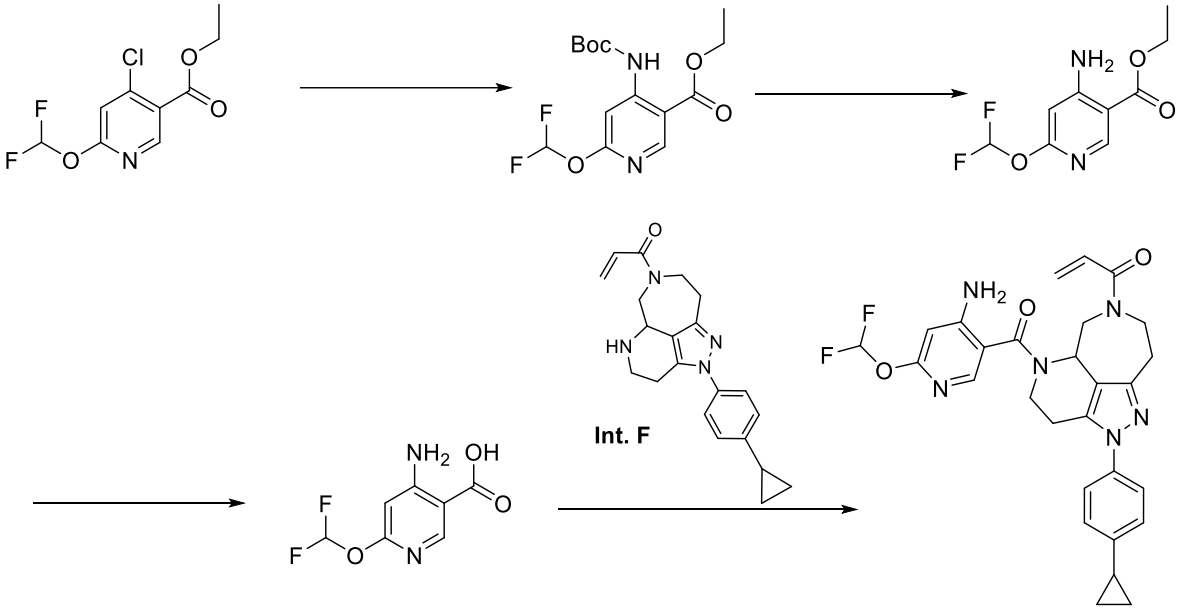
[1324] La solución de terc-butil (5a(R o S),9(R o S))-7-acriloil-2-(4-ciclopropilfenil)-9-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

(10 mg, 1 Equiv., 18 µmol) en DCM (1 mL) y TFA (0,3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se retiró después bajo presión reducida para proporcionar 1-((5a(R o S),9(R o S))-7-acriloil-2-(4-ciclopropilfenil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-9-il)piridin-2(1H)-ona (10 mg) como un aceite amarillo crudo que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 442 $[M+H]^+$

Etapa 7: Síntesis de 1-((5a(R o S),9(R o S))-7-acriloil-2-(4-ciclopropilfenil)-5-(4-(trifluorometil)benzoil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-9-il)piridin-2(1H)-ona

[1325] A una solución de 1-((5a(R o S),9(R o S))-7-acriloil-2-(4-ciclopropilfenil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-9-il)piridin-2(1H)-ona (10 mg, 1 Equiv., 23 µmol) en DMA (1 mL) se añadió HATU (13 mg, 1,5 Equiv., 34 µmol), ácido 4-(trifluorometil)benzoico (6,5 mg, 1,5 Equiv., 34 µmol) y DIEA (18 mg, 5 Equiv., 0,14 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 12 h, después de lo cual la mezcla se diluyó con agua (20 mL) y EA (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por Prep-HPLC (Columna: Columna OBD RP18 Shield XBridge 19*250 mm, 10 µm; Fase móvil A: Agua (10 mmol/l NH_4HCO_3), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min ml/min; Gradiente: 5% B a 5% B en 1 min, 5% B a 48% B en 2 min, 48% a 68% B en 12 min) para proporcionar 1-((5a(R o S),9(R o S))-7-acriloil-2-(4-ciclopropilfenil)-5-(4-(trifluorometil)benzoil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-9-il)piridin-2(1H)-ona (0,8 mg) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 614 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,30 – 8,14 (m, 1H), 7,80 – 7,73 (m, 3H), 7,65 - 7,63 (m, 1H), 7,62 – 7,56 (m, 1H), 7,38 – 7,33 (m, 1H), 7,15 – 7,04 (m, 3H), 7,04 – 6,87 (m, 1H), 6,59 – 6,47 (m, 2H), 6,43 – 6,25 (m, 1H), 5,97 – 5,80 (m, 1H), 5,66 – 5,36 (m, 1H), 5,17 – 5,00 (m, 1H), 4,69 – 4,45 (m, 1H), 4,34 – 4,15 (m, 1H), 4,04 – 3,85 (m, 1H), 3,32 – 2,87 (m, 3H), 2,78 – 2,61 (m, 1H), 2,37 – 1,61 (m, 2H), 1,04 – 0,92 (m, 2H), 0,76 – 0,60 (m, 2H).

Ejemplo A-24: Preparación de *(R o S)*-1-(5-(4-amino-6-(difluorometoxi)nicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de 4-((terc-butoxicarbonil)amino)-6-(difluorometoxi)nicotinato de etilo

[1326] A una solución de 4-cloro-6-(difluorometoxi)nicotinato de etilo (1,00 g, 1 Equiv., 3,97 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se añadió Cs_2CO_3 (3,24 g, 2,5 Equiv., 9,94 mmol), carbamato de t*ert*-butilo (931 mg, 2 Equiv., 7,95 mmol) X-Phos (379 mg, Equiv. 0,2, 795 µmol) y $Pd(OAc)_2$ (89,2 mg, Equiv. 0,1, 397 µmol). La reacción se purgó y se rellenó con nitrógeno (3x) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego, la mezcla se enfrió hasta rt y se diluyó con agua (100 mL) y EA (100 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (80 g columna de gel de sílice, elución con 25% EA en P*E*) para proporcionar etil 4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-6-(difluorometoxi)nicotinato (1,6 g) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 333 $[M+H]^+$

Etapa 2: Síntesis de 4-amino-6-(difluorometoxi)nicotinato de etilo

[1327] Una solución de etil 4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-6-(difluorometoxi)nicotinato (1,4 g, 1 Equiv., 4,2 mmol) en DCM (14 mL) y TFA (7 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se eliminó después bajo presión reducida para proporcionar etil 4-amino-6-(difluorometoxi)nicotinato (1,4 g) como un aceite amarillo crudo que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 233 $[M+H]^+$

Etapa 3: Síntesis de ácido 4-amino-6-(difluorometoxi)nicotinico

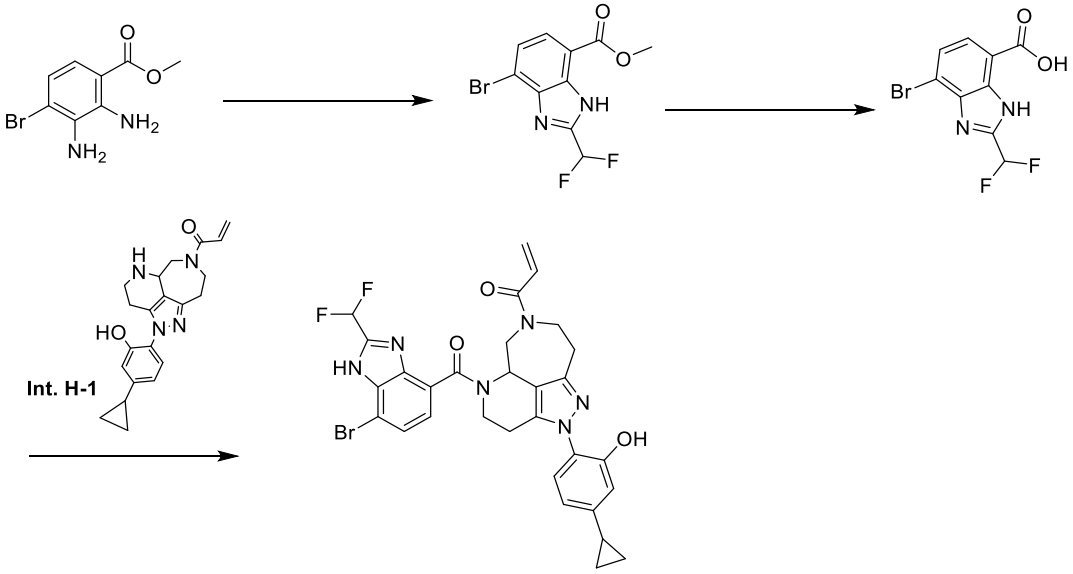
[1328] A una solución de etil 4-amino-6-(difluorometoxi)nicotinato (1,20 g, 1 Equiv., 5,17 mmol) en THF (12 mL) y agua (6 mL) se añadió LiOH (620,4 mg, 5 Equiv., 25,85 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, después de lo cual se acidificó a pH = 3 con la adición de ácido sulfúrico 1 M, y el solvente se eliminó bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de fase inversa (Columna: columna C18; elución con gradiente: 45% MeCN en agua con ácido 0,5%fórmico) proporcionó ácido 4-amino-6-(difluorometoxi)nicotinico (560 mg) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, m/z): 205 $[M+H]^+$

Etapa 4: Síntesis de (R o S)-1-(5-(4-amino-6-(difluorometoxi)nicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1329] A una solución de **Int. F** (90,0 mg, 1 Equiv., 258,3 µmol) en DMF (0,9 mL) se añadieron ácido 4-amino-6-(difluorometoxi)nicotinico (63,23mg, 1,2 Equiv., 309,96 µmol), HATU (196 mg, 2 Equiv., 516,6 µmol) y DIEA (166,9 mg, 225 µl, 5 Equiv., 1,291 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después de lo cual la mezcla se diluyó con agua (20 mL) y EA (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por Prep-HPLC (Columna: Xselect CSHTM Prep C18 5 µm 30*150 mm OBD; Fase móvil A: agua (0,1%FA), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 40% B a 60% B en 7 min; Longitud de onda: UV 254 nm/220 nm) para proporcionar *(R o S)*-1-(5-(4-amino-6-(difluorometoxi)nicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-

ona (8,2 mg) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, m/z): 535 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,90 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,36 – 7,29 (m, 2H), 7,17 – 7,11 (m, 2H), 6,53 – 6,45 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,87 – 5,80 (m, 1H), 5,41 – 5,12 (m, 3H), 5,01 – 4,93 (m, 1H), 4,55 – 4,43 (m, 1H), 4,31 – 4,14 (m, 1H), 3,31 – 3,11 (m, 2H), 3,11 – 3,03 (m, 2H), 3,03 – 2,99 (m, 1H), 2,82 – 2,70 (m, 2H), 2,03 – 1,88 (m, 1H), 1,57 - 1,24 (m, 1H), 1,06 – 0,95 (m, 2H), 0,79 – 0,66 (m, 2H).

Ejemplo A-25: Preparación de *(R o S)*-1-(5-(7-bromo-2-(difluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de 4-bromo-2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo

[1330] Una solución agitada de metilo 2,3-diamino-4-bromobenzoato (100 mg, 1 Equiv., 408 µmol) en ácido difluoroacético (2 mL) se agitó a 100 °C durante 2 h. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (3 mL) a rt y se ajustó a pH=7 mediante la adición de $NaHCO_3$ (ac, saturada) La mezcla resultante se extrajo con EA (2 x 3 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 3 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EA/PE (1:1) para proporcionar 4-bromo-2-(difluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboxilato de metilo (110 mg) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, m/z): 305

$[M+H]^+$

Etapa 2: Síntesis de ácido 4-bromo-2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxílico

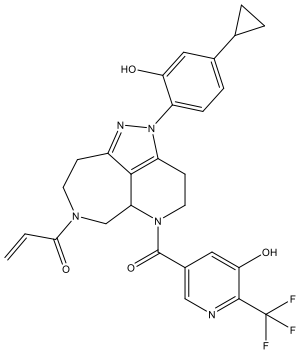
[1331] A una solución de metilo 4-bromo-2-(difluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboxilato (100 mg, 1 Equiv., 328 µmol) en THF (2 mL) y agua (0,4 mL) se añadió LiOH (39,3 mg, 5 Equiv., 1,64 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h, después de lo cual la mezcla se acidificó a pH=3 con la adición de ácido sulfúrico 1 M. La mezcla se diluyó entonces con EA (2 mL) y agua (2 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 2 mL). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera saturada (2 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar ácido 4-bromo-2-(difluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboxílico (90 mg) como un sólido blanco crudo que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, m/z): 291 $[M+H]^+$

Etapa 3: Síntesis de (R o S)-1-(5-(7-bromo-2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1332] El **H-1** intermedio se preparó a partir de Int. E'' de manera análoga a las etapas 2-8 del Ejemplo A-8. A una solución de *terc*-butil *(R o S)*-7-acriloil-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (**Int. H-1**) (70,0 mg, 1 Equiv., 150,7 µmol) en DMF (1 mL) se añadieron ácido 7-bromo-2-(difluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carboxílico (131,6 mg, 3 Equiv., 452,0 µmol), DIEA (97,37 mg, 131 µl, 5 Equiv., 753,4 µmol) y HBTU (171,4 mg, 3 Equiv., 452,0 µmol). La mezcla se agitó a rt durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y EA (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se disolvió entonces en THF (1 mL) y se añadió agua (0,5 mL) y LiOH (5,26 mg, 2 Equiv., 220 µmol). La mezcla resultante se agitó a rt durante 1 h. Luego, la mezcla se acidificó hasta pH=3 con ácido

sulfúrico 1 M, luego se diluyó con EA (20 mL) y agua (15 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por Prep-HPLC (Columna: XBridge BEH C18 OBD Prep Column 130, 5 m, 30 mm * 150 mm; Fase móvil A: agua (10 mmol/l NH_4HCO_3), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 25% B a 55% B en 10 min; Longitud de onda: UV 254 nm/220 nm) para proporcionar *(R o S)*-1-(5-(7-bromo-2-(difluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (19,2 mg) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, m/z): 637 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10,30 – 9,70 (m, 1H), 7,69 – 7,53 (m, 1H), 7,51 – 7,32 (m, 1H), 7,25 – 7,05 (m, 1H), 7,04 – 6,74 (m, 2H), 6,71 – 6,39 (m, 3H), 5,90 – 5,70 (m, 1H), 5,59 – 5,33 (m, 1H), 5,07 – 4,82 (m, 1H), 4,72 – 4,15 (m, 2H), 3,47 – 3,02 (m, 3H), 2,98 – 2,81 (m, 2H), 2,81 – 2,51 (m, 3H), 1,85 – 1,75 (m, 1H), 1,05 – 0,84 (m, 2H), 0,79 – 0,57 (m, 2H).

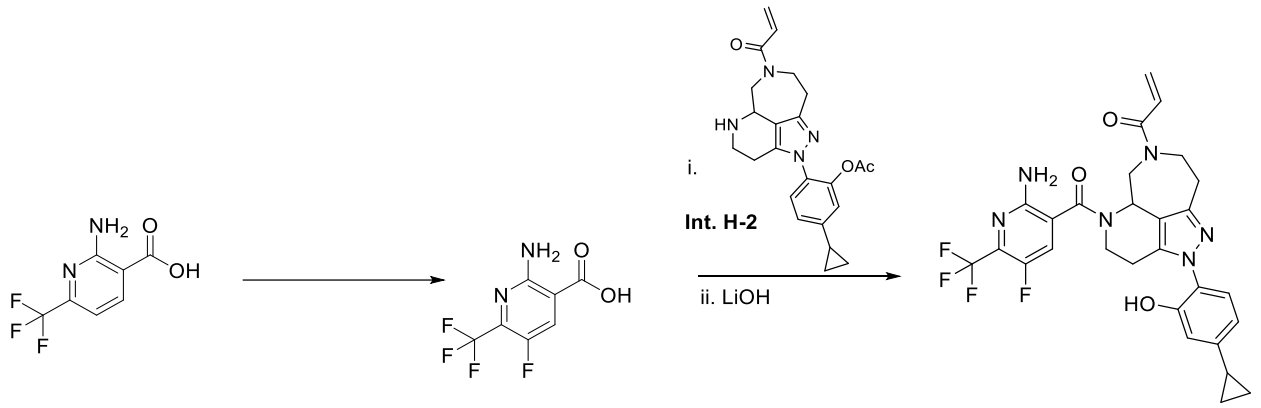
Tabla A7: El compuesto del **Ejemplo A-25-1** se preparó de manera análoga al **Ejemplo A-25** mediante el uso del ácido carboxílico correspondiente.

Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	LCMS $[M+H]^+$	NMR
A-25-1		*(R o S)*-1-(2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil) nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	554	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,49 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 8,36 – 8,13 (m, 1H), 7,57 – 7,37 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,70

Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	LCMS $[M+H]^+$	NMR
				(br d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,66 – 6,56 (m, 1H), 6,29 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 5,80 (br d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,15 (br d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,80 – 4,58 (m, 1H), 4,36 – 4,16 (m, 1H), 3,74 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,28 – 3,04 (m, 1H), 2,99 – 2,70 (m, 5H), 2,44 – 2,27 (m, 1H), 1,99 – 1,81 (m, 1H), 1,02 – 0,87 (m, 2H), 0,73 – 0,54 (m, 2H).

Ejemplo A-26: Preparación de *(R o S)*-1-(5-(2-amino-5-fluoro-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-

7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de ácido 2-amino-5-fluoro-6-(trifluorometil) nicotínico

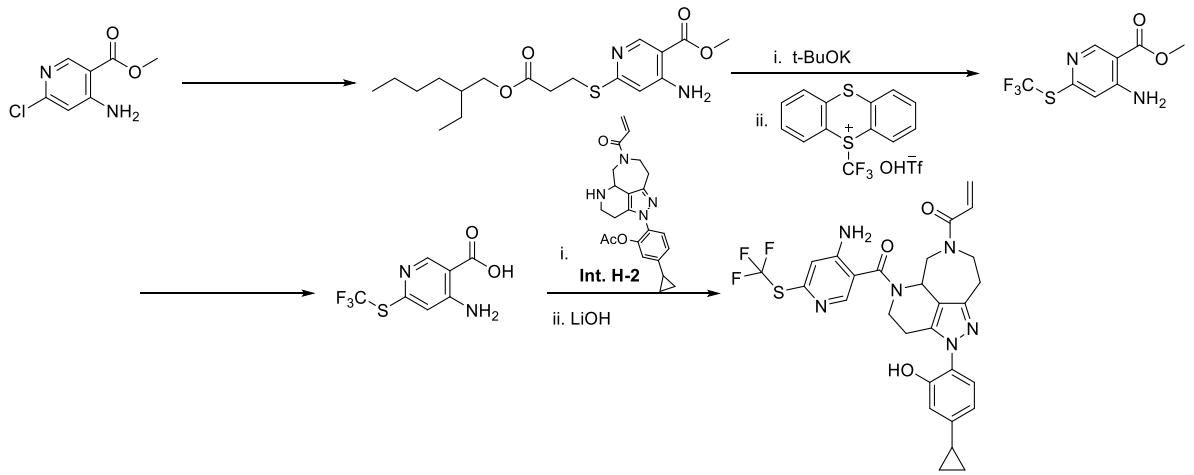
[1333] A una solución de ácido 2-amino-6-(trifluorometil) nicotínico (1 g, 1 Equiv., 5 mmol) en MeCN (10 mL) se añadió Selectfluor (3 g, 1,5 Equiv., 7 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a 50 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de que la mezcla de reacción se enfrió hasta rt, la mezcla se concentró al vacío. La mezcla se filtró y se enjuagó con EA (3 x 200 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (Columna: columna C18; Gradiente: MeCN en agua con ácido 0,1%fórmico, 10% para 100%gradiente en 20 min; detector, UV 254 nm) para proporcionar ácido 2-amino-5-fluoro-6-(trifluorometil) nicotínico (210 mg) como un sólido amarillo pálido. **LCMS**: (ESI, m/z): 225 $[M+H]^+$

Etapa 2: Síntesis de (R o S)-1-(5-(2-amino-5-fluoro-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1334] A una solución agitada de **Int. H-2** (45 mg, 1 Equiv., 0,11 mmol) en DMA (0,45 mL) se añadió ácido 2-amino-5-fluoro-6-(trifluorometil) nicotínico (50 mg, 2 Equiv., 0,22 mmol), HATU (84 mg, 2 Equiv., 0,22 mmol) y DIEA (0,14 g, 0,19 mL, 10 Equiv., 1,1 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. La reacción se inactivó luego mediante la adición de agua (20 mL) a rt, y se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron

con salmuera (2 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y luego se redisolvió en THF (1,1 mL) y agua (0,55 mL). A la mezcla se añadió LiOH (11 mg, 5 Equiv., 0,45 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó luego mediante la adición de agua (10 mL) a rt y la mezcla resultante se extrajo con EA (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (Columna: Prep Shield RP18 XBridge 5 um 19*10 mm; Fase móvil A: Agua (10 mmol/l NH_4HCO_3), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min ml/min; Gradiente: 5% B a 5% B en 1 min, 5% B a 35% B en 2 min, 35% a 53% B en 10 min; Longitud de onda: 254 nm/220 nm) para proporcionar *(R o S)*-1-(5-(2-amino-5-fluoro-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (10,3 mg) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, m/z): 571 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR:** (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,38 - 7,30 (m, 1H), 7,02 - 6,93 (m, 1H), 6,81 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,68 - 6,62 (m, 1H), 6,54 – 6,39 (m, 1H), 5,94 – 5,75 (m, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,96 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 4,56 – 4,00 (m, 2H), 3,30 - 3,15 (m, 2H), 3,11 - 3,01 (m, 3H), 2,88 – 2,70 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,38 -1,22 (m, 1H), 1,04 – 0,95 (m, 2H), 0,76 - 0,64 (m, 2H).

Ejemplo A-27: Preparación de *(R o S)*-1-(5-(4-amino-6-((trifluorometil)tio)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de metil 4-amino-6-((3-((2-etilhexil)oxi)-3-oxopropil)tio)nicotinato

[1335] A una solución de metilo 4-amino-6-cloronicotinato (200 mg, 1 Equiv., 1,07 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se añadió $Pd_2(dba)_3$ (98,1 mg, 0,1 Equiv., 107 µmol), 2-etilhexil 3-mercaptopropanoato (281 mg, 1,2 Equiv., 1,29 mmol), Xantfos (124 mg, Equiv. 0,2, 214 µmol) y DIEA (277 mg, 373 µl, 2 Equiv., 2,14 mmol). La mezcla se evacuó y se rellenó con nitrógeno (3x). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 18 h, después de lo cual se enfrió hasta rt, se filtró y se enjuagó con EA (3 x 20 mL), luego se diluyó con agua (20 mL). La capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El producto crudo se purificó mediante elución por cromatografía en gel de sílice con PE: EA=10:1 para dar 4-amino-6-((3-((2-etilhexil)oxi)-3-oxopropil)tio)nicotinato de metilo (250 mg) como un aceite amarillo. **LCMS**: (ESI, m/z): 369 $[M+H]^+$

Etapa 2: Síntesis de metilo 4-amino-6-((trifluorometil)tio)nicotinato

[1336] Una solución de metilo 4-amino-6-((3-((2-etilhexil)oxi)-3-oxopropil)tio)nicotinato (500 mg, 1 equiv., 1,36 mmol) en THF (15 mL) se enfrió hasta 0 °C , luego se añadió 2-metilpropan-2-olato de potasio (305 mg, 2 equiv., 2,71 mmol) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 1 h a 0 °C, luego se añadió 5-(trifluorometil)-5H-tiantren-5-io (774 mg, 2 equiv., 2,71 mmol). La mezcla se calentó hasta rt y se agitó durante 2 h, después de lo cual se

filtró y se enjuagó con EA (3 x 20 mL), luego se diluyó con agua (20 mL). La capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice, elución con PE: EA=10:1 para dar 4-amino-6-((trifluorometil)tio)nicotinato de metilo (150 mg) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, m/z): 253 $[M+H]^+$

Etapa 3: Síntesis de ácido 4-amino-6-((trifluorometil)tio)nicotinico

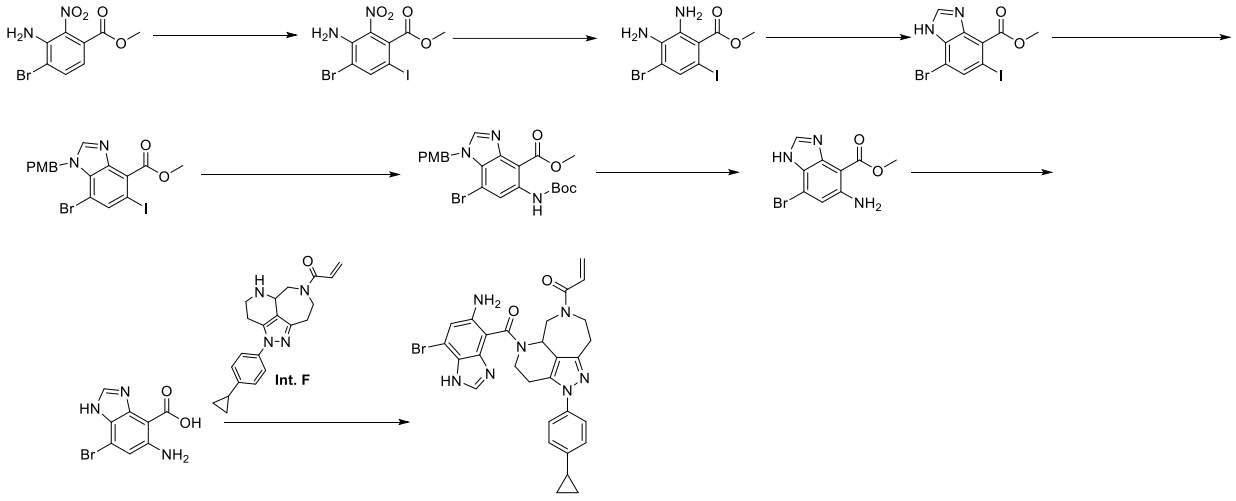
[1337] A una solución de nicotinato de metilo 4-amino-6-((trifluorometil)tio) (130 mg, 1 equiv., 515 µmol) en THF (0,5 mL) y agua (0,5 mL) se añadió LiOH (61,7 mg, 5 equiv., 2,58 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después de lo cual la mezcla se acidificó a pH=3 con la adición de ácido sulfúrico 1 M, luego se diluyó con EA (20 mL) y agua (15 mL). La capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar ácido 4-amino-6-((trifluorometil)tio)nicotinico como un amarillo que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, m/z): 239 $[M+H]^+$

Etapa 4: Síntesis de (R o S)-1-(5-(4-amino-6-((trifluorometil)tio)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1338] A una solución de **Int. Se añadió H-2** (30 mg, 1 equiv., 74 µmol) en DMA (3 mL) (, 1 equiv., 74 µmol), ácido 4-amino-6-((trifluorometil)tio)nicotinico (18 mg, 1 equiv., 74 µmol) y DIEA (9,5 mg, 13 µl, 1 equiv., 74 µmol). 28 mg La mezcla se agitó a 40 °C durante 2 h, después de lo cual se enfrió hasta rt y se diluyó con agua (20 mL) y EA (20 mL). Luego se extrajo la capa acuosa con EA (2 x 20 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se disolvió en THF (0,5 mL), y se añadió agua (0,5 mL), MeOH (0,2 mL), y LiOH (1,1 mg, 3 equiv., 48 µmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 1 h, después de lo cual se diluyó con agua (20 mL) y EA (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas

se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por Prep-HPLC (Columna: Columna XBridge Prep Phenyl OBD 19*250 mm, 5 µm; Fase móvil A: Agua (10 mmol/l NH_4HCO_3), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min ml/min; Gradiente: 5% B a 5% B en 1 min, 5% B a 35% B en 2 min, 35% a 55% B en 10 min) para proporcionar *(R o S)*-1-(5-(4-amino-6-((trifluorometil)tio)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (3,8 mg) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, m/z): 585 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10,11 (s, 1H), 8,40 – 8,10 (m, 1H), 7,50 – 7,30 (m, 1H), 7,10 – 6,85 (m, 2H), 6,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,00 – 5,65 (m, 1H), 5,53 – 5,16 (m, 2H), 4,97 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,30 – 4,10 (m, 1H), 3,27 – 2,96 (m, 5H), 2,89 – 2,69 (m, 2H), 1,92 – 1,82 (m, 1H), 1,38 – 1,26 (m, 1H), 1,04 – 0,92 (m, 2H), 0,75 – 0,65 (m, 2H).

Ejemplo A-28: Preparación de *(R o S)*-1-(5-(5-amino-7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de 3-amino-4-bromo-6-yodo-2-nitrobenzoato de metilo

[1339] A una solución de 3-amino-4-bromo-2-nitrobenzoato de metilo (5 g, 1 Equiv., 0,02 mol) en ácido acético (25 mL) se añadió NIS (5 g, 1,2 Equiv., 0,02 mol). La reacción se evacuó y se

rellenó con nitrógeno (3x), y la mezcla resultante se agitó durante 4 h a 80 °C. La mezcla se enfrió hasta rt, se filtró y se enjuagó con EA (3 x 50 mL). La capa acuosa se extrajo con EA (2 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con $Na_2S_2O_3$ saturado (3 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EA/PE (3:5) para proporcionar 3-amino-4-bromo-6-yodo-2-nitrobenzoato de metilo (3,2 g) como un sólido marrón.

Etapa 2: Síntesis de 2,3-diamino-4-bromo-6-yodobenzoato de metilo

[1340] A una solución de 3-amino-4-bromo-6-yodo-2-nitrobenzoato de metilo (2,7 g, 1 Equiv., 6,7 mmol) en DMF (15 mL) se añadió ácido hipodibórico (1,8 g, 3 Equiv., 20 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, luego se añadió gota a gota 4,4'-dipiridilo (0,53 g, 0,48 mL, 0,5 Equiv., 3,4 mmol) en DMF (27 mL) a la mezcla anterior a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 0,5 h. Luego, la mezcla se filtró y se enjuagó con EA (3 x 100 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EA/PE (4:5) para proporcionar metilo 2,3-diamino-4-bromo-6-yodobenzoato (1,5 g) como un sólido amarillo.

Etapa 3: Síntesis de 7-bromo-5-iodo-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo

[1341] Una solución de metilo 2,3-diamino-4-bromo-6-yodobenzoato (900 mg, 1 Equiv., 2,43 mmol) en ácido fórmico (9 mL) y anhídrido acético (0,9 mL) se agitó durante 4 h a 120 °C. Luego, la mezcla se enfrió hasta rt, se filtró y se enjuagó con EA (3 x 50 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EA/PE (4:5) para proporcionar metil 7-bromo-5-iodo-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato (570 mg) como un sólido amarillo. **LCMS**: (ESI, m/z): 380 $[M+H]^+$

Etapa 4: Síntesis de 7-bromo-5-yodo-1-(4-metoxibencil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de

metilo

[1342] A una solución de 7-bromo-5-iodo-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo (550 mg, 1 Equiv., 1,44 mmol) en DMF (5,5 mL) y se añadió K_2CO_3 (399 mg, 2 Equiv., 2,89 mmol) y 1-clorometil-4-metoxi-benceno (181 mg, 157 µl, 0,8 Equiv., 1,15 mmol). El sistema de reacción se evacuó y se rellenó con nitrógeno (3x), y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Luego, la mezcla se filtró y se enjuagó con EA (3 x 100 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EA/PE (3:5) para proporcionar metil 7-bromo-5-yodo-1-(4-metoxibencil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato (370 mg) como aceite amarillo. **LCMS**: (ESI, m/z): 501 $[M+H]^+$

Etapa 5: Síntesis de metilo 7-bromo-5-((terc-butoxicarbonil)amino)-1-(4-metoxibencil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato

[1343] A una solución de metilo 7-bromo-5-yodo-1-(4-metoxibencil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato (360 mg, 1 Equiv., 718 µmol) en 1,4-dioxano (3,6 mL) se añadió terc-butil carbamato (84,2 mg, 1 Equiv., 718 µmol), $Pd(OAc)_2$ (16,1 mg, Equiv. 0,1, 71,8 µmol), Xantfos (83,1 mg, Equiv. 0,2, 144 µmol) y Cs_2CO_3 (468 mg, Equiv. 2, 1,44 mmol). El sistema de reacción se evacuó y se rellenó con nitrógeno (3x), y la mezcla resultante se agitó durante 4 h a 100 °C. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta rt, se filtró y se enjuagó con EA (3 x 20 mL). La capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EA/PE (2:5) para proporcionar metil 7-bromo-5-((terc-butoxicarbonil)amino)-1-(4-metoxibencil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato (135 mg) como un sólido amarillo. **LCMS**: (ESI, m/z): 490 $[M+H]^+$

Etapa 6: Síntesis de 5-amino-7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo

[1344] A una solución de metilo 7-bromo-5-((terc-butoxicarbonil) amino)-1-(4-metoxibencil)-1H-

benzo[d]imidazol-4-carboxilato (125 mg, 1 Equiv., 255 µmol) en TFA (1,25 mL) se añadió monohidrato de ácido p-toluenesulfónico (48,5 mg, 39,1 µl, 1 Equiv., 255 µmol). El sistema de reacción se evacuó y se rellenó con nitrógeno (3x), y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a 60 °C. Después de que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el solvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar metil 5-amino-7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato (55 mg) como un aceite amarillo que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, m/z): 270 $[M+H]^+$

Etapa 7: Síntesis de ácido 5-amino-7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico

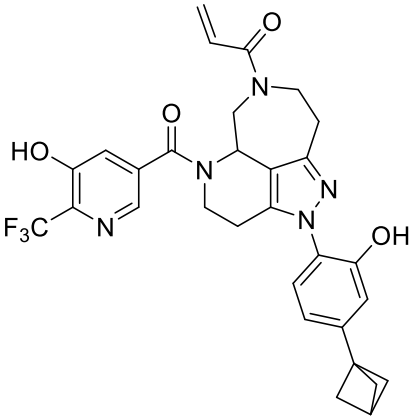
[1345] A una solución de 5-amino-7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo (50 mg, 1 Equiv., 0,19 mmol) en THF (2 mL) y agua (1 mL), y se añadió LiOH (22 mg, 5 Equiv., 0,93 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 60 °C. Después de que la mezcla de reacción se enfrió hasta rt, la mezcla se filtró y se enjuagó con EA (3 x 10 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 10 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EA/PE (4:5) para proporcionar ácido 5-amino-7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (16 mg) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, m/z): 256 $[M+H]^+$

Etapa 8: Síntesis de (R o S)-1-(5-(5-amino-7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1346] A una solución agitada de ácido 5-amino-7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (12 mg, 1 Equiv., 47 µmol) en DMF (0,12 mL) se añadió **Int. F** (20 mg, 1,2 Equiv., 56 µmol), HATU (36 mg, 2 Equiv., 94 µmol) y DIEA (61 mg, 82 µl, 10 Equiv., 0,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. Luego, la reacción se enfrió hasta rt y se inactivó mediante la adición de agua (10 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA (2 x 20 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se

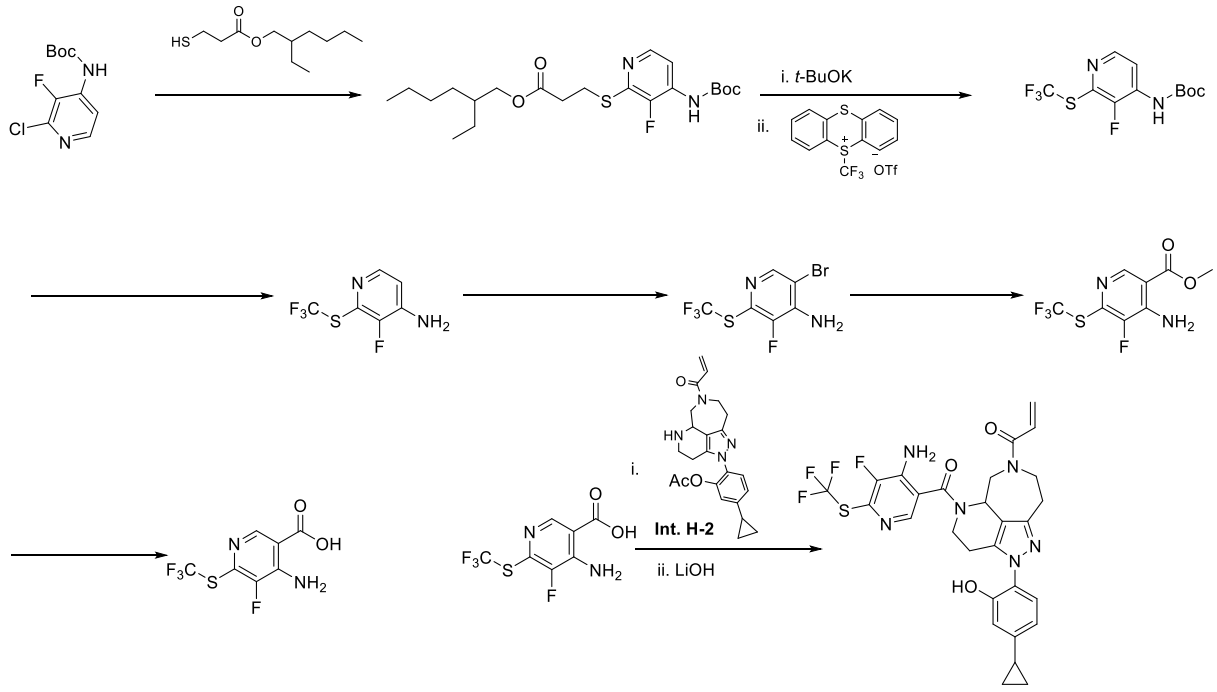
filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa con las siguientes condiciones: Columna = Columna de preparación de OBD XBridge BEH C18 130, 5 µm, 30 mm * 150 mm; Fase móvil A: Agua (10 mmol/l NH_4HCO_3), Fase móvil B: ACN; velocidad de flujo: 60ml/min ml/min; gradiente: 45% B a 70% B en 10 min; Longitud de Onda: 254 nm/220 nm; para proporcionar *(R o S)*-1-(5-(5-amino-7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (1,3 mg) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, m/z): 588 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 8,22 – 7,90 (m, 1H), 7,38 – 7,30 (m, 1H), 7,15 – 7,10 (m, 2H), 7,00 – 6,90 (m, 1H), 6,91 – 5,95 (m, 2H), 5,86 – 5,43 (m, 1H), 5,41 – 4,70 (m, 1H), 4,65 – 4,05 (m, 1H), 4,04 – 3,65 (m, 1H), 3,50 – 3,20 (m, 1H), 3,19 – 2,95 (m, 4H), 2,80 (s, 1H), 2,69 – 2,51 (m, 1H), 2,00 – 1,80 (m, 4H), 1,30 (s, 1H), 1,05 – 0,99 (m, 2H), 0,94 – 0,81 (m, 1H), 0,72 – 0,61 (m, 2H).

Tabla A8: El compuesto del Ejemplo **A-29** se preparó de manera análoga al **Ejemplo A-8**, mediante el uso del éster de boronato correspondiente en la primera etapa, y el ácido carboxílico correspondiente para proporcionar el compuesto racémico final del ejemplo.

Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)
Ejemplo **A-29**	 1-(2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-	580 $[M+H]^+$

Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)
	il)-2-hidroxifenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	

Ejemplo A-30: Preparación de *(R o S)*-1-(5-(4-amino-5-fluoro-6-((trifluorometil)tio)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de 2-etilhexil 3-((4-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-fluoropiridin-2-il)tio)propanoato

[1347] A una solución agitada de *terc*-butil (2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)carbamato (1,6 g, 1 equiv.,

6,5 mmol), 2-etilhexil 3-sulfanilpropanoato (1,6 g, 1,6 mL, 1,1 equiv., 7,1 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,59 g, 0,1 equiv., 0,65 mmol) y xantfos (0,75 g, 0,2 equiv., 1,3 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se añadió DIEA (1,7 g, 2,3 mL, 2 equiv., 13 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 95 °C durante 2 h. La reacción se inactivó luego mediante la adición de agua (20 mL) a rt, y la mezcla se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EA/PE (1:10) para proporcionar 2-etilhexil 3-((4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-fluoropiridin-2-il)tio)propanoato (2,3 g) como un sólido amarillo. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 429 $[M+1]^+$

Etapa 2: Síntesis de terc-butil (3-fluoro-2-((trifluorometil)tio)piridin-4-il)carbamato

[1348] A una solución agitada de 2-etilhexil 3-((4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-fluoropiridin-2-il)tio)propanoato (1 g, 1 equiv., 2 mmol) en THF (20 mL) se añadió *t*-BuOK (0,5 g, 0,5 mL, 2 equiv., 5 mmol) a -5 °C y la mezcla resultante se agitó durante 0,5 h. A esta mezcla se le añadió entonces trifluorometanosulfonato de 5-(trifluorometil)-5H-tilantran-5-io (2 g, 2 equiv., 5 mmol) a rt y la mezcla resultante se agitó durante 2 h, después de lo cual la reacción se apagó mediante la adición de agua (20 mL) a rt, y se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EA/PE (1:5) para proporcionar *terc-butil (*3-fluoro-2-((trifluorometil)tio)piridin-4-il)carbamato (600 mg) como un aceite amarillo. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 313 $[M+1]^+$

Etapa 3: Síntesis de 3-fluoro-2-((trifluorometil)tio)piridin-4-amina

[1349] A una solución agitada de *terc*-butil (3-fluoro-2-((trifluorometil)tio)piridin-4-il)carbamato (415 mg, 1 equiv., 1,33 mmol) en DCM (3 mL) se añadió TFA (1 mL) a rt y la mezcla se agitó adicionalmente durante 1 h, después de lo cual se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 213 $[M+1]^+$

Etapa 4: Síntesis de 5-bromo-3-fluoro-2-((trifluorometil)tio)piridin-4-amina

[1350] A una solución agitada de 3-fluoro-2-((trifluorometil)tio)piridin-4-amina (800 mg, 1 equiv., 3,77 mmol, crudo de la etapa anterior) en DMF (10 mL) se añadió Br_2 (1,21 g, 389 µl, 2 equiv., 7,54 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó a rt mediante la adición de agua (20 mL), y la mezcla se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EA/PE (1:4) para proporcionar 5-bromo-3-fluoro-2-((trifluorometil)tio)piridin-4-amina (500 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 291, 293 $[M+1]^+$

Etapa 5: Síntesis de 4-amino-5-fluoro-6-((trifluorometil)tio)nicotinato de metilo

[1351] A una solución agitada de 5-bromo-3-fluoro-2-((trifluorometil)tio)piridin-4-amina (410 mg, 1 equiv., 1,41 mmol) y TEA (713 mg, 982 µl, 5 equiv., 7,04 mmol) en MeOH (5 mL) se añadió $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 aducto (230 mg, 0,2 equiv., 282 µmol). La mezcla resultante se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 12 h bajo una atmósfera de CO (40 atm). Luego, la reacción se enfrió hasta rt y se inactivó mediante la adición de agua (20 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA (2 x 20 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EA/PE (1:5) para proporcionar 4-amino-5-fluoro-6-((trifluorometil)tio)nicotinato de metilo (300 mg) como un sólido amarillo.

Etapa 6: Síntesis de ácido 4-amino-5-fluoro-6-((trifluorometil)tio)nicotinico

[1352] A una solución agitada de 4-amino-5-fluoro-6-((trifluorometil)tio)nicotinato de metilo (280 mg, 1 equiv., 1,04 mmol) en THF (4 mL) y H_2O (1 mL) se añadió LiOH (49,6 mg, 2 equiv., 2,07 mmol) a 60 °C y la mezcla se agitó durante 1 h. A continuación, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa con las siguientes condiciones: Columna - gel de sílice

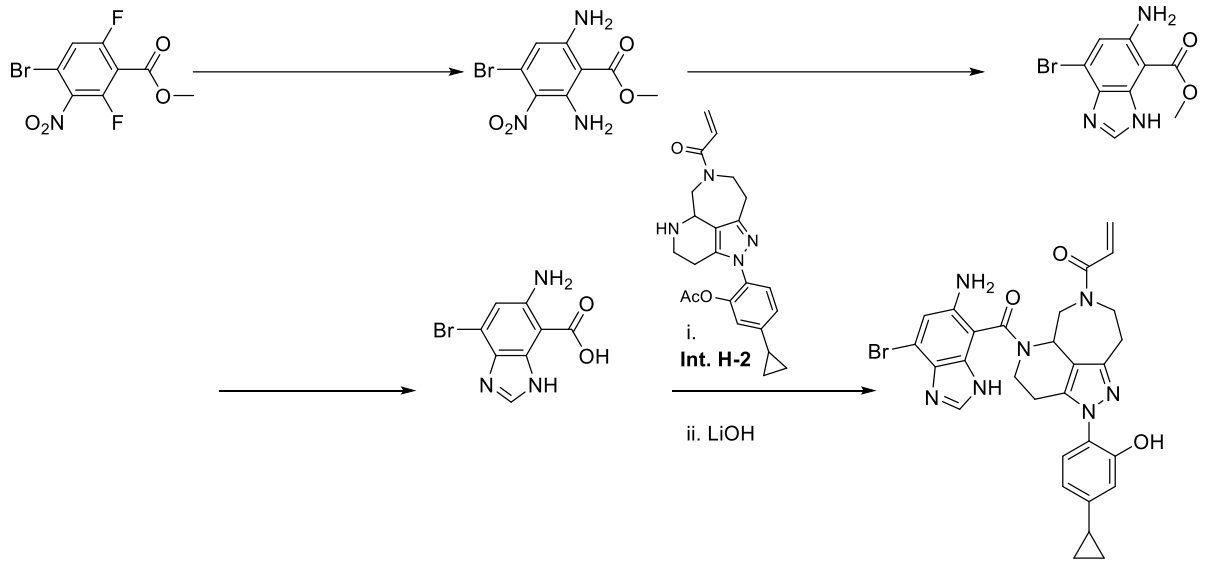
C18; fase móvil, ACN en agua (0,1%FA), 10% para 50%gradiente en 10 min; para proporcionar ácido 4-amino-5-fluoro-6-((trifluorometil)tio)nicotinico (150 mg) como un sólido amarillo. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 257 $[M+1]^+$

Etapa 7: Síntesis de (R o S)-1-(5-(4-amino-5-fluoro-6-((trifluorometil)tio)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1353] A una solución agitada de *(R o S)*-2-(7-acriloil-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclopropilfenil acetato **Int. H-2** (75 mg, 1 equiv., 0,18 mmol), DIEA (0,12 g, 0,16 mL, 5 equiv., 0,92 mmol) y HATU (0,14 g, 2 equiv., 0,37 mmol) en DMA (2 mL) se añadió ácido 4-amino-5-fluoro-6-((trifluorometil)tio)nicotinico (, 2 equiv., 0,37 mmol).95 mg La mezcla se calentó a 40 °C y se agitó durante 2 h. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa con las siguientes condiciones: Columna - gel de sílice C18; fase móvil, ACN en agua (0,1%FA), 10% hasta 50%el gradiente en 10 min; para proporcionar *(R o S)*-2-(7-acriloil-5-(4-amino-5-fluoro-6-((trifluorometil)tio)nicotinoil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclopropilfenil acetato (20 mg). Este residuo se disolvió luego en THF (0,4 mL) y se añadió agua (0,1 mL) y LiOH (1,5 mg, 2 equiv., 62 µmol). La mezcla resultante se calentó a 40 °C y se agitó durante 1 h. A continuación, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa con las condiciones: Columna - gel de sílice C18; fase móvil, MeOH en agua (0,1%NH_4HCO_3), 10% para 90%gradiente en 10 min; para proporcionar *(R o S)*-1-(5-(4-amino-5-fluoro-6-((trifluorometil)tio)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (7 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 603 $[M+1]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10,09 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,50 – 7,30 (m, 1H), 7,06 – 6,88 (m, 1H), 6,79 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 5,90 – 5,80 (m, 1H), 5,65 – 5,18 (m, 3H), 4,97 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,30 – 4,20 (m, 1H), 3,45 – 2,92 (m, 5H), 2,92 – 2,63 (m, 2H),

1,90 – 1,80 (m, 1H), 1,08 – 0,94 (m, 2H), 0,75 – 0,65 (m, 2H).

Ejemplo A-31: Preparación de *(R o S)*-1-(5-(6-amino-4-bromo-1H-benzo[d]imidazol-7-carbonil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de 2,6-diamino-4-bromo-3-nitrobenzoato de metilo

[1354] A una solución de metilo 4-bromo-2,6-difluoro-3-nitrobenzoato (5 g, 1 equiv., 0,02 mol) en dioxano (60 mL) se añadió NH_3 en MeOH (7N, 20 mL). La mezcla se calentó hasta rt y se agitó durante 20 h, después de lo cual la mezcla se diluyó con solución saturada de bicarbonato de sodio (200 mL) y EA (200 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 200 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EA/PE (1:5) para proporcionar 2,6-diamino-4-bromo-3-nitrobenzoato de metilo (3,4 g) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 290 $[M+1]^+$

Etapa 2: Síntesis de 6-amino-4-bromo-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo

[1355] A una solución de metilo 2,6-diamino-4-bromo-3-nitrobenzoato (2 g, 1 equiv., 7 mmol) en

MeOH (20 mL) y ácido fórmico (20 mL) se añadieron cloruro de amonio (1 g, 1 mL4 equiv., 0,03 mol) y hierro (0,8 g, 0,1 mL, 2 equiv., 0,01 mol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 18 h, después de lo cual la mezcla se enfrió hasta rt y se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (200 mL) y EA (200 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 200 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EA/PE (1:1) para proporcionar metil 6-amino-4-bromo-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato (1 g) como un sólido marrón. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 270 $[M+1]^+$

Etapa 3: Síntesis de ácido 6-amino-4-bromo-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxílico

[1356] A una solución de 6-amino-4-bromo-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo (110 mg, 1 equiv., 407 µmol) en THF (1,2 mL) y H_2O (0,3 mL) se añadió LiOH (19,5 mg, 2 equiv., 815 µmol), y la mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego, la mezcla se acidificó hasta pH = 4 con la adición de ácido sulfúrico 1 M (ac.), luego se diluyó con EA (20 mL) y agua (15 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, elución con DCM/MEOH (10:1) para proporcionar ácido 6-amino-4-bromo-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxílico (20 mg) como un sólido marrón. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 256 $[M+1]^+$

Etapa 4: Síntesis de (R o S)- 1-(5-(6-amino-4-bromo-1H-benzo[d]imidazol-7-carbonil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

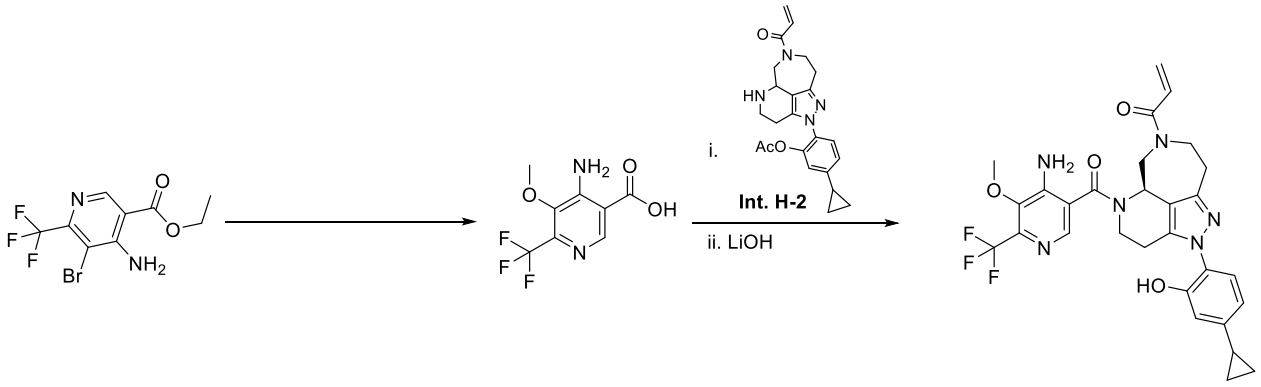
[1357] Se añadió una solución de *(R o S)*-2-(7-acriloil-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclopropilfenil acetato (40 mg, 1 equiv., 98 µmol) en DMA (0,4 mL) DIEA (**Int. H-2**) (64 mg, 86 µl, 5 equiv., 0,49 mmol), ácido 6-amino-4-bromo-1H-

benzo[d]imidazol-7-carboxílico (25 mg, 1 equiv., 98 µmol) y HATU (56 mg, 1,5 equiv., 0,15 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h, luego se diluyó con agua (20 mL) y EA (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EA/DCM (10:1) para proporcionar *(R o S)*-2-(7-acriloil-5-(6-amino-4-bromo-1H-benzo[d]imidazol-7-carbonil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclopropilfenil acetato (15 mg) como un sólido amarillo.

[1358] A una solución de *(R o S)*-2-(7-acriloil-5-(6-amino-4-bromo-1H-benzo[d]imidazol-7-carbonil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclopropilfenil acetato (15 mg, 1 equiv., 23 µmol) en THF (0,4 mL) y H_2O (0,1 mL) se añadió LiOH (1,1 mg, 2 equiv., 47 µmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, después de lo cual la mezcla se diluyó con agua (10 mL) y EA (10 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (4 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por Prep-HPLC (Columna: XSelect CSH Prep C18 OBD Column, 30*150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0,1%FA), Fase móvil B: MeCN; Velocidad de flujo: 60mL/min ml/min; Gradiente: 19% B a 35% B en 9 min) para proporcionar *(R o S)*-1-(5-(6-amino-4-bromo-1H-benzo[d]imidazol-7-carbonil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (1,4 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 602 $[M+1]^+$. **^{1}H NMR**: δ 10,24 (s, 1H), 8,21 - 7,78 (m, 1H), 7,05 - 6,82 (m, 2H), 6,60 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,58 - 6,41 (m, 2H), 6,01-5,40 (m, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,39 - 2,89 (m, 5H), 2,71 -2,52 (m, 2H), 1,84 (s, 2H), 1,25 - 1,20 (m, 2H), 0,99 - 0,89 (m, 2H), 0,86 - 0,81 (m, 1H), 0,71 - 0,66 (m, 2H).

Ejemplo A-32: Preparación de *(R o S)*-1-(5-(4-amino-5-metoxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-

2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de ácido 4-amino-5-metoxi-6-(trifluorometil)nicotinico

[1359] A una solución agitada de etil 4-amino-5-bromo-6-(trifluorometil)nicotinato (200 mg, 1 equiv., 639 µmol) y cobre (40,6 mg, 4,54 µl, 1 equiv., 639 µmol) en MeOH (3 mL) se añadió metóxido de sodio (345 mg, 369 µl, 10 equiv., 6,39 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 12 h. La reacción se inactivó luego mediante la adición de agua (20 mL) a rt. La mezcla resultante se extrajo con EA (2 x 20 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EA/PE (1:5) para proporcionar ácido 4-amino-5-metoxi-6-(trifluorometil)nicotinico (30 mg) como un sólido amarillo. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 237 $[M+1]^+$

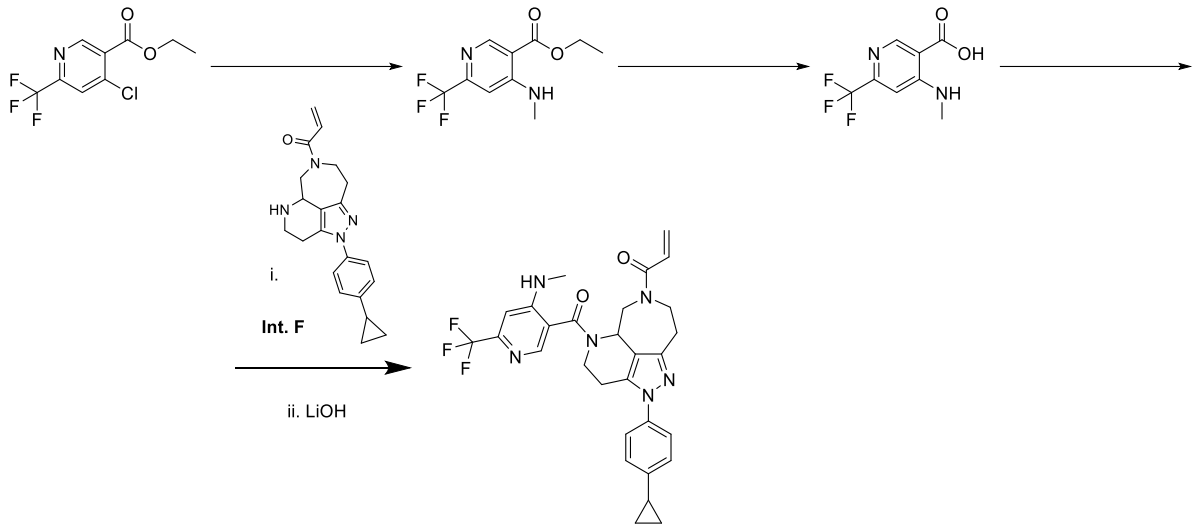
Etapa 2: Síntesis de (R o S)-1-(5-(4-amino-5-metoxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1360] A una solución agitada de *(R o S)*-2-(7-acriloil-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclopropilfenil acetato (**Int. H-2**) (75 mg, 1 equiv., 0,18 mmol,), ácido 4-amino-5-metoxi-6-(trifluorometil)nicotinico (65 mg, 1,5 equiv., 0,28 mmol) y TEA (93 mg, 0,13 mL, 5 equiv., 0,92 mmol) en DMA (0,75 mL) se añadió HATU (0,11 g, 1,5 equiv., 0,28 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 1 h. El residuo se purificó por cromatografía

ultrarrápida de fase inversa (Columna, gel de sílice C18; fase móvil, ACN en agua (0,1%FA), 10% para 50%gradiente en 10 min) para proporcionar *(R o S)*-2-(7-acriloil-5-(4-amino-5-metoxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclopropilfenil acetato (30 mg) como un sólido amarillo.

[1361] A una solución agitada de *(R o S)*-2-(7-acriloil-5-(4-amino-5-metoxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclopropilfenil acetato (25 mg, 1 equiv., 40 µmol) en THF (0,2 mL) y agua (0,05 mL) se añadió LiOH (1,9 mg, 2 equiv., 80 µmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 1 h. La mezcla se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (Columna, gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en agua (0,1%NH_4HCO_3), 10% para 50% gradiente en 10 min) para proporcionar *(R o S)*-1-(5-(4-amino-5-metoxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (12,0 mg) como un sólido blancuzco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 583 $[M+1]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10,09 (br s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,60 – 7,32 (m, 1H) , 7,05 – 6,88 (m, 1H), 6,79 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,64 (dd, *J* = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 6,56 – 6,36 (m, 1H), 5,94 – 5,70 (m, 1H), 5,71 – 5,32 (m, 3H), 4,98 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 4,51 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,30 – 4,10 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,42 – 2,96 (m, 5H), 2,90 – 2,70 (m, 2H), 1,90 – 1,80 (m, 1H), 1,05 – 0,95 (m, 2H), 0,76 – 0,65 (m, 2H).

Ejemplo A-33: Preparación de *(R o S)*-1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(4-(metilamino)-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd] azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de 4-(metilamino)-6-(trifluorometil)nicotinato de etilo

[1362] A una solución agitada de etil 4-cloro-6-(trifluorometil)nicotinato (1 g, 1 equiv., 4 mmol) en THF (10 mL) se añadió metilamina (0,2 g, 0,2 mL, 1,3 equiv., 5 mmol) y K_2CO_3 (1 g, 2,5 equiv., 0,01 mol) a rt y la mezcla se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó luego mediante la adición de agua (20 mL) a rt, y la mezcla resultante se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EA/PE (2:5) para proporcionar etil 4-(metilamino)-6-(trifluorometil)nicotinato (535 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 249 $[M+1]^+$

Etapa 2: Síntesis de ácido 4-(metilamino)-6-(trifluorometil)nicotinico

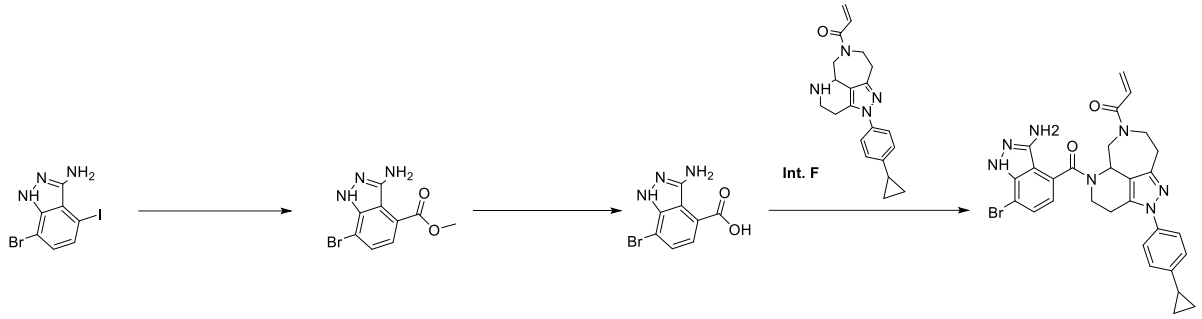
[1363] A una solución agitada de etil 4-(metilamino)-6-(trifluorometil)nicotinato (500 mg, 1 equiv., 2,01 mmol) en THF (4 mL) y H_2O (2 mL) se añadió LiOH (241 mg, 5 equiv., 10,1 mmol) a rt y la reacción se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó luego mediante la adición de agua (20 mL) a rt. La mezcla resultante se extrajo con EA (2 x 20 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar ácido 4-(metilamino)-6-

(trifluorometil)nicotinico (300 mg) como un sólido blanco crudo que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 221 $[M+1]^+$

Etapa 3: Síntesis de (R o S)-1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(4-(metilamino)-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd] azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1364] A una solución de *(R o S)*-1-(2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (**Int. F**) (42,9 mg, 1 equiv., 123 µmol) en DMF (0,5 mL) se añadieron DIEA (95,5 mg, 6 equiv., 739 µmol), ácido 4-(metilamino)-6-(trifluorometil)nicotinico (32,5 mg, 1,2 equiv., 148 µmol) y HATU (93,6 mg, 2 equiv., 246 µmol). La mezcla se agitó a rt durante 1 h, después de lo cual la mezcla se filtró y se purificó directamente por Prep-HPLC (Columna:Xselect CSHTM Prep C18 5 µm 30*150 mm OBD; Fase móvil A: agua (0,1%FA), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 42% B a 56% B en 7 min) para proporcionar *(R o S)*-1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(4-(metilamino)-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*] azulen-7-yl)prop-2-en-1-ona (11,7 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 551 $[M+1]^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8,24 – 8,11 (m, 1H), 7,60 – 7,45 (m, 1H), 7,44 – 7,32 (m, 2H), 7,27 – 7,13 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,88 – 6,69 (m, 1H), 6,38 – 6,21 (m, 1H), 5,92 – 5,60 (m, 1H), 5,27 – 5,05 (m, 1H), 4,78 – 4,15 (m, 2H), 3,78 – 3,57 (m, 1H), 3,21 – 2,71 (m, 7H), 2,05 – 1,90 (m, 1H), 1,05 – 0,91 (m, 2H), 0,76 – 0,62 (m, 2H).

Ejemplo A-34: Preparación de *(R o S)*-1-(5-(3-amino-7-bromo-1H-indazol-4-carbonil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de 3-amino-7-bromo-1H-indazol-4-carboxilato de metilo

[1365] A una solución de 7-bromo-4-yodo-1*H*-indazol-3-amina (680 mg, 1 equiv., 2,01 mmol) en MeOH(13,6ml) se añadió TEA (611 mg, 841 µl, 3 equiv., 6,04 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (164 mg, 0,1 equiv., 201 µmol). La mezcla se purgó con monóxido de carbono (x 3) y luego se presurizaron hasta 2 MPa de monóxido de carbono y se calentó hasta 60 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt y se filtró, se enjuagó con EA (3 x 20 mL), luego se diluyó con agua (20 mL). La capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice, elución con PE: EA=10:1 para dar 3-amino-7-bromo-1*H*-indazol-4-carboxilato de metilo (440 mg) como un sólido amarillo. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 272 $[M+1]^+$

Etapa 2: Síntesis de ácido 3-amino-7-bromo-1H-indazol-4-carboxílico

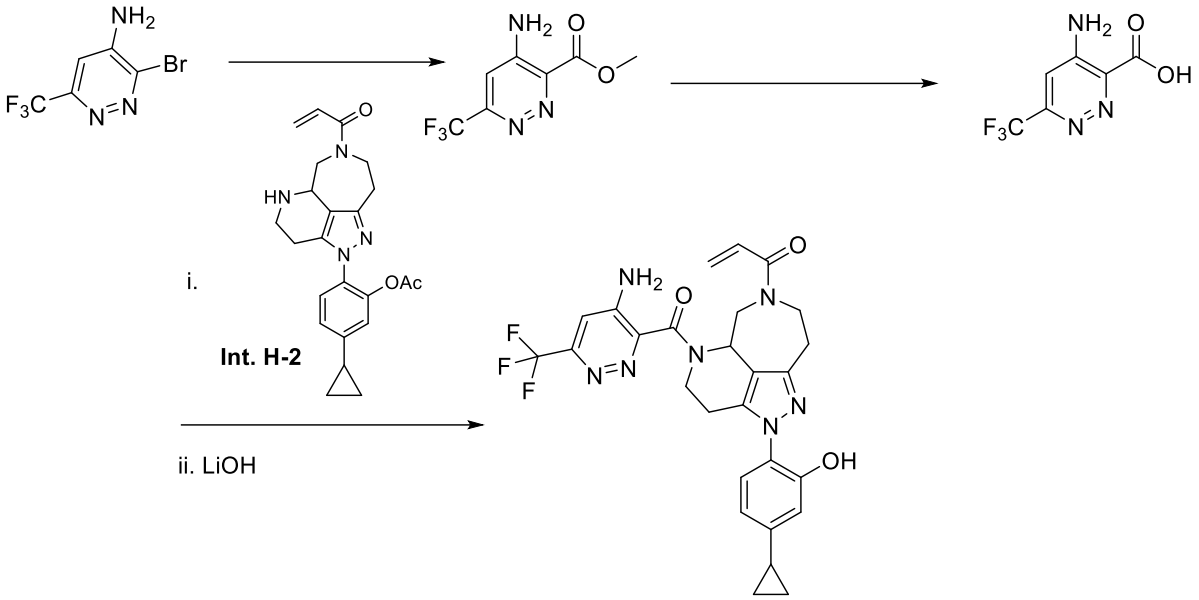
[1366] A una solución de 3-amino-7-bromo-1*H*-indazol-4-carboxilato de metilo (400 mg, 1 equiv., 1,48 mmol) en THF (2 mL) y se añadió agua (1 mL) LiOH (53,2 mg, 1,5 equiv., 2,22 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después de lo cual la mezcla se acidificó a pH=3 con ácido sulfúrico 1 M (ac.), luego se diluyó con EA (20 mL) y agua (15 mL) y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (Columna - C18; fase móvil, (0,5%FA) agua en ACN,5% hasta el 50% gradiente en 15 min) para

proporcionar ácido 3-amino-7-bromo-1*H*-indazol-4-carboxílico (110 mg) como un sólido amarillo. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 256 $[M+1]^+$

Etapa 3: Síntesis de (R)-1-(5-(3-amino-7-bromo-1H-indazol-4-carbonil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1367] A una solución de *(R o S)*-1-(2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (**Int F**) (50 mg, 1 equiv., 0,14 mmol) en DMF (1,5 mL) se añadió HBTU (82 mg, 1,5 equiv., 0,22 mmol), HATU (82 mg, 1,5 equiv., 0,22 mmol), DIEA (0,19 g, 0,25 mL, 10 equiv., 1,4 mmol) y ácido 3-amino-7-bromo-1*H*-indazol-4-carboxílico (73 mg, 2 equiv., 0,29 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 1 h, después de lo cual la mezcla se diluyó con agua (20 mL) y EA (20 mL) y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por Prep-HPLC (Columna: Kinetex 5 µm EVO C18, 30 mm * 150 mm; Fase móvil A: agua (10 mmol/l NH_4HCO_3), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 40% B a 57% B en 7 min) para proporcionar *(R o S)*-1-(5-(3-amino-7-bromo-1*H*-indazol-4-carbonil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (9,2 mg) como un sólido amarillo. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 588 $[M+1]^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 12,31 (s, 1H), 7,59 (dd, *J* = 7,7, 3,1 Hz, 1H), 7,50 – 7,33 (m, 3H), 7,26 – 7,12 (m, 2H), 7,04 – 6,98 (m, 1H), 6,39 – 6,21 (m, 1H), 5,80 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 5,10 – 4,60 (m, 2H), 4,38 – 4,24 (m, 1H), 3,88 – 3,73 (m, 1H), 3,01 – 2,76 (m, 1H), 2,00 – 1,94 (m, 1H), 0,99 – 0,95 (m, 2H), 0,72 – 0,66 (m, 2H) (algunos picos oscurecidos por el pico del solvente).

Ejemplo A-35: Preparación de *(R o S)*-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)piridazina-3-carbonil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de 4-amino-6-(trifluorometil)piridazina-3-carboxilato de metilo

[1368] A una solución de 3-bromo-6-(trifluorometil)piridazin-4-amina (1,00 g, 1 equiv., 4,13 mmol) en MeOH (20 mL) se añadió complejo $Pd(dppf)_2$ DCM (3,37 g, 1 equiv., 4,13 mmol) y TEA (418 mg, 576 µl, 1 equiv., 4,13 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno (3x) y luego se presurizaron hasta 4,0 MPa con hidrógeno y se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt y se filtró, se enjuagó con EA (5 x 30 mL), se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con 25% EA en PE) para proporcionar metil 4-amino-6-(trifluorometil)piridazina-3-carboxilato (560 mg) como un sólido amarillo. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 222 $[M+1]^+$

Etapa 2: Síntesis de ácido 4-amino-6-(trifluorometil)piridazina-3-carboxílico

[1369] A una solución de metil 4-amino-6-(trifluorometil)piridazina-3-carboxilato (500 mg, 1 equiv., 2,26 mmol) en THF (5 mL) y H_2O (2,5 mL) se añadió LiOH (108 mg, 2 equiv., 4,52 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, después de lo cual la mezcla se acidificó a pH = 3 con H_2SO_4 acuoso 1 M. La mezcla se diluyó con EA (30 mL) y agua (30 mL), y la capa

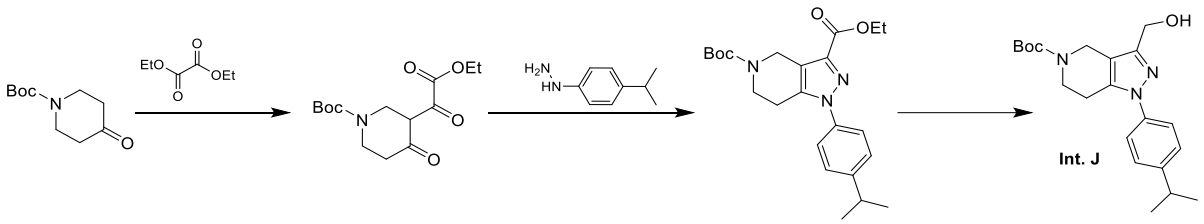
acuosa se extrajo con EA (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. La purificación por cromatografía de fase inversa (Columna: columna C18; Gradiente: 35% MeCN en agua con ácido 0,2%fórmico) proporcionó ácido 4-amino-6-(trifluorometil)piridazina-3-carboxílico (150 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 208 $[M+1]^+$

Etapa 3: Síntesis de (R o S)-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)piridazina-3-carbonil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1370] A una solución de *(R o S)*-2-(7-acriloil-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclopropilfenil acetato (**Int. H-2**) (50 mg, 1 equiv., 0,12 mmol) en DMA (1 mL) se añadieron DIEA (95 mg, 0,13 mL, 6 equiv., 0,74 mmol), HATU (70 mg, 1,5 equiv., 0,18 mmol) y ácido 4-amino-6-(trifluorometil) piridazina-3-carboxílico (25 mg, 1 equiv., 0,12 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después de lo cual la mezcla se diluyó con agua (20 mL) y EA (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un aceite amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa. El aceite crudo (50 mg, 1 equiv., 84 µmol) se redisolvió en THF (0,4 mL) y se añadió agua (0,1 mL) y LiOH (12 mg, 6 equiv., 0,50 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después de lo cual la mezcla se diluyó con agua (20 mL) y EA (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por Prep-HPLC (Columna: Columna XBridge OBD C18 Prep 30*150 mm, 5 µm; Fase móvil A: Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min ml/min; Gradiente: 30% B a 52% B en 8 min) para proporcionar *(R o S)*-1-(5-(4-

amino-6-(trifluorometil)piridazina-3-carbonil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (4,2 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 554 $[M+1]^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,51 – 7,41 (m, 1H),7,20 – 7,12 (m, 1H), 7,09 – 6,79 (m, 1H), 6,67 – 6,65 (m, 1H), 6,64 – 6,61 (m, 1H), 6,58 – 6,49 (m, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,87 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,43 – 5,39 (m, 1H), 5,12 – 4,87 (m, 1H), 4,75 – 4,23 (m, 2H), 3,59 –3,41 (m, 1H), 3,30 – 3,20 (m, 1H), 3,19 – 2,99 (m, 3H), 2,95 – 2,66 (m, 2H), 1,95 – 1,78 (m, 2H), 1,26 (s, 1H), 1,03 – 0,93 (m, 2H), 0,79 –0,69 (m, 2H).

Ejemplo B-1: Preparación de 3-(hidroximetil)-1-(4-isopropilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*Int. J)



Etapa 1: Síntesis de terc-butil 3-(2-etoxi-2-oxoacetil)-4-oxopiperidina-1-carboxilato

[1371] A una solución de 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo *(*150 g, 753 mmol, 1,00 eq) en THF (1500 mL) se añadió gota a gota MDS (1 M, , 1790 mL,05 eq) durante 30 min a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C. Al líquido de reacción se añadió oxalato de dietilo (116 g, 790 mmol, 108 mL, 1,05 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h, después de lo cual la mezcla de reacción se apagó mediante la adición de AcOH (64,5 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción templada se usó en la siguiente etapa directamente sin más tratamiento. **LCMS**: *m/z* = 322 $(M+Na)^+$.

Etapa 2: Síntesis de 5-(terc-butil) 3-etil 1-(4-isopropilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,5-dicarboxilato

[1372] A la solución de reacción templada de 3-(2-etoxi-2-oxoacetil)-4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo *(*225 g, 748 mmol, 1,00 eq) en THF (1500 mL) se añadió sal de hidrocloruro de (4-isopropilfenil)hidrazina (147 g, 786 mmol, 1,05 eq). La mezcla se agitó a 50 °C

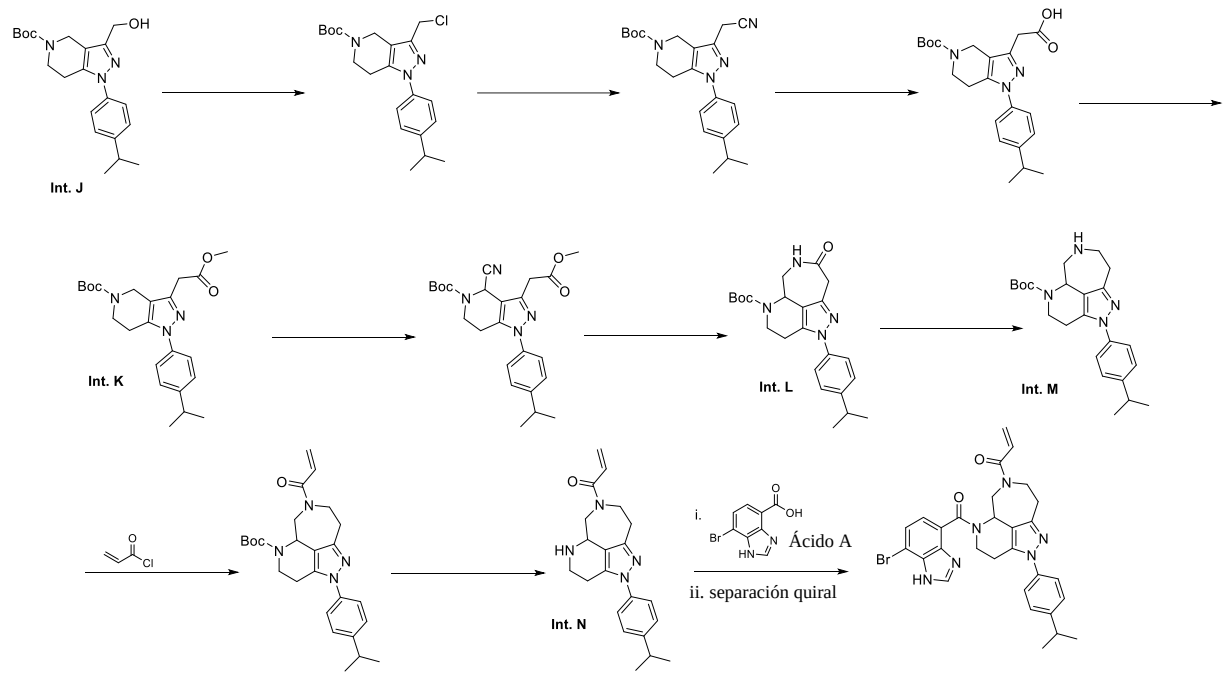
durante 5 h, después de lo cual la reacción se inactivó con agua (200 mL), luego la mezcla se extrajo con EtOAc (500 mL* 2), los compuestos orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ (sacuoso, 500 mL * 2), salmuera (500 mL* 2), se secó, se concentró bajo presión reducida para producir un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, elución con un gradiente de éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 5/1) para proporcionar 5-(*terc*-butilo) 3-etil 1-(4-isopropilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,5-dicarboxilato (220 g) como un aceite amarillo. **LCMS**: *m/z* = 414 $(M+H)^+$. **^{1}H NMR**: δ 7,56 - 7,49 (m, 2H), 7,43 - 7,38 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,37 - 4,25 (m, 2H), 3,62 - 3,55 (m, 2H), 3,02 - 2,93 (m, 1H), 2,83 (br t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,34 - 1,29 (m, 3H), 1,24 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

*Etapa 3: Síntesis de terc-butil 3-(hidroximetil)-1-(4-isopropilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato (**Int. J.**)*

[1373] A una solución de 5-(*terc*-butil) 3-etil 1-(4-isopropilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,5-dicarboxilato (80,0 g, 193 mmol, Se añadió 1,00 eq) en THF (750 mL) $LiAlH_4$ (2,5 M, 69,6 mL, 0,90 eq) gota a gota a -20 °C, entonces la mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 2 h más, después de lo cual la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (7,0 mL), NaOH (acu., 15,0%, 7,0 mL), agua (20 mL) sucesivamente a -10 °C, y luego se añadió Na_2SO_4 (100 g), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO2, elución con un gradiente de PE/EtOAc = 5/1 a 1/1) para proporcionar de *terc*-butil 3-(hidroximetil)-1-(4-isopropilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato *(***Int. J.**) (41,0 g, 106 mmol, 54,8% rendimiento, 96% pureza) como un sólido blanco. **LCMS**: *m/z* = 372 $(M+H)^+$. **^{1}H NMR**: 400 MHz, DMSO-d_6. δ 7,45 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 5,10 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,48 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,57 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,94 (td, *J* = 6,9, 13,8 Hz, 1H), 2,81 (br t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,23 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H)

Ejemplo B-2: Preparación de *(S o R)*-1-(5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(4-*iso* propilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-

en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de 1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-(2,2-difluorociclobutil)-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1374] A una solución agitada de **Int. J** (10 g, 1 equiv., 27 mmol) en DCM (200 mL) se añadió cloruro de tionilo (4,5 g, 2,8 mL1,4 equiv., 38 mmol) a -10 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó luego mediante la adición de agua (200 mL) a rt. La mezcla resultante se extrajo con DCM (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar *terc*-butil 3-(clorometil)-1-(4-*iso* propilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato *(*9,7 g) como un aceite incoloro, que se usó directamente sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, *m/z*):390 $[M+1]^+$

Etapa 2: Síntesis de terc-butil 3-(cianometil)-1-(4-isopropilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato

[1375] Una mezcla de *terc*-butil 3-(clorometil)-1-(4-*iso* propilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-

pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato *(*10 g, 1 equiv., 26 mmol), TBAF (13,3 g, 2 equiv., 51 mmol) y TMSCN (7,7 g, 3 equiv., 77 mmol) en MeCN (300 mL) se agitó durante 15 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró luego bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (300 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con PE / EtOAc (5:1) para proporcionar 3-(cianometil)-1-(4-*iso* propilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato (9,2 g). **LCMS**:(ESI, *m/z*):381[M+1]

Etapa 3: Síntesis de ácido 2-(5-(terc-butoxicarbonil)-1-(4-isopropilfenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)acético

[1376] Una solución de *terc*-butil-3-(cianometil)-1-(4-*iso*propilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato (1,0 g, 1 equiv., 2,63 mmol) en solución acuosa de NaOH 4M (40 mL) se agitó a 110 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió luego hasta rt, y el pH se ajustó a 5 con solución acuosa de ácido clorhídrico 1M. La mezcla se extrajo con DCM (2 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 200 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar ácido 2-(5-(*terc*-butoxicarbonil)-1-(4-*iso* propilfenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)acético (0,82 g) como un sólido amarillo claro. **LCMS**:(ESI, *m/z*):400 $[M+1]^+$

*Etapa 4: Síntesis de terc-butil 1-(4-isopropilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato (**Int. K**)*

[1377] Una mezcla de ácido 2-(5-(*terc*-butoxicarbonil)-1-(4-*iso*propilfenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)acético (1,05 g, 1 equiv., 2,63 mmol), yodometano (1,12 g, 510 µl, 3 equiv., 7,89 mmol) y carbonato de potasio (1,09 g, 462 µl, 3 equiv., 7,89 mmol) en DMF (20 mL) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se inactivó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera

(50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar *terc*-butil 1-(4-*iso* propilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato *(*0,96 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, *m/z*):414 $[M+1]^+$

Etapa 5: Síntesis de terc-butil (rac)-4-ciano-1-(4-isopropilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato

[1378] Una mezcla de **Int. K** (0,96 g, 1 equiv., 2,3 mmol), ácido acético (0,14 g, 0,13 mL, 1 equiv., 2,3 mmol), TMSCN (0,92 g, 1,2 mL, 4 equiv., 9,3 mmol) y $TEMPO^+BF_4^-$ (1,7 g, 2 mL, 3 equiv., 7,0 mmol) en MeCN (20 mL) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con solución acuosa de bicarbonato de sodio (40 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con PE / EtOAc (4:1) para proporcionar *terc*-butil *(rac)*-4-ciano-1-(4-*iso* propilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato (0,76 g) como un aceite incoloro. **LCMS**:(ESI, *m/z*):439 $[M+1]^+$

*Etapa 6: Síntesis de terc-butil (rac)-2-(4-isopropilfenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5-carboxilato (**Int. I**)*

[1379] A una solución de *terc*-butil *(rac)*-4-ciano-1-(4-*iso*propilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato (0,3 g, 1 equiv., 0,7 mmol) en MeOH (12 mL) se añadió níquel Raney (0,08 g, 0,01 mL, 50% en peso, 1 equiv., 0,7 mmol) en un tanque de presión. La mezcla se purgó con hidrógeno x 3 y luego se presurizaron a 3 MPa con hidrógeno a 60 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt y se filtró para eliminar los sólidos insolubles. La torta de filtro se lavó con MeOH (2 × 10 mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Columna: columna C18; Gradiente: MeCN en agua con 0,05% $NaHCO_3$) para proporcionar *terc*-butil *(rac)*-2-(4-*iso* propilfenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5-carboxilato

(**Int. L**) (0,22 g) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 411 $[M+1]^+$

*Etapa 7: Síntesis de terc-butil 2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (**Int. M**)*

[1380] A una solución de **Int. L** (450 mg, 1 equiv., 1,1 mmol) en THF (9 mL) se añadió solución de complejo borano-tetrahidrofurano (377 mg, 0,42 mL, 4 equiv., 4,38 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 h a 60 °C, después de lo cual la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y la mezcla se agitó con MeOH (20 mL) durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró después bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Columna: columna C18; Gradiente: 60% MeCN en agua con 0,05% $NaHCO_3$) para proporcionar *terc*-butil *(rac)*-2-(4-*iso*propilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5-carboxilato (**Int. M**) (320 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*):397 $[M+1]^+$

Etapa 8: Síntesis de terc-butil (rac)-7-acriloil-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1381] A una solución de **Int. M** (0,4 g, 1 equiv., 1 mmol) en DCM (8 mL) se añadió cloruro de acriloilo (0,5 g, 0,4 mL, 5 equiv., 5 mmol) y TEA(1 g, 1 mL, 10 equiv., 0,01 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después de lo cual la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con DCM:MeOH (20:1) para proporcionar *terc*-butil *(rac)*-7-acriloil-2-(4-*iso* propilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (180 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*):451 $[M+1]^+$

*Etapa 9: Síntesis de (rac)-1-(2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (**Int. N**)*

[1382] Una solución de *terc*-butil *(rac)*-7-acriloil-2-(4-*iso*propilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (160 mg, 1 equiv., 355 µmol) en DCM (2,4 mL) y TFA (0,8 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se retiró después bajo

presión reducida para proporcionar 1-(2-(4-*iso* propilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (160 mg) como un aceite amarillo crudo. El producto crudo (**Int. N)** se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 351 $[M+1]^+$

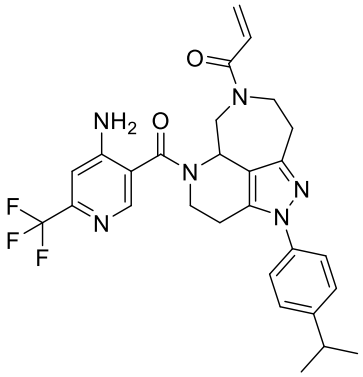
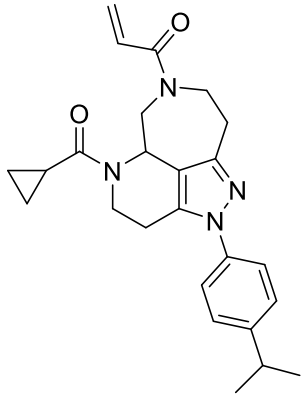
Etapa 10: Síntesis de (S o R)-1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

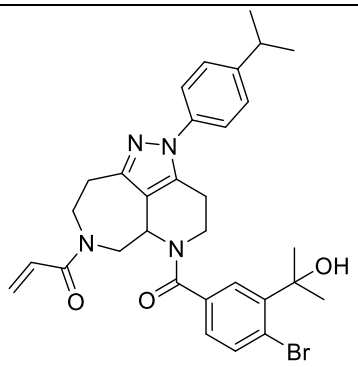
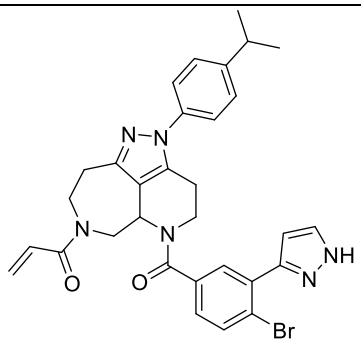
[1383] A una solución de **Int. N** (90 mg, 1 equiv., 0,26 mmol) en DMF (1,8 mL) se añadieron ácido 7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carboxílico (**Ácido A**) (93 mg, 1,5 equiv., 0,39 mmol), DIEA (0,33 g, 0,44 mL, 10 equiv., 2,6 mmol), hidrocloruro de EDC (74 mg, 1,5 equiv., 0,39 mmol) y HOBT (69 mg, 71 µl, 2,0 equiv., 0,51 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después de lo cual la mezcla se purificó por Prep-HPLC (Columna: ExR YMC Triart C18 5 m, 30 mm * 150 mm; Fase móvil A: agua (NH_4HCO_3 10 mmol/l), Fase móvil B: MeCN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 40% B a 60% B en 8 min; Longitud de onda: UV 254 nm/220 nm; tiempo de retención 1: 7,2 min) para proporcionar *(rac)*-1-(5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(4-*iso* propilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (15,6 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 573 $[M+1]^+$

[1384] La 1-(5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(4-*iso*propilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona racémica (15,6 mg, 27,0 µmol, 10,5 % 98,9% de pureza) se purificó después por Prep-Ciral-HPLC (CHIRAL ART Celulosa-SB 3*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX(0,1FA), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 40 mL/min; Gradiente: *iso*crático 25; Longitud de onda: UV 254/220 nm; Solvente de muestra: EtOH; Volumen de inyección: 0,75 mL; Número de ejecuciones: 2) para proporcionar *(S o R)*-1-(5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(4-*iso*propilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona como segundo pico de elución (tiempo de retención 12,7 min, 6,6 mg, 11 µmol, 4,4 %) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 573 $[M+1]^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 12,58 – 10,48 (m, 1H), 8,60 – 7,94 (m, 1H), 7,56 – 7,35 (m, 2H),

7,34 – 7,15 (m, 4H), 6,78 – 6,31 (m, 1H), 5,89 – 5,69 (m, 1H), 5,57 – 5,22 (m, 1H), 4,95 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,68 – 4,17 (m, 2H), 3,38 – 2,55 (m, 8H), 1,34 – 1,19 (m, 6H). (algunos protones se oscurecen por picos de solvente). **HPLC analítica quiral**: Columna: CHIRAL ART Celulosa-SB; Tamaño de columna: 4,6 x 100 mm, 3 µm; Fase móvil: Hex(0,1%FA):(EtOH:DCM=1:1)=65:35; Flujo: 1,0 mL/min; Temperatura: 25 °C; tiempo de retención = 2,8 min.

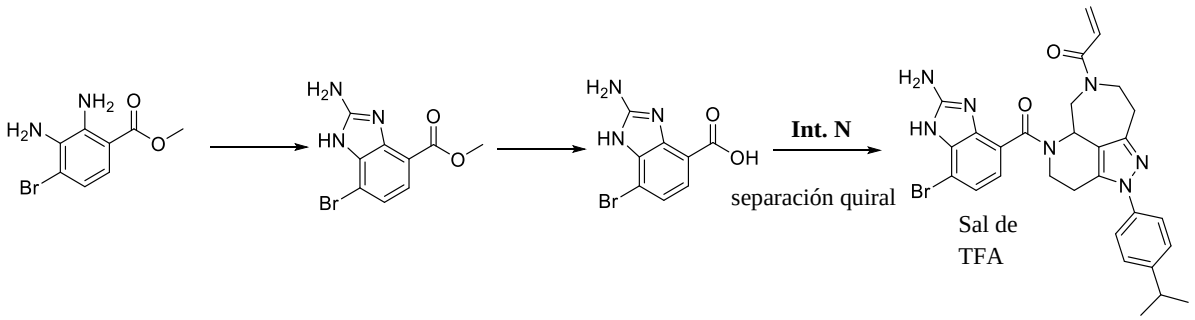
Tabla B1: Los compuestos de los **Ejemplos B-2-1** a **B-24** se prepararon de manera análoga al **Ejemplo B-2** mediante el uso de los ácidos carboxílicos correspondientes. Para el **Ejemplo B-2-1**, el compuesto racémico final se separó mediante el uso de las siguientes condiciones: CHIRAL-HPLC con las siguientes condiciones: Columna - CHIRALPAK-IC 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX (0,1%FA), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: isocrático 55; Longitud de onda: UV 254/220 nm; RT1(min): 4,3; RT2(min): 6,2 para proporcionar el compuesto del ejemplo como el segundo pico de elución. Para el **Ejemplo B-2-2**, el compuesto racémico final se separó mediante el uso de las siguientes condiciones: Tamaño de columna CHIRALPAK IG-3: 4,6*50 mm, fase móvil de 3 µm: Hexágono (0,1%FA): (EtOH:DCM=1:1)=75:25 Flujo: 1,0 mL/min Temperatura: rt para proporcionar el compuesto del ejemplo como el primer pico de elución. Para el **Ejemplo B-2-3**, el compuesto racémico final se separó mediante el uso de las siguientes condiciones: Columna - ID CHIRALPAK 3*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX (0,1%FA), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: isocrático 30; Longitud de onda: UV 254/220 nm; RT1(min): 8,7; RT2(min): 15; para proporcionar el compuesto del ejemplo como el primer pico de elución. Para el **Ejemplo B-2-4**, el compuesto racémico final se separó mediante el uso de las siguientes condiciones: Columna - CHIRALPAK IA, 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: Hex(0,1%FA)--HPLC, Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: isocrático 25; Longitud de onda: UV 254/220 nm; RT1(min): 12; RT2(min): 16 para proporcionar el compuesto del ejemplo como el primer pico de elución.

Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
Ejemplo B-2-1	 *(R o S)*-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	539 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8,29 - 8,15 (m, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 3H), 7,36 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,74 (s, 2H), 6,30 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 5,77 (dd, *J* = 24*,9*, 11,4 Hz, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,68 (s, 1H),4,57-4,50 (m, 1H), 4,45 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,68 (s, 1H), 3,01-2,89 (m, 2H) 2,94 (dt, *J* = 15,4, 7,7 Hz, 2H), 2,82 (d, *J* = 11,1 Hz, 2H), 2,71 – 2,60 (m, 1H), 1,22 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H).
Ejemplo B-2-2	 *(R o S)*-1-(5-(ciclopropanocarbonil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-	419 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 7,39 – 7,33 (m, 2H), 7,33 – 7,28 (m, 2H),6,82 – 6,70 (m, 1H), 6,51 – 6,34 (m, 1H), 5,87 – 5,76 (m, 1H), 5,27 – 5,20 (m, 1H), 5,13 – 4,77 (m, 2H), 4,59 – 4,11 (m, 2H), 3,30 – 2,47 (m, 8H), 1,30 – 1,22 (m, 6H), 1,11 – 0,75 (m, 4H)

Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
	tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona		
Ejemplo B-2-3	 *(R o S)*-1-(5-(4-bromo-3-(2-hidroxipropan-2-il)benzoil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	591 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d, ppm) 7,99 – 7,92 (m, 1H), 7,74 – 7,65 (m, 1H), 7,56 – 7,41 (m, 3H), 7,41 – 7,28 (m, 3H), 6,23 (dd, J = 35,6, 16,5 Hz, 1H), 5,77 (dd, J = 14,9, 7,9 Hz, 1H), 5,47 (s, 1H), 5,15 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,42 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,22 – 2,56 (m, 6H), 1,69 – 1,62 (m, 6H), 1,26 – 1,12 (m, 7H).
Ejemplo B-2-4	 *(S o R)*-1-(5-(4-bromo-3-(1*H*-pirazol-3-il)benzoil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-	599 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) *δ* 7,98 – 7,64 (m, 3H), 7,49 – 7,26 (m, 6H), 6,89 – 6,41 (m, 2H), 5,98 – 5,75 (m, 1H), 5,35 (t, *J* = 4,7 Hz, 1H), 5,16 – 4,73 (m, 2H), 4,67-4,39 (m, 1H), 4,32 – 4,04 (m, 1H), 3,23 – 2,67 (m, 7H), 1,27 (d, *J* = 3,4 Hz, 6H).

Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
	1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona		

Ejemplo B-3: Preparación de *(S o R)*-1-(5-(2-amino-7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de 2-amino-7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo

[1385] La solución de 2,3-diamino-4-bromobenzoato de metilo (1 g, 1 equiv., 4 mmol) en MeOH (5 mL) y agua (5 mL) se añadió bromuro de cianiano (0,6 g, 1,5 equiv., 6 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla se diluyó luego con agua (20 mL) y EtOAc (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar 2-amino-7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo (1,2 g) como un sólido amarillo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, *m/z*):270 $[M+1]^+$ **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,56 (s, 2H), 3,90 (s, 3H).

Etapa 2: Síntesis de ácido 2-amino-7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico

[1386] A una solución de metilo 2-amino-7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato (1 g, 1 equiv., 4 mmol) en agua (5 mL) y THF (15 mL) se añadió hidróxido de litio (0,2 g, 2 equiv., 7 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 h. El residuo se purificó luego mediante cromatografía en columna ultrarrápida, elución con MeOH/DCM (1:2) para proporcionar ácido 2-amino-7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (382 mg) como un sólido amarillo. **LCMS**:(ESI, *m/z*):256 $[M+1]^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,88 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,85 (s, 3H).

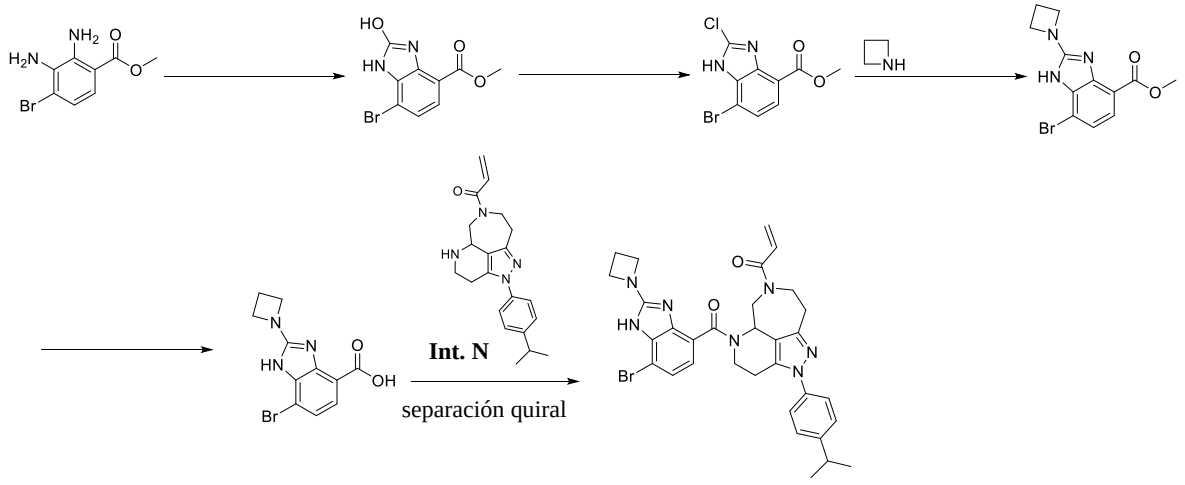
Etapa 3: Síntesis de (rac)-1-(5-(2-amino-7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1387] A una solución de *(rac)*-1-(2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (**Int. N**) (200 mg, 1 equiv., 571 µmol) en DMF (2 mL) se añadieron DIEA (221 mg, 3 equiv., 1,71 mmol), ácido 2-amino-7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (219 mg, 1,5 equiv., 856 µmol) y HBTU (433 mg, 2 equiv., 1,14 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después de lo cual la mezcla se diluyó con agua (20 mL) y EtOAc (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por Prep-HPLC (Columna: XBridge BEH C18 OBD Prep Column 130, 5 m, 30 mm * 150 mm; Fase móvil A: agua (10 mmol/l NH_4HCO_3), Fase móvil B: MeCN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 31% B a 51% B en 10 min; Longitud de onda: UV 254 nm/220 nm; tiempo de retención 1: 9,5) para proporcionar *(rac)*-1-(5-(2-amino-7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (17 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*):588 $[M+1]^+$

[1388] La *(rac)*-1-(5-(2-amino-7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (17 mg) se

purificó luego por prep-HPLC quiral con las siguientes condiciones (Columna: CHIRALPAK-IC 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX (0,1%DEA), Fase móvil B: IPA: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: isocrático 30; Longitud de onda: UV 254/220 nm; Volumen de inyección: 2,5 mL; Número de ejecuciones: 1) para proporcionar *(S o R)*-1-(5-(2-amino-7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona como segundo pico de elución (7,4 mg, 12 µmol, 43 % 98,7% de pureza) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*):588 [M+1]$^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, Cloroformo -d) δ 12,10 (brs, 1H), 8,70 (brs, 1H), 7,60 – 7,54 (m, 1H), 7,45 – 6,96 (m, 5H), 6,94 – 6,57 (m, 1H), 6,10 – 5,62 (m, 1H), 5,58 – 5,28 (m, 1H), 5,19 – 4,88 (m, 1H), 4,61 – 3,51 (m, 3H), 3,49 – 2,53 (m, 8H), 1,34 – 1,17 (m, 6H). **HPLC quiral analítica**: Columna: Celulosa CHIRAL ART-SB 4,6*50 mm, 3 µm; Fase móvil: Hex(0,1%TFA):(EtOH:DCM=1:1)=65:35; Velocidad de flujo: 1 mL/min; Temperatura:25 °C; tiempo de retención = 4,0 min.

Ejemplo B-4: Preparación de *(S o R)*-1-(5-(2-(azetidin-1-il)-7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de 7-bromo-2-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo

[1389] A una solución de metil 2,3-diamino-4-bromobenzoato (2 g, 1 equiv., 8 mmol) en dioxano (20 mL) se añadieron DIEA (3 g, 3 equiv., 0,02 mol) y CDI (3 g, 2 equiv., 0,02 mol). La reacción

se colocó bajo una presión positiva de nitrógeno y se sometió a tres ciclos de rellenado bajo alto vacío. La mezcla resultante se agitó durante 100 °C a 24 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió luego hasta RT, y la mezcla se filtró y se enjuagó con EtOAc (3 x 20 mL), luego se diluyó con agua (20 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un residuo. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice, elución con PE: EtOAc = 4:1 para dar 7-bromo-2-hidroxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carboxilato de metilo (2,89 g) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 271 $[M+1]^+$

Etapa 2: Síntesis de 7-bromo-2-cloro-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo

[1390] Una solución de 7-bromo-2-hidroxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carboxilato de metilo (1,7 g, 1 equiv., 6,3 mmol) en tricloruro de fosforilo (14 g, 15 equiv., 94 mmol) se agitó a 110 °C durante 1,5 h. La mezcla se diluyó luego con agua (20 mL) y EtOAc (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante elución por cromatografía en gel de sílice con PE: EtOAc=3:1 para proporcionar metil 7-bromo-2-cloro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carboxilato (1,5 g) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*):291 $[M+1]^+$

Etapa 3: Síntesis de metil 2-(azetidin-1-il)-7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato

[1391] A una solución de 7-bromo-2-cloro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carboxilato de metilo (2,66 g, 1 equiv., 9,19 mmol) en DMF (39,9 mL) se añadieron DIEA (5,94 g, 5 equiv., 45,9 mmol) y azetidina (787 mg, 1,5 equiv., 13,8 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 24 h. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y EtOAc (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante elución por cromatografía en gel de sílice con PE: EtOAc=3:1) para proporcionar 2-(azetidin-1-il)-7-

bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carboxilato de metilo (0,5 g) como un sólido blanco. **LCM** S:ESI, *m/z*):310 $[M+1]^+$

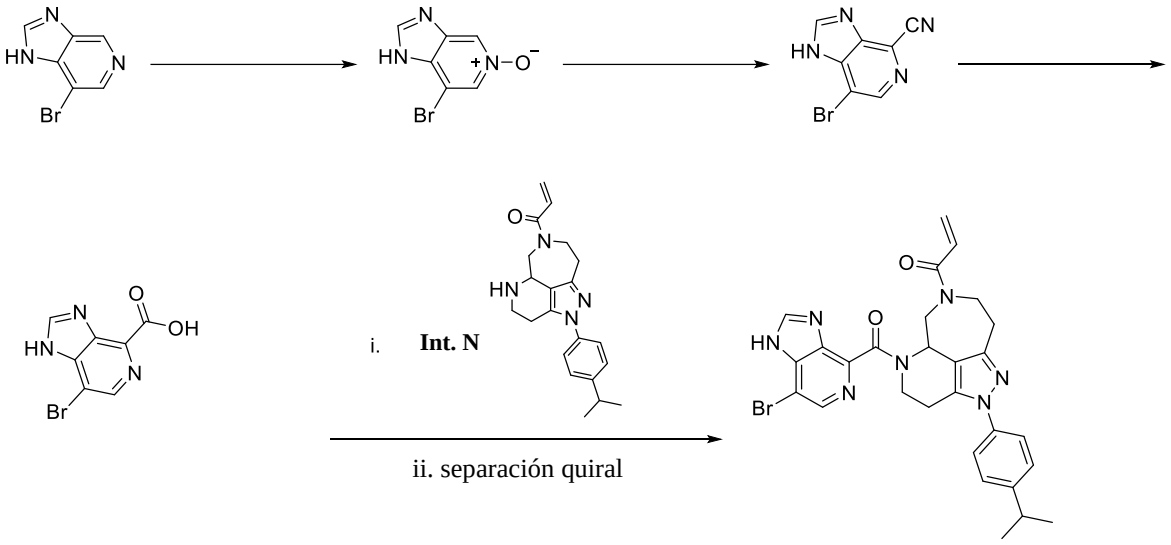
Etapa 4: Síntesis de (S o R)-1-(5-(2641zetidina-1-il)-7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1392] A una solución de ácido metil 2-(azetidin-1-il)-7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carboxílico (100 mg, 1 equiv., 338 µmol) en DMF (2 mL) se añadió HBTU (192 mg, 1,5 equiv., 507 µmol), *(rac)*-1-(2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (**Int. N**) (118 mg, 1 equiv., 338 µmol) y DIEA (273 mg, 6,25 equiv., 2,11 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y EtOAc (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por Prep-HPLC (Columna: YMC Triart C18 ExR 5 m, 30 mm * 150 mm; Fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), Fase móvil B: MeCN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 42% B a 58% B en 10 min; Longitud de onda: UV 254 nm/220 nm); para proporcionar *(rac)*-1-(5-(2-(azetidin-1-il)-7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (8,8 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*):628 $[M+1]^+$

[1393] La 1-(5-(2-(azetidin-1-il)-7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona racémica (8,8 mg) se purificó luego por preparación quiral-HPLC (Columna: Celulosa CHIRAL ART-SB 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX(0,1%FA), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: isocrático 25; Longitud de onda: UV 254/220 nm; tiempo de retención 1: 12,3; tiempo de retención 2: 20,6; Solvente de muestra: EtOH; Volumen de inyección: 0,85 mL; Número de ejecuciones: 2) para proporcionar *(S o R)*-1-(5-(2-(azetidin-1-il)-7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-

4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (3,0 mg, 4,8 µmol, 34 %, 99,6% de pureza) como el segundo pico de elución como un sólido blanco (tiempo de retención = 20,6 min, 3,6 mg, 5,7 µmol, 41 %, 99,7% de pureza). **LCMS**: (ESI, *m/z*):628 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) *δ* 7,58 – 7,44 (m, 1H), 7,42 – 7,29 (m, 2H), 7,05 – 6,84 (m, 1H), 6,72 – 6,26 (m, 1H), 5,93 – 5,62 (m, 1H), 5,36 (s, 1H), 5,13 – 4,79 (m, 1H), 4,71 – 3,91 (m, 6H), 3,40 – 2,86 (m, 5H), 2,86 – 2,61 (m, 2H), 2,61 – 2,40 (m, 3H), 1,35 – 1,21 (m, 6H). (algunos protones se oscurecen por picos de solvente/agua)

Ejemplo B-5: Preparación de *(S o R)*-(7-bromo-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de 5-óxido de 7-bromo-1H-imidazo[4,5-c]piridina

[1394] A una solución de 7-bromo-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (4,5 g, 1 equiv., 23 mmol) en DCM (90 mL) se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (7,8 g, 14 mL, 2 equiv., 45 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, después de lo cual se concentró bajo presión reducida a 0 °C para proporcionar 5-óxido de 7-bromo-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina como un sólido amarillo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, *m/z*):214 $[M+1]^+$

Etapa 2: Síntesis de 7-bromo-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo

[1395] Una solución de 7-bromo-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina 5-óxido (14 g, 30 % en peso, 1 equiv., 20 mmol) en TMSCN (0,12 kg, 0,15 l, 60 equiv., 1,2 mol) se agitó durante 2 h a 120 °C. Luego se dejó enfriar la mezcla hasta rt. La reacción se inactivó mediante la adición de solución de bicarbonato de sodio (400 mL) a rt. La mezcla resultante se extrajo con DCM (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (Columna: columna C18; Gradiente: 22% MeCN en agua con 0,05% TFA) para proporcionar 7-bromo-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-4-carbonitrilo (2 g) como un sólido amarillo. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 223 $[M+1]^+$

Etapa 3: Síntesis de ácido 7-bromo-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carboxílico

[1396] Una mezcla de 7-bromo-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-4-carbonitrilo (2 g, 1 equiv., 9 mmol) y hidrato de sodio (9 g, 8 mL, 25 equiv., 0,2 mol) en MeOH (60 mL) y agua (60 mL) se agitó durante 8 h a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt, y el pH se ajustó a 3 con solución de ácido clorhídrico 1M. La mezcla se extrajo con DCM (2 × 50 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Columna: columna C18; Gradiente: 20% MeCN en agua con 0,05% TFA) para proporcionar ácido 7-bromo-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-4-carboxílico (2 g) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 242 $[M+1]^+$

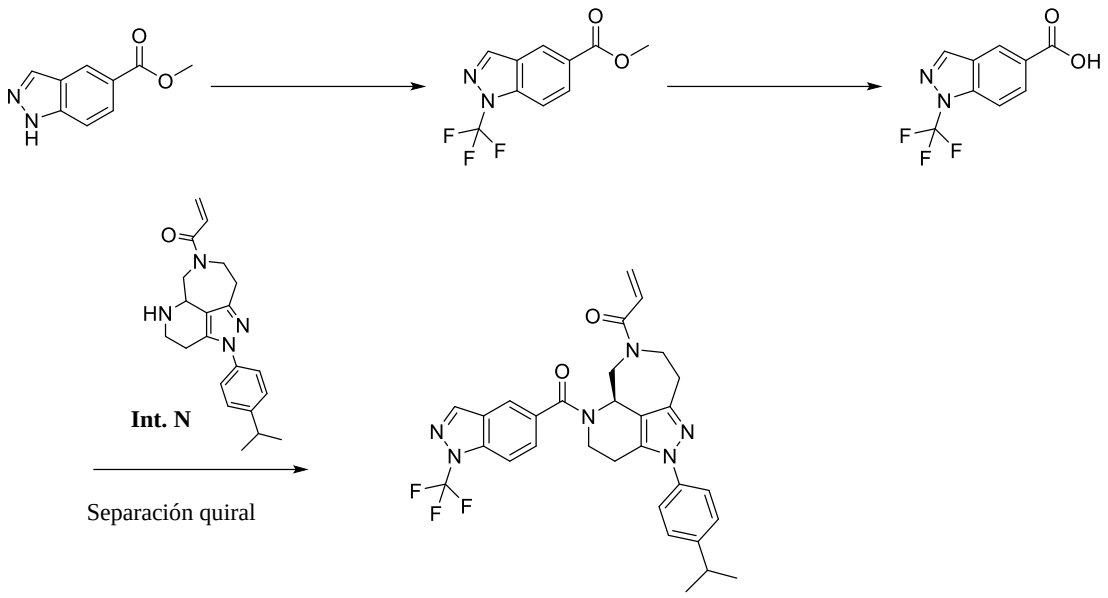
Etapa 4: Síntesis de (S o R)-(7-bromo-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1397] A una solución de **Int. N** (100 mg, 1 equiv., 285 µmol) en DMF (2 mL) se añadieron ácido 7-bromo-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-4-carboxílico (82,9 mg, 1,2 equiv., 342 µmol), HATU (141 mg, 1,3 equiv., 371 µmol) y DIEA (221 mg, 296 µl, 6 equiv., 1,71 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Luego, la mezcla se purificó por Prep-HPLC (Columna: YMC Triart C18 ExR 5 m, 30 mm * 150 mm; Fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), Fase móvil B:

MeCN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 37% B a 55% B en 8 min; Longitud de onda: UV 254 nm/221 nm; tiempo de retención: 7,4 min) para proporcionar *(rac)*-1-(5-(7-bromo-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridine-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (25,0 mg) como un sólido blanco.

[1398] La 1-(5-(7-bromo-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona racémica (25,0 mg, 44 µmol, 15,1 %, 99,7% pureza) se purificó después por preparación quiral de HPLC (Columna: Celulosa CHIRAL ART-SC 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX (0,1%FA), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: isocrático 55; Longitud de onda: UV 254/220 nm; Solvente de muestra: EtOH; Volumen de inyección: 1,9 mL; Número de ejecuciones: 2) para proporcionar *(S o R)*-1-(5-(7-bromo-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona como segundo pico de elución (tiempo de retención 11,3 min, 8,8 mg, 15 µmol, 5,3 % 99,1% pureza) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 574 $[M+1]^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) *δ* 8,60 (brs, 2H), 7,56 – 7,45 (m, 1H), 7,44 – 7,29 (m, 3H), 6,85 – 6,45 (m, 1H), 5,97 – 4,24 (m, 5H), 3,51 – 2,66 (m, 9H), 1,36 – 1,21 (m, 6H). **HPLC quiral analítica:** Columna: CHIRALPAK IC-3; Tamaño de columna: 4,6*50 mm, 3 µm; Fase móvil: Hex(0,1%FA):(EtOH:DCM=1:1)=45:55; Flujo: 1,0 mL/min; Temperatura: 25 °C; tiempo de retención=2,1.

Ejemplo B-6: Preparación de *(S o R)*-1-(2-(4-isopropilfenil)-5-(1-(trifluorometil)-1*H*-indazol-5-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de metil 1- (trifluorometil)-1H-indazol-5-carboxilato

[1399] Una solución de metil 1*H*-indazol-5-carboxilato (2,00 g, 1 equiv., 11,4 mmol) en DCM (2 mL) se trató con bis((trifluorometil)sulfonil)amida de litio (163 mg, 0,05 equiv., 568 µmol) durante 10 min a temperatura ambiente seguido de la adición de 3,3-dimetil-1-(trifluorometil)-1,3-dihidro-1l3-benzo[*d*][1,2]iodaoxol (5,62 g, 1,5 equiv., 17,0 mmol) y 1,1,1-trifluoro-*N*-((trifluorometil)sulfonil)metanosulfonamida (958 mg, 0,3 equiv., 3.41 mmol) en porciones A rt. La mezcla resultante se agitó durante 2 h adicionales a 35 °C. La reacción se inactivó con agua a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 15 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con PE:EtOAc (10:1) para proporcionar metil 1- (trifluorometil)-1*H*-indazol-5-carboxilato (205 mg) como un sólido blancuzco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 245 $[M+H]^+$

Etapa 2: Síntesis de ácido 1-(trifluorometil)-1H-indazol-5-carboxílico

[1400] Una solución de metil 1-(trifluorometil)-1*H*-indazol-5-carboxilato (190 mg, 1 equiv., 778 µmol) y NaOH (40 mg, 1,3 equiv., 1,0 mmol) (1 M en 1 mL agua) en THF (2 mL) se agitó durante

1 h a temperatura ambiente, después de lo cual la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y la mezcla se acidificó a pH 4 con HCl (solución 1 M). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 5 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo ácido 1-(trifluorometil)-1*H*-indazol-5-carboxílico (170 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 231 $[M+1]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) *δ* 8,66 (t, *J* = 1,2Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,04 (dd, *J* = 1,6Hz,9,6Hz, 1H), 7,84 (dt, *J* = 10,4, 1H)

Etapa 3: Síntesis de (S o R)-1-(2-(4-isopropilfenil)-5-(1-(trifluorometil)-1H-indazol-5-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

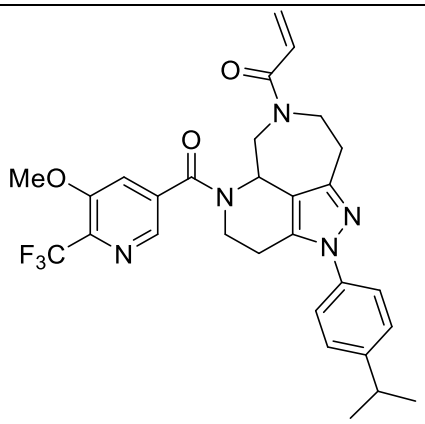
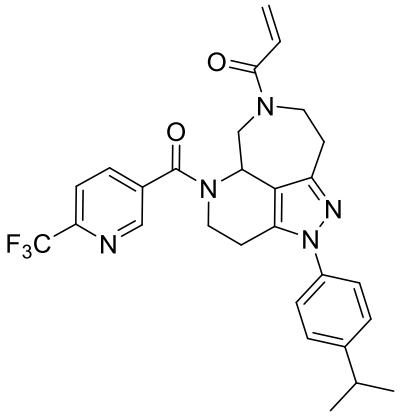
[1401] Una solución de ácido 1-(trifluorometil)-1*H*-indazol-5-carboxílico (55,0 mg, 1 equiv., 239 µmol) en DMF (1 mL) se trató con EDC (57,4 mg, 1,5 equiv., 300 µmol), HOBT (45,9 mg, 1,5 equiv., 300 µmol) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (155 mg, 3 equiv., 0,6 mmol) durante 30 minutos a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, seguido de la adición de *(rac)*-1-(2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona **(Int.** N) (70,0 mg, 1,1 equiv., 200 µmol) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 30 min adicionales a temperatura ambiente. Luego se filtró la mezcla resultante, y el filtrado se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa con las siguientes condiciones: (Columna: Columna de preparación de OBD XBridge BEH C18 130, 5 m, 30 mm * 150 mm; Fase móvil A: agua (10 mmol/l NH_4HCO_3), Fase móvil B: MeCN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 40% B a 63% B en 10 min; Longitud de onda: UV 254 nm/220 nm) para proporcionar (*rac)*-1-(2-(4-isopropilfenil)-5-(1-(trifluorometil)-1*H*-indazol-5-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-propil)prop-2-en-1-ona (15 mg) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 563 $[M+H]^+$

[1402] La 1-(2-(4-isopropilfenil)-5-(1-(trifluorometil)-1*H*-indazol-5-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona racémica se purificó por

preparación quiral de HPLC (Columna: Celulosa CHIRAL ART-SB 3*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: Hex(0,1%DEA)--HPLC, Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 40 mL/min; Gradiente: isocrático 30; Longitud de onda: UV 254/220 nm) *(S o R)*-1-(2-(4-isopropilfenil)-5-(1-(trifluorometil)-1*H*-indazol-5-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona como primer pico de elución (tiempo de retención = 9,0 min; 0,8 mg, 1 µmol, 0,7 % 98,2% pureza) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*):563 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,43 (s, 1H), 7,88 – 7,77 (m, 2H), 7,39 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,60-6,30 (m, 1H), 5,98-5,61 (m, 1H), 5,42 – 5,24 (m, 1H), 5,04 – 4,79 (m, 1H), 4,60 – 4,34 (m, 1H), 4,18 – 3,90 (m, 1H), 3,24 – 2,82 (m, 7H), 2,81 – 2,52 (m, 2H), 1,19 (d, 6,9 Hz, 6H).

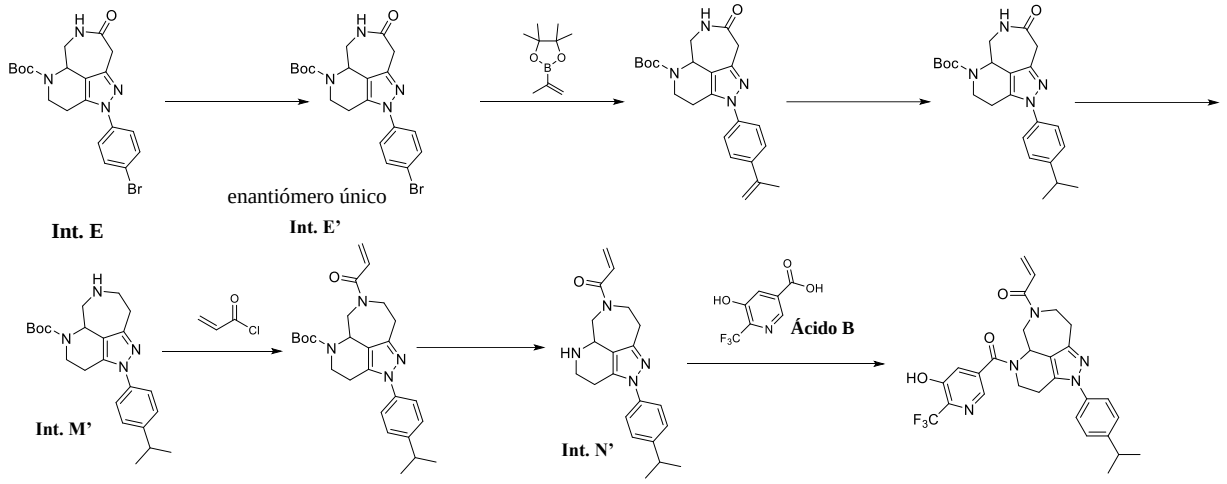
Tabla B2: Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga al **Ejemplo B-6**, mediante el uso de los ácidos carboxílicos correspondientes, y mediante el uso de estas condiciones de separación quiral descritas: **Ejemplo B-7**: El compuesto se purificó a través de Prep-HPLC quiral con las siguientes condiciones (Columna: CHIRAL ART Celulosa-SC, 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX(0,1%FA), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: isocrático 40; Longitud de onda: UV 254/220 nm; Volumen de inyección: 2,5 mL) para proporcionar el compuesto del ejemplo B-6 como el segundo pico eluido, tiempo de retención 14,3 min. **Ejemplo B-8**: El compuesto se purificó por Prep-HPLC quiral con las siguientes condiciones (Columna: CHIRALPAK-IC 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX(0,1%FA), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: isocrático 40; Longitud de onda: UV 254/220 nm; Solvente de muestra: EtOH; Volumen de inyección: 2,5 mL) para proporcionar el compuesto del **Ejemplo B-7** como el segundo pico eluido, tiempo de retención 14,8 min.

Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR

Ejemplo B-7	 *(S o R)*-1-(2-(4-isopropilfenil)-5-(5-metoxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	554 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) *δ* 8,30 (s, 1H), 7,65 – 7,30 (m, 5H), 6,75 – 6,29 (m, 1H), 5,97 – 5,73 (m, 1H), 5,54 – 5,31 (m, 1H), 5,12 – 4,91 (m, 1H), 4,75 – 4,41 (m, 1H), 4,02 (s, 4H), 3,54 – 2,58 (m, 9H), 1,27 (d, J = 6,8 Hz, 6H).
Ejemplo B-8	 *(S o R)*-1-(2-(4-isopropilfenil)-5-(6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	524 $[M+1]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) *δ* 8,84 (s, 1H), 8,13 – 7,96 (m, 1H), 7,94 – 7,77 (m, 1H), 7,35 (d, J = 24,2 Hz, 4H), 6,76 – 6,20 (m, 1H), 6,00 – 5,66 (m, 1H), 5,56 – 5,33 (m, 1H), 5,10 – 4,89 (m, 1H), 4,76 – 4,45 (m, 1H), 4,29 – 3,79 (m, 1H), 3,48 – 2,59 (m, 8H), 1,36 – 1,17 (m, 6H).

Ejemplo B-9: Preparación de *(S o R)*-1-(5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-

isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



*Etapa 1: Separación quiral de terc-butil (S o R)-2-(4-bromofenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (**Int. E'**)*

[1403] El compuesto racémico, *terc-butil (rac)*-2-(4-bromofenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato (5,00 g, 1 equivalente, 11,2 mmol) se separó en sus enantiómeros constituyentes mediante separación por HPLC quiral en las siguientes condiciones (Columna: Celulosa CHIRAL ART-SC 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX (0,1%FA), Fase móvil B: IPA: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: isocrático 80; Longitud de onda: UV 254/220 nm; tiempo de retención 1(min): 5.2; tiempo de retención 2: 6,7 min; Solvente de muestra: MeOH: DCM; Número de ejecuciones: 27) para proporcionar *terc*-butil *(S o R)*-2-(4-bromofenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato (**Int. E'**) como segundo pico de elución (tiempo de retención = 6,7 min, 2,5 g) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 449 $[M+1]^+$

Etapa 2: Síntesis de terc-butil (S o R)-8-oxo-2-(4-(prop-1-en-2-il) fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1404] Una mezcla de **Int. E'** (2,50 g, 1 equiv., 5,59 mmol), $PdCl_2$(dppf) (204 mg, 0,05 equiv., 279 µmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,41 g, 1,5 equiv., 8,38 mmol)

y fosfato de potasio, tribásico (2,37 g, 925 µl, 2 equiv., 11,2 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y agua (2 mL) La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con PE / EtOAc (1:1) para proporcionar *terc-butil (S o R)*-8-oxo-2-(4-(prop-1-en-2-il) fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato (2,2 g) como un sólido amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 409 $[M+1]^+$

Etapa 3: Síntesis de terc-butil (S o R)-2-(4-isopropilfenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo [cd]azulen-5-carboxilato

[1405] Una mezcla de *terc-butil (S o R)*-8-oxo-2-(4-(prop-1-en-2-il)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato (2,10 g, 1 equiv., 5,14 mmol) y Pd/C (1,09 g, 10 % en peso, 0,2 equiv., 1,03 mmol) en MeOH (40 mL) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de H_2. La mezcla resultante se filtró y la torta de filtro se lavó con MeOH (50 mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. Esto resultó en *terc*-butil *(S o R)*-2-(4-isopropilfenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo [*cd*]azulen-5-carboxilato (2,0 g) como un sólido amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 411 $[M+1]^+$

*Etapa 4: Síntesis de terc-butil (S o R)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo [cd]azulen-5-carboxilato (**Int. M'**)*

[1406] Una mezcla de *terc*-butil *(S o R)*-2-(4-isopropilfenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato (2,00 g, 1 equiv., 4,87 mmol) y BH_3.THF (119,5 mL,67 g, solución 1M, 4 equiv., 19,5 mmol) en THF (20 mL) se agitó durante 2 h a 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de MeOH a 0 °C. La mezcla resultante se diluyó con agua (40 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 40 mL).

Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con PE / EtOAc (1:1) para proporcionar *terc-butil (S o R)-2*-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo [*cd*]azulen-5-carboxilato (**Int. M'**) (1,4 g) como un sólido amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 397 $[M+1]^+$

Etapa 5: Síntesis de terc-butil (S o R)-7-acriloil-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1407] A una mezcla agitada de **Int. M'** (600 mg, 1 equiv., 1,51 mmol) y TEA (919 mg, 1,27 mL, 6 equiv., 9,08 mmol) en DCM (15 mL) se añadió cloruro de acriloilo (205,4 mg, 1,5 equiv., 2,270 mmol) gota a gota a 0 °C bajo atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente bajo atmósfera de aire. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con PE/EtOAc (1:1) para proporcionar *terc*-butil *(S o R)*-7-acriloil-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato (280 mg) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 451 [M+1]

*Etapa 6: Síntesis de (S o R)-1-(2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il) prop-2-en-1-ona (**Int. N'**)*

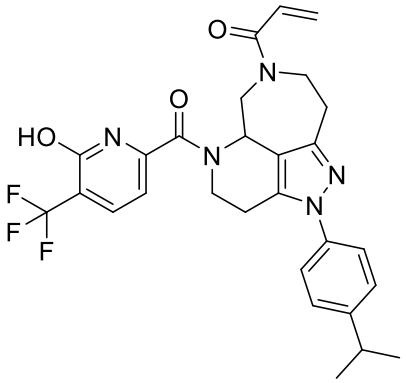
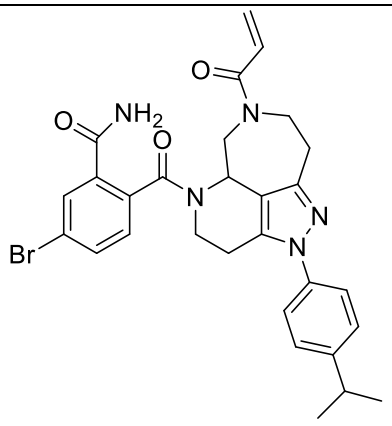
[1408] A una mezcla agitada de *terc*-butil *(S o R)*-7-acriloil-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato (230,0 mg, 1 equiv., 510,5 µmol) en DCM (5 mL) se añadió TFA (582,0 mg, 393,3 µl, 10 equiv., 5,105 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de aire. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El crudo *(S o R)*-1-(2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il) prop-2-en-1-ona (**Int. N'**) se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional (260 mg) como un aceite amarillo claro. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 351 $[M+1]^+$

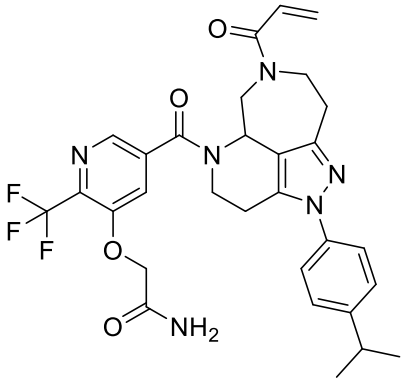
Etapa 7: (S o R)-1-(5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

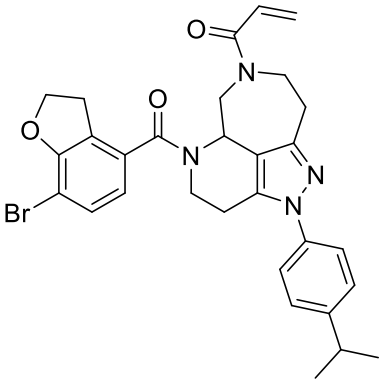
[1409] Una mezcla de *(S o R)*-1-(2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo [*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (**Int. N'**) (150 mg, 1 equiv., 428 µmol), HATU (244,1 mg, 1,5 equiv., 642,0 µmol), ácido 5-hidroxi-6-(trifluorometil) nicotínico (88,6 mg, 1 equiv., 428 µmol) y DIEA (332 mg, 447 µl, 6 equiv., 2,57 mmol) en DMF (5 mL) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de aire. La mezcla resultante se diluyó con agua (10 mL), y luego se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo (200 mg) se purificó por Prep-HPLC (Columna: Columna de preparación de OBD XBridge BEH C18 130, 5 m, 30 mm * 150 mm; Fase móvil A: agua (NH_4HCO_3 10 mmol/l), Fase móvil B: MeCN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 20% B a 47% B en 8 min; Longitud de onda: UV 254 nm/221 nm; tiempo de retención 1(min): 7,2 min) para proporcionar *(S o R)*-1-(5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (55,8 mg, 102 µmol, 23,8 %, 98,6% pureza) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 540 $[M+1]^+$. **^{1}H NMR**:(400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) *δ* 8,56 – 8,24 (m, 1H), 8,20-7,90 (m, 1H), 7,83-7,53 (m, 1H), 7,35 (brs, 1H), 7,33 – 7,26 (m, 2H), 7,17 – 6,96 (m, 1H), 6,83 – 6,55 (m, 1H), 6,52 – 6,36 (m, 1H), 5,96-5,60 (m, 1H), 5,31 – 4,96 (m, 1H), 4,89 (brs, 1H), 4,73 – 4,14 (m, 2H), 3,95 – 3,53 (m, 1H), 3,29 – 2,40 (m, 7H), 1,43 – 0,79 (m, 6H).

Tabla B3: Los compuestos de los **Ejemplos B-9-1** y **B-9-2** se prepararon de manera análoga al **Ejemplo B-9** mediante el uso de los ácidos carboxílicos correspondientes.

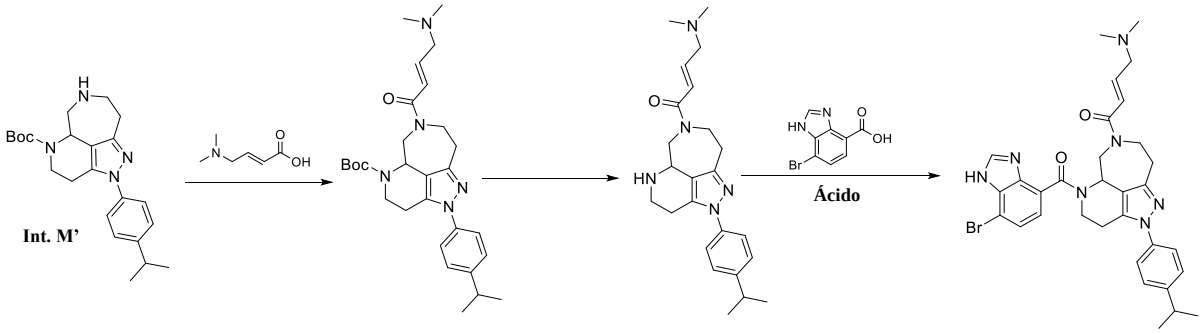
Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
Ejemplo B-9-1		540	^{1}H NMR (400 MHz,

Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
	 *(R o S)*-1-(5-(6-hidroxi-5-(trifluorometil)picolinoil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	$[M+H]^+$	Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 11,12 (br s, 1H), 8,00 – 7,86 (m, 1H), 7,64 – 7,60 (m, 1H), 7,40 – 7,27 (m, 4H), 6,79 – 6,67 (m, 1H), 6,63 – 6,45 (m, 1H), 5,91 (dd, J = 10,2, 1,9 Hz, 1H), 5,87 – 5,73 (m, 1H), 5,38 – 5,28 (m, 1H), 5,04 – 4,81 (m, 1H), 4,50 – 4,29 (m, 1H), 3,39 – 2,64 (m, 6H), 2,62 (s, 1H), 1,31 – 1,23 (m, 6H).
Ejemplo B-9-2	 *(R o S)*-2-(7-acriloil-2-(4-	576 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 7,99 – 7,75 (m, 1H), 7,75 – 7,57 (m, 1H), 7,57 – 7,25 (m, 3H), 6,49 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,95 – 4,20 (m, 6H), 3,76 – 2,48 (m, 9H), 1,25 (d, J = 6,7 Hz,

Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
	isopropilfenil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carbonil)-5-bromobenzamida		6H).
Ejemplo B-9-3	 *(R o S)*-2-((5-(7-acriloil-2-(4-isopropilfenil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carbonil)-2-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)acetamida	597 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 8,47 – 8,31 (m, 1H), 7,79 – 7,51 (m, 1H), 7,40 – 7,35 (m, 2H), 7,33 – 7,29 (m, 2H), 7,11 – 6,45 (m, 2H), 6,45 – 5,85 (m, 1H), 5,83 – 5,34 (m, 2H), 5,35 – 4,74 (m, 2H), 4,71 – 4,23 (m, 3H), 4,21-3,80 (m, 1H), 3,31 – 3,18 (m, 1H), 3,21 – 3,07 (m, 2H), 3,02 – 2,87 (m, 3H), 2,85 – 2,69 (m, 2H), 1,27 (dd, *J* = 6,9, 3,9 Hz, 6H).

Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
Ejemplo B-9-4	 *(R o S)*-1-(5-(7-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	577 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 7,52 – 7,28 (m, 5H), 6,74 – 6,68 (m, 1H), 6,52 – 6,43 (m, 1H), 5,94 – 5,64 (m, 1H), 5,52 – 5,28 (m, 1H), 4,97 – 4,90 (m, 1H), 4,79 – 4,68 (m, 2H), 4,48 – 4,35 (m, 1H), 4,08 – 3,90 (m, 1H), 3,52 – 1,98 (m, 9H), 1,27 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Ejemplo B-10: Preparación de (*S o R,*E)-1-(5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de terc-butil (S o R,E)-7-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)-2-(4-isopropilfenil)-

2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1410] A una solución de *terc*-butil *(S o R)*-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato (**Int. M'**) (90 mg, 1 equiv., 0,23 mmol) en DCM (1,8 mL) se añadieron ácido (*E*)-4-(dimetilamino)but-2-enoico (29 mg, 1 equiv., 0,23 mmol), DIEA (88 mg, 0,12 mL, 3 equiv., 0,68 mmol), EDC.hidrocloruro (87 mg, 2 equiv., 0,45 mmol) y HOBT (61 mg, 2 equiv., 0,45 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó luego con agua (10 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El producto crudo se purificó por elución por cromatografía en gel de sílice con DCM:MeOH=3:1 para dar *terc*-butil (*S o R,E*)-7-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato (70 mg) como un sólido amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 508 $[M+1]^+$

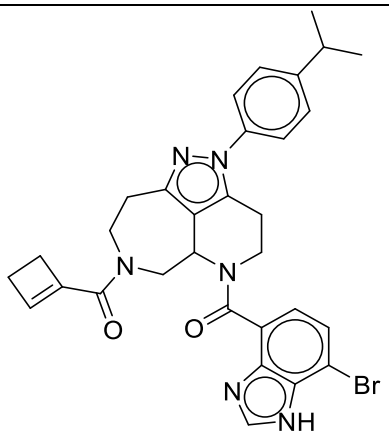
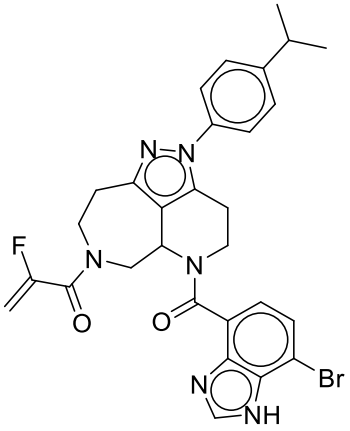
Etapa 2: Síntesis de (S o R,E)-4-(dimetilamino)-1-(2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)but-2-en-1-ona

[1411] La solución de *terc-butil (S o R,E*)-7-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato (60 mg, 1 equiv., 0,12 mmol) en DCM (1,2 mL) y TFA (0,6 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se controló mediante LCMS. El solvente se eliminó bajo presión reducida. Esto resultó en (*S o R,E*)-4-(dimetilamino)-1-(2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)but-2-en-1-ona (60 mg) como un aceite amarillo crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 408 $[M+1]^+$

Etapa 3: Síntesis de (S o R,E)-1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona

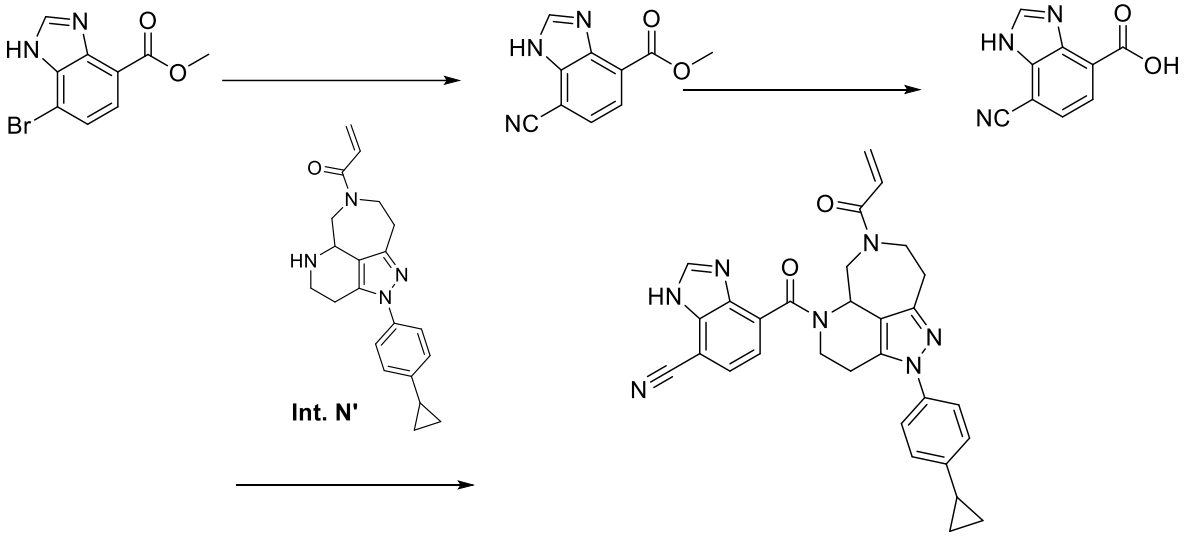
[1412] A una solución de (*S o R,E*)-4-(dimetilamino)-1-(2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)but-2-en-1-ona (60 mg, 1 equiv., 0,15 mmol) en DCM (1,2 mL) se añadieron DIEA (57 mg, 77 µl, 3 equiv., 0,44 mmol), HBTU (0,11 g, 2 equiv., 0,29 mmol) y ácido 7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carboxílico (35 mg, 1 equiv., 0,15 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se inactivó luego con agua (10 mL). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Columna: µ final AQ-C18; Fase móvil A: agua (0,05%TFA), Fase móvil B: MeCN; Velocidad de flujo: 100 mL/min; Gradiente: 20% B a 48% B en 20 min; Longitud de onda: UV 254 nm/221 nm; tiempo de retención: 18 min) para proporcionar (*S o R,E*)-1-(5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (46,8 mg, 73,0 µmol, 50 %, 98,4% de pureza) como un sólido amaillo claro. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 630 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) *δ* 11,99 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,87 (ddd, *J* = 15,1, 8,2, 4,9 Hz, 1H), 5,24 (dd, *J* = 10,6, 2,7 Hz, 1H), 4,93 (dt, *J* = 13,5, 3,3 Hz, 1H), 4,52 (dd, *J* = 13,7, 2,9 Hz, 1H), 4,23 (d, *J* = 9,5 Hz, 2H), 4,10 (dd, *J* = 13,7, 8,2 Hz, 1H), 3,84 (dd, *J* = 13,5, 4,9 Hz, 1H), 3,27 – 3,19 (m, 1H), 3,15 (t, *J* = 11,3 Hz, 2H), 3,07 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,79 (dd, *J* = 11,5, 8,2 Hz, 2H), 1,27 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

Tabla B4: Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga al **Ejemplo B-10**, mediante el uso de los ácidos acrílicos correspondientes (**Ejemplo B-11**) o cloruros de acriloilo (**Ejemplo B-12**):

Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
Ejemplo B-11	 *(S o R)*-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)(7-(ciclobut-1-eno-1-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-il)metanona	600 $[M+1]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 8,28 – 8,11 (m, 1H), 7,64 – 7,48 (m, 1H), 7,42 – 7,19 (m, 5H), 6,96 – 6,48 (m, 1H), 5,83 – 5,43 (m, 1H), 5,05 – 3,82 (m, 3H), 3,47 – 2,60 (m, 10H), 2,51 (brs, 2H), 1,37 – 1,18 (m, 6H).
Ejemplo B-12	 *(S o R)*-1-(5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(4-	591 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 9,71 – 8,65 (m, 1H), 7,69 – 7,47 (m, 1H), 7,44 – 7,10 (m, 5H), 5,76 – 4,87 (m, 3H), 4,84 – 3,81 (m, 2H), 3,49 – 2,51 (m, 9H), 1,32 – 1,19 (m, 6H).

Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
	isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)-2-fluoroprop-2-en-1-ona		

Ejemplo B-13: Preparación de *(S o R)*-4-(7-acriloil-2-(4-ciclopropilfenil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carbonil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carbonitrilo



Etapa 1: Síntesis de metilo 7-ciano-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato

[1413] A una solución agitada de metil 7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carboxilato (100 mg, 1 equiv., 392 µmol) en DMF (2 mL) se añadió zinc (5,13 mg, 0,2 equiv., 78,4 µmol), Xfos (18,7 mg, 0,1 equiv., 39,2 µmol), Xphos Pd G3 (33,2 mg, 0,1 equiv., 39,2 µmol) y $Zn(CN)_2$ (69,1 mg, 1,5 equiv., 588 µmol) a 100 °C y se agitó durante 4 h. La reacción se inactivó luego mediante la adición de agua (20 mL) a rt. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro.

Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (1:5) para proporcionar metil 7-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carboxilato (50 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 202 $[M+1]^+$

Etapa 2: Síntesis de ácido 7-ciano-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico

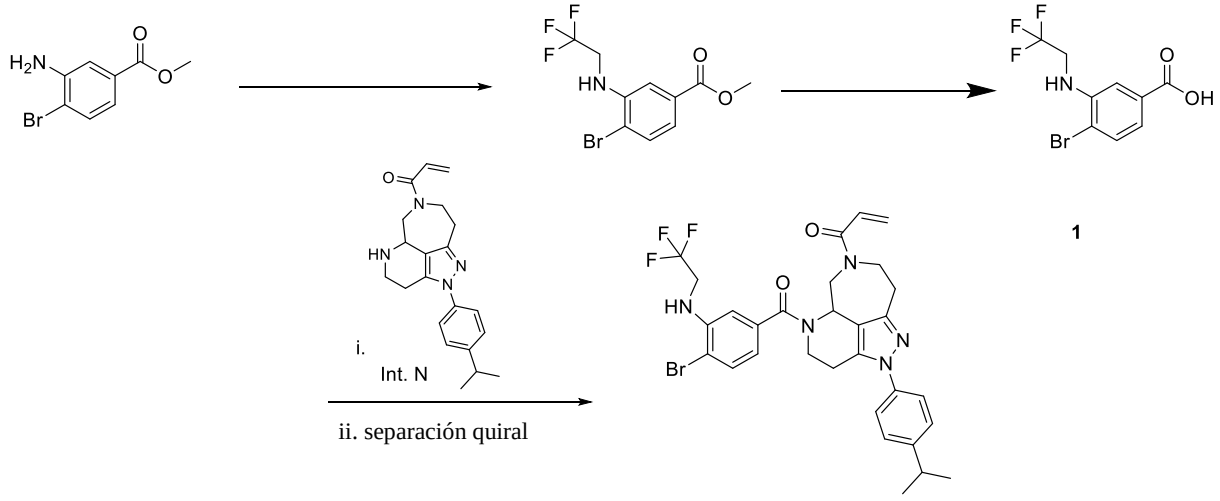
[1414] La solución de 7-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carboxilato de metilo (50 mg, 1 equiv., 0,25 mmol) en THF (0,75 mL) y agua (0,25 mL) se añadió hidróxido de litio (12,0 mg, 2 equiv., 0,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, después de lo cual el solvente se eliminó bajo presión reducida. Esto dio como resultado ácido 7-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carboxílico (60 mg) como un sólido amarillo crudo, que se usó sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 188 $[M+1]^+$

Etapa 3: Síntesis de (S o R)-4-(7-acriloil-2-(4-ciclopropilfenil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-7-carbonitrilo

[1415] A una solución agitada de ácido 7-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carboxílico (30 mg, 1 equiv., 0,16 mmol) en DMF (0,6 mL) se añadió DIEA (0,12 g, 0,17 mL, 6 equiv., 0,96 mmol), HATU (91 mg, 1,5 equiv., 0,24 mmol) y *(S o R)*-1-(2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (**Int. N'**) (84 mg, 1,5 equiv., 0,24 mmol) a temperatura ambiente y agitado durante 2 h, y después de lo cual la reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 mL) a rt. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (Columna: Kinetex 5 m EVO C18, 30 mm * 150 mm; Fase móvil A: agua (10 mmol/l NH_4HCO_3), Fase móvil B: MeCN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 20% B a 48% B en 10 min; Longitud de onda: UV 254 nm/221 nm; tiempo de retención: 8,8 min) para proporcionar *(S o R)*-4-(7-acriloil-2-(4-ciclopropilfenil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carbonil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carbonitrilo

(4,4 mg, 8,3 µmol, 5,2 %, 97,4% de pureza) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 518 $[M+1]^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 11,52-10,51 (m, 1H), 8,54 – 8,15 (m, 1H), 7,68 (brs, 1H), 7,53 – 7,38 (m, 1H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,18-6,96 (m, 2H), 6,71-6,32 (m, 1H), 5,92 – 5,73 (m, 1H), 5,66 – 4,80 (m, 3H), 4,76 – 4,07 (m, 2H), 3,79 – 2,42 (m, 6H), 1,97 – 1,84 (m, 2H), 1,11 – 0,94 (m, 2H), 0,80 – 0,60 (m, 2H).

Ejemplo B-14: Preparación de *(S o R)*-1-(5-(4-bromo-3-((2,2,2-trifluoroetil)amino)benzoil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de 4-bromo-3-((2,2,2-trifluoroetil)amino)benzoato de metilo

[1416] Una solución de 3-amino-4-bromobenzoato de metilo (10 g, 1 equiv., 43 mmol) en DCM (200 mL) se enfrió hasta 0 °C y se añadió $NaBH_3CN$ (5,5 g, 2 equiv., 87 mmol), seguido de TFA (50 g, 33 mL, 10 equiv., 0,43 mol) lentamente a 0 °C. A esta mezcla se le añadió gota a gota 2,2,2-trifluoroacetaldehído (17 g, 12 mL, 4 equiv., 0,17 mol), y la mezcla se calentó luego hasta rt y se agitó durante 5 h. La mezcla se ajustó entonces a PH = 8 con la adición de $NaHCO_3$ saturado (ac). La mezcla se diluyó con agua helada (20 mL) y EA (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EA/PE (1:5) para

proporcionar metil 4-bromo-3-((2,2,2-trifluoroetil)amino)benzoato (4,4 g) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 314 $[M+1]^+$

Etapa 2: Síntesis de ácido 4-bromo-3-((2,2,2-trifluoroetil)amino)benzoico

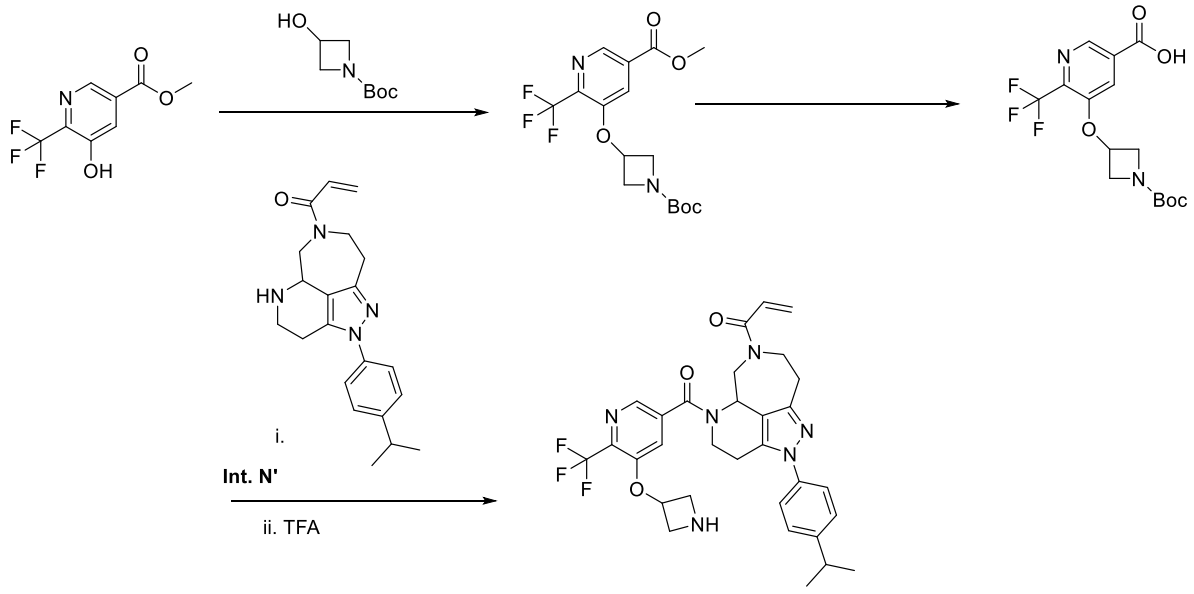
[1417] A una solución de 4-bromo-3-((2,2,2-trifluoroetil)amino)benzoato de metilo (500 mg, 1 equiv., 1,6 mmol) en THF (10 mL) y se añadió agua (5 mL) LiOH (115 mg, 3 equiv., 4,81 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 5 h, después de lo cual la solución se enfrió hasta rt y se acidificó hasta pH=3 con la adición de ácido azufre 1 M acuoso, luego se diluyó con EA (20 mL) y agua (15 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se combinaron y lavaron con salmuera saturada (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar ácido 4-bromo-3-((2,2,2-trifluoroetil)amino)benzoico (440 mg) como un sólido amarillo que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 298 $[M+1]^+$

Etapa 3: Síntesis de (S o R)-1-(5-(4-bromo-3-((2,2,2-trifluoroetil)amino)benzoil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1418] A una solución de 1-(2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (80 mg, 1 equiv., 0,23 mmol) en DMF (1 mL) se añadieron DIEA (0,15 g, 0,2 mL,5 equiv., 1,1 mmol), ácido 4-bromo-3-((2,2,2-trifluoroetil)amino)benzoico (82 mg, 1,2 equiv., 0,27 mmol) y HBTU (0,13 g, 1,5 equiv., 0,34 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y EA (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por Prep-HPLC para proporcionar el compuesto racémico. El compuesto racémico se separó en enantiómeros constituyentes por HPLC quiral (Columna: CHIRALPAK-IA 2*25 cm, 5 μm; Fase móvil A:

HEX(0,1%FA), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: isocrático 25; Longitud de onda: UV 254/220 nm; RT1(min): 7,4; RT2(min): 10,3) para proporcionar *(S o R)*-1-(5-(4-bromo-3-((2,2,2-trifluoroetil)amino)benzoil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (13,5 mg) como el primer pico de elución como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 632 $[M+1]^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 7,59 – 7,41 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,73 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 6,56 – 6,35 (m, 1H), 5,95 – 5,71 (m, 1H), 5,39 – 5,27 (m, 1H), 5,01 – 4,94 (m, 1H), 4,90 – 4,82 (m, 1H), 4,68 – 4,36 (m, 1H), 4,17 – 3,79 (m, 3H), 3,25 – 2,58 (m, 7H), 1,27 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Ejemplo B-15: Preparación de *(R o S)*-1-(5-(5-(azetidin-3-iloxi)-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de metil 5-((1-(terc-butoxicarbonil)azetidin-3-il)oxi)-6-(trifluorometil)nicotinato

[1419] A una solución de 5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinato de metilo (50 mg, 1 equiv., 0,23 mmol) en tolueno (1 mL) se añadió de *terc-butil* 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato *(*47 mg, 1,2

equiv., 0,27 mmol) PPh_3 (0,12 g, 2 equiv., 0,45 mmol) y DIAD (91 mg, 88 µl, 2 equiv., 0,45 mmol). La reacción se colocó bajo una presión positiva de nitrógeno y se sometió a tres ciclos de rellenado al vacío. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C, después de lo cual la mezcla de reacción se enfrió hasta rt, y la mezcla se filtró y se enjuagó con EA (3 x 20 mL), luego se diluyó con agua (20 mL). La capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice, elución con PE: EA=5:1 para dar 5-((1-(*terc*-butoxicarbonil)azetidin-3-il)oxi)-6-(trifluorometil)nicotinato de metilo (100 mg) como un aceite incoloro. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 377 $[M+1]^+$

Etapa 2: Síntesis de ácido 5-((1-(terc-butoxicarbonil)azetidin-3-il)oxi)-6-(trifluorometil)nicotinico

[1420] A una solución de metil 5-((1-(*terc*-butoxicarbonil)azetidin-3-il)oxi)-6-(trifluorometil)nicotinato (200 mg, 1 equiv., 531 µmol) en THF (2 mL) y H_2O (1 mL) se añadió LiOH (63,6 mg, 5 equiv., 2,66 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 2 h, después de lo cual la mezcla se acidificó a pH = 3 con la adición de ácido sulfúrico 1 M. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Columna - C18; Gradiente: MeCN en agua con ácido 60%fórmico) para proporcionar ácido 5-((1-(*terc*-butoxicarbonil)azetidin-3-il)oxi)-6-(trifluorometil)nicotinico (150 mg) como un sólido blancuzco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 363 $[M+1]^+$

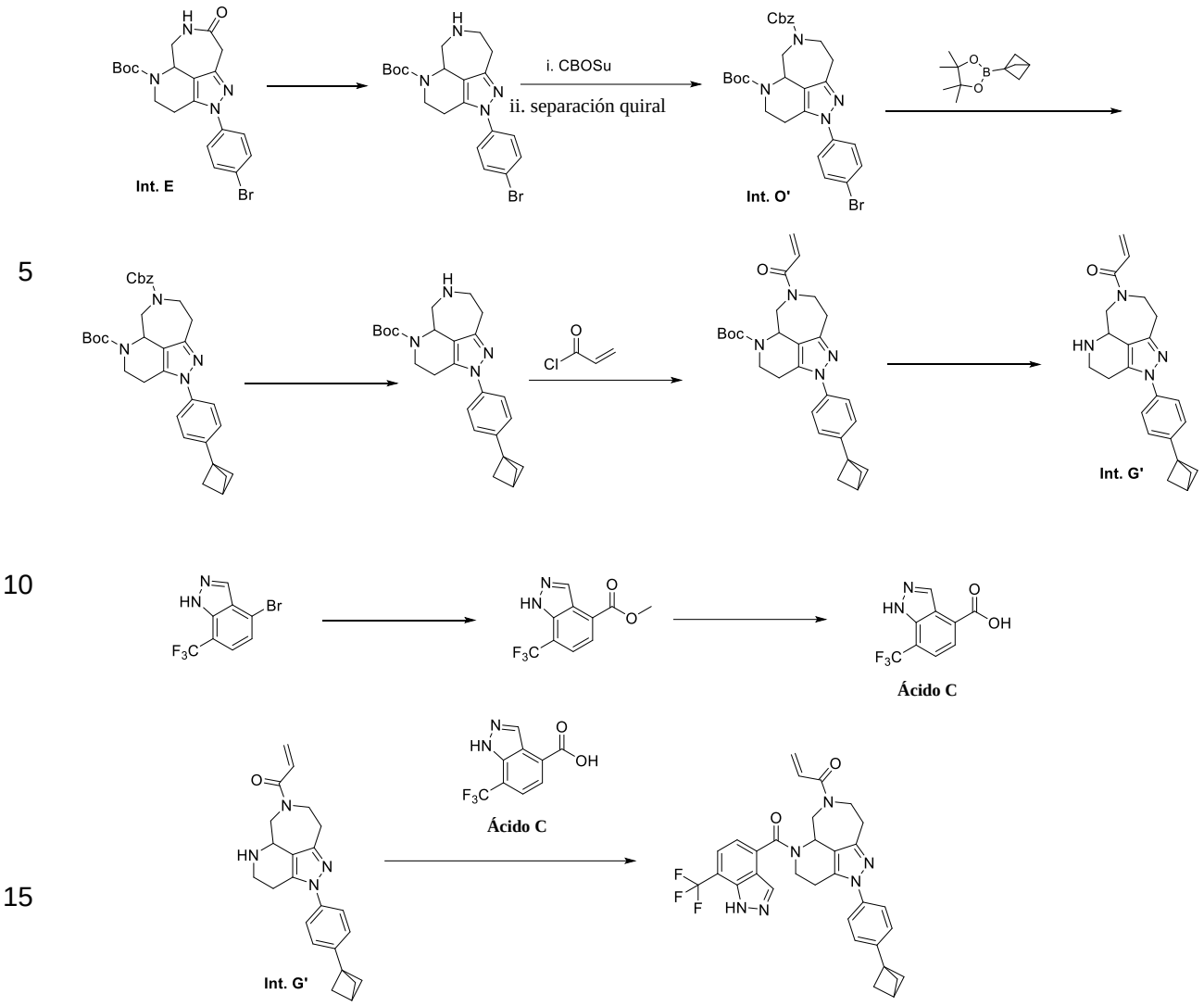
Etapa 3: Síntesis de (R o S)-1-(5-(5-(azetidin-3-iloxi)-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1421] A una solución de *(R o S)*-1-(2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (**Int. N'**) (50 mg, 1 equiv., 0,14 mmol) en DMF (1 mL) se añadieron ácido 5-((1-(*terc*-butoxicarbonil)azetidin-3-il)oxi)-6-(trifluorometil)nicotinico (78 mg, 1,5 equiv., 0,21 mmol), HATU (0,11 g, 2 equiv., 0,29 mmol) y DIEA (92 mg, 0,12 mL, 5 equiv.,

0,71 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h, después de lo cual la mezcla se diluyó con agua (30 mL) y EA (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (que se eluye con 100% EA) para proporcionar *terc*-butilo *(R o S)*-3-((5-(7-acriloil-2-(4-isopropilfenil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5-carbonil)-2-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)azetidina-1-carboxilato (60 mg) como un sólido blancuzco.

[1422] Una solución de *terc*-butil *(R o S)*-3-((5-(7-acriloil-2-(4-isopropilfenil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carbonil)-2-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)azetidina-1-carboxilato (30 mg, 1 equiv., 43 µmol) en DCM (1 mL) y TFA (0,2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida, y el residuo se purificó por Prep-HPLC (Columna - Xselect CSHTM Prep C18 5 µm 30*150 mm OBD; Fase móvil A: agua (0,1%FA), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 15% B a 40% B en 8 min) para proporcionar *(R o S)*-1-(5-(5-(azetidin-3-iloxi)-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)-propil)-2-en-1-ona (10,3 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 595 $[M+1]^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 7,59 – 7,41 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,73 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 6,56 – 6,35 (m, 1H), 5,95 – 5,71 (m, 1H), 5,39 – 5,27 (m, 1H), 5,01 – 4,94 (m, 1H), 4,90 – 4,82 (m, 1H), 4,68 – 4,36 (m, 1H), 4,17 – 3,79 (m, 3H), 3,25 – 2,58 (m, 7H), 1,27 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Ejemplo C-1: Preparación de *(S o R)*-1-(2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-5-(7-(trifluorometil)-1*H*-indazol-4-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de terc-butil 2-(4-bromofenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1423] A una solución de *terc*-butil 2-(4-bromofenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato (**Int. E**) (9 g, 1 equiv., 0,02 mol) en THF (90 mL) se añadió BH_3.THF (7 g, 0,08 l, 1 molar, 4 equiv., 0,08 mol). La mezcla se calentó a 60 °C y se agitó durante 1 hora. La reacción se controló mediante LCMS. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*):433 $[M+H]^+$

Etapa 2: Síntesis de 7-bencil 5-(terc-butil) (S o R)-2-(4-bromofenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-

*1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato **(Int. O')***

[1424] A una solución de terc-butil 2-(4-bromofenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato (9 g, 1 equiv., 0,02 mol) en DCM (180 mL) se añadió TEA (6 g, 9 mL, 3 equiv., 0,06 mol), CBzOSu (0,02 kg, 3 equiv., 0,06 mol). La mezcla se calentó a 40 °C y se agitó durante 16 h. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla se diluyó con agua helada (200 mL) y EtOAc (200 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 200 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EtOAc/PE (1:5) para proporcionar 7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(4-bromofenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azuleno-5,7-dicarboxilato (7 g) como un sólido blanco.

[1425] El racémico 7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(4-bromofenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5,7-dicarboxilato (7 g, 1 equivalente, 0,01 mol) se separó en enantiómeros constituyentes por separación de HPLC quiral en la condición (Columna: Celulosa CHIRAL ART-SB 3*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX (0,1%FA), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 40 mL/min; Gradiente: isocrático 15; Longitud de onda: UV 254/220 nm) para proporcionar 7-bencil 5-(*terc*-butil) *(S o R)*-2-(4-bromofenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5,7-dicarboxilato como primer pico de elución (tiempo de retención 8,4 min, 3,3 g) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 567 $[M+H]^+$

Etapa 3: Síntesis de 7-bencil 5-(terc-butil) (S o R)-2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato

[1426] 7-bencil 5-(*terc*-butil) *(S o R)*-2-(4-bromofenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato (**Int. O'**) (900 mg, 1 equiv., 1,59 mmol), $Ir[(dF(CF_3)ppy)_2dtbbpy]PF_6$ (356 mg, 0,2 equiv., 317 µmol), 2-(biciclo[1,1.1]pentan-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (462 mg, 1,5 equiv., 2,38 mmol), se añadieron a un vial de 8 mL vidrio equipado con un agitador magnético y se disolvieron en DMF (25 mL). Se añadió morfolina

(207 mg, 205 µl, 1,5 equiv., 2,38 mmol). En un segundo vial se añadieron y disolvieron dtbbpy (85,1 mg, 0,2 equiv., 317 µmol) y $NiCl_2$*glyme (69,7 mg, 0,2 equiv., 317 µmol) en 1 mL DMF. La mezcla se sonicó durante 30 segundos y se calentó después hasta 100 °C (pistola de calor) hasta que se obtuvo una solución verde transparente. Ambas mezclas se combinaron, y la mezcla de reacción resultante se irradió con LED azules (445 nm a 220 mW) a temperatura ambiente durante 3 h. Después de que la mezcla de reacción se enfrió hasta RT, la mezcla se filtró y se enjuagó con EtOAc (3 x 20 mL), luego se diluyó con agua (20 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El producto crudo se purificó mediante elución por cromatografía en gel de sílice con PE: EtOAc=5:1 para dar 7-bencil 5-(*terc*-butil) *(S o R)*-2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato (150 mg) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*):555 $[M+H]^+$

Etapa 4: Síntesis de terc-butil (S o R)-2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1427] A una solución de 7-bencil 5-(*terc*-butil) *(S o R)*-2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato (120 mg, 1 equiv., 216 µmol) en NH_3 en MeOH (2 mL) se añadió $Pd(OH)_2$/C (60,8 mg, 50 % en peso %, 1 equiv., 216 µmol) Pd/C (46,0 mg, 50 % en peso %, 1 equiv., 216 µmol). La mezcla se purgó con nitrógeno tres veces y luego se presurizaron 4,0 MPa con hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla se filtró y se enjuagó con EtOAc (5 x 50 mL), el filtrado se concentró al vacío para dar un residuo. Esto resultó en *terc*-butil *(S o R)*-2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (100 mg) como un sólido blanco crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 421 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Síntesis de terc-butil (S o R)-7-acriloil-2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1428] A una solución de *terc*-butil *(S o R)*-2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (95,0 mg, 1 equiv., 225,9 µmol) en DCM (2 mL) se añadió TEA (68,57 mg, 94,5 µl, 3 equiv., 677,7 µmol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, luego se añadió gota a gota cloruro de acriloilo (30,7 mg, 27,6 µl, 1,5 equiv., 339 µmol) a la mezcla anterior a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 0,5 h. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla se diluyó con agua helada (20 mL) y EtOAc (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EtOAc/PE (1:5) para proporcionar *terc*-butil *(S o R)*-7-acriloil-2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5-carboxilato (65 mg) como un sólido amarillo claro. **LCMS**: (ESI, *m/z*):475 $[M+H]^+$

*Etapa 6: Síntesis de (S o R)-1-(2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (**Int. G'**)*

[1429] La solución de *terc-butil (S o R)*-7-acriloil-2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (65 mg, 1 equiv., 0.14 mmol) en DCM (1,5 mL) y TFA (0,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El solvente se retiró después bajo presión reducida, lo que dio como resultado *(S o R)*-1-(2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (**Int. G'**) (65 mg) como un aceite amarillo crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 375 $[M+H]^+$

Etapa 7: Síntesis de 7-(trifluorometil)-1H-indazol-4-carboxilato de metilo

[1430] A una solución de 4-bromo-7-(trifluorometil)-1H-indazol (1,0 g, 1 equiv., 3,8 mmol) en

MeOH (10 mL) y DMF (5 mL) se añadió TEA (1,7 g, 2,4 mL, 4,5 Eq, 17 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (1,1 g, 0,4 equiv., 1,5 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno x 3 y luego se presurizaron 4.to 0MPa con monóxido de carbono a 70 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió luego hasta rt. La mezcla se diluyó luego con agua (20 mL) y EA (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, se eluyó con EA/PE (1:5) para proporcionar metil 7-(trifluorometil)-1H-indazol-4-carboxilato (500 mg%) como un sólido amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 245 $[M+H]^+$

*Etapa 8: Síntesis de ácido 7-(trifluorometil)-1H-indazol-4-carboxílico (**Ácido C**)*

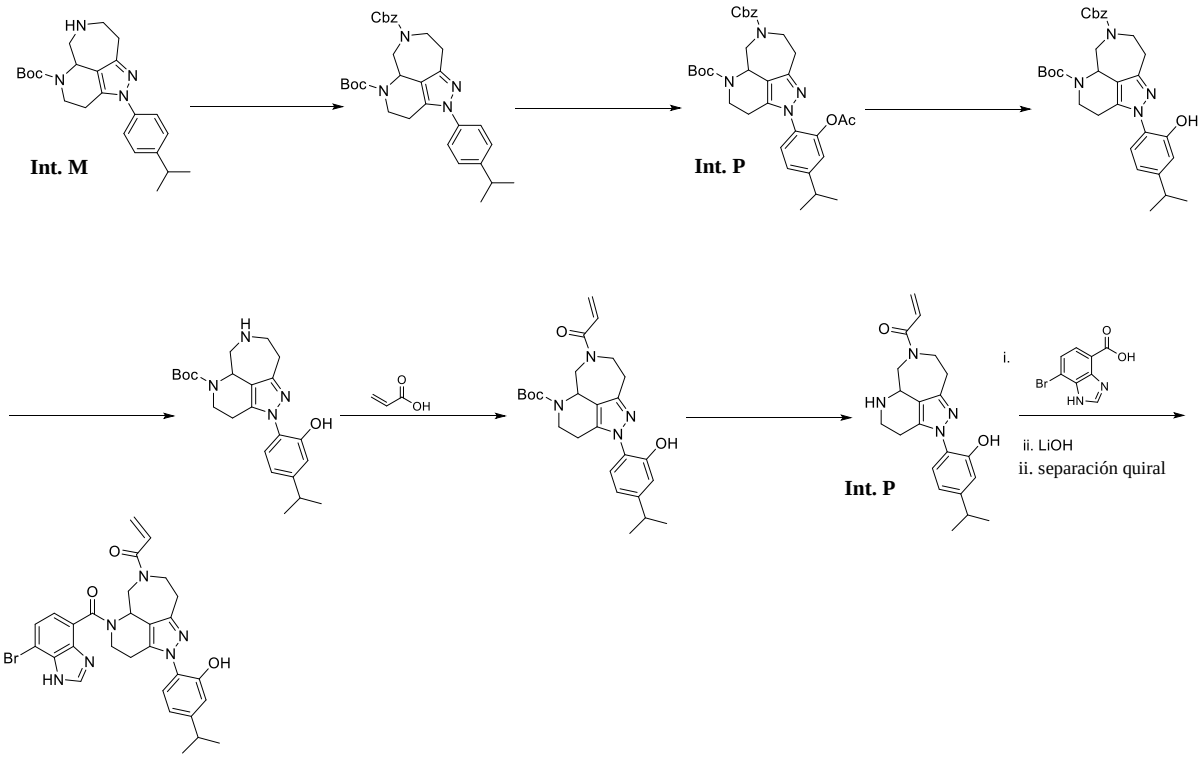
[1431] A una solución de 7-(trifluorometil)-1H-indazol-4-carboxilato de metilo (200 mg, 1 equiv., 819 µmol) en THF (2 mL) y agua (1 mL) se añadió LiOH (39,2 mg, 2 Eq, 1,64 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego, la mezcla se acidificó hasta pH=3 con ácido sulfúrico 1M, luego se diluyó con EtOAc (20 mL) y agua (15 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar ácido 7-(trifluorometil)-1H-indazol-4-carboxílico (**Ácido C**) (200 mg) como un sólido blanco. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 231 $[M+H]^+$

Etapa 9: Síntesis de (S o R)-1-(2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-5-(7-(trifluorometil)-1H-indazol-4-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1432] A una solución agitada de *(S o R)*-1-(2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (30 mg, 1 equiv., 80 µmol) en DMF (0,5 mL) se añadió HBTU (76 mg, 2,5 equiv., 0,2 mmol), DIEA (0,10 g, 0,14 mL, 10 equiv., 0,8 mmol) y ácido 7-(trifluorometil)-1H-indazol-4-carboxílico (46 mg, 2,5 equiv., 0,2 mmol) a

temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La reacción se inactivó luego mediante la adición de agua (4 mL) a rt. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 2 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 2 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (Columna: Sunfire C18 5 m, 30 mm * 150 mm; Fase móvil A: agua (0,1%FA), Fase móvil B: MeCN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 42% B a 68% B en 8 min; Longitud de onda: UV 254 nm/221 nm; tiempo de retención 1: 7,6 min) para proporcionar *(S o R)*-1-(2-(4-(biciclo[1,1.1]pentano-1-il)fenil)-5-(7-(trifluorometil)-1*H*-indazol-4-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (7,4 mg, 13 µmol, 16 %, 99,7% de pureza) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 587 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 8,20 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,60 – 7,43 (m, 1H), 7,42 – 7,30 (m, 3H), 6,69 – 6,26 (m, 1H), 5,99 – 5,69 (m, 1H), 5,68 – 5,43 (m, 1H), 5,10 – 4,88 (m, 1H), 4,76 – 4,42 (m, 1H), 4,23 – 3,64 (m, 1H), 3,43 – 2,77 (m, 4H), 2,73 – 2,59 (m, 1H), 2,59 – 2,54 (m, 1H), 2,09 (s, 6H).

Ejemplo C-2: Preparación de *(S o R)*-1-(5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de 7-bencil 5-(terc-butil) 2-(4-isopropilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato

[1433] A una solución de *terc*-butil 2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato *(***Int. M**) (0,6 g, 1 equiv., 2 mmol) en DCM (12 mL) se añadieron Trietilamina (1 g, 2 mL, 7,5 equiv., 0,01 mol) y CBzOSu (1 g, 3 equiv., 5 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 6 h. La mezcla se diluyó luego con agua (20 mL) y EtOAc (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con PE / EtOAc (3:1) para proporcionar 7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(4-isopropilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5,7-dicarboxilato (0,7 g) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 531[M+1]$^+$

*Etapa 2: Síntesis de 7-bencil 5-(terc-butil) 2-(2-acetoxi-4-isopropilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato (**Int. P**)*

[1434] A una solución de 7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(4-isopropilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5,7-dicarboxilato (0,68 g, 1 equiv., 1,3 mmol) en ácido acético (12 mL) y 1,4-dioxano (1,2 mL) se añadieron (acetiloxi)(fenil)-lamda3-acetato de yodilo (0,83 g, 2 equiv., 2,6 mmol) y diacetato de paladio (29 mg, 0,1 equiv., 0,13 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h. La reacción se monitoreó mediante LCMS, y al finalizar se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con PE / EtOAc (3:1) para proporcionar 7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(2-acetoxi-4-isopropilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5,7-dicarboxilato (**Int. P**) (0,42 g) como un sólido amarillo. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 589 $[M+1]^+$

Etapa 3: Síntesis de 7-bencil 5-(terc-butil) 2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato

[1435] A una solución de 7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(2-acetoxi-4-isopropilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5,7-dicarboxilato de sodio (230 mg, 1 equiv., 391 µmol) en MeOH (4,6 mL) y agua (0,46 mL) se añadió hidrato de sodio (62,4 mg, 56,4 µl, 4 equiv., 1,56 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla se neutralizó hasta pH=7 con ácido fórmico, luego se diluyó con EtOAc (20 mL) y agua (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera saturada (2 x 10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar 7-bencil 5-(terc-butil) 2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5,7-dicarboxilato (195 mg) como un sólido amarillo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 547 $[M+1]^+$

Etapa 4: Síntesis de terc-butil 2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1436] A una solución de 7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5,7-dicarboxilato (200 mg, 1 equiv., 366 µmol) en

MeOH (4 mL) se añadió catalizador de Pearlman (77,9 mg, 50% peso, 1 equiv., 366 µmol) en un tanque de presión. La mezcla se purgó con hidrógeno tres veces y luego se presurizaron hasta 3 MPa con hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt y se filtró para eliminar los sólidos insolubles. La torta de filtro se lavó con MeOH (5 mL) dos veces. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar *terc*-butil 2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato *(*150 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 413 $[M+1]^+$

Etapa 5: Síntesis de terc-butil 7-acriloil-2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1437] A una solución de *terc*-butil 2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato *(*140 mg, 1 equiv., 339 µmol) en DMF (2,8 mL) se añadió ácido acrílico (24,5 mg, 23,3 µl, 1 equiv., 339 µmol), DIEA (274 mg, 367 µl, 6,25 equiv., 2,12 mmol) y anhídrido propilfosfónico (162 mg, 151 µl, 1,5 equiv., 509 µmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se inactivó luego con agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 3 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con PE / EtOAc (2:1) para proporcionar *7*-acriloil-2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato (0,11 g) como un sólido amarillo. **LCMS**:(ESI, *m/z*):467 $[M+1]^+$

*Etapa 6: Síntesis de 1-(2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (**Int. P**)*

[1438] Una solución de *terc*-butil *7*-acriloil-2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato (0,16 g, 1 equiv., 0,34 mmol) en DCM (2,4 mL) y TFA (0,8 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se controló mediante LCMS. El solvente se eliminó bajo presión reducida. Esto resultó en 1-(2-(2-hidroxi-4-

isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (**Int. P**) (0,11 g) como un aceite amarillo crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 367 $[M+1]^+$

Etapa 7: Síntesis de (S o R)-1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

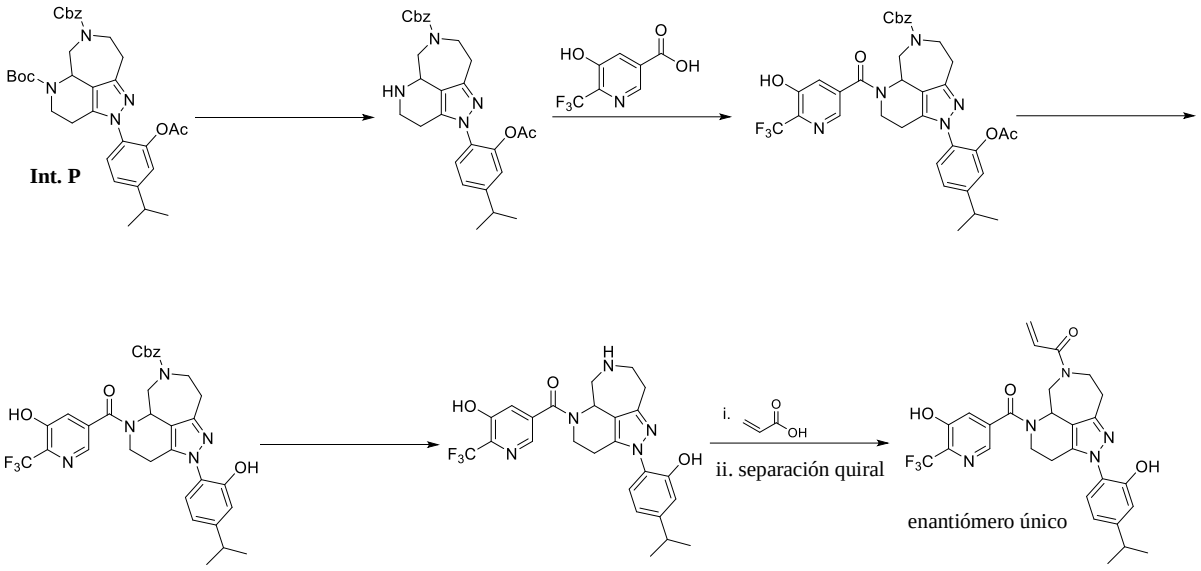
[1439] A una solución de 1-(2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (160 mg, 1 equiv., 437 µmol) en DMF (3,6 mL) se añadió ácido 7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carboxílico (316 mg, 3 equiv., 1,31 mmol), hidrocloruro de EDC (335 mg, 4 equiv., 1,75 mmol), HOBT (236 mg, 240 µl, 4 equiv., 1,75 mmol) y DIEA (677 mg, 905 µl, 12 equiv., 5,24 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se inactivó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (40 mL). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar 2-(7-acriloil-5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-2-il)-5-isopropilfenil 7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carboxilato (220 mg) como un sólido amarillo sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, *m/z*):811 [M+1]

[1440] A una solución de 2-(7-acriloil-5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-2-il)-5-isopropilfenil 7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carboxilato (250 mg, 1 equiv., 308 µmol) en THF (5 mL) y agua (2,5 mL) se añadieron LiOH (36,8 mg, 22,6 µl, 5 equiv., 1,54 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla se purificó por Prep-HPLC (Columna: XBridge BEH Shield RP18 5 m, 30 mm *150 mm; Fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), Fase móvil B: MeCN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 32% B a 53% B en 10 min; Longitud de onda: UV 254 nm/220 nm; tiempo de retención 1: 8,1 min) para proporcionar 1-(5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-

octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (47 mg) como un sólido blanco.

[1441] La 1-(5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona racémica (47 mg, 79,7 µmol, 25,88 %, 99,6% pureza) se purificó por Prep-Ciral-HPLC (Columna: Celulosa CHIRAL ART-SB 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX (0,1%FA), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: isocrático 25; Longitud de onda: UV 254/220 nm; Solvente de muestra: EtOH; Volumen de inyección: 0,7 mL; Número de ejecuciones: 3) para proporcionar *(S o R)*-1-(5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona como segundo pico de elución (tiempo de retención 11,5 min, 16,0 mg, 27,0 µmol, 8,79 %, 99,6% pureza) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 589 $[M+1]^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, Cloroformo -*d*, *ppm*) *δ* 10,12 (brs, 1H), 8,44 (brs, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,52 – 7,41 (m, 1H), 7,09 – 6,90 (m, 1H), 6,83 – 6,65 (m, 1H), 6,60 – 6,40 (m, 1H), 5,95 – 5,70 (m, 1H), 5,55 – 5,36 (m, 1H), 5,01 – 4,89 (m, 1H), 4,65 – 4,47 (m, 1H), 4,31 – 4,06 (m, 1H), 3,37 – 2,60 (m, 9H), 1,28 – 1,19 (m, 6H). **HPLC quiral analítica:** Columna: CHIRAL ART Celulosa-SB; Tamaño de columna: 4,6 x 100 mm, 3 µm; Fase móvil: Hex(0,1%FA):(EtOH:DCM=1:1)=75:25; Flujo: 1,0 mL/min; Temperatura: 25 °C; tiempo de retención = 4,4 min (segundo pico).

Ejemplo C-3: Preparación de *(S o R)*-1-(2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de bencil 2-(2-acetoxi-4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-carboxilato

[1442] La solución de 7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(2-acetoxi-4-isopropilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato (**Int. P**) (340 mg, 1 equiv., 578 µmol) en DCM (5,1 mL) y TFA (1,7 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se controló mediante LCMS. El solvente se eliminó bajo presión reducida. Esto resultó en bencil 2-(2-acetoxi-4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-carboxilato (320 mg) como un aceite amarillo crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, *m/z*):489 $[M+1]^+$

Etapa 2: Síntesis de 2-(2-acetoxi-4-isopropilfenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-carboxilato de bencilo

[1443] A una solución de bencil 2-(2-acetoxi-4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-carboxilato (120 mg, 1 equiv., 246 µmol) en DMF (2,4 mL) se añadieron ácido 5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinico (50,9 mg, 1 equiv., 246 µmol), HATU (121 mg, 1,3 equiv., 319 µmol) y DIEA (254 mg, 340 µl, 8 equiv., 1,96 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla se purificó por Prep-HPLC (Columna: Kinetex 5 m EVO C18, 30 mm * 150 mm; Fase móvil A: agua (10

mmol/l NH_4HCO_3), Fase móvil B: MeCN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 10% B a 41% B en 10 min; Longitud de onda: UV 254 nm/220 nm; tiempo de retención 1 tiempo de retención 1: 9,85) para proporcionar bencil 2-(2-acetoxi-4-isopropilfenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-carboxilato (70 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*):678 $[M+1]^+$

Etapa 3: Síntesis de 2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-carboxilato de bencilo

[1444] A una solución de bencil 2-(2-acetoxi-4-isopropilfenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-carboxilato (75 mg, 1 equiv., 0,11 mmol) en MeOH (1,5 mL) y agua (0,15 mL) se añadió hidróxido de sodio (18 mg, 4 equiv., 0,44 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla se neutralizó hasta pH=7 con ácido fórmico, luego se diluyó con EtOAc (5 mL) y agua (5 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 5 mL). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera saturada (2 x 5 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar bencilo 2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-carboxilato (62 mg) como un sólido amarillo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, *m/z*):636 $[M+1]^+$

Etapa 4: Síntesis de (2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-il)(5-hidroxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanona

[1445] A una solución de bencil 2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-carboxilato (220 mg, 1 equiv., 346 µmol) en MeOH (4,4 mL) se añadió paladio/C (92,1 mg, 20% peso, 0,5 equiv., 173 µmol) en un tanque de presión. La mezcla se purgó con hidrógeno tres veces y luego se presurizaron hasta 3 MPa con hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt y se filtró para eliminar los sólidos insolubles. La torta de

filtro se lavó con MeOH (5 mL) dos veces. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar (2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-il)(5-hidroxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanona (130 mg) como un sólido amarillo. **LCMS**:(ESI, *m/z*):502 $[M+1]^+$

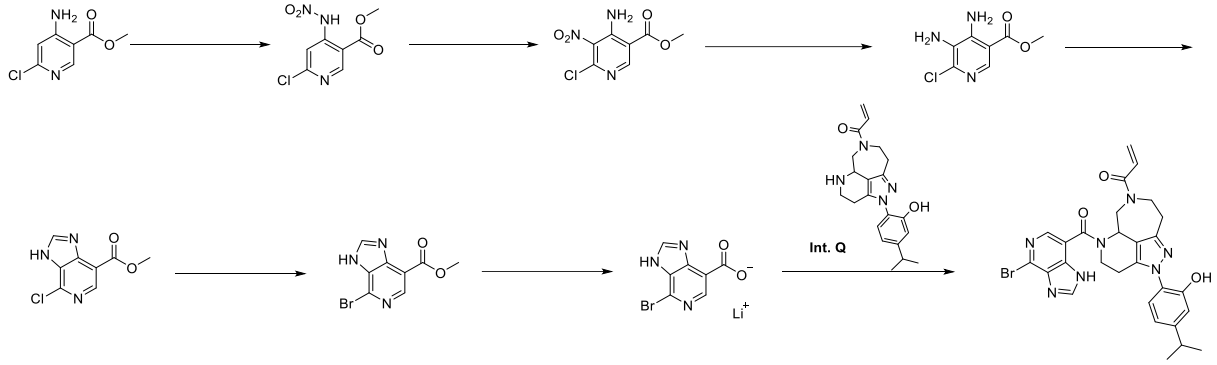
Etapa 5: Síntesis de (S o R)-1-(2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1446] A una solución de (2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-il)(5-hidroxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanona (60 mg, 1 equiv., 0,12 mmol) en DMF (1,2 mL) fueron un ácido acrílico deshidratado (13 mg, 12 µl, 1,5 equiv., 0,18 mmol), DIEA (0,12 g, 0,17 mL, 8 equiv., 0,96 mmol) y T3P (0,11 g, 0,11 mL, 3 equiv., 0,36 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después de lo cual la mezcla se purificó por Prep-HPLC (Columna: Shield XBridge BEH RP18 5 m, 30 mm *150 mm; Fase móvil A: agua (NH_4HCO_3 10 mmol/l), Fase móvil B: MeCN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 22% B a 38% B en 10 min; Longitud de onda: UV 254 nm/220 nm; tiempo de retención 1 tiempo de retención 1: 8.12) para proporcionar 1-(2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (14,0 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*):556 $[M+1]^+$

La 1-(2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona racémica (14,0 mg, 25,2 µmol, 21,0 %, 98,1% pureza) se purificó por Prep-Ciral-HPLC (Columna: Celulosa CHIRAL ART-SB 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: MTBE (0,1%FA), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: isocrático 15; Longitud de onda: UV 254/220 nm; Solvente de muestra: EtOH: DCM; Volumen de inyección: 0,7 mL; Número de ejecuciones: 3) para proporcionar *(S o R)*-1-(2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona como primer pico de elución

(tiempo de retención 6,1 min, 2,5 mg, 4,4 µmol, 3,7 % 98,1% pureza) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 556 $[M+1]^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 9,99 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,57 – 7,38 (m, 2H), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 5,88 – 5,70 (m, 1H), 5,16 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,82 – 4,57 (m, 1H), 4,41 – 3,96 (m, 2H), 3,82 – 3,69 (m, 1H), 3,53 – 3,08 (m, 3H) (obscured by water), 2,95 – 2,75 (m, 4H), 2,47 – 2,30 (m, 1H), 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Ejemplo C-4: Preparación de 1-(5-(4-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-7-carbonil)-2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de 6-cloro-4-(nitroamino)piridina-3-carboxilato de metilo

[1447] A una solución agitada de 4-amino-6-cloropiridina-3-carboxilato de metilo (4,5 g, 24,116 mmol, 1 equiv) se añadió HNO_3 (7,60 g, 120,580 mmol, 5 equiv) y H_2SO_4 (40 mL, 120,580 mmol, 5 equiv). La mezcla de reacción se agitó a -30 °C durante un período de 1 h. La reacción se inactivó con agua/hielo a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (1 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar metil 6-cloro-4-(nitroamino)piridina-3-carboxilato (4 g) como un sólido amarillo. **LCMS**:(ESI, *m/z*):232 $[M+1]^+$

Etapa 2: Síntesis de 4-amino-6-cloro-5-nitropiridina-3-carboxilato de metilo

[1448] Una solución de 6-cloro-4-(nitroamino)piridina-3-carboxilato de metilo (4 g, 17 mmol, 1

equiv) en H_2SO_4 (40 mL, 86 mmol, 10 equiv) se agitó durante 2 h a 60 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 80 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 40 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4-amino-6-cloro-5-nitropiridina-3-carboxilato de metilo (3 g) como un sólido amarillo. **LCMS**:(ESI, *m/z*):232 $[M+1]^+$

Etapa 3: Síntesis de 4-cloro-3H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxilato de metilo

[1449] Una solución de metilo 4,5-diamino-6-cloropiridina-3-carboxilato (2,5 g, 12,4 mmol, 1 equivalente) y trietilo ortoformiato (25 mL, 10 equivalente) se agitó durante 6 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 25 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con DCM / MeOH (10:1) para proporcionar metil 4-cloro-3H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxilato (2 g) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*):202 $[M+1]^+$

Etapa 4: Síntesis de 4-cloro-3H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxilato de metilo

[1450] Una solución de metilo 4,5-diamino-6-cloropiridina-3-carboxilato (2,5 g, 12,400 mmol, 1 equiv) y trietilo ortoformiato (25 mL, 10 equiv) se agitó durante 6 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 25 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con DCM / MeOH (10:1) para proporcionar metil 4-cloro-3H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxilato (2 g) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*):212 $[M+1]^+$

Etapa 5: Síntesis de metil 4-bromo-3H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxilato

[1451] En un 40 mL vial se añadieron 4-cloro-3H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxilato de metilo (1,4 g, 6,616 mmol, 1 equiv) y $POBr_3$ (9,48 g, 33,080 mmol, 5 equiv.) a 80 °C. La reacción se inactivó con agua/hielo a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x

50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 50 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4. anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4-bromo-3H-imidazo de metilo[4,5-c]piridina-7-carboxilato (1,2 g) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*):256 $[M+1]^+$

Etapa 6: Síntesis de ácido 4-bromo-3H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxílico

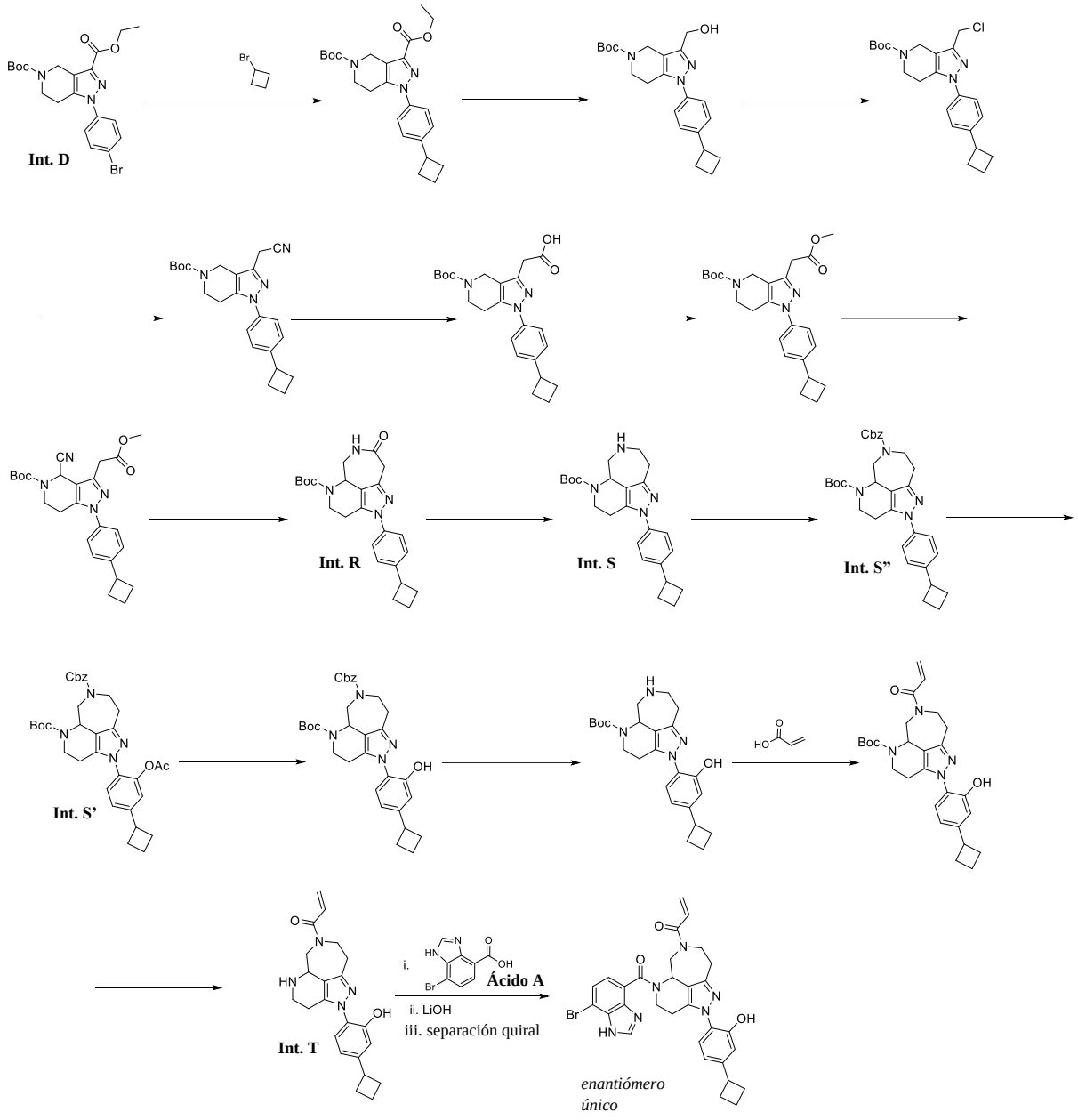
[1452] Una solución de metil 4-bromo-3H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxilato (1,2 g, 4,686 mmol, 1 equiv) y LiOH (0,22 g, 9,372 mmol, 2 equiv) en agua THF (10 mL) (2 mL) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar sal de litio de ácido 4-bromo-3H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxílico (1,1 g) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*):242 $[M+1]^+$

Etapa 7: Síntesis de 1-(5-(4-bromo-3H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carbonil)-2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1453] Una solución de 1-(2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (**Int. Q**) (200 mg, 1 equiv., 546 µmol), litio 4-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-7-carboxilato (135 mg, 1 equiv., 546 µmol), HBTU (414 mg, 2 equiv., 1,09 mmol), DIEA (353 mg, 475 µl, 5 equiv., 2,73 mmol) en DMF (5 mL) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. El producto crudo se purificó por Prep-HPLC (Columna: Shield XBridge BEH RP18 5 m, 30 mm *150 mm; Fase móvil A: agua (NH_4HCO_3 10 mmol/l), Fase móvil B: MeCN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 15% B a 50% B en 10 min; Longitud de onda: UV 254 nm/220 nm; tiempo de retención 1 tiempo de retención 1: 9.02) para proporcionar 1-(5-(4-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-7-carbonil)-2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (1,9 mg, 3,1 µmol, 0,57 %, 96,5% pureza) como sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 590 $[M+1]^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 12,75 (brs, 1H), 10,32 – 9,63 (m, 1H), 8,47 – 8,26 (m, 1H), 8,26 – 8,08 (m, 1H), 7,09 – 6,93 (m, 2H), 6,93 – 6,79 (m, 1H), 6,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,56

– 6,33 (m, 1H), 5,97 – 5,66 (m, 1H), 5,65 – 5,34 (m, 1H), 5,15 – 4,82 (m, 1H), 4,48 – 4,19 (m, 2H), 3,68 – 2,53 (m, 7H), 1,35 – 1,06 (m, 6H), 0,95 – 0,74 (m, 1H).

Ejemplo C-5: Preparación de (*S o R*) 7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de 5-(terc-butil) 3-etil 1-(4-ciclobutilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,5-dicarboxilato

[1454] A una solución agitada de 5-(*terc*-butil) 3-etil 1-(4-bromofenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-3,5-dicarboxilato (**Int. D**) (53,5 g, 1 equiv., 119 mmol) en DMA (550 mL) se añadieron picolinimidamida HCl (5,62 g, 0,3 equiv., 35,6 mmol), bromociclobutano (80,2 g, 5 equiv., 594 mmol), dicloruro de níquel (II) (4,62 g, 1,3 mL, 0,3 equiv., 35,6 mmol). TBAI (43,9 g, 1 equiv., 119 mmol) y manganeso (32,6 g4,52 mL, , 5 equiv., 594 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. Después de terminar la reacción, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (500 mL) a la temperatura ambiente La mezcla resultante se filtró y la torta de filtración se lavó con EtOAc (3 x 500 mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 1:1 agua/salmuera (2 x 1000 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (1:3) para proporcionar 5-(*terc*-butil) 3-etil 1-(4-ciclobutilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-3,5-dicarboxilato (23,1 g) como un sólido amarillo. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 426 $[M+1]^+$

Etapa 2: Síntesis de terc-butil 1-(4-ciclobutilfenil)-3-(hidroximetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato

[1455] A una solución agitada de 5-(*terc*-butil) 3-etil 1-(4-ciclobutilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-3,5-dicarboxilato (33,1 g, 1 equiv., 77,8 mmol) en EtOH (330 mL) se añadió $NaBH_4$ (29,4 g, 10 equiv., 778 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 48 h. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. Después de terminar la reacción, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (300 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 500 mL) y salmuera (1 x 500 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (1:1) para proporcionar *terc*-butil 1-(4-ciclobutilfenil)-3-(hidroximetil)-1,4,6,7-

tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato (27,8 g) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 384 $[M+1]^+$

Etapa 3: Síntesis de terc-butil 3-(clorometil)-1-(4-ciclobutilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato

[1456] A una solución de *terc*-butil 1-(4-ciclobutilfenil)-3-(hidroximetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato *(*27,80 g, 1 equiv., 72,49 mmol) en DCM (280 mL) se añadió $SOCl_2$ (11,2 g6,88 mL, 1,3 equiv., 94,2 mmol) gota a gota a -10 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 2 h. La reacción se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (280 mL). La mezcla resultante se extrajo con DCM (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 500 mL) y salmuera (1 x 500 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (1:2) para proporcionar *terc*-butil 3-(clorometil)-1-(4-ciclobutilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato *(*27,7 g) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 402 $[M+1]^+$

Etapa 4: Síntesis de terc-butil 3-(cianometil)-1-(4-ciclobutilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato

[1457] A una solución agitada de *terc*-butil 3-(clorometil)-1-(4-ciclobutilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato (35,3 g, 1 equiv., 87,8 mmol) en MeCN (280 mL) se añadió TMSCN (26,1 g, 3 equiv., 263 mmol) y TBAF (45,9 g, 2 equiv., 176 mmol) a rt y la reacción se agitó durante 12 h. La reacción se inactivó luego mediante la adición de agua (200 mL) a rt. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 500 mL), se secaron sobre Na2SO4 anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (1:3) para proporcionar *terc*-butil 3-(cianometil)-1-(4-ciclobutilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato *(*32,5 g) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 393 $[M+1]^+$

Etapa 5: Síntesis de ácido 2-(5-(terc-butoxicarbonil)-1-(4-ciclobutilfenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)acético

[1458] Una solución de *terc*-butil 3-(cianometil)-1-(4-ciclobutilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato *(*33 g, 1 equiv., 84 mmol) en EtOH (330 mL) se añadió NaOH (52,8 g, 16 equiv., 1,32 mol) en agua (330 mL) y se calentó hasta 80 °C durante 1 h. La reacción se inactivó luego mediante la adición de agua (100 mL) a rt. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 500 mL) y salmuera (1 x 500 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con DCM/MeOH (10:1) para proporcionar ácido 2-(5-(*terc*-butoxicarbonil)-1-(4-ciclobutilfenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)acético (33,8 g) como un sólido amarillo. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 412 $[M+1]^+$

Etapa 6: Síntesis de terc-butil 1-(4-ciclobutilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato

[1459] A una solución agitada de ácido 2-(5-(*terc*-butoxicarbonil)-1-(4-ciclobutilfenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)acético (28,2 g, 1 equiv., 68,5 mmol) y Cs_2CO_3 (44,7 g, 2 equiv., 137 mmol) en DMF (300 mL) se añadió CH_3I (14,6 g, 1,5 equiv., 103 mmol) a rt y se agitó durante 2 h. Después de terminar la reacción, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 mL) a temperatura ambiente La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 1:1 agua/salmuera (3 x 500 mL) y salmuera (1 x 500 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. La reacción luego se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (1:2) para proporcionar *terc*-butil 1-(4-ciclobutilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato *(*26,1 g) como un sólido amarillo. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 426 $[M+1]^+$

Etapa 7: Síntesis de terc-butil 4-ciano-1-(4-ciclobutilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-

tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato

[1460] A una solución agitada de *terc*-butil 1-(4-ciclobutilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato *(*28,7 g, 1 equiv., 67,4 mmol) en MeCN (300 mL) se añadió AcOH (1211,6 mL,2 g, 3 equiv., 202 mmol). TEMPO-BF_4 (49,2 g, 3 equiv., 202 mmol). TMSCN (26,8 g, 33,8 mL, 4 equiv., 270 mmol) a temperatura ambiente y agitado durante 2 h. Después de terminar la reacción, la reacción se inactivó mediante la adición de salmuera (200 mL) a la temperatura ambiente La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 500 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (1:4) para proporcionar *4*-ciano-1-(4-ciclobutilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato (24,3 g) como un sólido amarillo. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 451 $[M+1]^+$

*Etapa 8: Síntesis de terc-butil 2-(4-ciclobutilfenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (**Int. R**)*

[1461] A una solución de *terc*-butil *4-ciano-1-(4-ciclobutilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato (*22,0 g, 1 equiv., 48,8 mmol) en MeOH (1100 mL) se añadió níquel Raney (22,0 g, 2,99 mL, 50% en peso, 3,84 equiv., 187 mmol) en un tanque de presión. La mezcla se hidrogenó a 50 °C bajo 4000 kPa de presión de hidrógeno durante 24 h, se filtró a través de una almohadilla Celite y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con DCM/MeOH (10/1) para proporcionar *terc-butil* 2-(4-ciclobutilfenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato *(***Int. R**) (18,0 g) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 423 $[M+1]^+$

*Etapa 9: Síntesis de terc-butil 2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo [cd]azulen-5-carboxilato (**Int. S**)*

[1462] A una solución agitada de *terc*-butil 2-(4-ciclobutilfenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato *(*10 g, 1 equiv., 24 mmol) en THF (100 mL) se añadió BH_3.THF (8,1 g, 4 equiv., 95 mmol) a 60 °C y se agitó durante 1 h. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. Después de terminar la reacción, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (50 mL) a temperatura ambiente La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 200 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar *terc*-butil 2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo [*cd*]azulen-5-carboxilato (**Int. S**) (10,5 g) como un sólido blanco. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 409 $[M+1]^+$

*Etapa 10: Síntesis de 7-bencil 5-(terc-butil) 2-(4-ciclobutilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato (**Int. S")***

[1463] A una solución agitada de *terc*-butil 2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato *(*9,50 g, 1 equiv., 23,3 mmol) en DCM (200 mL) se añadió TEA (1116,2 mL,8 g, 5 equiv., 116 mmol) y Cbz-OSu (17,4 g, 3 equiv., 69,8 mmol) a 40 °C y la reacción se agitó durante 6 h. La reacción se inactivó luego mediante la adición de agua (200 mL) a rt. La mezcla resultante se extrajo con DCM (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 300 mL) y salmuera (1 x 300 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (1:1) para proporcionar 7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(4-ciclobutilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5,7-dicarboxilato (9,53 g) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 543 $[M+1]^+$

*Etapa 11: Síntesis de 7-bencil 5-(terc-butil) 2-(2-acetoxi-4-ciclobutilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato (**Int. S')***

[1464] A una solución agitada de 7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(4-ciclobutilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5,7-dicarboxilato (9,53 g, 1 equiv., 17,6 mmol) en

1,4-dioxano (100 mL) y AcOH (20 mL) se añadió $Pd(OAc)_2$ (789 mg, 0,2 equiv., 3,51 mmol) y PIDA (11,3 g, 2 equiv., 35,1 mmol) a 90 °C y se agitó durante 3 h. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de $NaHCO_3$ (200 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 × 400 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para obtener el compuesto crudo. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (1:1) para proporcionar 7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(2-acetoxi-4-ciclobutilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5,7-dicarboxilato (4,28 g) como un sólido amarillo. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 601 $[M+1]^+$

Etapa 12: Síntesis de 7-bencil 5-(terc-butil) 2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato

[1465] A una solución agitada de 7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(2-acetoxi-4-ciclobutilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5,7-dicarboxilato (4,28 g, 1 equiv., 7,12 mmol) en THF (40 mL) y agua (10 mL) se añadió LiOH (341 mg, 2 equiv., 14,2 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. Después de terminar la reacción, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (50 mL) a la temperatura ambiente La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 mL) y salmuera (1 x 100 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (1:2) para proporcionar 7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5,7-dicarboxilato (3,05 g) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 559 $[M+1]^+$

Etapa 13: Síntesis de 2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo

[1466] A una solución de 7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5,7-dicarboxilato (3,0 g, 1 equiv., 5,4 mmol) en EtOH (60 mL) se añadió $Pd(OH)_2$ (1,5 g, 20 % en peso, 0,40 equiv., 2,1 mmol) y Pd/C (1,5 g, 20% en peso, 0,52 equiv., 2,8 mmol) en un tanque de presión. La mezcla se purgó con nitrógeno tres veces y luego se presurizaron hasta 3000 kPa con hidrógeno a 40 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt y se filtró para eliminar los sólidos insolubles. La torta de filtro se lavó con EtOH (3×50 mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con DCM/MeOH (10:1) para proporcionar 2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato de terc-butilo *(*2,1 g) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 425 $[M+1]^+$

Etapa 14: Síntesis de 7-acriloil-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo

[1467] A una solución agitada de 2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato de terc-butilo *(*2,10 g, 1 equiv., 4,95 mmol) en DMF (20 mL) se añadió DIEA (1,92 g, 2,58 mL, 3 equiv., 14,8 mmol), ácido acrílico (356 mg1 equiv., 4,95 mmol) y T3P (4,72 g, 50% en peso, 1,5 equiv., 7,42 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. Después de terminar la reacción, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 mL) a temperatura ambiente La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 1:1 agua/salmuera (4×40 mL) y salmuera (1 x 40 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (1:1) para proporcionar 7-acriloil-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato de terc-butilo *(*580 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 479 $[M+1]^+$

Etapa 15: Síntesis de 1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-

*tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (**Int. T**)*

[1468] Una solución de 7-acriloil-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato de terc-butilo (580 mg, 1 equiv., 1,21 mmol) en TFA (2 mL) y DCM (6 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. Esto resultó en 1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (**Int. T**) (620 mg) como un sólido amarillo, que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 379 $[M+1]^+$

Etapa 16: Síntesis de (S o R) 7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1469] A una solución agitada de ácido 1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (180 mg, 1 equiv., 476 µmol) en DMF (4 mL) se añadió HBTU (902 mg, 5 equiv., 2,38 mmol) y ácido 7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carboxílico (**Ácido A**). Después de terminar la reacción, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 mL) a temperatura ambiente La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 1:1 agua/salmuera (4 x 20 mL) y salmuera (1 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El crudo 2-(7-acriloil-5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-2-il)-5-ciclobutilfenil 7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carboxilato (280 mg) se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 825 $[M+1]^+$

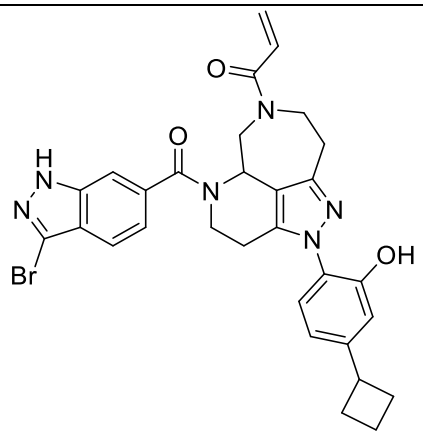
[1470] El producto de la reacción crudo (260 mg, 1 equiv., 315 µmol) se disolvió luego en THF (4 mL) y se añadió agua (1 mL) LiOH (15,1 mg, 2 equiv., 631 µmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. Después de terminar la reacción, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 mL) a la temperatura ambiente La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se

lavaron con salmuera (2 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por Prep-HPLC (Columna: YMC Triart C18 ExR 5 m, 30 mm * 150 mm; Fase móvil A: agua (10 mmol/l NH_4HCO_3), Fase móvil B: MeCN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 40% B a 61% B en 8 min; Longitud de onda: UV 254 nm/220 nm; tiempo de retención 1 tiempo de retención 1: 6,98) para proporcionar 1-(5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (85 mg) como un sólido blanco.

[1471] El compuesto racémico, 1-(5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (85 mg, 0,14 mmol) se separó en enantiómeros constituyentes por separación de HPLC quiral (Columna: Celulosa CHIRAL ART-SB 3*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX (0,1%FA), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 40 mL/min; Gradiente: isocrático 25; Longitud de onda: UV 254/220 nm; Solvente de muestra: EtOH: DCM; Volumen de inyección: 1,0 mL; Número de ejecuciones: 4) para proporcionar *(S o R)*-1-(5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona como segundo pico de elución (tiempo de retención 15,5 min, 37,9 mg, 62,7 µmol, 44,5 % 99,5% pureza) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 601 $[M+1]^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 10,10 (brs, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,23 (s, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,69 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,59 – 6,40 (m, 1H), 5,83 (brs, 1H), 5,43 (brs, 1H), 5,07 – 4,90 (m, 1H), 4,54 (brs, 1H), 4,22 (brs, 1H), 3,59-3,38 (m, 1H), 3,27 – 2,85 (m, 5H), 2,82 – 2,59 (m, 2H), 2,42-2,28 (m, 2H), 2,17 – 1,72 (m, 4H). **HPLC quiral analítica**: Columna: Celulosa CHIRAL ART-SB; 4,6 x 100 mm, 3 µm; Fase móvil: Hex(0,1%FA):(EtOH:DCM=1:1)=75:25; Velocidad de flujo: 1 mL/min; Temperatura:25 °C; tiempo de retención = 5,4 min.

Tabla C1: El compuesto del **Ejemplo C-6** se preparó de manera análoga al **Ejemplo C-5**,

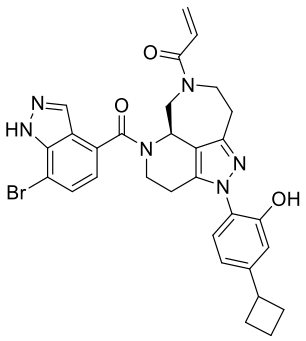
mediante el uso de ácido 3-bromo-1H-indazol-6-carboxylic en lugar del **Ácido A** en la etapa final. El compuesto racémico se separó en enantiómeros constituyentes por separación de HPLC quiral bajo la condición (Columna: Celulosa CHIRAL ART-SB 3*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX (0,1%FA), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 40 mL/min; Gradiente: isocrático 35; Longitud de onda: UV 254/220 nm; tiempo de retención 1 tiempo de retención 1: 8; tiempo de retención 2: 13; Solvente de muestra: EtOH: DCM; Volumen de inyección: 0,8 mL; Número de ejecuciones: 5) para proporcionar *(S o R)*-1-(5-(3-bromo-1*H*-indazol-6-carbonil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona como primer pico de elución (tiempo de retención 8 min, 37,3 mg, 60,5 µmol, 41,4 %, 97,5% pureza) como un sólido blanco.

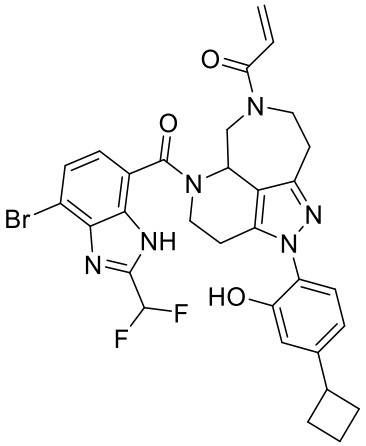
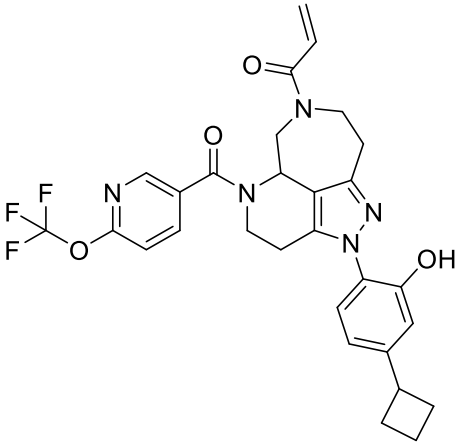
Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
Ejemplo C-6	 *(S o R)*-1-(5-(3-bromo-1*H*-indazol-6-carbonil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-	601, 603 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 11,13 (brs, 1H), 10,19 (brs, 1H), 7,81 – 7,38 (m, 2H), 7,36 – 7,19 (m, 1H), 7,07 – 6,90 (m, 2H), 6,81 – 6,25 (m, 2H), 5,85 (brs, 1H), 5,36 (s, 1H), 5,10 – 4,84 (m, 1H), 4,65 – 3,87 (m, 2H), 3,60 – 3,34 (m, 1H), 3,31 – 2,92 (m, 5H), 2,82 – 2,64 (m, 2H), 2,43 – 2,25 (m, 2H), 2,20 – 1,93 (m, 3H), 1,93 –

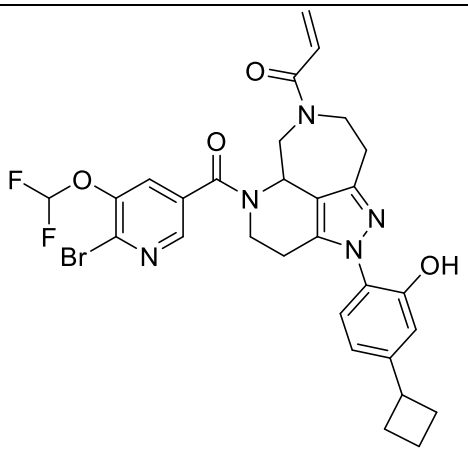
	il)prop-2-en-1-ona		1,76 (m, 1H).

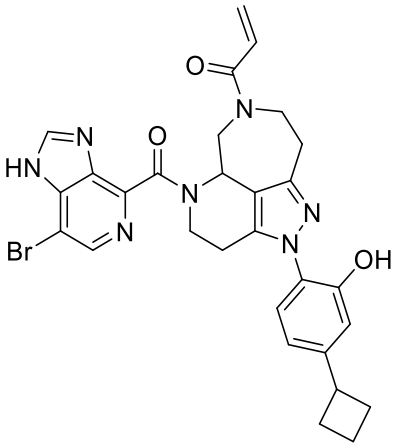
Tabla C2: Los compuestos de los **Ejemplos C-6-1** a **C-6-9** se prepararon de manera análoga al **Ejemplo C-5**, mediante el uso de los ácidos correspondientes en lugar del Ácido A en la etapa final. Los compuestos racémicos se separaron en las siguientes condiciones: **Ejemplo C-6-1:** Columna: Celulosa CHIRAL ART-SB 3*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX (0,1%FA), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 40 mL/min; Gradiente: isocrático 25; Longitud de onda: UV 254/220 nm; RT1(min): 6,5; RT2(min): 13. El compuesto del ejemplo es el segundo pico de elución. **Ejemplo C-6-2:** CHIRAL ART Celulosa-SB, 3*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: Hex(0,1%FA)--HPLC, Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 40 mL/min; Gradiente: isocrático 20; Longitud de onda: UV 254/220 nm; RT1(min): 11; RT2(min): 14. El compuesto del ejemplo es el segundo pico de elución. **Ejemplo C-6-3**: CHIRALPAK-IE 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX (0,1%FA), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: isocrático 40; Longitud de onda: UV 254/220 nm; RT1(min): 8; RT2(min): 11. El compuesto del ejemplo es el primer pico de elución. **Ejemplo C-6-4**: CHIRALPAK-IE 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX (0,1%FA), Fase móvil B: ETOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: isocrático 40; Longitud de onda: 254/220 nm; RT1(min): 10; RT2(min): 13,5. El compuesto del ejemplo es el primer pico de elución. Para este ejemplo, la etapa penúltima de litio, hidróxido no fue necesaria y se omitió, y se empleó HATU en lugar de HBTU en la etapa final de acoplamiento de amida. **Ejemplo C-6-5**: CHIRALPAK-IA 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX (0,1%FA), Fase móvil B: MeOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: isocrático 30; Longitud de onda: UV 254/220 nm; RT1(min): 8; RT2(min): 12. El compuesto del ejemplo es el segundo pico de elución. Para este ejemplo, se usaron EDC y HOBT en lugar de HBTU en la etapa final de acoplamiento de amida. **Ejemplo C-6-6:** CHIRAL ART Celulosa-SC 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX(0,1%FA), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 40 mL/min; Gradiente: isocrático 40; Longitud de onda: UV 254/220 nm; RT1(min): 7,6; RT2(min): 12. El compuesto del ejemplo es el segundo pico

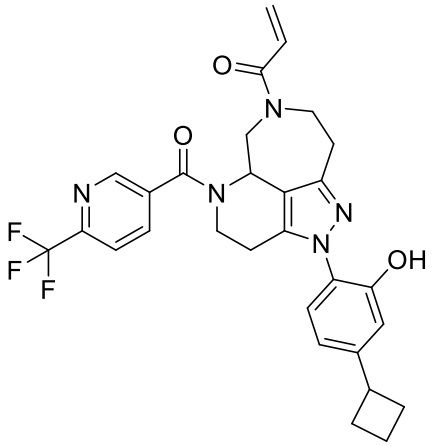
de elución. Para este ejemplo, se usaron EDC y HOBT en lugar de HBTU en la etapa final de acoplamiento de amida. **Ejemplo C-6-7:** ID CHIRALPAK 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX (0,1%FA), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: isocrático 50; Longitud de onda: UV 254/220 nm; RT1(min): 5; RT2(min): 12. El compuesto del ejemplo es el segundo pico de elución. Para este ejemplo, se usó HATU en lugar de HBTU en la etapa final de acoplamiento de amida. **Ejemplo C-6-8: Ejemplo C-6-8** se preparó como el racemato. Para este ejemplo, se usaron EDC y HOBT en lugar de HBTU en la etapa final de acoplamiento de amida. **Ejemplo C-6-9: Ejemplo C-6-9** se preparó como un racemato.

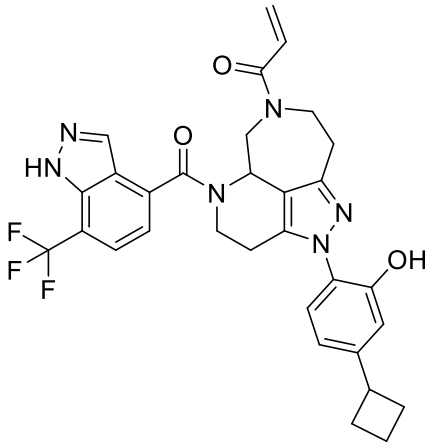
Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
C-6-1	 *(R o S)*-1-(5-(7-bromo-1H-indazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	601 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 8,19 (s, 1H), 7,67 – 7,41 (m, 2H), 7,15 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,01 – 6,89 (m, 2H), 6,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,48 – 2,74 (m, 8H), 2,34 – 1,84 (m, 6H).

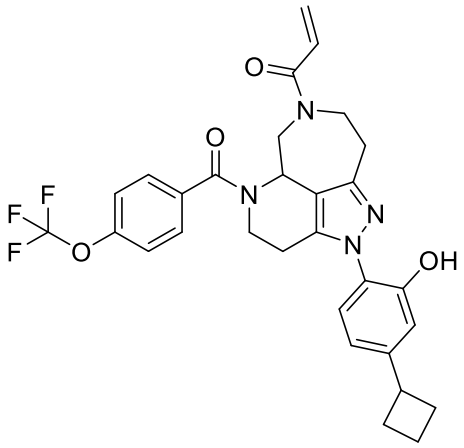
Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
C-6-2	 *(R o S)*-1-(5-(4-bromo-2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-7-carbonil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	651 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 7,61 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,99-6,79 (m, 3H), 6,71 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 5,82 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,97 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 4,67-4,54 (m, 2H), 3,58 – 3,42 (m, 1H), 3,20 – 2,72 (m, 7H), 2,32 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 2,10 – 1,98 (m, 4H), 1,85 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H).
C-6-3		568 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*)δ 8,46 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,05 – 6,89 (m, 2H), 6,79 – 6,69

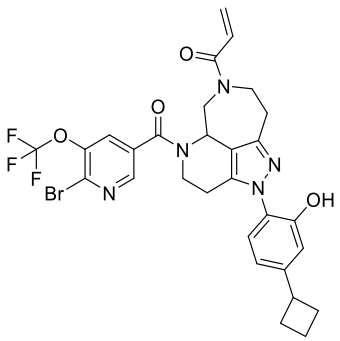
Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
	(R o S)-1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(6-(trifluorometoxi)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona		(m, 1H), 6,51 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,98 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,52 (p, J = 8,6 Hz, 1H), 3,32 – 2,96 (m, 5H), 2,87 – 2,72 (m, 2H), 2,40 – 2,27 (m, 2H), 2,20 – 1,93 (m, 3H), 1,92 – 1,78 (m, 1H).
C-6-4	 *(R o S)*-1-(5-(6-bromo-5-(difluorometoxi)nicotinoil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-	628 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 10,08 (s, 1H), 8,41 – 8,24 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,03 – 6,91 (m, 2H), 6,82 – 6,66 (m, 2H), 6,57 – 6,46 (m, 1H), 5,94-5,76 (m, 1H), 5,45-5,26 (m, 1H), 4,98 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,26-3,95 (m, 1H),

Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
	1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona		3,58 – 3,44 (m, 1H), 3,20 - 3,06 (m, 5H), 2,87 – 2,74 (m, 2H), 2,35 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 2,14 (t, J = 9,8 Hz, 2H), 2,02 (q, J = 9,7, 8,9 Hz, 1H), 1,86 (d, J = 10,0 Hz, 1H).
C-6-5	 *(R o S)*-1-(5-(7-bromo-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	602 $[M+H]^+$	

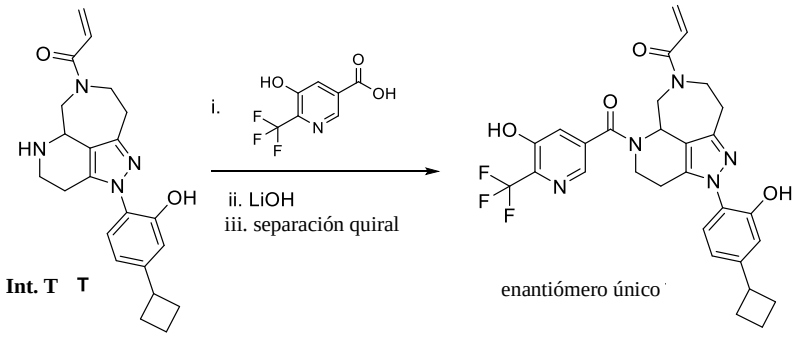
Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
C-6-6	 *(R o S)*-1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	552 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 10,08 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,16 – 7,68 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 6,98 (dd, J = 8,6, 5,0 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,62-6,42 (m, 1H), 5,98 – 5,63 (m, 1H), 5,43 (s, 1H), 5,17-4,80 (m, 1H), 4,78-4,46 (m, 1H), 4,30-3,85 (m, 1H), 3,61-3,42 (m, 1H), 3,22 (s, 2H), 3,15-2,94 (m, 3H), 2,93 – 2,64 (m, 2H), 2,55-2,23 (m, 2H), 2,22-2,06 (m, 2H), 2,06-1,93 (m, 1H), 1,92-1,77 (m, 1H).

Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
C-6-7	 *(R o S)*-1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(7-(trifluorometil)-1H-indazol-4-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	591 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 12,01 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,82 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 20,5 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,98 (s, 2H), 6,74 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 51,8 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,22-3,76(m, 1H), 3,60-3,41 (m, 1H), 3,30 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 3,21 – 3,02 (m, 3H), 2,97 (s, 1H), 2,77 (t, J = 18,0 Hz, 2H), 2,38 – 2,29 (m, 2H), 2,16-2,08 (m, 2H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,91-1,81(m, 1H).

Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
C-6-8	 1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(4-(trifluorometoxi)benzoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	567 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 7,46 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,27 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,92 (dd, *J* = 5,0, 3,2 Hz, 2H), 6,65 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 5,79 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 5,33 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,91 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,44 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,12 – 2,96 (m, 5H), 2,72 (d, *J* = 15,3 Hz, 2H), 2,30 – 2,24 (m, 2H), 2,14 – 2,05 (m, 2H), 1,98 – 1,87 (m, 2H), 1,84 – 1,78 (m, 1H), 1,18 (s, 1H).

Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
C-6-9	 1-(5-(6-bromo-5-(trifluorometoxi)nicotinoil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	646 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*)*δ* 8,45 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,84 – 7,72 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,03 – 6,94 (m, 2H), 6,75 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 6,64-6,34 (m, 1H), 5,95-5,72 (m, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,98 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 4,51 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 4,26 – 3,88 (m, 1H), 3,52 (p, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,30 –2,98 (m, 5H), 2,89 – 2,72 (m, 2H), 2,35 (dtd, *J* = 10,2, 8,0, 2,3 Hz, 2H), 2,14 (p, *J* = 9,2 Hz, 2H), 2,07 – 1,95 (m, 1H), 1,87 (t, *J* = 9,4 Hz, 1H).

Ejemplo C-7: Preparación de *(R o S)*-1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



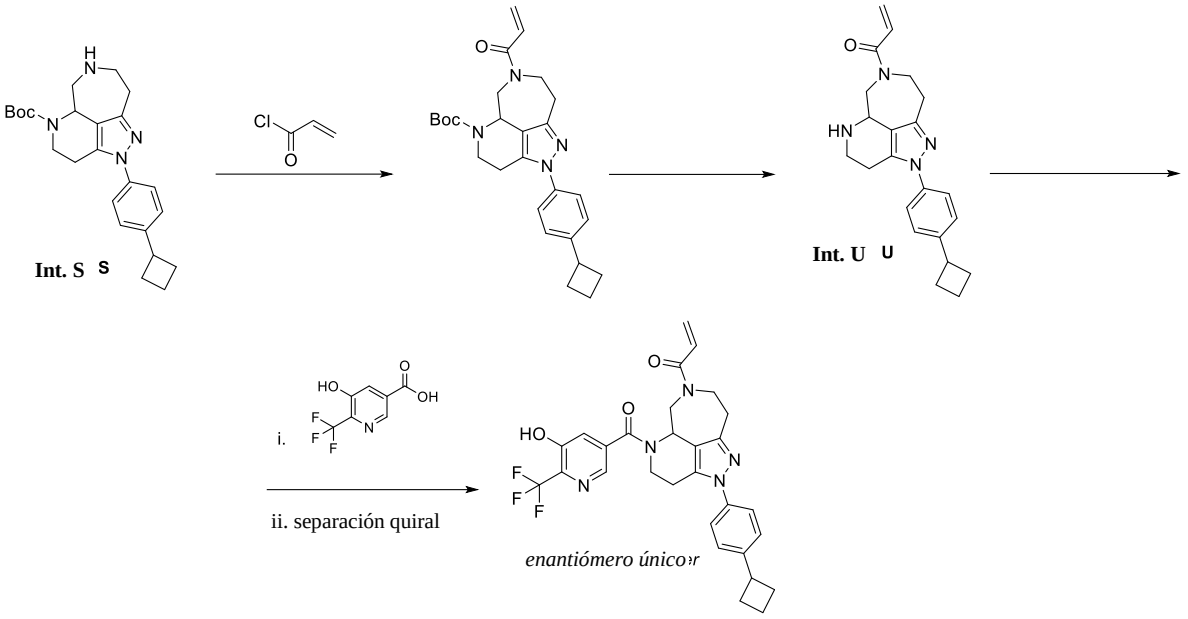
[1472] A una solución de 1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (**Int. T**) (180,0 mg, 1 equiv., 475,6 µmol) en DMF (3,6 mL) se añadieron ácido 5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinico (197,0 mg, 2 equiv., 951,2 µmol), DIEA (184,4 mg, 249 µl, 3 equiv., 1,427 mmol), EDC.HCl (182,3 mg, 2 equiv., 951,2 µmol) y HOBT (128,5 mg, 2 equiv., 951,2 µmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después de lo cual la reacción se apagó con agua (10 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera semisaturada (2 x 20 mL) y salmuera (20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por elución por cromatografía en gel de sílice con DCM: MeOH=4:1 para proporcionar 2-(7-acriloil-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclobutilfenil 5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinato (120 mg) como un sólido marrón claro. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 757 $[M+1]^+$

[1473] A una solución de 2-(7-acriloil-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclobutilfenil 5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinato (120 mg, 1 equiv., 159 µmol) en THF (1,2 mL) se añadió LiOH (7,6 mg, 2 equiv., 317 µmol) en agua (0,24 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla se purificó por Prep-HPLC (Columna: Sunfire C18 5 m, 30 mm * 150 mm; Fase móvil A: agua (0,1%FA), Fase móvil B: MeCN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 40% B a 62% B en 8 min; Longitud de onda: UV 254 nm/220 nm;

tiempo de retención 1 tiempo de retención 1: 7,72) para proporcionar 1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (45 mg) como un sólido blanco.

[1474] El compuesto racémico se separó en enantiómeros constituyentes por separación de HPLC quiral (Columna: Celulosa CHIRAL ART-SB 3*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: Hexanos (0,1%FA), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: isocrático 25; Longitud de onda: UV 254/220 nm; tiempo de retención 1 tiempo de retención 1: 6.9; tiempo de retención 2: 11,0; Volumen de inyección: 1,83 mL; Número de ejecuciones: 3) para proporcionar *(S o R)*-1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil) nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona como primer pico de elución (tiempo de retención = 6,9 min, 19,9 mg, 34,6 µmol, 44 %, 98,6% de pureza) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*):568 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, Cloroformo-d, ppm) δ 8,65 (brs, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,18 – 6,90 (m, 2H), 6,88 – 6,62 (m, 2H), 6,49 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,93 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,66 – 3,45 (m, 1H), 3,33 – 2,58 (m, 7H), 2,41 – 2,25 (m, 2H), 2,25 – 1,95 (m, 3H), 1,95 – 1,80 (m, 1H). **HPLC quiral analítica**: Columna: CHIRAL ART Celulosa-SB; Tamaño de columna: 4,6 x 100 mm, 3 µm; Fase móvil: Hex(0,1%FA):(EtOH:DCM=1:1)=75:25; Flujo: 1,0 mL/min; Temperatura: 25 °C; tiempo de retención = 2,5 min.

Ejemplo C-8: Preparación de *(S o R)*-1-(2-(4-ciclobutilfenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de terc-butil (R)-7-acriloil-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1475] A una solución agitada de 2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato de terc-butilo (**Int. S**) (300 mg, 1 equiv., 734 µmol) y TEA (223 mg, 307 µl, 3 equiv., 2,20 mmol) en DCM (3 mL) se añadieron cloruro de acriloilo (99,69 mg, 1,5 equiv., 1,101 mmol) gota a gota a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 h adicional a temperatura ambiente. La reacción se controló mediante LCMS. Después de terminar la reacción, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 mL) a temperatura ambiente La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 20 mL) y salmuera (1 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (3:2) para proporcionar *terc-butil (R)*-7-acriloil-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato (210 mg) como un sólido amarillo. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 463 $[M+1]^+$

Etapa 2: Síntesis de 1-(2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-

*tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (**Int. U**)*

[1476] Una solución de *7*-acriloil-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 1 equiv., 432 µmol) en TFA (1 mL) y DCM (3 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se controló mediante LCMS. El 90% producto podría observarse en LCMS. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El 1-(2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (**Int. U**) (200 mg) La mezcla resultante se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 363 $[M+1]^+$

Etapa 3: Síntesis de (S o R)-1-(2-(4-ciclobutilfenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

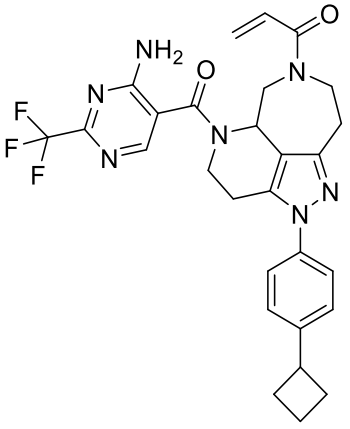
[1477] A una solución agitada de ácido 1-(2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (200,0 mg, 1 equiv., 551,8 µmol) en DMF (2 mL) se añadió ácido 5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinico (114,3 mg, 1 equiv., 551,8 µmol), HBTU (313,9 mg, 1,5 equiv., 827,6 µmol), DIEA (213,9 mg, 288 µl, 3 equiv., 1,655 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h, después de lo cual la reacción se extinguió mediante la adición de agua. (10 mL) a rt. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por Prep-HPLC (Columna: Kinetex 5 m EVO C18, 30 mm * 150 mm; Fase móvil A: agua (10 mmol/l NH_4HCO_3), Fase móvil B: MeCN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 22% B a 40% B en 8 min; Longitud de onda: UV 254 nm/220 nm; tiempo de retención 1 tiempo de retención 1: 7,72) para proporcionar 1-(2-(4-ciclobutilfenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (100 mg) como un sólido blanco.

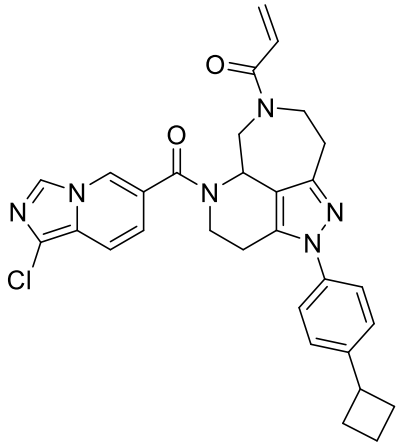
[1478] El compuesto racémico, 1-(2-(4-ciclobutilfenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-

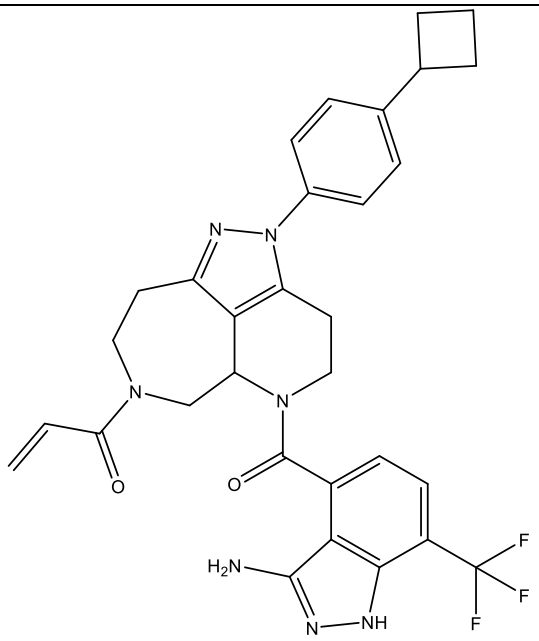
2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (100 mg, 181 µmol) se separó en enantiómeros constituyentes por separación de HPLC quiral (Columna: CHIRAL ART Celulosa-SB 3*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX (0,1%FA), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 40 mL/min; Gradiente: isocrático 25; Longitud de onda: UV 254/220 nm; Solvente de muestra: EtOH: DCM; Volumen de inyección: 2,5 mL; Número de ejecuciones: 4) para proporcionar (*R*)-1-(2-(4-ciclobutilfenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona como primer pico de elución (tiempo de retención 6,3 min, 26,1 mg, 47,1 µmol, 26,1 %, 99,6% pureza) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 552 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 9,03 – 7,58 (m, 3H), 7,42 – 7,27 (m, 2H), 7,09 (brs, 1H), 6,82 – 6,61 (m, 1H), 6,47 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 5,98-5,66 (m, 1H), 5,29 – 5,03 (m, 1H), 4,98 – 4,77 (m, 1H), 4,85-4,18 (m, 2H), 3,93 – 1,15 (m, 13H). **^{19}F NMR**: (376 MHz, DMSO) δ -64,91. **HPLC analítica quiral**: Columna: Celulosa CHIRAL ART-SB; 4,6 x 100 mm, 3 µm; Fase móvil: Hex(0,1%FA):(EtOH:DCM=1:1)=75:25; Velocidad de flujo: 1 mL/min; Temperatura:25 °C; tiempo de retención 2,4 min.

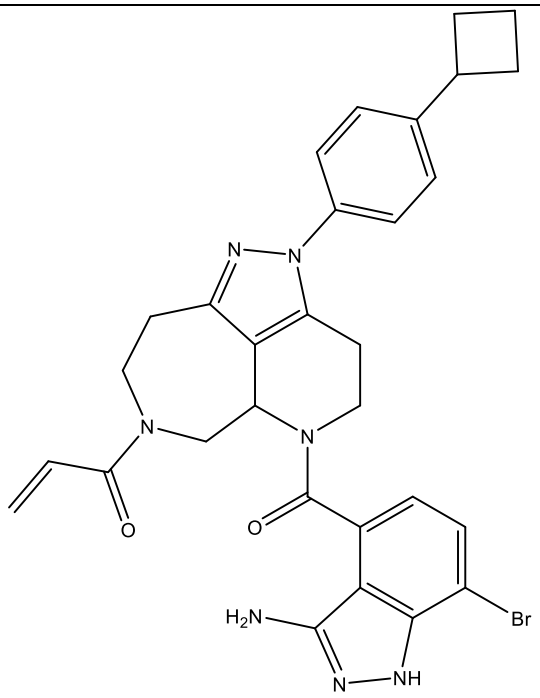
Tabla C3: El compuesto del **Ejemplo C-8-1** se preparó de manera análoga al **Ejemplo C-8**, mediante el uso del ácido carboxílico correspondiente. El compuesto racémico final se separó mediante el uso de las siguientes condiciones: Columna: ExR YMC Triart C18 5 m, 30 mm * 150 mm; Fase móvil A: Agua (NH_4HCO_3 10 mmol/l), Fase móvil B: ACN; velocidad de flujo: 60 mL/min; gradiente: 40% B a 68% B en 10 min; Longitud de onda: UV 254 nm/220 nm para proporcionar el compuesto del ejemplo como el segundo pico de elución. El compuesto del **Ejemplo C-8-2** se preparó de manera análoga al **Ejemplo C-8**, mediante el uso del ácido e **Int. correspondientes S-1** en lugar de **Int. S.** El compuesto del **Ejemplo C-8-3** se preparó de manera análoga al **Ejemplo C-8.** El ácido carboxílico para el compuesto del **Ejemplo C-8-3** se preparó de manera análoga al **Ejemplo A-34**, comenzando por el tratamiento de 6-bromo-2-fluoro-3-(trifluorometil)benzonitrilo con hidrazina para formar 4-bromo-7-(trifluorometil)-1*H*-indazol-3-amina, que luego se usó para preparar el carboxilato de metilo análogo de una manera análoga al **Ejemplo A-34** etapa 1. El

compuesto racémico final se separó en sus isómeros constitutivos mediante el uso de las siguientes condiciones: Columna - CHIRALPAK-IC 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX(0,1%FA), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: isocrático 50; Longitud de onda: UV 254/220 nm; RT1(min): 9,8; RT2(min): 12,6; para proporcionar el compuesto del ejemplo como el segundo pico de elución. El compuesto del **Ejemplo C-8-4** se preparó de manera análoga al **Ejemplo C-8**, mediante el uso del ácido carboxílico descrito en el **Ejemplo A-34**. El compuesto final racémico se separó en sus isómeros constitutivos mediante el uso de las siguientes condiciones: CHIRALPAK-IA 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX(0,1%FA), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 18 mL/min; Gradiente: isocrático 40; Longitud de onda: UV 254/220 nm; RT1(min): 27; RT2(min): 41 para proporcionar el compuesto del ejemplo como el primer pico de elución.

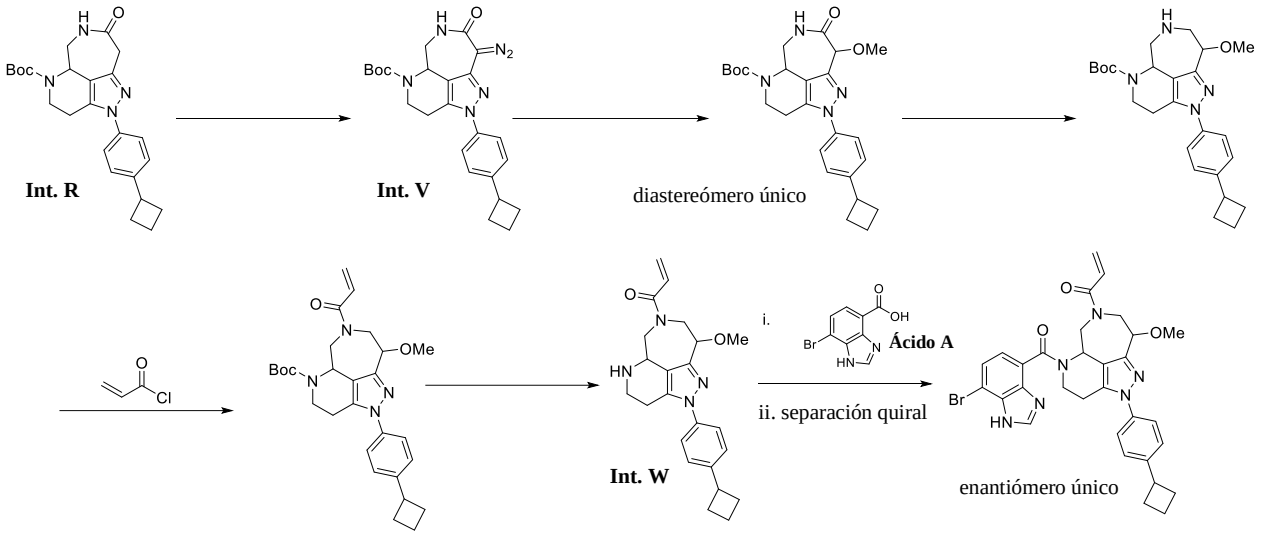
Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
C-8-1	 *(R o S)*-1-(5-(4-amino-2-(trifluorometil)pirimidina-5-carbonil)-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-	552 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 8,36-8,42 (m, 1H), 7,46 – 7,31 (m, 2H), 7,26 (s, 2H), 6,72-5,75 (m, 4H), 5,37 (s, 1H), 4,98 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,20 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 3,59 (p, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,41 – 2,20 (m, 8H), 2,19 – 2,01 (m, 2H),

	il)prop-2-en-1-ona		1,88 (q, *J* = 9,3 Hz, 3H), 1,28-0,90 (m, 1H).
C-8-2	 *(S o R)*-1-(5-(1-cloroimidazo[1,5-a]piridina-6-carbonil)-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	541 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8,88 – 8,47 (m, 1H), 8,11 (d, J = 28,3 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,46 – 7,33 (m, 3H), 6,98 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 16,5, 10,1 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,78 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,17 – 4,68 (m, 2H), 4,29 (dd, J = 83,1, 68,4 Hz, 1H), 3,58 (p, J = 8,6 Hz, 1H), 3,29 – 2,62 (m, 4H), 2,38 (q, J = 8,2 Hz, 2H), 2,24 – 1,83 (m, 4H), 0,86 (dt, J = 13,7, 6,5 Hz, 1H).

C-8-3	 *(R o S)*-1-(5-(3-amino-7-(trifluorometil)-1*H*-indazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	590 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,65 (s, 1H), 7,35 (s, 2H), 7,13 – 7,01 (m, 1H), 6,51 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 5,93-5,35 (m, 2H), 4,99 (s, 1H),4,53 (s, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,67-3,44 (m, 2H), 3,34-3,14 (m, 4H), 2,88-2,08 (m, 9H), 1,86 (s, 3H), 1,25 (s, 2H).
C-8-4		602 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) *δ* 7,65 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,46 – 7,26 (m, 5H), 6,94 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,70 – 6,41 (m, 1H), 5,91 – 5,74 (m, 1H), 5,62 (s, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,69 – 3,55 (m,

	 *(R o S)*-1-(5-(3-amino-7-bromo-1*H*-indazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona		1H), 3,38 – 2,68 (m, 5H), 2,45 – 2,35 (m, 2H), 2,23 – 1,95 (m, 6H), 1,90 – 1,75 (m, 2H), 1,25 (s, 1H).

Ejemplo C-9: Preparación de 1-((5*a(S o R)*,9(*S o R)*)-5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutilfenil)-9-metoxi-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



*Etapa 1: Síntesis de 2-(4-ciclobutilfenil)-9-diazo-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo (**Int. V**)*

[1479] A una solución agitada y enfriada con hielo del 2-(4-ciclobutilfenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo (**Int. R**) (7,8 g, 1 equiv., 18 mmol) y 4-metilbencenosulfonil azida (22 g, 50 % en peso, 3 equiv., 55 mmol) en MeCN (160 mL) se añadieron gota a gota 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimido[1,2-*a*]azepina (4,2 g, 1,5 equiv., 28 mmol). La solución se agitó durante toda la noche mientras se calentó lentamente hasta rt. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0-10% EtOAc en heptano) produjo 2-(4-ciclobutilfenil)-9-diazo-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de *terc*-butilo (**Int. V**) (8 g) como un sólido amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 449 $[M+H]^+$

Etapa 2: Síntesis de terc-butil (trans o cis)-2-(4-ciclobutilfenil)-9-metoxi-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1480] Una solución de 2-(4-ciclobutilfenil)-9-diazo-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo *(***Int. V**) (3,9 g, 1 equiv., 8,7 mmol) y MeOH (1,4 g, 1,8 mL, 5 equiv., 43 mmol) en DCE (40 mL) al tubo de reacción en rt. Rellene el sistema de reacción con 1 atm de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente

durante 4 h bajo la irradiación de un LED azul de 1W. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla se diluyó con $NaHCO_3$ en agua (20 mL) y EtOAc (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EtOAc/PE (1:5) para proporcionar *terc*-butil (*trans o cis*)-2-(4-ciclobutilfenil)-9-metoxi-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5-carboxilato (1150 mg) como un sólido amarillo claro. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 453 $[M+H]^+$

Etapa 3: Síntesis de terc-butil (trans o cis)-2-(4-ciclobutilfenil)-9-metoxi-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1481] A una solución de *terc-butil (trans o cis)*-2-(4-ciclobutilfenil)-9-metoxi-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (1,10 g, 1 equiv., 2,43 mmol) en THF (10 mL) se añadió BH_3.THF (836 mg, 9,72 mL, 1 molar, 4 equiv., 9,72 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C y se agitó durante 1 hora. La reacción se controló mediante LCMS. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo *terc*-butil (*trans o cis*)-2-(4-ciclobutilfenil)-9-metoxi-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 439 $[M+H]^+$

Etapa 4: Síntesis de terc-butil (trans o cis)-7-acriloil-2-(4-ciclobutilfenil)-9-metoxi-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1482] A una solución de *terc*-butil (*trans o cis*)-2-(4-ciclobutilfenil)-9-metoxi-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (1100 mg, 1 equiv., 2,51 mmol) en DCM (20 mL) se añadió TEA (761 mg, 1,05 mL, 3 equiv., 7,52 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, luego se añadió gota a gota cloruro de acriloilo (454,0 mg, 407,7 µl, 2 equiv., 5,016 mmol) a la mezcla anterior a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 0,5 h. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla se diluyó

con agua helada (20 mL) y EtOAc (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EtOAc/PE (1:5) para proporcionar *terc*-butil (*trans o cis*)-7-acriloil-2-(4-ciclobutilfenil)-9-metoxi-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5-carboxilato (350 mg) como un sólido amarillo claro. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 493 [M+] $^+$

*Etapa 5: Síntesis de 1-(trans o cis)-(2-(4-ciclobutilfenil)-9-metoxi-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (**Int. W**)*

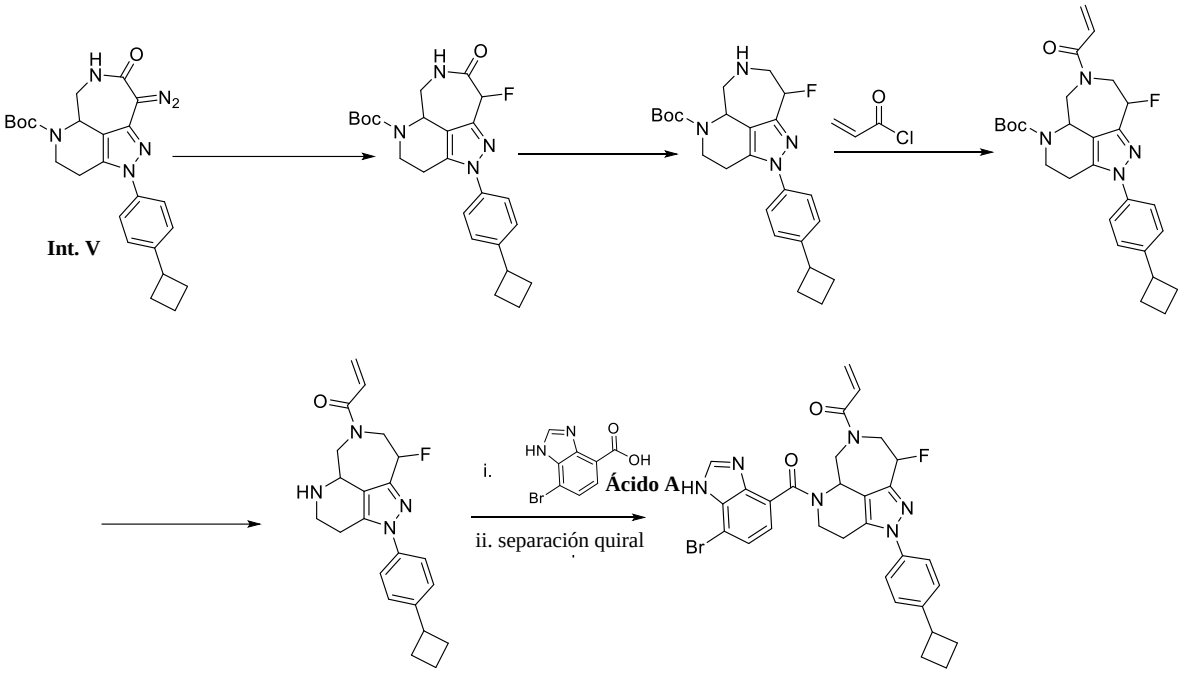
[1483] La solución de *terc*-butil (*trans o cis*)-7-acriloil-2-(4-ciclobutilfenil)-9-metoxi-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (375 mg, 1 equiv., 761 µmol) en DCM (5,25 mL) y TFA (1,75 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La reacción se controló mediante LCMS. El solvente se eliminó bajo presión reducida. Esto resultó en 1-(*trans o cis*)-(2-(4-ciclobutilfenil)-9-metoxi-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (**Int. W**) (300 mg) como aceite amarillo crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 493 [M+H] $^+$

Etapa 6: Síntesis de 1-((5a(R o S),9(R o S)-5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutilfenil)-9-metoxi-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1484] A una solución de 1-(*trans o cis*)-(2-(4-ciclobutilfenil)-9-metoxi-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (**Int. W**) (300 mg, 1 equiv., 764 µmol) en DMF (6 mL) se añadieron ácido 7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carboxílico (276 mg, 1,5 equiv., 1,15 mmol), HBTU (580 mg, 2 equiv., 1,53 mmol) y DIEA (988 mg, 1,33 mL, 10 equiv., 7,64 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y EtOAc (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc

(2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por Prep-HPLC (Columna: µ final AQ-C18; Fase móvil A: agua (0,1%FA), Fase móvil B: MeCN; Velocidad de flujo: 100 mL/min; Gradiente: 35% B a 65% B en 23 min; Longitud de onda: UV 254 nm/220 nm; tiempo de retención 1 tiempo de retención 1: 19) para proporcionar 1-((*trans o cis*)-5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutilfenil)-9-metoxi-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]-azulen-prop-2-en-1-ona (200 mg) como un sólido blanco. El compuesto racémico se separó en enantiómeros constituyentes por separación de HPLC quiral en las siguientes condiciones (Columna: Celulosa CHIRAL ART-SC 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX (0,1%FA), Fase móvil B: MeOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: isocrático 55; Longitud de onda: UV 254/220 nm; Solvente de muestra: MeOH; Volumen de inyección: 0,9 mL; Número de ejecuciones: 2) para proporcionar 1-((5*a(S o R),*9(*S o R)*)-5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutilfenil)-9-metoxi-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona como segundo pico de elución (tiempo de retención = 9,8 min, 75,2 mg, 121 µmol, 37,3 %, 99,3% pureza) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 615, 617 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) *δ* 8,41 – 8,11 (m, 1H), 7,56 – 7,38 (m, 1H), 7,37 – 7,27 (m, 2H), 7,25 – 7,14 (m, 3H), 6,86 – 6,29 (m, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,39 – 5,23 (m, 1H), 5,07 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,61 – 4,45 (m, 2H), 4,12 (s, 1H), 3,78 – 3,60 (m, 4H), 3,60 – 3,45 (m, 1H), 3,27 – 3,02 (m, 2H), 3,02 – 2,53 (m, 2H), 2,43 – 2,25 (m, 3H), 2,22 – 1,76 (m, 3H).

Ejemplo C-10: Preparación de 1-((5*aR*,9*R*)-5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutilfenil)-9-fluoro-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de terc-butil (trans o cis)-2-(4-ciclobutilfenil)-9-fluoro-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1485] Una solución de 2-(4-ciclobutilfenil)-9-diazo-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo *(***Int. V**) (2 g, 1 equiv., 4 mmol) y HF-piridina (3 g, 70 % en peso, 5,0 equiv., 0,02 mol) en DCE (20 mL) al tubo de reacción a temperatura ambiente Rellene el sistema de reacción con 1 atm de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h bajo la irradiación de un LED azul de 1W. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla se diluyó con $NaHCO_3$ en agua (20 mL) y EtOAc (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EtOAc/PE (1:5) para proporcionar *terc-butil (trans o cis)*-2-(4-ciclobutilfenil)-9-fluoro-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5-carboxilato (300 mg) como un sólido amarillo claro. **LCMS**: (ESI, *m/z*):441 $[M+H]^+$

Etapa 2: Síntesis de terc-butil (cis o trans)-2-(4-ciclobutilfenil)-9-fluoro-2,3,4,5a,6,7,8,9-

octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1486] A una solución de *terc-butil (trans o* cis)-2-(4-ciclobutilfenil)-9-fluoro-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (450 mg, 1 equiv., 1,02 mmol) en THF (5 mL) se añadió BH_3.THF (351 mg, 4,09 mL, 1 molar, 4 equiv., 4,09 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C y se agitó durante 1 hora. La reacción se controló mediante LCMS. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El *terc*-butil (*cis o trans*)-2-(4-ciclobutilfenil)-9-fluoro-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 427 $[M+H]^+$

Etapa 3: Síntesis de terc-butil (cis o trans)-7-acriloil-2-(4-ciclobutilfenil)-9-fluoro-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1487] A una solución de *terc*-butil (*cis o trans*)-2-(4-ciclobutilfenil)-9-fluoro-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (450 mg, 1 equiv., 1,06 mmol) en DCM (10 mL) se añadió TEA (320 mg, 441 µl, 3 equiv., 3,17 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, luego se añadió gota a gota cloruro de acriloilo (191 mg, 171 µl, 2 equiv., 2,11 mmol) a la mezcla anterior a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 0,5 h. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla se diluyó con agua helada (20 mL) y EtOAc (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EtOAc/PE (1:5) para proporcionar *terc*-butilo (*cis o trans*)-7-acriloil-2-(4-ciclobutilfenil)-9-fluoro-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5-carboxilato (190 mg) como un sólido amarillo claro. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 481 $[M+H]^+$

Etapa 4: Síntesis de 1-(cis o trans)-(2-(4-ciclobutilfenil)-9-fluoro-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1488] La solución de *terc*-butil (*cis o trans*)-7-acriloil-2-(4-ciclobutilfenil)-9-fluoro-

2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (190 mg, 1 equiv., 395 µmol) en DCM (3 mL) y TFA (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La reacción se controló mediante LCMS. El solvente se eliminó bajo presión reducida. Esto resultó en 1-(*cis o trans*)-(2-(4-ciclobutilfenil)-9-fluoro-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (150 mg) como un aceite amarillo crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 381 $[M+H]^+$

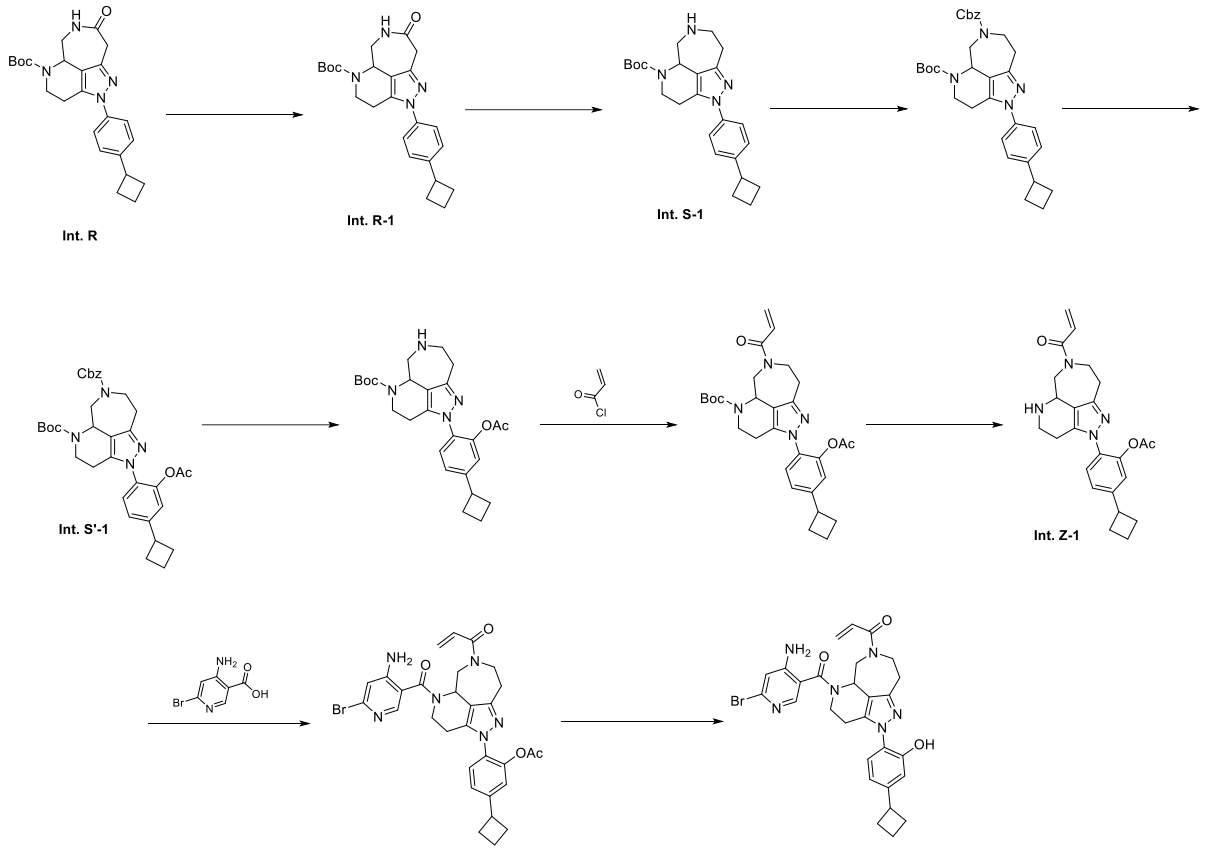
Etapa 5: Síntesis de 1-(cis o trans)-5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutilfenil)-9-fluoro-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1489] A una solución de 1-(*cis o trans*)-(2-(4-ciclobutilfenil)-9-fluoro-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (150 mg, 1 equiv., 394 µmol) en DMF (3 mL) se añadieron DIEA (510 mg, 687 µl, 10 equiv., 3,94 mmol), HBTU (299 mg, 2 equiv., 788 µmol) y ácido 7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (114 mg, 1,2 equiv, 473 µmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y EtOAc (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por Prep-HPLC (Columna: Sunfire C18 5 m, 30 mm * 150 mm; Fase móvil A: agua (0,1%FA), Fase móvil B: MeCN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 42% B a 54% B en 10 min; Longitud de onda: UV 254 nm/220 nm; tiempo de retención 1: 9,3 min) para proporcionar 1-(*cis o trans*)-5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutilfenil)-9-fluoro-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (48 mg) como un sólido blanco.

[1490] El compuesto racémico se separó en enantiómeros constituyentes por separación de HPLC quiral en las siguientes condiciones (Columna: CHIRALPAK-IE 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil

A: HEX (0,1%FA), Fase móvil B: MeOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: isocrático 45; Longitud de onda: UV 254/220 nm; tiempo de retención 1: 11,755; tiempo de retención 2: 13,28; Volumen de inyección: 1,0 mL; Número de ejecuciones: 5) para proporcionar 1-((5*a(S o R),*9(*S o R)*)-5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutilfenil)-9-fluoro-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona como segundo pico eluido (tiempo de retención = 13,3 min, 20,3 mg, 33,5 µmol, 42 %, 99,6% de pureza) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*):603, 605 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) *δ* 8,49 – 8,03 (m, 1H), 7,62 – 7,43 (m, 1H), 7,42 – 7,29 (m, 2H), 7,31 – 7,16 (m, 3H), 6,94 – 6,27 (m, 1H), 6,04 – 5,54 (m, 2H), 5,45 – 5,21 (m, 1H), 5,21 – 4,96 (m, 1H), 4,73 – 3,67 (m, 2H), 3,67 – 3,46 (m, 1H), 3,36 – 2,87 (m, 3H), 2,84 – 2,54 (m, 1H), 2,51 – 2,28 (m, 2H), 2,24 – 1,96 (m, 3H), 1,94 – 1,79 (m, 1H).

Ejemplo C-11: Preparación de *(S o R)*-1-(5-(1-cloroimidazo[1,5-a]piridina-6-carbonil)-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



*Etapa 1: Síntesis de terc-butil (S o R)-2-(4-ciclobutilfenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (**Int. R-1**)*

[1491] El **Int. R racémico** (145 g, 333 mmol) se separó por SFC quiral (Columna: DAICEL CHIRALPAK IC (250 mm × 50 mm, 10 um); fase móvil: [CO_2 (Fase A)-MeOH (Fase B) (0,1%NH3·H2O)]; B %: 40%, modo de elución isocrática) para proporcionar **Int. R-1** racémico como segundo pico de elución (68,8 g) como un sólido blancuzco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 423 $[M+1]^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,34 - 7,40 (m, 2 H) 7,28 - 7,33 (m, 2 H) 6,23 (br s, 1 H) 4,87 (br d, *J*=9,63 Hz, 1 H) 4,40 (br d, *J*=11,01 Hz, 1 H) 3,91 - 4,04 (m, 2 H) 3,59 (quin, *J*=8,57 Hz, 2 H) 3,43 - 3,53 (m, 1 H) 2,84 - 2,95 (m, 1 H) 2,67 - 2,78 (m, 2 H) 2,38 (q, *J*=8,25 Hz, 2 H) 2,09 - 2,23 (m, 2 H) 1,98 - 2,09 (m, 1 H) 1,82 - 1,93 (m, 1 H) 1,53 (s, 9 H). **SFC quiral analítica**: Columna – Chiralpak IK 50 x 4,6 mm ID, 3 µm; fase móvil: [CO_2(Fase A)-MeOH (0,05%DEA) (Fase B)]; 40% B elución isocrática; Velocidad de flujo: 3 mL / min. **Int. R-1** es el segundo pico de elución (RT(min) = 1,8 min). *(el enantiómero no deseado es el primer pico de elución; RT (min) = 1,3 min).*

*Etapa 2: Síntesis de terc-butil (S o R)-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (**Int. S-1**)*

[1492] A una solución de **Int. Se añadió R-1** (16,00 g, 1 equiv., 37,87 mmol) en THF (160 mL) BH3.THF (13,02 g, 4 equiv., 151,5 mmol). La mezcla se calentó y se agitó a 60 °C durante 1 h, después de lo cual la mezcla de reacción se enfrió hasta -78 °C y se inactivó con MeOH (120ml). La mezcla se calentó luego hasta rt y se agitó durante 1 h. Luego el solvente se retiró bajo presión reducida. Para proporcionar terc-butil (*S o R)*-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (**Int. S-1**) (20 g) como un sólido amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 409 $[M+1]^+$

Etapa 3: Síntesis de 7-bencil 5-(terc-butil) (R o S)-2-(4-ciclobutilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato

[1493] A una solución de terc-butil (*R o S)*-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (19,4 g, 1 equiv., 47,5 mmol) en DCM (200 mL) se añadió Cbz-OSu (47,3 g, 4 equiv., 190 mmol) y TEA (33,64 g, 7 eqiuv., 332 mmol). Luego se agitó la mezcla a 40 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó luego con agua helada (100 mL) y EA (200 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EA/PE (1:3) para proporcionar un sólido blanco. El residuo se purificó después mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase inversa, elución con ACN/agua (100%) para proporcionar 7-bencil 5-(terc-butilo) *(R o S)*-2-(4-ciclobutilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5,7-dicarboxilato (17,3 g) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 543 $[M+1]^+$

Etapa 4: Síntesis de 7-bencil 5-(terc-butil) (R o S)-2-(2-acetoxi-4-ciclobutilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5,7-dicarboxilato

[1494] A una solución de 7-bencil 5-(terc-butil) *(R o S)*-2-(4-ciclobutilfenil)-3,4,5a,6,8,9-

hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato (16,0 g, 1 equiv., 29,5 mmol) en AcOH (240 mL) se añadieron PIDA (19,0 g, 2 equiv., 59,0 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (1,32 g, 0,2 equiv., 5,9 mmol). El sistema de reacción con se purgó luego con N_2 de reemplazo (x 3). La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 90 °C bajo una atmósfera de N_2. Luego, la mezcla se diluyó con agua helada (100 mL), y posteriormente se acidificó a pH=7-8 con Na_2CO_3 saturado, luego se diluyó con EA (500 mL) y agua (200 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 300 mL). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera saturada (200 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EA/PE (1:1) para proporcionar 7-bencil 5-(terc-butilo) *(R o S)*-2-(2-acetoxi-4-ciclobutilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5,7-dicarboxilato (9,3 g) como un sólido amarillo. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 601 $[M+1]^+$

Etapa 5: Síntesis de terc-butil (R o S)-2-(2-acetoxi-4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1495] A una solución de 7-bencil 5-(terc-butil) *(R o S)*-2-(2-acetoxi-4-ciclobutilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato (8,10 g, 1 equiv., 13,5 mmol) en 1,4-dioxano (81 mL) se añadió $Pd(OH)_2$ (4,05 g, 1,18 mL, 20% en peso, 0,428 equiv., 5,77 mmol) y Pd/C (4,05 g, 10% en peso, 0,282 equiv, 3 mmol). La mezcla se purgó con N_2 (x 3) y luego se presurizaron hasta 4,0 MPa con hidrógeno a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió luego hasta rt, y la mezcla se filtró y se enjuagó con DCM (5 x 400 mL). El filtrado se concentró al vacío para dar terc-butil (*R o S)*-2-(2-acetoxi-4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (6,4 g) como un sólido marrón que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 467 $[M+1]^+$

Etapa 6: Síntesis de terc-butil (R o S)-2-(2-acetoxi-4-ciclobutilfenil)-7-acriloil-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1496] A una solución de terc-butil *(R o S)*-2-(2-acetoxi-4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (5,40 g, 1 equiv., 11,6 mmol) en DCM (40 mL) se añadió TEA (2,34 g, 3,23 mL, 2 equiv., 23,1 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, luego se añadió gota a gota cloruro de acriloilo (1,05 g, 1 equiv., 11,6 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó luego durante 1 h a 0 °C, después de lo cual la mezcla se diluyó con agua helada (100 mL) y EA (100 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EA/PE (1:1) para proporcionar terc-butil *(R o S)*-2-(2-acetoxi-4-ciclobutilfenil)-7-acriloil-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5-carboxilato (4,5 g) como un sólido amarillo. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 521 $[M+1]^+$. **1H NMR** (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,24 (s, 1H), 7,17 – 7,12 (m, 1H), 7,06 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,76 – 6,08 (m, 2H), 5,89 – 5,69 (m, 1H), 4,92 (dd, J = 10,6, 6,5 Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,25 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,59 (p, J = 8,6 Hz, 1H), 3,29 – 2,90 (m, 3H), 2,82 – 2,54 (m, 3H), 2,51 – 2,28 (m, 3H), 2,22 – 2,12 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,07 – 1,98 (m, 2H), 1,92 – 1,83 (m, 1H), 1,58 – 1,55 (m, 9H).

*Etapa 7: Síntesis de (R o S)-2-(7-acriloil-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclobutilfenil acetato (**Int. Z-1**)*

[1497] A una solución de terc-butil *(R o S)*-2-(2-acetoxi-4-ciclobutilfenil)-7-acriloil-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (500 mg, 1 equiv., 960 µmol) en DCM (5 mL) se añadió TFA (1 mL). La mezcla se agitó durante 2 horas en rt, después de lo cual la mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar *(R o S)*-2-(7-acriloil-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclobutilfenil acetato (**Int. Z-1**) (380 mg) como un aceite amarillo que se utilizó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 421 $[M+1]^+$

Etapa 8: Síntesis de (R o S)-2-(7-acriloil-5-(4-amino-6-bromonicotinoil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclobutilfenil acetato

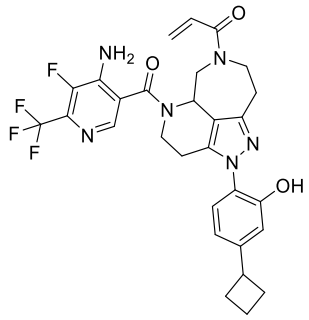
[1498] A una solución agitada de *(R o S)*-2-(7-acriloil-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-2-il)-5-ciclobutilfenil acetato (45 mg, 1 equiv., 0,11 mmol) en DMF (1 mL) se añadió ácido 4-amino-6-bromonicotinico (28 mg, 1,2 equiv., 0,13 mmol), HATU (61 mg, 1,5 equiv., 0,16 mmol) y DIEA (41 mg, 56 µl, 3 equiv., 0,32 mmol) a rt y la solución resultante se agitó durante 1 h. Luego, la mezcla resultante se extrajo con EA EA (2 x 20 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar *(R o S)*-2-(7-acriloil-5-(4-amino-6-bromonicotinoil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-2-il)-5-ciclobutilfenil acetato (70 mg) como un aceite marrón que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 619 $[M+1]^+$

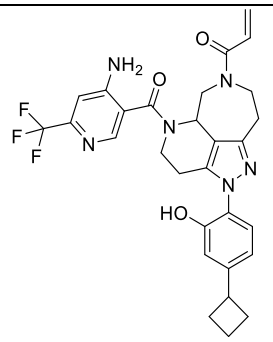
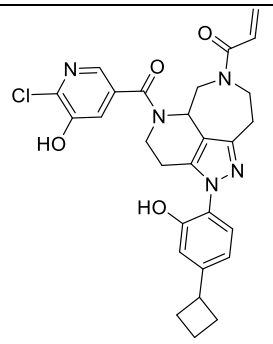
Etapa 9: Síntesis de (R o S)-1-(5-(4-amino-6-bromonicotinoil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

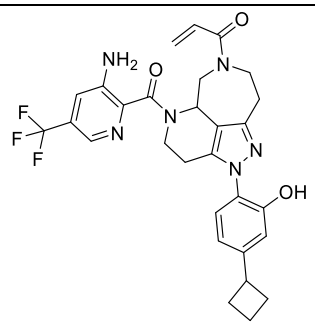
[1499] A una solución agitada de *(R o S)*-2-(7-acriloil-5-(4-amino-6-bromonicotinoil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclobutilfenil acetato (50 mg, 1 equiv, 81 µmol) en THF (1 mL) y H_2O (1 mL) se añadió LiOH (5,8 mg, 3 equiv., 0,24 mmol) a rt. La mezcla se agitó luego durante 1 h, después de lo cual la mezcla resultante se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera semisaturada (5 x 10 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa con estas condiciones: (Columna: Xselect CSHTM Prep C18 5 µm 30*150 mm OBD; Fase móvil A: Agua (0,1%FA), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 25% B a 60 % B en 10 min). Esto proporcionó *(R o S)*-1-(5-(4-amino-6-bromonicotinoil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (3,1 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 579 $[M+1]^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 10,07 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,67 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 5,79 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 5,52-5,01 (m, 3H), 4,90 (d, *J* = 13,1 Hz,

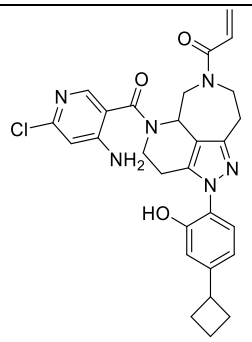
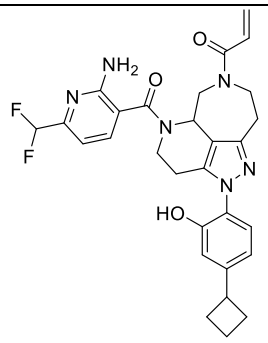
1H), 4,40 (s, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,45 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,18 – 2,95 (m, 5H), 2,82-2,63 (m, 2H), 2,32 – 2,22 (m, 2H), 2,09 (q, *J* = 9,8 Hz, 2H), 1,96 (t, *J* = 9,4 Hz, 1H), 1,80 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H).

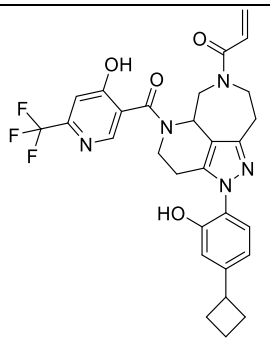
Tabla C4: Los compuestos de los **Ejemplos C-11-1** a **C-11-11** se prepararon de manera análoga al **Ejemplo C-11**, mediante el uso de los ácidos correspondientes en lugar del Ácido A en las etapas finales, con los siguientes ajustes. **Ejemplos C-11-3** y **C-11-11:** En estos ejemplos, se usaron EDC y HOBT en lugar de HATU. **Ejemplos C-11-7** y **C-11-10:** En estos ejemplos, se usó HBTU en lugar de HATU en la etapa de acoplamiento de amida.

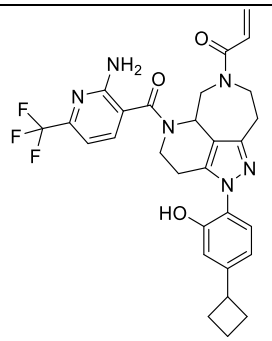
Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
C-11-1	 *(R o S)*-1-(5-(4-amino-5-fluoro-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	585 $[M+H]^+$	^{1}H NMR: (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 10,08 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,03 – 6,92 (m, 2H), 6,80-6,70 (m, 1H), 6,58-6,42 (m, 1H), 5,93-5,76 (m, 1H), 5,60-5,35 (m, 3H), 4,97 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 4,49 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 4,29-4,11 (m, 1H), 3,52 (p, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,32 – 2,95 (m, 5H), 2,91 – 2,70 (m, 2H), 2,41 – 2,28 (m, 2H), 2,23 – 1,95 (m, 3H),1,91-1,81 (m, 1H).

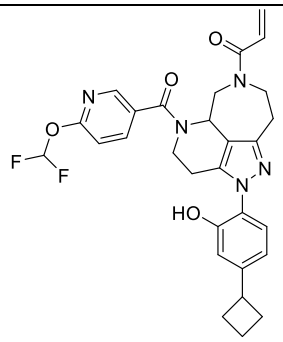
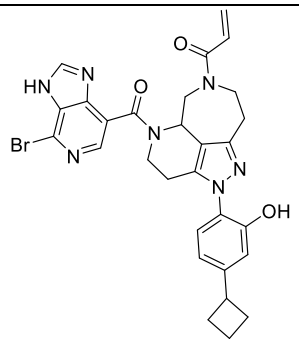
Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
C-11-2	 *(R o S)*-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	567 $[M+H]^+$	^{1}H NMR: (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 10,01 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,20 -6,29 (m, 7H), 5,79 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,66 – 2,77 (m, 8H), 2,45 – 2,17 (m, 3H), 2,13 – 1,88 (m, 3H), 1,80 (q, J = 9,2 Hz, 1H).
C-11-3	 *(R o S)*-1-(5-(6-cloro-5-hidroxinicotinoil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-	534 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 11,11-10,89 (m, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,03 – 7,98 (m, 1H), 7,41 (t, *J* = 11,2 Hz, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,78 – 6,74 (m, 1H), 6,28 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 5,78 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,29 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H),3,83-3,69 (m, 1H),3,61-

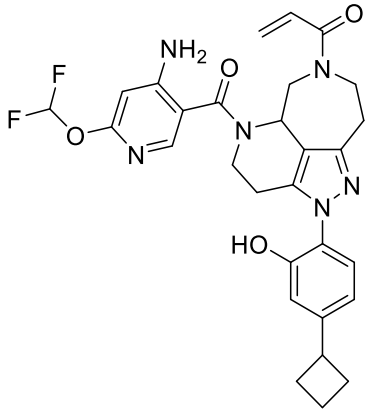
Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
	il)prop-2-en-1-ona		3,52 (m, 1H), 3,28-3,09 (m, 2H);2,81 (d, *J* = 13,9 Hz, 3H), 2,49-2,38 (m, 1H), 2,35 – 2,23 (m, 2H), 2,01-1,92 (m, 3H), 1,80 (q, *J* = 10,4, 9,5 Hz, 1H), 1,17 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H).
C-11-4	 *(R o S)*-1-(5-(3-amino-5-(trifluorometil)picolinoil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	567 $[M+H]^+$	^{1}H NMR: (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 10,54 – 9,40 (m, 1H), 8,24 (s, 1H),7,54 – 6,50 (m, 7H), 5,93 – 4,28 (m, 7H), 3,61 – 2,62 (m, 7H), 2,40 – 1,77 (m, 6H).

Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
C-11-5	 *(S o R)*-1-(5-(4-amino-6-cloronicotinoil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	533 $[M+H]^+$	^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 9,97 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,76 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,51 (s, 2H), 6,28 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 5,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,66 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,92– 3,36 (m, 4H), 3,20 – 3,04 (m, 1H), 2,96 – 2,70 (m, 3H), 2,40 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 2,34 – 2,18 (m, 2H), 2,16 – 1,86 (m, 3H), 1,86 – 1,74 (m, 1H).
C-11-6	 *(S o R)*-1-(5-(2-amino-6-(difluorometil)nicotinoil)-2-(4-	549 $[M+H]^+$	^{1}H NMR: (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 10,13 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,99 (dd, *J* = 5,1, 3,1 Hz, 2H), 6,73 (dd, *J* = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 6,63 – 6,30 (m,

Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
	ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona		2H), 5,97-5,71 (m, 1H), 5,40 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 5,05-4,71 (m 1H), 4,45 (s, 1H), 4,28 – 3,96 (m, 1H), 3,52 (p, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,33 – 2,98 (m, 5H), 2,87 – 2,68 (m, 2H), 2,34 (qt, *J* = 7,5, 2,4 Hz, 2H), 2,22 – 2,08 (m, 2H), 2,07 – 1,96 (m, 1H), 1,93 – 1,80 (m, 1H).
C-11-7	 *(S o R)*-1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(4-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	568 $[M+H]^+$	^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 12,16 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,45 (dd, *J* = 16,5, 10,5 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,29 (dd, *J* = 16,6, 2,4 Hz, 1H), 5,83 – 5,73 (m, 1H), 5,18 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 4,68 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,28 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 4,11 (s, 1H),3,20–3,13 (m, 3H)2,84 (t, *J* = 12,0

Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
			Hz, 3H), 2,35 – 2,24 (m, 3H), 2,07 (s, 1H), 2,07 – 1,90 (m, 3H), 1,81 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H).
C-11-8	 *(R o S)*-1-(5-(2-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	563 $[M+H]^+$	^{1}H NMR: (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 10,12 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,02 – 6,94 (m, 2H), 6,78 – 6,70 (m, 1H), 6,56 – 6,43 (m, 1H), 5,96 – 5,68 (m, 1H), 5,49 – 5,15 (m, 2H), 4,96 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,30 – 3,95 (m, 1H), 3,51 (p, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,27 – 2,92 (m, 5H), 2,88 – 2,65 (m, 2H), 2,41 – 2,26 (m, 2H), 2,21 – 2,07 (m, 2H), 2,06 – 1,90 (m, 4H), 1,89 – 1,79 (m, 2H).

Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
C-11-9	 *(R o S)*-1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(6-(difluorometoxi)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	550 $[M+H]^+$	^{1}H NMR: (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 8,50 – 8,28 (m, 1H), 8,14 – 7,82 (m, 1H), 7,73 – 7,31 (m, 2H), 7,09 – 6,91 (m, 3H), 6,81 – 6,59 (m, 1H), 6,59 – 6,34 (m, 1H), 5,93 – 5,72 (m, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,98 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 4,82 – 4,43 (m, 1H), 4,29 – 3,90 (m, 1H), 3,56 – 3,38 (m, 1H), 3,30 – 2,96 (m, 5H), 2,94 – 2,67 (m, 2H), 2,42 – 2,28 (m, 2H), 2,14 (p, *J* = 9,6 Hz, 2H), 2,08 – 1,96 (m, 1H), 1,91 – 1,81 (m, 1H).
C-11-10	 *(R o S)*-1-(5-(4-bromo-3H-imidazo[4,5-c]piridina-7-	602 $[M+H]^+$	^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 13,64 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,58-7,42 (m, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,31 (d, *J* = 16,4 Hz,

Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
	carbonil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona		1H), 5,80 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 5,26 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,89-3,67 (m, 1H), 3,51 – 3,45 (m, 2H), 3,18 – 3,13 (m, 2H),2,96-2,72 (m, 4H), 2,27 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 2,07 – 1,96 (m, 3H), 1,79 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H)
C-11-11	 *(R o S)*-1-(5-(4-amino-6-(difluorometoxi)nicotinoil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	565 $[M+H]^+$	^{1}H NMR: (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 10,16 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,99 (dd, *J* = 5,1, 3,1 Hz, 2H), 6,74 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,91 – 5,75 (m, 1H), 5,37 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,97 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 4,64 – 4,13 (m, 2H), 3,52 (p, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,26 – 2,98 (m, 5H), 2,89 – 2,70 (m, 2H), 2,34 (tdt, *J* =

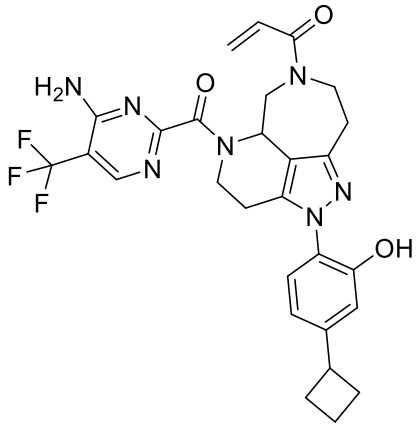
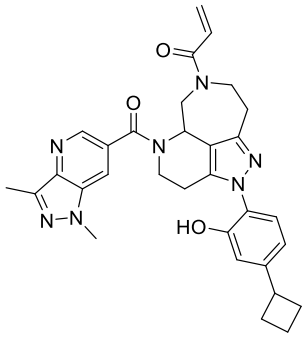
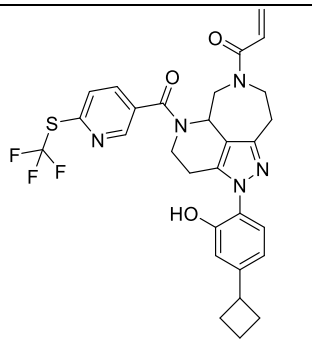
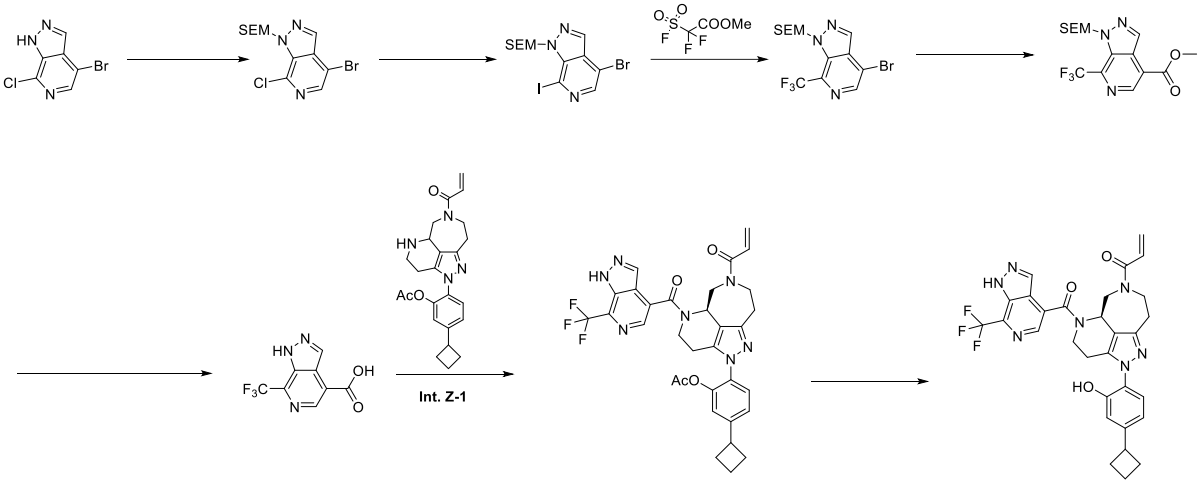
Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
			8,9, 7,7, 3,3 Hz, 2H), 2,22 – 1,95 (m, 3H), 1,92 – 1,81 (m, 1H).
C-11-12	 *(R o S)*-1-(5-(4-amino-5-(trifluorometil)pirimidina-2-carbonil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	568 $[M+H]^+$	

Tabla C5: Los compuestos de los **Ejemplos C-12-1** y **C-12-2** se prepararon de manera análoga al **Ejemplo C-5**, a partir del **Intermedio S'**, excepto que el **Intermedio S'-1** de un solo enantiómero del **Ejemplo C-11** se usó en lugar del **Intermedio S'** para proporcionar los compuestos finales como enantiómeros únicos.

Example No.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
C-12-1	 *(R o S)*-1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(1,3-dimetil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-6-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	552 $[M+H]^+$	^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 10,02 (s, 1H), 8,57 -8,31 (m, 2H), 7,51 -6,28 (m, 5H), 5,81 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,36-3,18 (m, 8H), 2,98- 1,81 (m, 14H).
C-12-2	 *(R o S)*-1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(6-((trifluorometil)tio)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-	584 $[M+H]^+$	^{1}H NMR: (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 10,12 (s, 1H), 8,76 – 8,65 (m, 1H), 7,90 – 7,83 (m, 1H), 7,73 – 7,63 (m, 1H), 7,49 – 7,33 (m, 1H), 7,06 – 6,95 (m, 2H), 6,79 – 6,70 (m, 1H), 6,51 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,94 – 5,73 (m, 1H), 5,43 – 5,37 (m, 1H), 5,03 – 4,68 (m, 1H), 4,58 –

Example No.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
	1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona		4,17 (m, 1H), 4,03 – 3,96 (m, 1H), 3,58 – 3,45 (m, 1H), 3,33 – 2,93 (m, 5H), 2,92 – 2,67 (m, 2H), 2,41 – 2,27 (m, 2H), 2,21 – 1,77 (m, 4H).

Ejemplo C-13: Preparación de *(R o S)*-1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(7-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-4-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de 4-bromo-7-cloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina

[1500] A una solución de 4-bromo-7-cloro-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina (4,5 g, 1 equiv., 19 mmol) en DMF (90 mL) se añadió NaH (0,56 g, 1,2 equiv., 23 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. A la mezcla se añadió entonces SEM-Cl (3,9 g, 4,1 mL, 1,2 equiv., 23 mmol) y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se inactivó luego mediante la adición de NH_4Cl sat. (ac.) (100 mL), y la mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 60 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El

residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con PE / EA (10:1) para proporcionar 4-bromo-7-cloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina (5,4 g) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 362 $[M+1]^+$

Etapa 2: Síntesis de 4-bromo-7-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina

[1501] A una solución de 4-bromo-7-cloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (5 g, 1 equiv., 0,01 mol) en MeCN (100 mL) se añadió solución de yodotrimetilsilano (3 g, 2 mL, 1 equiv., 0,01 mol) y yoduro de sodio (6 g, 2 mL, 3 equiv., 0,04 mol). Luego la reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó por el agua (80 mL), y la mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 60 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 30 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con PE / EA (10:1) para proporcionar 4-bromo-7-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (4,5 g) como un sólido amarillo. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 454 $[M+1]^+$

Etapa 3: Síntesis de 4-bromo-7-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina

[1502] A una solución de 4-bromo-7-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina (4 g, 1 equiv., 9 mmol) en DMF (24 mL) se añadió CuI (2 g, 1,2 equiv., 0,01 mol), metil 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato (8 g, 5 equiv., 0,04 mol) y HMPA (8 g8 mL, 5 equiv., 0,04 mol). La reacción se agitó luego durante 16 h a 60 °C. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (50 mL), y la mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con PE / EA (3:1) para proporcionar 4-bromo-7-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina (2,2 g) como un aceite amarillo. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 396 $[M+1]^+$

Etapa 4: Síntesis de 7-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-4-

carboxilato

[1503] A una solución de 4-bromo-7-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina (1,7 g, 1 equiv., 4,3 mmol) en MeOH (17 mL) se añadió $PdCl_2$(dppf) (0,31 g, 0,1 equiv., 0,43 mmol) y TEA (1,3 g, 1,8 mL, 3 equiv., 13 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 100 °C bajo una atmósfera de CO. La mezcla de reacción se inactivó luego con agua (10 mL). La capa acuosa se extrajo con EA (3 x 20 mL). La capa orgánica se combinó y se lavó con una mitad de salmuera saturada (3 x 20 mL) y salmuera saturada (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con PE / EA (2:1) para dar metil 7-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina-4-carboxilato (1,5 g) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 376 $[M+1]^+$

Etapa 5: Síntesis de ácido 7-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-4-carboxílico

[1504] A una solución de metil 7-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina-4-carboxilato (700 mg, 1 equiv., 1,86 mmol) en THF (7 mL) se añadieron AcOH (560 mg, 534 µl, 5 equiv., 9,32 mmol) y HCl (6N) (7 mL). La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 90 °C, después de lo cual la reacción se inactivó con agua (10 mL). La capa acuosa se extrajo con EA (3 x 10 mL), y las capas orgánicas se combinaron y lavaron con una mitad de salmuera saturada (3 x 20 ml) y salmuera saturada (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa con las siguientes condiciones: columna, C18; fase móvil, MeCN en agua (0,1%FA), 10% hasta 50% gradiente en 10 min; detector, UV 254 nm para dar ácido 7-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina-4-carboxílico (230 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 332 $[M+1]^+$

Etapa 6: Síntesis de (R o S)-2-(7-acriloil-5-(7-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-4-carbonil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclobutilfenilo acetato

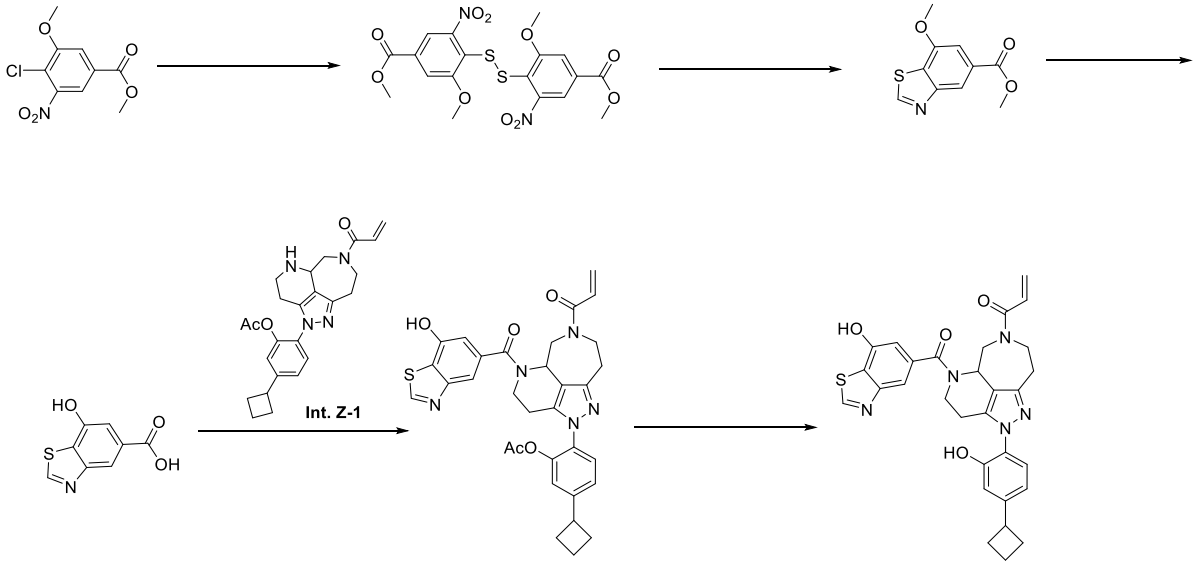
[1505] A una solución de **Int. Se añadió Z-1** (60 mg, 1 equiv., 0,14 mmol) en DMF (1,2 mL) ácido 7-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina-4-carboxílico (36 mg, 1,1 equiv., 0,16 mmol) DIEA (92 mg, 0,12 mL, 5 equiv., 0,71 mmol) y HATU (81 mg, 1,5 equiv., 0,21 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 20 °C, después de lo cual la reacción se apagó con agua (10 mL). La capa acuosa se extrajo con EA (3 x 10 mL), y las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera media saturada (3 x 20 mL) y salmuera saturada (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice, elución con DCM:MeOH=1:1 para dar *(R o S)*-2-(7-acriloil-5-(7-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina-4-carbonil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclobutilfenil acetato (40 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 634 $[M+1]^+$

Etapa 7: Síntesis de (R o S)-1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(7-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-4-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1506] A una solución de *(R o S)*-2-(7-acriloil-5-(7-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-4-carbonil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclobutilfenil acetato (60 mg1 equiv., 95 µmol) en THF (0,6 mL) se añadió LiOH (4,5 mg, 2 equiv., 0,19 mmol) y agua (0,2 mL). La reacción se agitó luego durante 20 min a temperatura ambiente, después de lo cual la mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 10 mL) y se filtraron, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por Prep-HPLC (Columna: Xselect CSHTM Prep C18 5 µm 30*150 mm OBD; Fase móvil A: agua (0,1%FA), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 32% B a 62% B en 8 min; Longitud de onda: UV 254 nm/220 nm) para proporcionar *(R o S)*-1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(7-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-4-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (10,9 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 592 $[M+1]^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) *δ*

8,51 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,94 – 2,89 (m, 11H), 2,79 (s, 2H), 2,41 – 2,20 (m, 2H), 2,18 – 1,94 (m, 3H), 1,90 – 1,75 (m, 1H).

Ejemplo C-14: Preparación de *(R o S)*-1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(7-hidroxibenzo[d]tiazol-5-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de dimetil 4,4'-disulfanodiilbis(3-metoxi-5-nitrobenzoato)

[1507] A una solución de nonahidrato de sulfuro de sodio (1,08 g, 753 µl, 1,1 equiv., 4,48 mmol) en MeOH (10 mL) y agua (5 mL) se añadió azufre (1,04 g, 1 equiv., 4,07 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C y se agitó durante 0,25 h. Luego se añadió gota a gota 4-cloro-3-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo (1,00 g, 1 equiv., 4,07 mmol) a la mezcla anterior en rt bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó luego y se agitó a 60 °C durante 0,5 h. Luego la mezcla se enfrió y se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para dar un residuo. El dimetil 4,4'-disulfanodiilbis resultante (3-metoxi-5-nitrobenzoato) (2 g) se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 485 $[M+1]^+$

Etapa 2: Síntesis de 7-metoxibenzo[d]tiazol-5-carboxilato de metilo

[1508] A una solución de dimetil 4,4'-disulfanodiilbis(3-metoxi-5-nitrobenzoato) (2 g, 1 equiv., 4 mmol) en EtOH (20 mL) se añadió estaño (4 g, 0,5 mL, 8 equiv., 0,03 mol). La mezcla se calentó

a 70 °C y se agitó durante 0,5 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego se añadió HCl (6 mL) gota a gota a la mezcla anterior a 70 °C bajo una atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 0,5 h. Luego se filtró la mezcla y el filtrado se concentró al vacío para dar un residuo. Luego se añadieron ácido fórmico (10 mL) y zinc (0,1 g, 0,5 equiv., 2 mmol) a la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego la mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua helada (20 mL) y EA (20 mL), la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, eluyendo con EA/PE (1:5) para proporcionar 7-metoxibenzo[d]tiazol-5-carboxilato de metilo (490 mg) como un sólido amarillo claro. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 238 $[M+1]^+$

Etapa 3: Síntesis de ácido 7-hidroxibenzo[d]tiazol-5-carboxílico

[1509] A una solución de 7-metoxibenzo[*d*]tiazol-5-carboxilato de etilo (470 mg, 1 equiv., 1,98 mmol) se añadió HBr (5 mL). La mezcla se calentó luego hasta 100 °C y se agitó durante 12 h, después de lo cual la mezcla se diluyó con agua helada (10 mL) y EA (10 mL). La capa acuosa se extrajo luego con EA (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa con estas condiciones: (Columna, C18; fase móvil, agua (0,1%FA) en MeCN, 10% hasta 50% gradiente en 10 min; detector, UV 254 nm) para proporcionar ácido 7-hidroxibenzo[*d*]tiazol-5-carboxílico (210 mg) como un sólido marrón. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 196 $[M+1]^+$

Etapa 4: Síntesis de (R o S)-2-(7-acriloil-5-(7-hidroxibenzo[d]tiazol-5-carbonil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclobutilfenil acetato

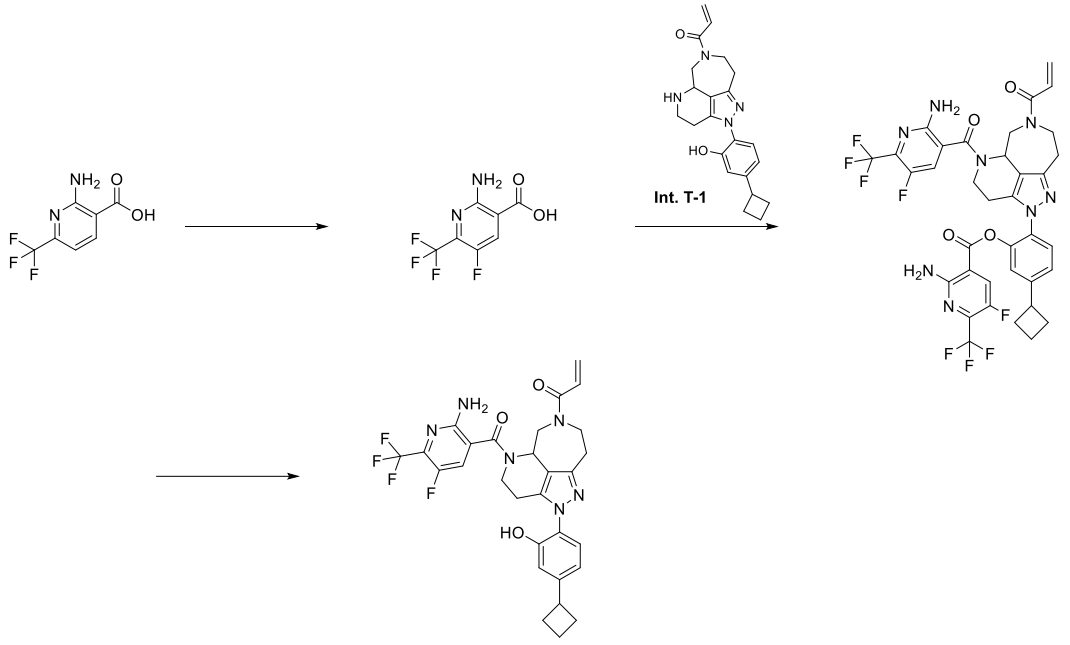
[1510] A una solución de **Int. Se añadió Z-1** (70,0 mg, 1 equiv., 167 µmol) en DMF (1,4 mL) DIEA (215 mg, 290 µl, 10 equiv., 1,67 mmol), HATU (127 mg, 2 equiv., 333 µmol) y ácido 7-hidroxibenzo[*d*]tiazol-5-carboxílico (65 mg, 2 equiv., 333 µmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después de lo cual la reacción se diluyó con agua (20 mL) y EA (20 mL)

La capa acuosa se extrajo luego con EA (2 x 20 mL), y las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LCMS:(ESI, *m/z*): 598 $[M+1]^+$

Etapa 5: Síntesis de (R o S)-1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(7-hidroxibenzo[d]tiazol-5-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1511] A una solución de *(R o S)*-2-(7-acriloil-5-(7-hidroxibenzo[*d*]tiazol-5-carbonil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclobutilfenil acetato (50 mg, 1 equiv., 84 µmol) en THF (0,8 mL) y se añadió agua (0,4 mL) LiOH (4,0 mg, 2 equiv., 0,17 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después de lo cual la mezcla se diluyó con agua (20 mL) y EA (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por Prep-HPLC (Columna: Sunfire C18 5 m, 30 mm * 150 mm; Fase móvil A: agua (0,1%FA), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 33% B a 56% B en 10 min; Longitud de onda: UV 254 nm/220 nm) para proporcionar *(R o S)*-1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(7-hidroxibenzo[*d*]tiazol-5-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (3,1 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 556 $[M+1]^+$. **^{1}H NMR:** (400 MHz, Cloroformo-d, ppm) δ 9,06 – 8,58 (m, 2H), 8,07 – 7,43 (m, 2H), 7,09 – 6,72 (m, 3H), 6,70 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,45 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,37 – 5,15 (m, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,31-4,14 (m, 1H), 3,50-3,34 (m, 1H), 3,31 – 2,82 (m, 5H), 2,81 – 2,55 (m, 3H), 2,30-2,15 (m, 2H), 2,01-1,91 (m, 2H), 1,83-1,73 (m, 2H).

Ejemplo C-15: Preparación de (R y S)-1-(5-(2-amino-5-fluoro-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de ácido 2-amino-5-fluoro-6-(trifluorometil)nicotinico

[1512] A una solución de ácido 2-amino-6-(trifluorometil)nicotinico (500 mg, 1 equiv., 2,43 mmol) en MeCN (5 mL) se añadió Selectfluor (1,20 g, 1,4 equiv., 3,4 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 18 horas, después de lo cual la mezcla se diluyó con agua helada (20 mL) y EA (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa con las condiciones (Columna, C18; fase móvil, agua (1‰ NH_4HCO_3) y ACN (20%B a 70% B en 10 min; detector, UV 254 nm) para proporcionar ácido 2-amino-5-fluoro-6-(trifluorometil)nicotinico (80 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, m/z): 556 $[M+1]^+$

Etapa 2: (R o S)-2-(7-acriloil-5-(2-amino-5-fluoro-6-(trifluorometil)nicotinoil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclobutilfenil 2-amino-5-fluoro-6-(trifluorometil)nicotinato

[1513] A una solución de *(R o S)*-1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona **(Int.** T-1, que se preparó en una materia análoga a Int. T en el Ejemplo C-5, mediante el uso de Int. S'-1 en lugar de Int. S') (50,0 mg, 1

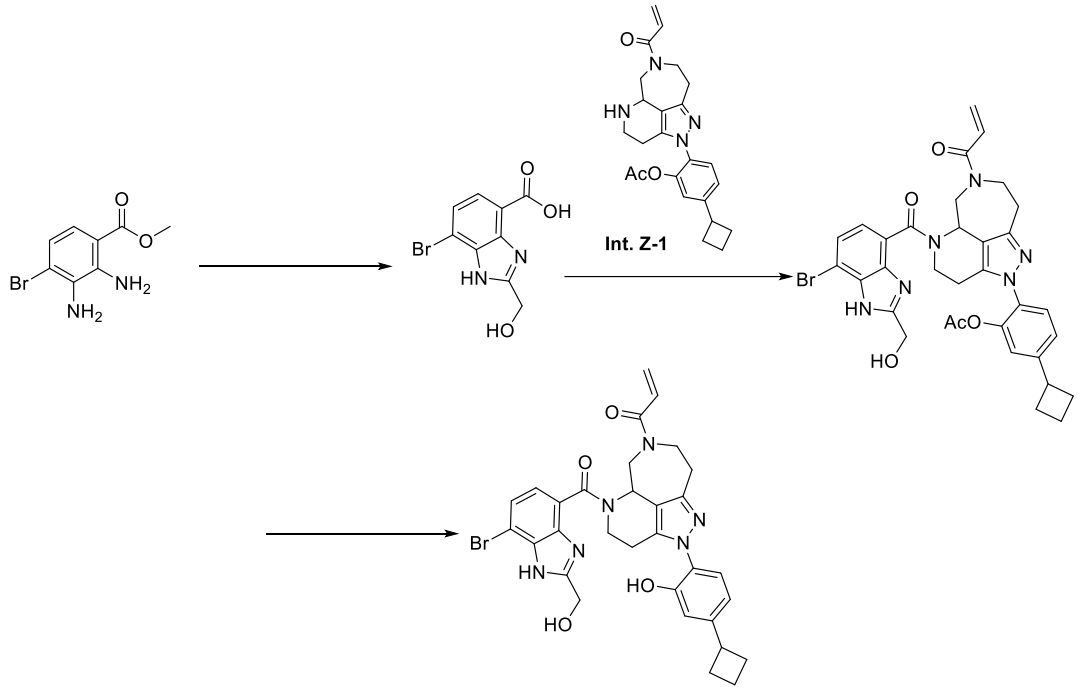
equiv., 132 μmol) en DMF (1 mL) se añadieron DIEA (102,4 mg, 138 μl, 6 equiv., 792,6 μmol), ácido 2-amino-5-fluoro-6-(trifluorometil)nicotinico (59,21 mg, 2 equiv., 264 μmol) y HATU (151 mg, 3 equiv., 396 μmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después de lo cual la mezcla se diluyó con agua (20 mL) y EA (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar *(R o S)*-2-(7-acriloil-5-(2-amino-5-fluoro-6-(trifluorometil)nicotinoil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-2-il)-5-ciclobutilfenil 2-amino-5-fluoro-6-(trifluorometil)nicotinato (80 mg) como un sólido amarillo. **LCMS**:(ESI, m/z): 791 $[M+1]^+$

Etapa 3: Síntesis de (R o S)-1-(5-(2-amino-5-fluoro-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1514] A una solución de *(R o S)*-2-(7-acriloil-5-(2-amino-5-fluoro-6-(trifluorometil)nicotinoil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-2-il)-5-ciclobutilfenil 2-amino-5-fluoro-6-(trifluorometil)nicotinato (80 mg, 1 equiv., 0,1 mmol) en THF (0,8 mL) y agua (0,4 mL) se añadió LiOH (4,8 mg, 2 equiv., 0,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después de lo cual la mezcla se diluyó con EA (20 mL) y agua (15 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera saturada (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por Prep-HPLC con las condiciones (Columna: XBridge BEH C18 OBD Prep Column 130, 5 m, 30 mm * 150 mm; Fase móvil A: agua (17 mmol/L NH_4HCO_3), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 48% B a 57% B en 10 min; Longitud de onda: UV 254 nm/220 nm) para proporcionar *(R o S)*-1-(5-(2-amino-5-fluoro-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (11,4 mg) como un sólido amarillo. **LCMS**:(ESI, m/z): 585 $[M+1]^+$. **^{1}H NMR:** (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) *δ* 10,09 (s, 1H), 7,56-7,29 (m, 2H), 6,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,82 – 6,68 (m,

1H), 6,66 – 6,37 (m, 1H), 5,98 – 5,65 (m, 1H), 5,39 (s, 1H), 5,05-4,64 (m, 1H), 4,54 – 4,19 (m, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,52 (p, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,31 – 2,66 (m, 7H), 2,34 (dtd, *J* = 10,0, 7,8, 2,4 Hz, 2H), 2,21 – 1,77 (m, 4H).

Ejemplo C-16: Preparación de *(R o S)*-1-(5-(7-bromo-2-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de ácido 7-bromo-2-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico

[1515] A una solución de metilo 2,3-diamino-4-bromobenzoato (0,9 g, 1 equiv., 4 mmol) en agua (10 mL) se añadió ácido glicólico (0,8 g, 0,6 mL, 3 equiv., 0,01 mol) y cloruro de hidrógeno (1 g, 1 mL, 10 equiv., 0,04 mol). La mezcla se agitó a 120 °C durante 4 h, después de lo cual la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Columna: columna C18; Gradiente: 20%MeCN en agua con 0,05% TFA) para proporcionar ácido 7-bromo-2-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (0,4 g) como un sólido amarillo. **LCMS**:(ESI, m/z): 271 $[M+1]^+$

Etapa 2: Síntesis de (S o R)-2-(7-acriloil-5-(7-bromo-2-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-4-

carbonil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclobutilfenil acetato

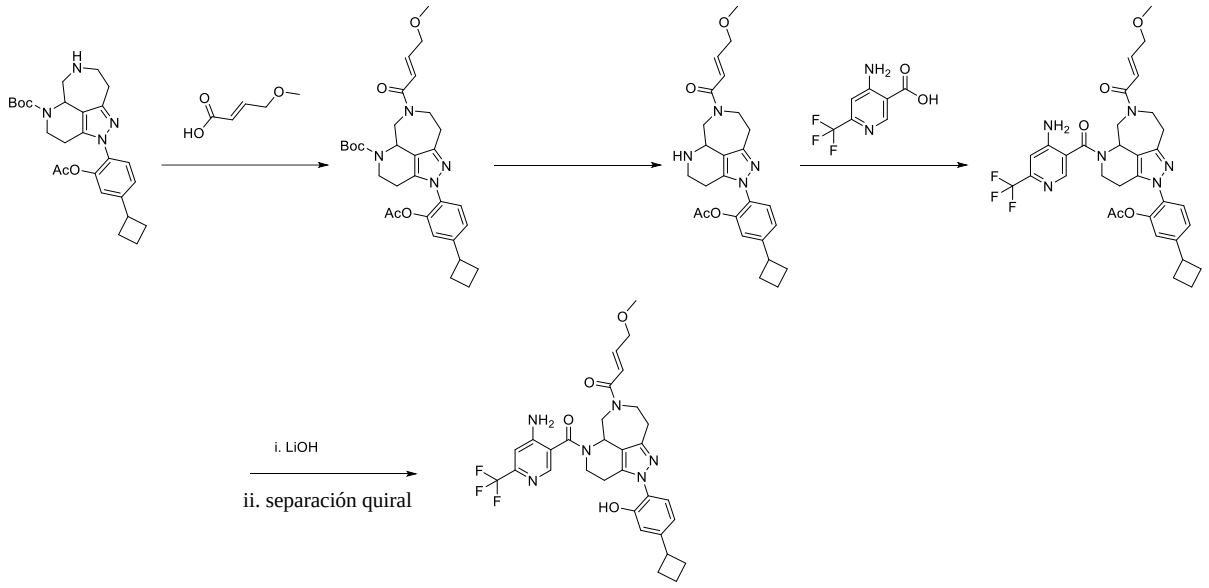
[1516] A una solución de **Int. Z-1** (55 mg, 1 equiv., 0,13 mmol) en DMF (1 mL) se añadió ácido 7-bromo-2-(hidroximetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carboxílico (39 mg, 1,1 equiv., 0,14 mmol), HATU (65 mg, 1,3 equiv., 0,17 mmol) y DIEA (0,14 g, 8 equiv., 1,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después de lo cual la mezcla se diluyó con agua (10 mL) y EA (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (2 x 10 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar *(R o S)*-2-(7-acriloil-5-(7-bromo-2-(hidroximetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclobutilfenil acetato (50 mg) como un sólido amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, m/z): 673 $[M+1]^+$

Etapa 3: (R o S)-1-(5-(7-bromo-2-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1517] A una solución de *(R o S)*-2-(7-acriloil-5-(7-bromo-2-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclobutilfenil acetato (50 mg, 1 equiv., 74 µmol) en THF (2 mL) y agua (0,5 mL) se añadió LiOH (7,1 mg, 4,4 µl, 4 equiv., 0,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después de lo cual la mezcla se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Columna: Protector XBridge BEH RP18 5 m, 30 mm *150 mm; Fase móvil A: Agua (10 mmol/l de NH_4HCO_3), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 27% B a 53% B en 10 min; Longitud de onda: UV 254 nm/220 nm) para proporcionar *(R o S)*-1-(5-(7-bromo-2-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (7,9 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, m/z): 631 $[M+1]^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 10,10 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,01 – 6,83 (m, 2H), 6,66 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,59-6,41 (m, 1H), 5,85 (s, 1H),

5,43 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,94 (s, 3H), 4,54 (s, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,51-3,42 (m, 1H), 3,20 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,78 – 2,60 (m, 2H), 2,31 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 2,16 – 1,95 (m, 4H), 1,85 (s, 1H).

Ejemplo C-17: Preparación de (R o *S*,*E*)-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)-4-metoxibut-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de (R y S)-terc-butil (*E*)-2-(2-acetoxi-4-ciclobutilfenil)-7-(4-metoxibut-2-enoil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato

[1518] A una solución agitada de (*R y S*)-*terc*-butil 2-(2-acetoxi-4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato (preparado de manera análoga a la etapa del Ejemplo C-11, excepto **Int. S'** se usó en lugar de **Int. S'-1**) (250 mg, 1 equiv., 536 µmol) en DMF (3 mL) se añadió ácido (*E*)-4-metoxibut-2-enoico (187 mg, 3 equiv., 1,61 mmol) DIEA (693 mg, 933 µl, 10 equiv., 5,36 mmol) y HATU (611 mg, 3 equiv., 1,61 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. La reacción se inactivó luego mediante la adición de agua (20 mL), y la mezcla resultante se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro.

Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*R y S*)-*terc*-butil (*E*)-2-(2-acetoxi-4-ciclobutilfenil)-7-(4-metoxibut-2-enoil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato (230 mg) como un sólido amarillo crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, m/z): 565 $[M+1]^+$

Etapa 2: Síntesis de (R y S)-(E)-5-ciclobutilo-2-(7-(4-metoxibut-2-enoil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)fenil acetato

[1519] La solución de (*R y S*)-*terc*-butil (*E*)-2-(2-acetoxi-4-ciclobutilfenil)-7-(4-metoxibut-2-enoil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato (230 mg, 1 equiv., 407 µmol) en DCM (6 mL) y TFA (2 mL) se agitó a rt durante 1 h, después de lo cual el solvente se retiró bajo presión reducida para proporcionar (*R y S*)-(*E*)-5-ciclobutilo-2-(7-(4-metoxibut-2-enoil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-2-yl)fenil acetato (180 mg) como un sólido amarillo crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, m/z): 465 $[M+1]^+$

Etapa 3: Síntesis de (R y S)-(E)-2-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-7-(4-metoxibut-2-enoil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclobutilfenil acetato

[1520] A una solución agitada de ácido (*R y S*)-(E)-5-ciclobutil-2-(7-(4-metoxibut-2-enoil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)fenilacetato (180 mg, 1 equiv., 387 µmol) en DMF (3 mL) se añadió HATU (442 mg, 3 equiv., 1,16 mmol) 4-amino-6-(trifluorometil)nicotinicotinico (240 mg, 3 equiv., 1,16 mmol) y DIEA (501 mg, 675 µl, 10 equiv., 3,87 mmol) a rt. Después de agitar durante 2 h, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 mL) a temperatura ambiente La mezcla resultante se extrajo con EA (2 x 20 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*R ad S*)-(E)-2-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-7-(4-metoxibut-2-enoil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-

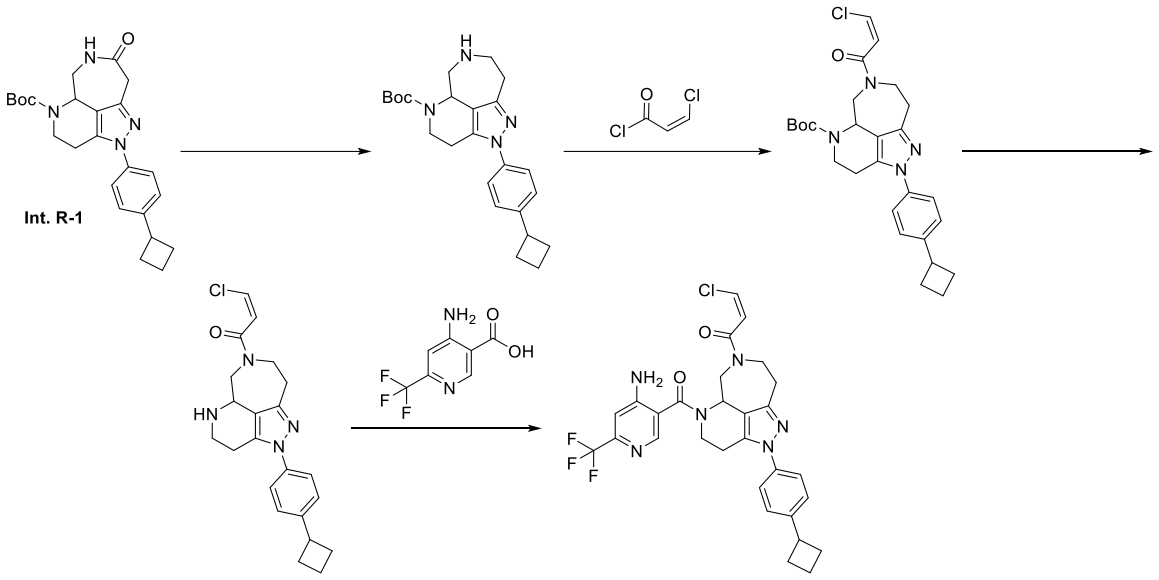
octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclobutilfenil acetato (150 mg) como un sólido amarillo crudo claro. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, m/z): 653 $[M+1]^+$

Etapa 4: Síntesis de (R y S)-(E)-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)-4-metoxibut-2-en-1-ona

[1521] A una solución agitada de (*R y S*)-(*E*)-2-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-7-(4-metoxibut-2-enoil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-2-il)-5-ciclobutilfenil acetato (150 mg1 equiv., 230 µmol) en THF (4 mL) y agua (2 mL) se añadió LiOH (27,5 mg, 5 equiv., 1,15 mmol) a rt y la mezcla resultante se agitó durante 2 h. La reacción se diluyó luego con agua (20 mL) a temperatura ambiente La mezcla resultante se extrajo con EA (2 x 20 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa con las condiciones (Columna: Kinetex 5 m EVO C18, 30 mm * 150 mm; Fase móvil A: Agua (NH_4HCO_3 10 mmol/l), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 35% B a 51% B en 8 min; Longitud de onda: UV 254 nm/220 nm; RT1(min): 7,65 para proporcionar (*E*)-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)-4-metoxibut-2-en-1-ona (40 mg, 66 µmol, 29 %) como un sólido blanco. El compuesto racémico se separó por separación por HPLC quiral en las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK-IE 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX (0,1%FA), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: isocrático 40; Longitud de onda: UV 220/254 nm para proporcionar (*S o R*,*E*)-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)-4-metoxibut-2-en-1-ona (5,5 mg) como el primer enantiómero de elución como un sólido marrón claro. **LCMS**:(ESI, m/z): 611 $[M+1]^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) *δ* 10,15 (s, 1H), 7,55

– 6,28 (m, 1H), 7,18 – 6,88 (m, 4H), 6,83 – 6,71 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,97 (s, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,31 – 4,04 (m, 3H), 3,58 -3,44 (m, 4H), 3,28 – 2,75 (m, 4H), 2,35 (s, 2H), 2,21 – 2,08 (m, 2H), 2,02 (dt, *J* = 10,2, 8,0 Hz, 1H), 1,92 – 1,79 (m, 2H), 1,35 – 1,18 (m, 2H).

Ejemplo C-18: Preparación de (R o S,Z)-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)-3-cloroprop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de terc-butil (R o S)-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1522] A una solución de **Int. R-1** (500 mg, 1 equiv., 1,18 mmol) en THF (5 mL) se agregaron BH_3.THF (407 mg, 4 equiv., 4,73 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 60 °C, después de lo cual la mezcla de reacción se enfrió hasta -78 °C y se inactivó con MeOH (50 ml). La mezcla resultante se agitó a rt durante 1 h. El solvente se retiró después bajo presión reducida para dar terc-butil *(R o S)*-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (520 mg) como un sólido blanco crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, m/z): 409 $[M+1]^+$

Etapa 2: Síntesis de terc-butil (R o S,Z)-7-(3-cloroacriloil)-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1523] A una solución de *terc*-butil *(R o S)*-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (300 mg, 1 equiv., 734 µmol) en DCM (5 mL) se añadió DIEA (1,90 g, 2,56 mL, 20 equiv., 14,7 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 min, después de lo cual se añadió cloruro de (Z)-3-cloroacrililo (367 mg, 4 equiv., 2,94 mmol) lentamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después de lo cual se diluyó con agua (20 mL) y DCM (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, elución con PE: EA=10:1 para dar *terc*-butil (*R o S*,Z)-7-(3-cloroacriloil)-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (306 mg) como un sólido amarillo. **LCMS**:(ESI, m/z): 497 $[M+1]^+$

Etapa 3: Síntesis de (R o S,Z)-3-cloro-1-(2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

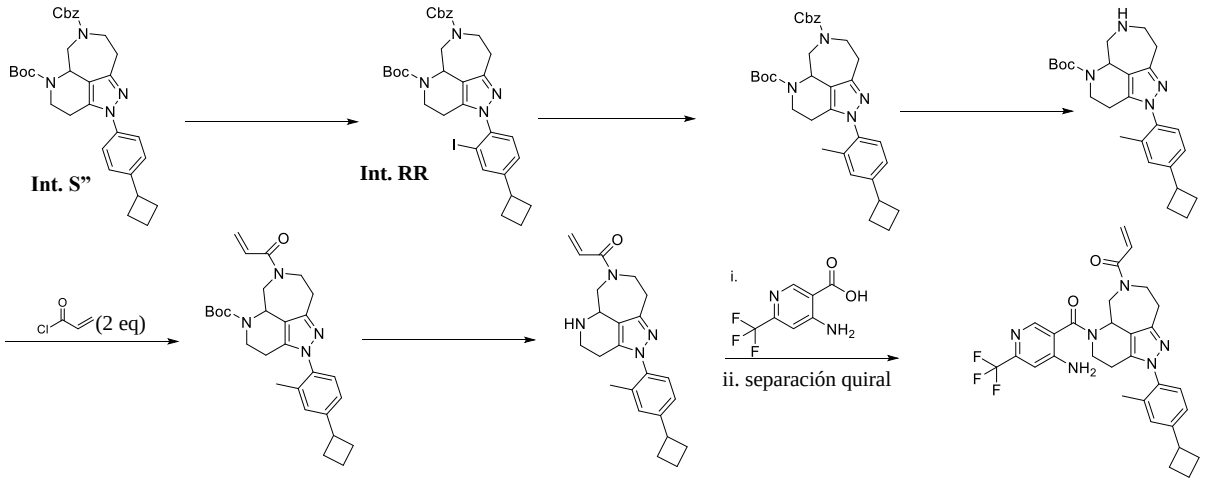
[1524] Una solución de *terc-butil (R o S*,Z)-7-(3-cloroacriloil)-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (306 mg, 1 equiv., 616 µmol) en DCM (3 mL) y TFA (9 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se retiró después bajo presión reducida para proporcionar (*R o S*,Z)-3-cloro-1-(2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (536 mg, 1,35 mmol, 219 %) como un aceite amarillo crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, m/z): 397 $[M+1]^+$.

Etapa 4: Síntesis de (R o S,Z)-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)-3-cloroprop-2-en-1-ona

[1525] A una solución de (*R o S*,Z)-3-cloro-1-(2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (100 mg, 1 equiv., 252 µmol) en DMF (2 mL) se añadieron DIEA (500 mg, 15,4 equiv., 3,87 mmol), ácido 4-amino-6-

(trifluorometil)nicotinicotinico (77,9 mg, 1,5 equiv., 378 µmol) y 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio hexafluorofosfato(V) (192 mg, 2 equiv., 504 µmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después de lo cual la reacción se diluyó con agua (20 mL) y EA (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por Prep-HPLC (Columna: YMC-Actus Triart C18 ExRS 30*150 mm, 5 µm; Fase móvil A: Agua (10 mmol/l NH_4HCO_3), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min ml/min; Gradiente: 46% B a 62% B en 10 min) para proporcionar (*R o S*,Z)-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)-3-cloroprop-2-en-1-ona (9,5 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, m/z): 585 $[M+1]^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, Cloroformo-*d, ppm*) δ 8,34 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,29 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,61 – 6,55 (m, 1H), 6,52 – 6,46 (m, 1H), 5,50 – 5,28 (m, 2H), 5,00 – 4,84 (m, 1H), 4,32 – 3,93 (m, 2H), 3,58 – 3,45 (m, 1H), 3,29 – 2,67 (m, 6H), 2,47 – 2,31 (m, 2H), 2,21 – 2,11 (m, 2H), 2,08 – 1,97 (m, 1H), 1,95 – 1,83 (m, 1H), 1,80 – 1,67 (m, 2H).

Ejemplo C-19: Preparación de *(R o S)*-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutil-2-metilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



*Etapa 1: Síntesis de 7-bencil 5-(terc-butil) 2-(4-ciclobutil-2-iodofenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato (**Int. RR**)*

[1526] A una solución de **Int. S"** (4 g, 1 Eq, 7 mmol) en DCE (40 mL) se agregaron (diacetoxiyodo)benceno (4 g, 1,5 Eq, 0,01 mol), $[Cp^*RhCl_2]_2$ (0,9 g, 0,2 Eq, 1 mmol), NaI (3 g, 3 Eq, 0,02 mol) y TFA (2 g, 1 mL, 2 Eq, 0,01 mol). El sistema de reacción se evacuó y se purgó con nitrógeno (x3), y la mezcla resultante se agitó durante 12 h a 40 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó luego con agua helada (50 mL) y EA (50 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EA/PE (1:1) para proporcionar 7-bencil 5-(terc-butil) 2-(4-ciclobutil-2-iodofenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5,7-dicarboxilato (3,8 g) como un sólido amarillo. **LCMS**:(ESI, m/z): 669 $[M+1]^+$.

Etapa 2: Síntesis de 7-bencil 5-(terc-butil) 2-(4-ciclobutil-2-metilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato

[1527] A una solución de 7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(4-ciclobutil-2-iodofenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5,7-dicarboxilato (1 g, 1 Eq, 1 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y H_2O (1,0 mL) se añadieron pd(pph3)cl2 (0,2 g, 0,1 Eq, 0,1 mmol), ácido metilborónico (1 g, 10 Eq, 10 mmol) y carbonato de potasio (0,5 g, 2,5 Eq, 4 mmol). El sistema de reacción se evacuó y se purgó con nitrógeno (x3), y la mezcla resultante se agitó durante 12 h a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de que la mezcla de reacción se enfrió hasta rt, la mezcla se filtró y se enjuagó con EA (3 x 20 mL), luego se diluyó con agua (20 mL). La capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice, elución con PE: EA=1:1 para dar 7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(4-ciclobutil-2-metilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-

tetraazabenzo[*cd*]azulen-5,7-dicarboxilato (570 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, m/z): 557 $[M+1]^+$.

Etapa 3: Síntesis de 2-(4-ciclobutil-2-metilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo

[1528] A una solución de 7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(4-ciclobutil-2-metilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5,7-dicarboxilato (300 mg, 1 Eq, 539 µmol) en una solución de amoniaco en dioxano (0,4 M, 15 mL) se añadieron $Pd(OH)_2$/C (150 mg, 20 % en peso) y Pd/C (150 mg, 10 % en peso). La mezcla se purgó con nitrógeno (x3) y luego se presurizaron hasta 4,0 MPa con una atmósfera de hidrógeno y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 12 h. La reacción se enfrió después hasta rt, la mezcla se filtró y se enjuagó con EA (5 x 50 mL), y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 2-(4-ciclobutil-2-metilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato de terc-butilo *(*300 mg) como un aceite amarillo crudo que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, m/z): 423 $[M+1]^+$.

Etapa 4: Síntesis de 7-acriloil-2-(4-ciclobutil-2-metilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo

[1529] A una solución de 2-(4-ciclobutil-2-metilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato de terc-butilo *(*300 mg, 1 Eq, 710 µmol) en DCM (6 mL) se añadió TEA (216 mg, 3 Eq, 2,13 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, luego se añadió gota a gota cloruro de acriloilo (129 mg, 2 Eq, 1,42 mmol) a la mezcla anterior. La mezcla se calentó a rt y se agitó durante 2 horas. La mezcla se diluyó luego con agua helada (10 mL) y DCM (10 mL), la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EA/PE (3:1) para proporcionar 7-acriloil-2-(4-ciclobutil-2-metilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azuleno-5-carboxilato de *terc*-butilo (130 mg) como un

sólido blanco. **LCMS**:(ESI, m/z): 477 $[M+1]^+$.

Etapa 5: Síntesis de 1-(2-(4-ciclobutil-2-metilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

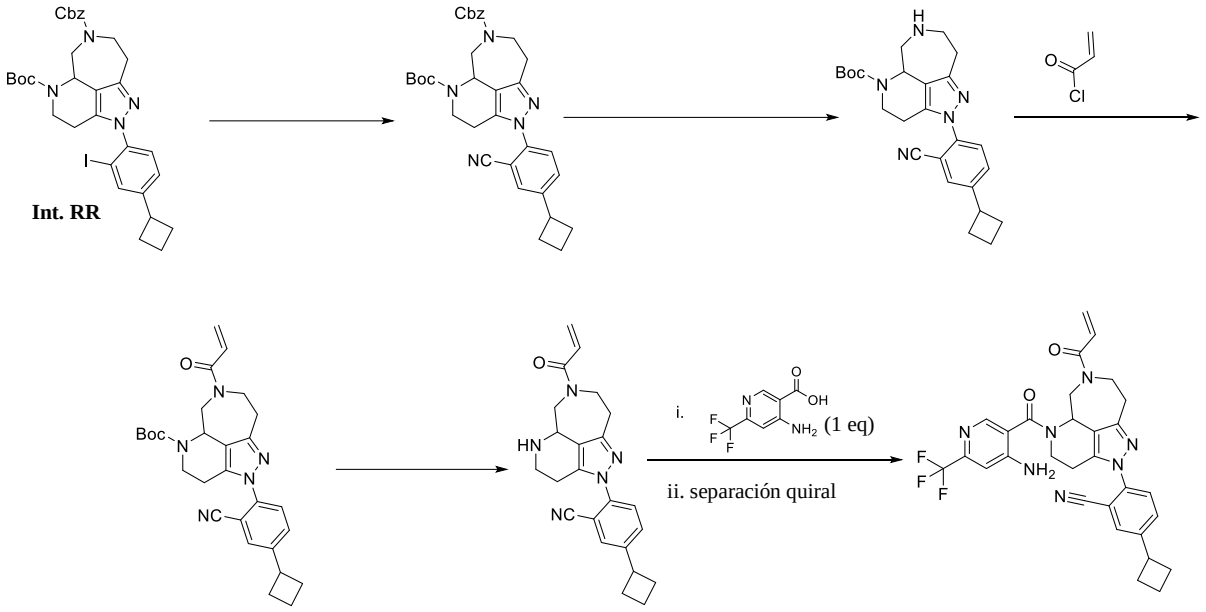
[1530] Una solución de *7*-acriloil-2-(4-ciclobutil-2-metilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato de terc-butilo (130 mg, 1 Eq, 273 µmol) en DCM (1 mL) y TFA (0,3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se retiró después bajo presión reducida para proporcionar 1-(2-(4-ciclobutil-2-metilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (130 mg) como un aceite amarillo crudo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, m/z): 377 $[M+1]^+$.

Etapa 6: Síntesis de (R o S)-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutil-2-metilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1531] A una solución de 1-(2-(4-ciclobutil-2-metilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (80 mg, 1 Eq, 0,21 mmol) en DMF (1,6 mL) se añadieron DIEA (135 mg, 185 µl, 5 Eq, 1 mmol), ácido 4-amino-6-(trifluorometil)nicotinico (50 mg, 1,2 Eq, 0,25 mmol) y HATU (162 mg, 2 Eq, 0,42 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, después de lo cual la mezcla se diluyó con agua (5 mL) y EA (5 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 5 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por Prep-HPLC (Columna: Kinetex 5 m EVO C18, 30 mm * 150 mm; Fase móvil A: agua (10 mmol/l NH_4HCO_3), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 35% B a 56% B en 8 min) para proporcionar racémico 1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutil-2-metilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (28 mg) como un sólido blanco. El compuesto racémico se separó por Prep quiral-HPLC con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK-IC 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX(0,1%FA), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de

flujo: 20 mL/min; Gradiente: isocrático 50; Longitud de onda: UV 254/220 nm; RT1(min): 5,543; RT2(min): 9,663. Esto proporcionó *(R o S)*-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutil-2-metilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (12 mg) como un sólido blanco como el segundo pico de elución. **LCMS**:(ESI, m/z): 565 $[M+1]^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8,19 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,16 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,77 – 6,59 (m, 2H), 6,41 – 6,08 (m, 1H), 5,88 – 5,64 (m, 1H), 5,27 – 4,98 (m, 1H), 4,76 – 4,57 (m, 1H), 4,55 – 4,31 (m, 1H), 3,78 – 3,45 (m, 2H), 3,00 – 2,63 (m, 4H), 2,41 – 1,65 (m, 12H).

Ejemplo C-20: Preparación de *(R o S)*-2-(7-acriloil-5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-2-il)-5-ciclobutilbenzonitrilo



Etapa 1: Síntesis de 7-bencil 5-(terc-butil) 2-(2-ciano-4-ciclobutilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato

[1532] A una solución agitada de 7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(4-ciclobutil-2-yodofenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5,7-dicarboxilato (300 mg, 1 Eq, 449 µmol) y cianuro de cobre (II) (207 mg, 4 Eq, 1,79 mmol) en DMF (3 mL) se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (51,9 mg,

0,1 Eq, 44,9 µmol) a rt. La mezcla de reacción se colocó bajo una presión positiva de nitrógeno y se sometió a tres ciclos de rellenado bajo alto vacío. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C, después de lo cual la mezcla se dejó enfriar hasta rt y se apagó mediante la adición de agua (20 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA (2 x 20 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EA/PE (1:5) para proporcionar 7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(2-ciano-4-ciclobutilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5,7-dicarboxilato (160 mg) como un sólido amarillo. **LCMS**:(ESI, m/z): 568 $[M+1]^+$.

Etapa 2: Síntesis de 2-(2-ciano-4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo

[1533] A una solución de 7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(2-ciano-4-ciclobutilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5,7-dicarboxilato (250 mg, 1 Eq, 440 µmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadió Pd/C (46,9 mg, 10 % en peso) y $Pd(OH)_2$/C (61,8 mg, 20 % en peso) en un tanque de presión. La mezcla se purgó con nitrógeno (x3) y luego se presurizaron hasta 4MPa con una atmósfera de hidrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Luego se filtró la mezcla de reacción y la torta de filtración se lavó con AE (3 x 10 ml). El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 2-(2-ciano-4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato de terc-butilo *(*150 mg) como un aceite amarillo crudo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, m/z): 434 $[M+1]^+$.

Etapa 3: Síntesis de 2-(2-ciano-4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo

[1534] A una solución agitada de 2-(2-ciano-4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato de terc-butilo *(*150 mg, 1 Eq, 346 µmol) en DCM (2

mL) se añadió TEA (105 mg, 145 µl, 3 Eq, 1,04 mmol) y cloruro de acriloilo (37,6 mg, 1,2 Eq, 415 µmol) a 0 °C. La reacción de la mezcla se agitó luego durante 30 min a temperatura ambiente, después de lo cual la reacción se apagó mediante la adición de agua (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EA (2 x 20 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EA/PE (1:5) para proporcionar *7*-acriloil-2-(2-ciano-4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato de terc-butilo (50 mg) como un aceite amarillo. **LCMS**:(ESI, m/z): 488 $[M+1]^+$.

Etapa 4: Síntesis de 2-(7-acriloil-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclobutilbenzonitrilo

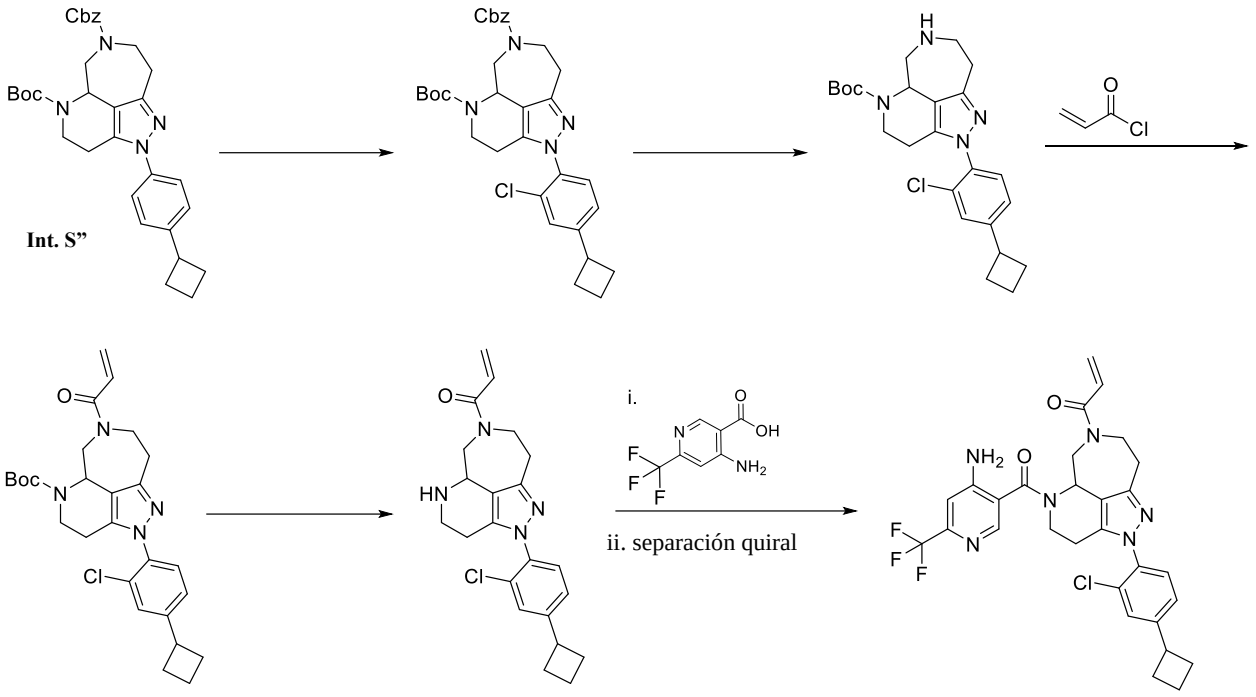
[1535] A una solución agitada de 7-acriloil-2-(2-ciano-4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato de terc-butilo *(*35 mg, 1 Eq, 72 µmol) en DCM (2 mL) se añadió TFA (1 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró después bajo presión reducida para proporcionar 2-(7-acriloil-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-2-il)-5-ciclobutilbenzonitrilo (50 mg) como un aceite amarillo crudo que se usó en el siguiente lote directamente sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, m/z): 388 $[M+1]^+$.

Etapa 5: Síntesis de (R o S)-2-(7-acriloil-5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclobutilbenzonitrilo

[1536] A una solución agitada de ácido 2-(7-acriloil-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-2-il)-5-ciclobutilbenzonitrilo (50 mg, 1 Eq, 0,13 mmol) en DMF (2 mL) se añadió DIEA (67 mg, 4 Eq, 0,52 mmol),4-amino-6-(trifluorometil)nicotinico (27 mg, 1 Eq, 0,13 mmol) y HATU (98 mg, 2 Eq, 0,26 mmol) y la mezcla resultante se agitó a rt durante 2 h. La reacción se inactivó luego mediante la adición de agua (20 mL) a rt, y la mezcla se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL) y se

secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por columna quiral: CHIRALPAK-IC 2*25 cm, 5 μm; Fase móvil A: hexágono (0,1%FA), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: isocrático 50; Longitud de onda: UV 254/220 nm; RT1(min): 6,087; RT2(min): 8,073. Esto proporcionó *(R o S)*-2-(7-acriloil-5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-2-il)-5-ciclobutilbenzonitrilo (2,8 mg) como el segundo pico de elución como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, m/z): 576 $[M+1]^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) *δ* 8,33 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 7,49– 7,30 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,51 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 5,86 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 5,38 (d, *J* = 10,4 Hz, 3H), 4,98 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 4,49 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,62 (p, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,24 (dd, *J* = 13,5, 10,6 Hz, 2), 3,09 (dd, *J* = 7,5, 3,7 Hz, 3H), 2,84 – 2,71(m, 1H), 2,56 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 2,42 (dq, *J* = 10,4, 4,5, 3,6 Hz, 2H), 2,24 – 2,04 (m, 3H), 1,93 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H).

Ejemplo C-21: Preparación de (S)-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(2-cloro-4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de 7-bencil 5-(terc-butil) 2-(2-cloro-4-ciclobutilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato

[1537] A una solución de **Int. S''** (100 mg, 1 Eq, 184 µmol) en acetona (5 mL) se agregaron (diacetoxiyodo)benceno (356 mg, 6 Eq, 1,11 mmol) $[Cp^*RhCl_2]_2$ (18,2 mg, 0,16 Eq, 29,5 µmol) cloruro de sodio (64,6 mg, 6 Eq, 1,11 mmol) y TFA (126 mg, 6 Eq, 1,11 mmol). La mezcla de reacción se colocó bajo una presión positiva de nitrógeno y se sometió a tres ciclos de rellenado bajo alto vacío. La mezcla resultante se agitó durante 24 h a 55 °C, después de lo cual la mezcla de reacción se enfrió hasta rt, y la mezcla se filtró y se enjuagó con EA (3 x 20 mL) y luego se diluyó con agua (20 mL). La capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice, elución con PE: EA=10:1 para dar 7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(2-cloro-4-ciclobutilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5,7-dicarboxilato (116 mg) como un sólido amarillo. **LCMS**:(ESI, m/z): 577 $[M+1]^+$.

Etapa 2: Síntesis de 2-(2-cloro-4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-

tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo

[1538] A una solución de 7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(2-cloro-4-ciclobutilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5,7-dicarboxilato (205 mg, 1 Eq, 355 µmol) en DMA (1,5 mL) se le añadió fosfato de potasio (302 mg, 4 Eq, 1,42 mmol) y 2-mercaptoetano-1-ol (55,5 mg, 2 Eq, 710 µmol). La mezcla se colocó bajo una presión positiva de nitrógeno y se sometió a tres ciclos de rellenado bajo alto vacío. La mezcla resultante se agitó durante 24 h a 75 °C, después de lo cual se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se filtró y se enjuagó con EA (3 x 20 mL) y luego se diluyó con agua (20 mL). La capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El producto crudo se purificó mediante elución por cromatografía en gel de sílice con PE: EA=1:1 para dar 2-(2-cloro-4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato de terc-butilo *(*132 mg) como un sólido amarillo. **LCMS**:(ESI, m/z): 443 $[M+1]^+$.

Etapa 3: Síntesis de 7-acriloil-2-(2-cloro-4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo

[1539] A una solución de 2-(2-cloro-4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato de terc-butilo *(*175 mg, 1 Eq, 395 µmol) en DCM (3 mL) se añadió TEA (79,9 mg, 110 µl, 2 Eq, 790 µmol) y cloruro de acriloilo (39,3 mg, 1,1 Eq, 435 µmol). La mezcla resultante se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 0,5 h a 0 °C. Luego se dejó que la mezcla de reacción viniera a rt y la mezcla se filtró y se enjuagó con EA (3 x 20 mL) y luego se diluyó con agua (20 mL). La capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice, elución con PE: EA=10:1 para dar 7-acriloil-2-(2-cloro-4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato de terc-butilo *(*147,5 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, m/z): 497 $[M+1]^+$.

Etapa 4: Síntesis de 1-(2-(2-cloro-4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

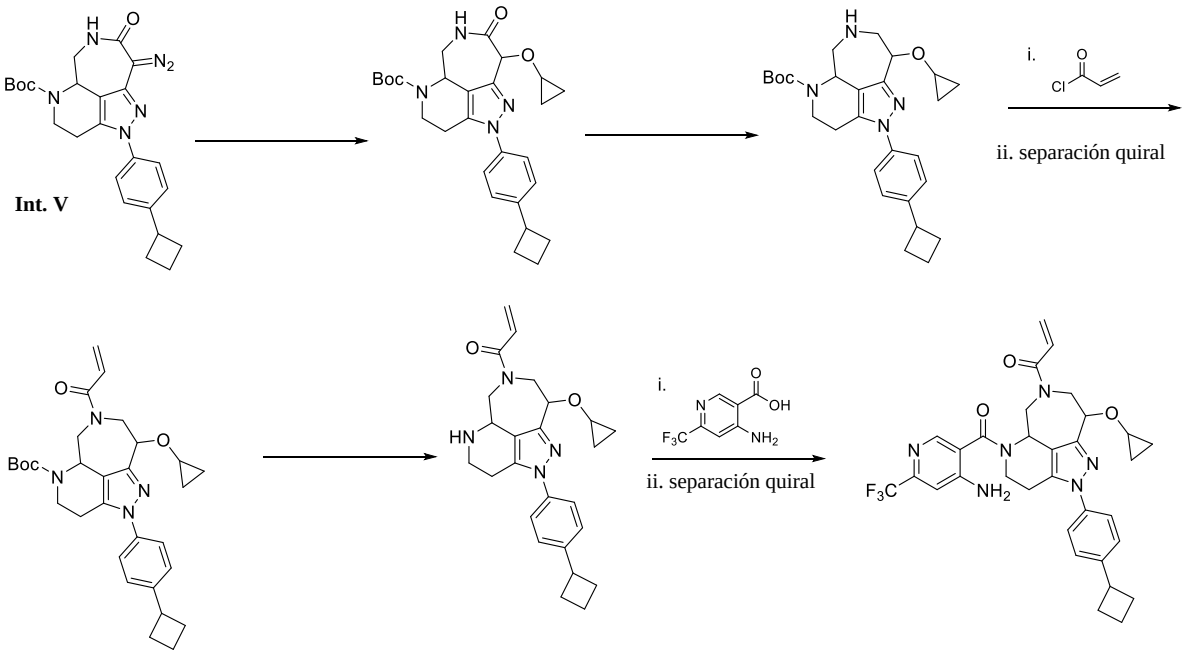
[1540] Una solución de *7*-acriloil-2-(2-cloro-4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato de terc-butilo (137 mg, 1 Eq, 276 µmol) en TFA (1,5 mL) y DCM (0,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El solvente se retiró después bajo presión reducida para proporcionar 1-(2-(2-cloro-4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (200 mg) como un aceite amarillo crudo que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, m/z): 397 $[M+1]^+$.

Etapa 5: Síntesis de (R o S)-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(2-cloro-4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1541] A una solución de 1-(2-(2-cloro-4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (70 mg, 1 Eq, 0,18 mmol) en DMF (2 mL) se añadió HATU (0,13 g, 2 Eq, 0,35 mmol), ácido 4-amino-6-(trifluorometil)nicotinico (55 mg, 1,5 Eq, 0,26 mmol) y DIEA (0,16 g, 7 Eq, 1,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después de lo cual la mezcla se diluyó con agua (20 mL) y EA (20 mL) y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL). La capa orgánica se combinó y se lavó con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por Prep-HPLC (Columna: XBridge BEH C18 OBD Prep Column 130, 5 m, 30 mm * 150 mm; Fase móvil A: agua (17 mmol/l NH_4HCO_3), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 44% B a 60% B en 8 min) para proporcionar 1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(2-cloro-4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)propil-2-en-1-ona racémica (21,3 mg). El producto racémico se separó por HPLC Prep-quiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK-IC 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX(0,1%FA), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: isocrático 50; Longitud de onda: UV 220/254 nm; RT1(min): 6,62; RT2(min): 11,59. Esto

proporcionó *(R o S)*-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(2-cloro-4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (7,1 mg) como el segundo pico de elución como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, m/z): 585 $[M+1]^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 8,31 (s, 1H), 7,41 – 7,30 (m, 2H), 7,25 – 7,15 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,50 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 5,80 (m, 1H), 5,38 (s, 3H), 4,98 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 4,51 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,35 – 3,16 (m, 2H), 3,14 – 2,93 (m, 2H), 2,91 – 2,73 (m, 2H), 2,53 – 2,29 (m, 3H), 2,27 – 2,00 (m, 3H), 1,97 – 1,81 (m, 1H).

Ejemplo C-22: Preparación de 1-((5a(S o R),9(S o R))-5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutilfenil)-9-ciclopropoxi-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de 2-(4-ciclobutilfenil)-9-ciclopropoxi-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo

[1542] A una solución agitada de **Int. V** (3,75 g, 1 Eq, 8,36 mmol) en ciclopropanol (40 mL) se añadió acetato de rodio (II) (37,0 mg, Eq 0,01, 83,6 µmol). La solución se colocó bajo una presión positiva de nitrógeno y se sometió a tres ciclos de evacuación bajo alto vacío. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C, después de lo cual la reacción se apagó mediante la adición de

agua (100 mL) a rt. La mezcla resultante se extrajo con EA (2 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 200 mL) y salmuera (1 x 200 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EA/PE (1:2) para proporcionar 2-(4-ciclobutilfenil)-9-ciclopropoxi-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato de terc-butilo *(*1,92 g) como sólido amarillo. **LCMS**:(ESI, m/z): 479 $[M+1]^+$.

Etapa 2: Síntesis de 2-(4-ciclobutilfenil)-9-ciclopropoxi-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo

[1543] En una suspensión fría congelada de cloruro de zinc (1,3 g, 2,5 Eq, 9,4 mmol) en THF (36 mL) se añadió $NaBH_4$ (0,37 g, 2,6 Eq, 9,8 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 1 h de agitación a 0 °C, la suspensión se dejó calentar hasta rt, y se añadió 2-(4-ciclobutilfenil)-9-ciclopropoxi-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato de terc-butilo *(*1,8 g, 1 Eq, 3,8 mmol) en una porción en la mezcla resultante y la mezcla se agitó a 80 °C durante 5 h. La reacción se enfrió luego hasta rt y se añadió agua (20 mL) a la mezcla. El residuo se trató con 20% NaOH para ajustarse a pH = 12 y la solución se extrajo con EA (3 × 20 mL). Después de la separación de fases, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron *al vacío* para proporcionar 2-(4-ciclobutilfenil)-9-ciclopropoxi-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato de terc-butilo *(*2,56 g) como un sólido amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, m/z): 465 $[M+1]^+$.

Etapa 3: Síntesis de 7-acriloil-2-(4-ciclobutilfenil)-9-ciclopropoxi-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo

[1544] A una solución agitada de 2-(4-ciclobutilfenil)-9-ciclopropoxi-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato de terc-butilo *(*2,56 g, 1 Eq, 5,51 mmol) y TEA (2,79 g, 3,84 mL, 5 Eq, 27,5 mmol) en DCM (50 mL) se añadió cloruro de acriloilo (997 mg, 2 Eq,

11,0 mmol) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 h adicional a temperatura ambiente, después de lo cual la reacción se apagó mediante la adición de agua (50 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con DCM (2 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 200 mL) y salmuera (1 x 200 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EA/PE (1:2) para proporcionar 7-acriloil-2-(4-ciclobutilfenil)-9-ciclopropoxi-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato de terc-butilo *(*1,56 g) como un sólido amarillo. El compuesto racémico se separó en enantiómeros constituyentes por separación de HPLC quiral bajo la condición (Columna: ID DE CHIRALPAK 3*25 cm, 5 μm; Fase móvil A: HEX (0,1%FA), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 40 mL/min; Gradiente: isocrático 10; Longitud de onda: UV 254/220 nm; RT1(min): 15,75; RT2(min): 25,21; Solvente de muestra: EtOH; Volumen de inyección: 0,9 mL; Número de ejecuciones: 11) para proporcionar cis-*terc-butil (*5*a(S o R),*9(*S y R)*)-7-acriloil-2-(4-ciclobutilfenil)-9-ciclopropoxi-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato (236 mg, pico 1) y trans-*terc-butil (*5*a(R o S),*9(*S y R)*)-7-acriloil-2-(4-ciclobutilfenil)-9-ciclopropoxi-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato (237 mg, pico 2) como sólidos amarillos. **LCMS**:(ESI, m/z): 465 $[M+1]^+$ (pico 1), 465 $[M+1]^+$ (pico 2).

Etapa 4: Síntesis de 1-((5a(R o S),9(S y R))-2-(4-ciclobutilfenil)-9-ciclopropoxi-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1545] Una solución de trans-*terc*-butil (5*a(R o S),*9(*S y R)*)-7-acriloil-2-(4-ciclobutilfenil)-9-ciclopropoxi-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato (237 mg, pico 2, 1 Eq, 251 μmol) en DCM (2,1 mL) y TFA (0,7 mL) se agitó durante 1 hora a 25 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se controló mediante LCMS. Después de terminar la reacción, la mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar 1-((5a(R o S),9(S y R))-2-(4-ciclobutilfenil)-9-ciclopropoxi-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-

7-il)prop-2-en-1-ona (150 mg) como un sólido amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, m/z): 419 $[M+1]^+$.

Etapa 5: Síntesis de 1-((5a(R o S),9(S o R))-5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutilfenil)-9-ciclopropoxi-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

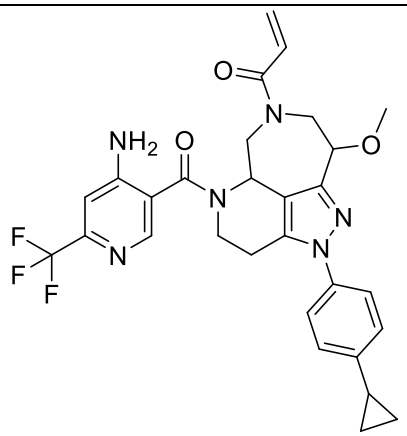
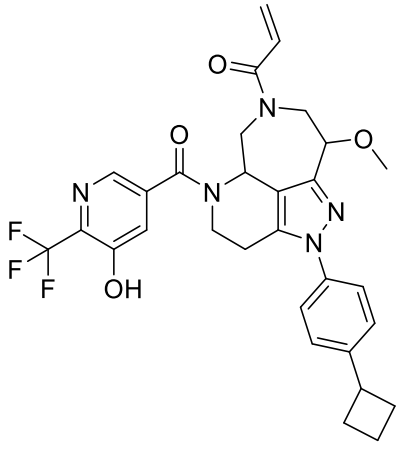
[1546] Se agitó una solución de 1-((5a(R o S),9(S y R))-2-(4-ciclobutilfenil)-9-ciclopropoxi-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (150 mg, 1 Eq, 358 µmol), HATU (273 mg, 2 Eq, 717 µmol), ácido 4-amino-6-(trifluorometil)nicotinicotinico (73,9 mg, 1 Eq, 358 µmol) y DIEA (232 mg, 312 µl, 5 Eq, 1,79 mmol) en DMF (3 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó luego mediante la adición de agua (20 mL) a rt, y la mezcla resultante se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 20 mL) y salmuera (1 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por Prep-HPLC con las siguientes condiciones (Columna: Xselect CSHTM Prep C18 5 µm 30*150 mm OBD; Fase móvil A: Agua (0,1%FA), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 40% B a 68 % B en 10 min; Longitud de onda: UV 254 nm/220 nm; RT1(min): 9,08) para proporcionar 1-((5*a(R o S),*9(*S y R)*)-5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutilfenil)-9-ciclopropoxi-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (50 mg) como una mezcla de dos diastereómeros. La mezcla se purificó adicionalmente por separación de HPLC quiral en la condición: Columna: LUX-Celulosa-4 250*21,2 mm, 5 µm; Fase móvil A: HEX(0,1%FA), Fase móvil B: EtOH; velocidad de flujo: 20 mL/min; gradiente: isocrático 30; longitud de onda: UV 254/220 nm; RT1(min): 9; RT2(mín): 17) para proporcionar 1-((5a(R o S),9(S o R))-5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutilfenil)-9-ciclopropoxi-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (21 mg) como el primer isómero de elución como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, m/z): 607 $[M+1]^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 8,34 (s, 1H), 7,45 – 7,39

(m, 2H), 7,26 (s, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,58 – 6,36 (m, 1H), 5,91 – 5,73 (m, 1H), 5,33 (d, J = 26,7 Hz, 2H), 5,03 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,86 – 4,70 (m, 1H), 4,60 – 4,34 (m, 1H), 4,25 – 3,95 (m, 2H), 3,64 – 3,51 (m, 1H), 3,31 – 2,93 (m, 3H), 2,90 – 2,65 (m, 2H), 2,44 – 2,30 (m, 2H), 2,25 – 1,77 (m, 4H), 1,34 – 1,16 (m, 2H), 0,90 – 0,81 (m, 2H), 0,73 – 0,53 (m, 2H).

Tabla C6: El compuesto del Ejemplo **C-22-1** se preparó de manera análoga al Ejemplo C-22, mediante el uso **de Int. E'''** en lugar de **Int. V**. El primer pico de elución después de la etapa 1 (elución por cromatografía en columna ultrarrápida con EA/PE (2:5)) se llevó a cabo para proporcionar el compuesto final como un racemato, que se separó mediante el uso de estas condiciones: LUX-Celulosa-4 250*21,2 mm, 5 µm; Fase móvil A: HEX (0,1%FA), Fase móvil B: EtOH; velocidad de flujo: 20 mL/min; gradiente: isocrático 40; longitud de onda: UV 254/220 nm; RT1 = 8 min; RT2 = 11 min) como primer pico de elución.

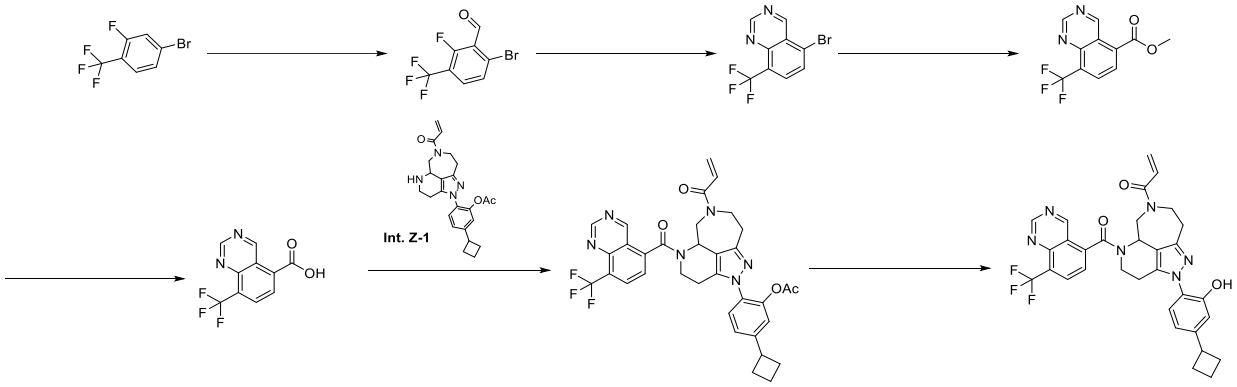
[1547] El compuesto del Ejemplo **C-22-2** se preparó de manera análoga al ejemplo C-22 mediante el uso de la amida correspondiente. El compuesto final se separó en su enantiómero puro en las siguientes condiciones: CHIRAL ART Celulosa-SB, 3*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: Hex(0,1%FA)--HPLC, Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 40 mL/min; Gradiente: isocrático 25; Longitud de onda: UV 254/220 nm; RT1(min): 6; RT2(min): 11. El compuesto del ejemplo **C-22-2** es el primer pico de elución.

Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
C-22-1		567 $[M+H]^+$	^{1}H NMR: (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 8,32 – 8,18 (m, 1H), 7,44 – 7,37 (m, 4H), 7,24 – 7,15 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,80 – 6,63 (m, 2H), 6,37 – 6,10 (m, 1H),

		 1-((5a(R o S),9(R o S))-5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-9-metoxi-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona		5,91 – 5,69 (m, 1H), 5,17 – 5,03 (m, 1H), 4,72 – 4,64 (m, 1H), 4,53 – 4,18 (m, 2H), 3,72 – 3,54 (m, 3H), 3,17 – 3,11 (m, 3H), 2,94 – 2,82 (m, 1H), 2,65 – 2,57 (m, 1H), 2,03 – 1,92 (m, 1H), 1,04 – 0,92 (m, 2H), 0,74 – 0,64 (m, 2H).
	C-22-2	 1-((5a(S o R),9(S o R))-2-(4-ciclobutilfenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-9-	582 $[M+H]^+$	

	metoxi-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona		

Ejemplo C-23: Preparación de *(R o S)*-1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(8-(trifluorometil)quinazolina-5-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de 6-bromo-2-fluoro-3-(trifluorometil) benzaldehído

[1548] A una solución de 2,2,6,6 tetrametil piperidina (13 g, 15 mL, 1,1 Eq, 91 mmol) en THF (300 mL) se añadió gota a gota n-butillitio (2,5 M en hexano, 8,1 mL1,1 Eq, 91 mmol) a -70 °C y la solución resultante se agitó durante 30 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla se añadió entonces 4-bromo-2-fluoro-1-(trifluorometil) benceno (20 g, 1 Eq, 82 mmol) gota a gota a -70 °C y la mezcla resultante se agitó durante 2 h, después de lo cual se añadió DMF (6,6 g, 7,0 mL, 1,1 Eq, 91 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó adicionalmente durante 2 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó luego con agua helada (300 mL) y EA (300 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 2300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 300 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, se

eluyó con EA/PE (1:1) para proporcionar 6-bromo-2-fluoro-3-(trifluorometil) benzaldehído (18 g) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, m/z): 271 $[M+1]^+$.

Etapa 2: Síntesis de 5-bromo-8-(trifluorometil)quinazolina

[1549] A una solución de 6-bromo-2-fluoro-3-(trifluorometil) benzaldehído (18 g, 1 Eq, 66 mmol) en MeCN (180 mL) se añadió clorhidrato de formamidina K_2CO_3 (32 g, 3,5 Eq, 0,23 mol) (8,0 g, 1,5 Eq, 0,10 mol) y tamices moleculares (4 Å, 650 mg). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de que la mezcla de reacción se enfrió hasta rt, y la mezcla se filtró y se enjuagó con EA (3 x 200 mL), luego el filtrato se diluyó con agua (200 mL). La capa acuosa se extrajo con EA (2 x 200 mL), y la capa orgánica se combinó y se lavó con salmuera saturada (3 x 200 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar un residuo. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluida con PE: EA=2:1 para dar 5-bromo-8-(trifluorometil)quinazolina (3 g) como un aceite amarillo. **LCMS**:(ESI, m/z): 277 $[M+1]^+$.

Etapa 3: Síntesis de 8-(trifluorometil) quinazolina-5-carboxilato de metilo

[1550] A una solución de 5-bromo-8-(trifluorometil)quinazolina (18 g, 1 Eq, 65 mmol) en MEOH (36 mL) se añadió TEA (20 g, 27 mL, 3 Eq, 0,19 mol) y Pd(dppf)Cl2 (5,3 g, 0,1 Eq, 6,5 mmol). La mezcla se purgó con CO (x 3) y luego se presurizaron 4,0 MPa con CO y se agitó a 60 °C durante 12 h. Luego la mezcla se enfrió hasta rt y se filtró y se enjuagó con EA (5 x 50 mL), luego se diluyó con agua helada (20 mL) y EA (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, eluyendo con EA/PE (1:5) para obtener 8-(trifluorometil) quinazolin-5-carboxilato de metilo (3 g) como un aceite amarillo. **LCMS**:(ESI, m/z): 257 $[M+1]^+$.

Etapa 4: Síntesis de ácido 8-(trifluorometil) quinazolina-5-carboxílico

[1551] A una solución agitada de metil 8-(trifluorometil) quinazolina-5-carboxilato (200 mg, 1 Eq, 781 µmol) en THF (1,6 mL) y agua (0,4 mL) se añadió LiOH (37,4 mg, 2 Eq, 1,56 mmol). La

mezcla de reacción se agitó luego durante 1 h a temperatura ambiente, después de lo cual la reacción se apagó mediante la adición de agua (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EA (2 x 20 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa con las siguientes condiciones: columna, gel de sílice C18; fase móvil, ACN en agua, 10% hasta 70% gradiente en 10 min; detector, UV 254 nm, para proporcionar ácido 8-(trifluorometil) quinazolina-5-carboxílico (90 mg) como sólido blanco. **LCMS**:(ESI, m/z): 243 $[M+1]^+$.

Etapa 5: Síntesis de (R o S)-2-(7-acriloil-5-(8-(trifluorometil) quinazolina-5-carbonil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclobutilfenil acetato

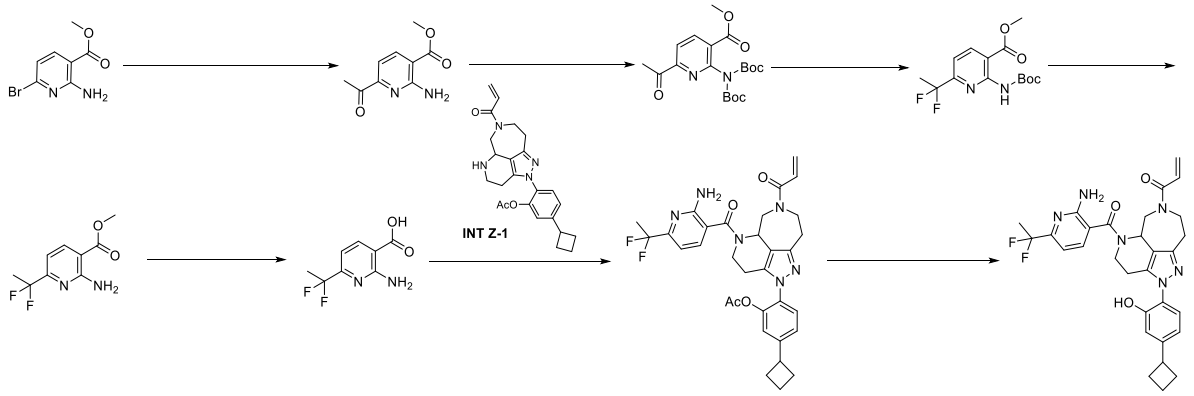
[1552] A una solución agitada de **Int. Se añadió Z-1** (45 mg, 1 Eq, 0,11 mmol) en DMF (0,5 mL) ácido 8-(trifluorometil) quinazolina-5-carboxílico (, 1,5 Eq, 0,16 mmol), HATU (61 mg, 1,5 Eq, 0,16 mmol) y DIEA (55 mg, 4 Eq, 0,43 mmol) a rt y la mezcla resultante se agitó durante 1 h.39 mg La reacción se inactivó luego mediante la adición de agua (20 mL), y la mezcla resultante se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL) y se secaron sobre Na2SO4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar *(R o S)*-2-(7-acriloil-5-(8-(trifluorometil) quinazolina-5-carbonil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclobutilfenil acetato (85 mg) como sólido amarillo que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, m/z): 645 $[M+1]^+$.

Etapa 6: Síntesis de (R o S)-1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(8-(trifluorometil)quinazolina-5-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1553] A una solución agitada de *(R o S)*-2-(7-acriloil-5-(8-(trifluorometil) quinazolina-5-carbonil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclobutilfenil acetato (80 mg, 1 Eq, 0,12 mmol) en THF (0,4 mL) y agua (0,1 mL) se añadió LiOH (5,9 mg, 3,7 µl, 2 Eq, 0,25 mmol) a rt y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. La reacción se inactivó luego mediante la

adición de agua (30 mL) a rt y se extrajo con EA (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa con las siguientes condiciones: Columna - XselectCSHTMPrep C18 5 µm 30*150 mm OBD; Fase móvil A: Agua (0,1%FA), Fase móvil B: ACN; velocidad de flujo: 60ml/min ml/min; gradiente: 38% B a 56% B en 10 min) para proporcionar *(R o S)*-1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(8-(trifluorometil)quinazolina-5-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (13,6 mg) como sólido blanco. **LCMS**:(ESI, m/z): 603 $[M+1]^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, DMSO-d6)) δ 10,01 (s, 1H), 9,80 – 9,60 (m, 1H), 9,60 – 9,42 (m, 1H), 8,70 – 8,37 (m, 1H), 8,06 – 7,89 (m, 1H), 7,72 – 7,45 (m, 1H), 7,38 – 7,15 (m, 1H), 7,10 – 6,65 (m, 2H), 6,49 – 6,19 (m, 1H), 5,92 – 5,68 (m, 1H), 5,62 – 5,25 (m, 1H), 4,89 – 4,20 (m, 2H), 3,70 – 3,40 (m, 3H), 3,27 – 3,10 (m, 1H), 2,98 – 2,75 (m, 3H), 2,65 – 2,55 (m, 1H), 2,35 – 2,15 (m, 3H), 2,10 – 1,90 (m, 3H), 1,85 – 1,65 (m, 1H).

Ejemplo C-24: Preparación de *(R o S)*-1-(5-(2-amino-6-(1,1-difluoroetil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de 6-acetil-2-aminonicotinato de metilo

[1554] A una solución de metilo 2-amino-6-bromonicotinato (2,00 g, 1 Eq, 8,66 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se añadió tributil(1-etoxivinil)estannano (6,25 g, 2 Eq, 17,3 mmol) y cloruro

de bis-(trifenilfosfina)-paladio (1,22 g, 0,2 Eq, 1,73 mmol). La mezcla de reacción se colocó bajo una presión positiva de nitrógeno y se sometió a tres ciclos de rellenado bajo alto vacío. La mezcla resultante se agitó durante 100 °C durante 16 h bajo una atmósfera de nitrógeno, después de lo cual la mezcla de reacción se enfrió hasta rt, y la mezcla se filtró y se enjuagó con EA (3 x 20 mL). El filtrado se diluyó luego con agua (20 mL). La capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL). La capa orgánica se combinó y se lavó con salmuera saturada (3 x20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar un residuo. A continuación , se añadió HCl 4N (10 mL) y THF (20 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se eliminó después bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EA/PE (1:5) para proporcionar metil 6-acetil-2-aminonicotinato (860 mg) como un sólido amarillo. **LCMS**: (ESI, m/z): 195 $[M+1]^+$.

Etapa 2: Síntesis de metilo *6-acetil-2-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)nicotinato*

[1555] A una solución de metilo 6-acetil-2-aminonicotinato (760 mg, 1 Eq, 3,91 mmol) en DCM (8 mL) se añadieron DMAP (956 mg, 2 Eq, 7,83 mmol), Boc_2O (2,56 g, 2,70 mL, 3 Eq, 11,7 mmol) y Et_3N (1,98 g, 2,73 mL, 5 Eq, 19,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después de lo cual la mezcla se diluyó con agua (20 mL) y EA (20 mL), la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EA/PE (1:5) para proporcionar metil 6-acetil-2-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)nicotinato (790 mg) como un sólido amarillo. **LCMS**:(ESI, m/z): 395 $[M+1]^+$.

Etapa 3: Síntesis *de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-6-(1,1-difluoroetil)nicotinato de metilo*

[1556] Una solución de 6-acetil-2-((terc-butoxicarbonil)amino)nicotinato de metilo (600 mg, 1 Eq, 2,04 mmol) en DAST (6 mL) se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se diluyó luego con agua helada (20 mL) y EA (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio

anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EA/PE (1:5) para proporcionar metil 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-6-(1,1-difluoroetil)nicotinato (500 mg) como un sólido amarillo. **LCMS**:(ESI, m/z): 317 $[M+1]^+$.

Etapa 4: Síntesis de metilo 2-amino-6-(1,1-difluoroetil)nicotinato

[1557] Una solución de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-6-(1,1-difluoroetil)nicotinato de metilo (270 mg, 1 Eq, 854 µmol) en TFA (1,5 mL) y DCM (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El solvente se eliminó después bajo presión reducida para proporcionar 2-amino-6-(1,1-difluoroetil)nicotinato de metilo (250 mg) como un aceite amarillo crudo que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, m/z): 217 $[M+1]^+$.

Etapa 5: Síntesis de ácido 2-amino-6-(1,1-difluoroetil)nicotinico

[1558] A una solución de metilo 2-amino-6-(1,1-difluoroetil)nicotinato (230 mg, 1 Eq, 1,06 mmol) en THF (3 mL) y H_2O (1,5 mL) se añadió LiOH (51,0 mg, 2 Eq, 2,13 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después de lo cual la mezcla se acidificó a pH = 3 con ácido sulfúrico 1 M, luego se diluyó con EA (20 mL) y agua (15 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera saturada (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Columna: columna C18; Gradiente: MeCN en agua con ácido 0,2%fórmico) proporcionó ácido 2-amino-6-(1,1-difluoroetil)nicotinico (150 mg) como un sólido amarillo. **LCMS**:(ESI, m/z): 203 $[M+1]^+$.

Etapa 6: Síntesis de (R o S)-2-(7-acriloil-5-(2-amino-6-(1,1-difluoroetil)nicotinoil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclobutilfenil acetato

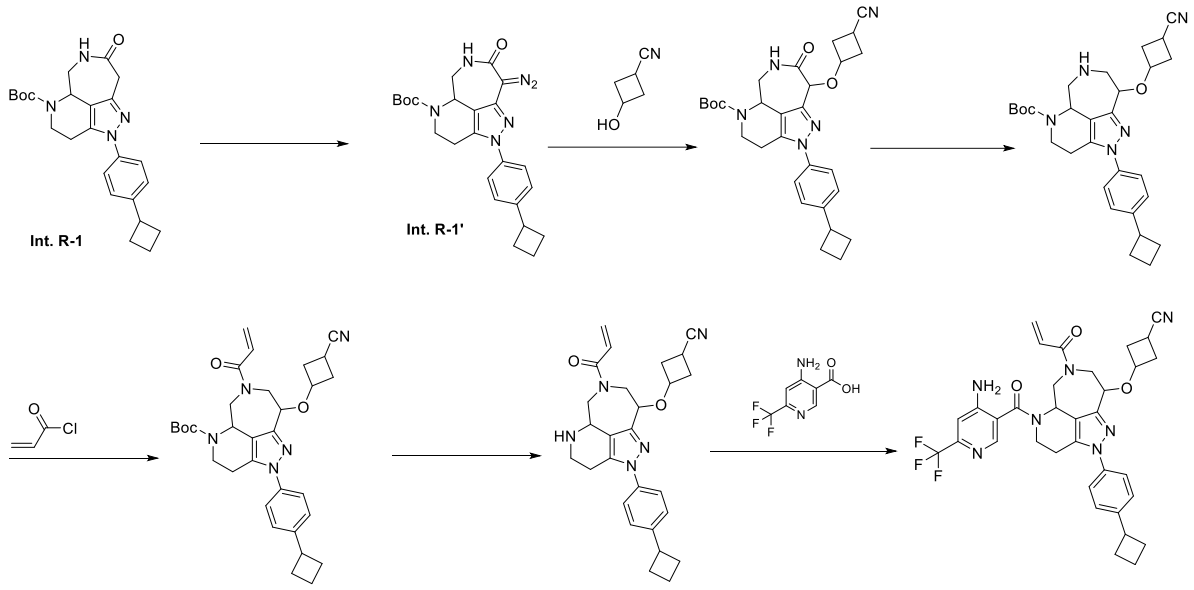
[1559] A una solución de ácido 2-amino-6-(1,1-difluoroetil)nicotinico (24 mg, 1 Eq, 0,12 mmol) en DMF (2 mL) se añadió HATU (68 mg, 1,5 Eq, 0,18 mmol), DIEA (92 mg, 0,12 mL, 6,0 Eq, 0,71 mmol) e **Int. Z-1** (50 mg, 1 Eq, 0,12 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 5 h. La mezcla se

diluyó luego con agua (20 mL) y EA (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un producto amarillo crudo (50,0 mg) que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, m/z): 605 $[M+1]^+$.

Etapa 7: Síntesis de (R o S)-1-(5-(2-amino-6-(1,1-difluoroetil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1560] A una solución de *(R o S)*-2-(7-acriloil-5-(2-amino-6-(1,1-difluoroetil)nicotinoil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclobutilfenil acetato (50 mg, 1 Eq, 83 μmol) en THF (1,5 mL) y agua (0,75 mL) se añadió LiOH (10,5 mg, 5,3 Eq, 438 μmol). La mezcla se agitó a rt durante 5 h. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y EA (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por Prep-HPLC (Columna: Sunfire C18 5 m, 30 mm * 150 mm; Fase móvil A: agua (0,1%FA), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 48% B a 68% B en 8 min; Longitud de onda: UV 254 nm/220 nm; RT1(min): 6,33) para proporcionar *(R o S)*-1-(5-(2-amino-6-(1,1-difluoroetil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (10,0 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, m/z): 563 $[M+1]^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 10,12 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,05 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,02 – 6,94 (m, 2H), 6,78 – 6,70 (m, 1H), 6,56 – 6,43 (m, 1H), 5,96 – 5,68 (m, 1H), 5,49 – 5,15 (m, 2H), 4,96 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,30 – 3,95 (m, 1H), 3,51 (p, J = 8,6 Hz, 1H), 3,27 – 2,92 (m, 5H), 2,88 – 2,65 (m, 2H), 2,41 – 2,26 (m, 2H), 2,21 – 2,07 (m, 2H), 2,06 – 1,90 (m, 4H), 1,89 – 1,79 (m, 2H).

Ejemplo C-25: Preparación de 3-((5a(R o S))-7-acriloil-5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutilfenil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-9-il)oxi)ciclobutano-1-carbonitrilo



*Etapa 1: Síntesis de terc-butil (R o S)-2-(4-ciclobutilfenil)-9-diazo-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (**Int. R-1'**)*

[1561] A una solución de **Int. Se añadió R-1** (500 mg, 1 Eq, 1,18 mmol) en ACN (5 mL) DBU (270 mg, 268 µl, 1,5 Eq, 1,78 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, luego se añadió gota a gota azida de p-toluenosulfonilo (700 mg, 808 ul, 3 Eq, 3,55 mmol) a la mezcla anterior a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego se dejó que la mezcla llegara a rt donde se agitó durante 2 h. La mezcla se diluyó luego con agua helada (20 mL) y EA (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EA/PE (1:5) para proporcionar terc-butil *(R o S)*-2-(4-ciclobutilfenil)-9-diazo-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5-carboxilato (500 mg) como un sólido amarillo. **LCMS**:(ESI, m/z): 449 $[M+1]^+$.

Etapa 2: Síntesis *de terc-butil (5a(R o S))-9-(3-cianociclobutoxi)-2-(4-ciclobutilfenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato*

[1562] A una solución de **Int. R-1'** (500 mg, 1 Eq, 1,11 mmol) en DCM (10 mL) bajo una

atmósfera de nitrógeno se añadió 3-hidroxiciclobutano-1-carbonitrilo (325 mg, 3 Eq, 3,34 mmol). La mezcla se sometió a luz de longitud de onda de 450 nm y se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó luego con agua helada (20 mL) y EA (20 mL), la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EA/PE (1:5) para proporcionar terc-butilo (5a(R o S))-9-(3-cianociclobutoxi)-2-(4-ciclobutilfenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5-carboxilato (380 mg) como un sólido amarillo. **LCMS**:(ESI, m/z): 518 $[M+1]^+$.

Etapa 3: Síntesis de terc-butil (5a(R o S))-9-(3-cianociclobutoxi)-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1563] A una solución de terc-butil (5a(R o S))-9-(3-cianociclobutoxi)-2-(4-ciclobutilfenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (150 mg, 1 Eq, 290 µmol) en THF (3 mL). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, luego se añadió gota a gota BH_3.THF (99,6 mg, 4 Eq, 1,16 mmol) a la mezcla anterior a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 60 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta 0 °C, luego se añadió MeOH (30 mL) gota a gota y la mezcla se agitó adicionalmente durante 10 min. El solvente se eliminó después bajo presión reducida para proporcionar terc-butil (5a(R o S))-9-(3-cianociclobutoxi)-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (160 mg) como un sólido blanco crudo que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, m/z): 504 $[M+1]^+$.

Etapa 4: Síntesis de terc-butil (5a(R o S))-7-acriloil-9-(3-cianociclobutoxi)-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1564] A una solución de terc-butil (5a(R o S))-9-(3-cianociclobutoxi)-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (150 mg, 1 Eq, 298 µmol) en DCM (3 mL) se añadió TEA (151 mg, 208 µl, 5 Eq, 1,49 mmol). La mezcla se enfrió

hasta 0 °C, luego se añadió gota a gota cloruro de acriloilo (40,4 mg, 36,3 µl, 1,5 Eq, 447 µmol) a la mezcla anterior a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego, la mezcla se calentó hasta rt y se agitó durante 2 h, después de lo cual la mezcla se diluyó con agua helada (20 mL) y EA (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EA/PE (1:5) para proporcionar terc-butil (5a(R o S))-7-acriloil-9-(3-cianociclobutoxi)-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5-carboxilato (60 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, m/z): 558 $[M+1]^+$.

Etapa 5: Síntesis de 3-((5a(R o S))-7-acriloil-2-(4-ciclobutilfenil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-9-il)oxi)ciclobutano-1-carbonitrilo

[1565] Una solución de terc-butil (5a(R o S))-7-acriloil-9-(3-cianociclobutoxi)-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (55 mg, 1 Eq, 99 µmol) en TFA (0,5 mL) y DCM (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El solvente se retiró después bajo presión reducida para proporcionar 3-((5a(R o S))-7-acriloil-2-(4-ciclobutilfenil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-9-il)oxi)ciclobutano-1-carbonitrilo (60 mg) como un aceite amarillo crudo que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, m/z): 458 $[M+1]^+$.

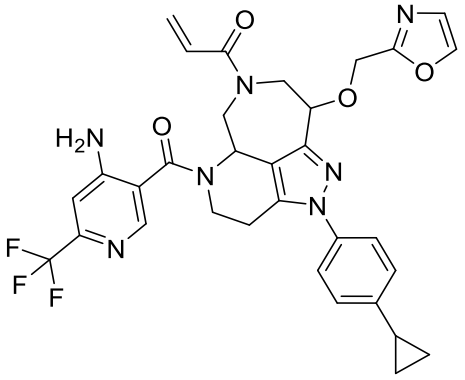
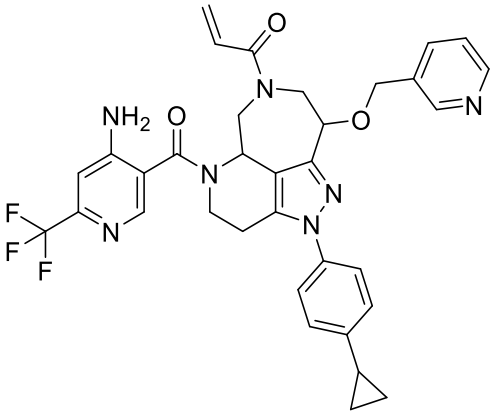
Etapa 6: Síntesis de 3-((5a(R o S))-7-acriloil-5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutilfenil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-9-il)oxi)ciclobutano-1-carbonitrilo

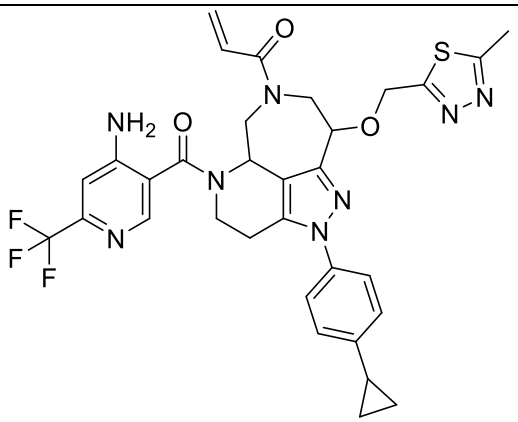
[1566] A una solución de 3-((5a(R o S))-7-acriloil-2-(4-ciclobutilfenil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-9-il)oxi)ciclobutano-1-carbonitrilo (60 mg, 1 Eq, 0,13 mmol) en DMF (1 mL) se añadió ácido 4-amino-6-(trifluorometil)nicotinico (32 mg, 1,2 Eq, 0,16 mmol), HATU (75 mg, 1,5 Eq, 085 mg,20 mmol) y DIEA (0,11 mL, 5 Eq, 0,66 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después de lo cual la mezcla se diluyó con agua (20 mL) y

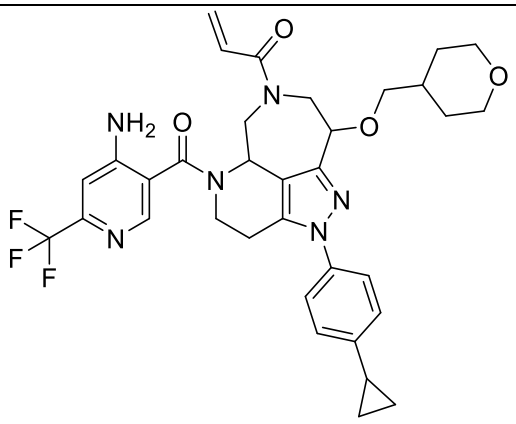
EA (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por Prep-HPLC (Columna: YMC-Actus Triart C18 ExRS 30*150 mm, 5 µm; Fase móvil A: Agua (10 mmol/l NH_4HCO_3), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min ml/min; Gradiente: 49% B a 64% B en 10 min) para proporcionar 3-(((5a(R o S))-7-acriloil-5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutilfenil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-9-il)oxi)ciclobutano-1-carbonitrilo (5,2 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, m/z): 646 $[M+1]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,34 (s, 1H), 7,54 – 7,28 (m, 5H), 7,02 (s, 1H), 6,53 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 5,94 – 5,77 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,36 – 5,23 (m, 1H), 4,89 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,71 – 4,56 (m, 1H), 4,53 – 4,39 (m, 2H), 4,24 – 4,04 (m, 1H), 3,66 – 3,51 (m, 1H), 3,30 – 3,10 (m, 2H), 3,09 – 2,97 (m, 1H), 2,93 – 2,73 (m, 4H), 2,71 – 2,49 (m, 3H), 2,45 – 2,32 (m, 2H), 2,24 – 2,09 (m, 2H), 2,08 – 1,98 (m, 1H), 1,94 – 1,82 (m, 1H).

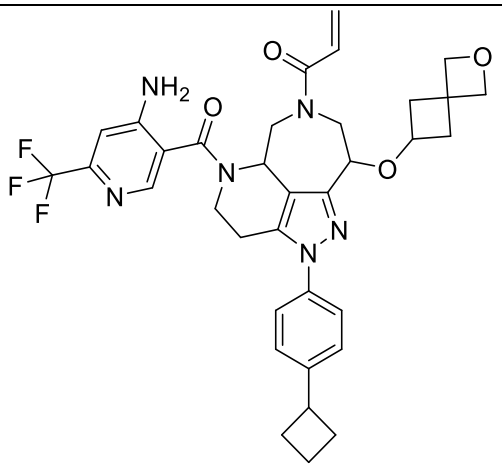
Tabla C7: Los compuestos de los **Ejemplos C-25-1, C-25-2, C-25-3, C-25-4, C-25-7** y **C-25-8** se prepararon de manera análoga al **Ejemplo C-25**, con **Int. E''-1** en lugar de **Int. R-1**.

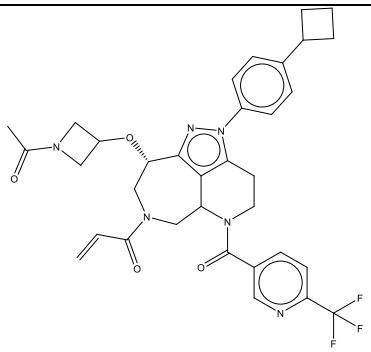
Los compuestos de los **Ejemplos C-25-5** y **C-25-6**, y **C-25-9** se prepararon de manera análoga al **Ejemplo C-25**. Para los compuestos del **Ejemplo C-25-8** y **C-25-9**, se obtuvieron dos isómeros del adducto después de la etapa 2. Para el compuesto del **Ejemplo C-25-8**, estos se separaron en la etapa final mediante separación quiral mediante el uso de las siguientes condiciones: Columna - (R, R)-WHELK-O1-Kromasil, 3*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: MtBE(0,1%FA)--HPLC, Fase móvil B: ETOH; velocidad de flujo: 40 mL/min; gradiente: isocrático 10; longitud de onda: 217/262 nm; RT1(min): 7,7; RT2(min): 10 para proporcionar el compuesto del ejemplo como el primer pico de elución. Para el compuesto del **Ejemplo C-25-9**, estos se separaron en la etapa 2 mediante cromatografía en columna, elución con EA/PE (1:1). El segundo pico de elución se llevó al compuesto final como un solo enantiómero.

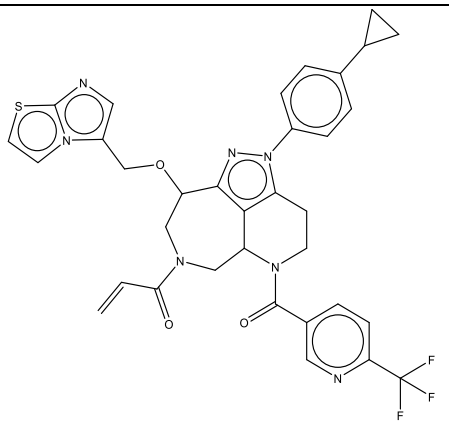
Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
C-25-1	 1-((5aS o R,9S o R)-5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-9-(oxazol-2-ilmetoxi)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	632 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,33 (s, 1H), 7,72 – 7,65 (m, 1H), 7,44 – 7,31 (m, 2H), 7,20 – 6,72 (m, 4H), 6,60 – 6,25 (m, 1H), 5,98 – 4,71 (m, 7H), 4,59 – 3,58 (m, 2H), 3,42 – 2,67 (m, 5H), 1,98 – 1,87 (m, 1H), 1,09 – 0,94 (m, 2H), 0,81 – 0,61 (m, 2H)
C-25-2	 1-((5a(R o S),9*(R o S)*-5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-9-(piridin-3-ilmetoxi)-	644 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,92 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,16 – 7,91 (m, 1H), 7,57 – 7,51 (m, 1H),7,41–7,30 (m, 3H), 7,18 – 7,10 (m, 2H), 7,03 – 6,99 (m, 1H), 6,53 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 5,99 – 5,81 (m,

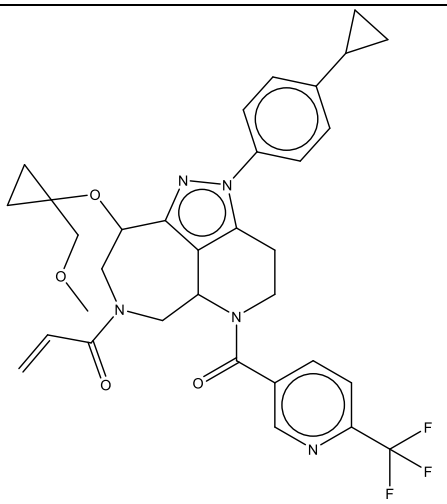
Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
	2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona		1H), 5,49 – 5,20 (m, 4H), 5,05 – 4,98 (m, 2H), 4,82 (dd, *J* = 10,4, 3,3 Hz, 1H), 4,52 – 4,45 (m, 1H), 4,21 – 4,07 (m, 1H), 3,27 – 3,17 (m, 2H), 3,09 –2,91 (m, 2H), 2,79 – 2,71 (m, 1H), 2,0 – 1,94 (m, 1H), 1,06 – 0,97 (m, 2H), 0,73 – 0,60 (m, 2H).
C-25-3	 1-((5a(*R o S),*9(*S o R)*)-5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-9-((5-metil-1,3,4-tiodiazol-2-il)metoxi)-2,3,4,5,5a,6,8,9-	665 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) *δ* 8,34 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,09-6,99 (m, 1H), 6,62 – 6,31 (m, 1H), 5,96 – 5,80 (m, 1H), 5,65 – 5,52 (m, 1H), 5,40 – 5,25 (m, 4H), 5,11 – 4,81 (m, 2H), 4,59-4,10 (m, 2H), 3,20

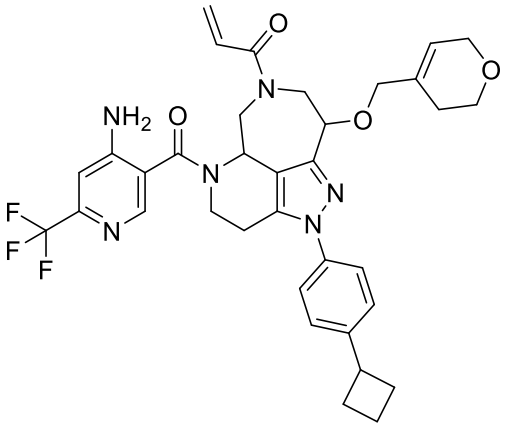
Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
	octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona		(t, *J* = 12,3 Hz, 2H), 3,11 – 2,83 (m, 2H), 2,82 – 2,71 (m, 5H), 1,94 (s, 1H), 1,05 – 0,98 (m, 2H), 0,76 – 0,69 (m, 2H).
C-25-4	 1-((5a(R o S),9(S o R))-5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropilfenil)-9-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	651 $[M+H]^+$	^{1}H NMR: (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,33 (s, 1H), 7,42 – 7,35 (m, 2H), 7,18 – 7,10 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,58 – 6,37 (m, 1H), 5,93 – 5,74 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,34 – 4,96 (m, 2H), 4,65 – 4,60 (m, 1H), 4,46 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 4,21 – 4,09 (m, 1H), 4,03 – 3,86 (m, 3H), 3,71 – 3,65 (m, 1H), 3,51 – 3,36 (m, 2H), 3,19 – 2,70 (m, 4H), 2,07 – 1,91 (m,

Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
			2H), 1,90 – 1,78 (m , 2H), 1,50 – 1,37 (m, 2H), 1,04 – 0,97 (m, 2H), 0,75 – 0,69 (m, 2H).
C-25-5	 1-((5a(R o S),9(S o R))-9-((2-oxaspiro[3,3]heptan-6-il)oxi)-5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-benzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	663 $[M+H]^+$	^{1}H NMR: (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,22 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,37 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,82 – 6,61 (m, 2H), 6,41 – 6,25 (m, 1H), 5,89 – 5,70 (m, 1H), 5,21 – 4,97 (m, 1H), 4,61 – 4,52 (m, 4H), 4,50 – 4,35 (m, 2H), 4,35 – 4,23 (m, 1H), 3,77 – 3,49 (m, 3H), 3,22 – 3,06 (m, 2H), 2,94 – 2,82 (m, 1H), 2,71 – 2,54 (m, 3H), 2,38 – 2,09 (m, 5H), 2,08 – 1,89 (m, 2H), 1,88 –

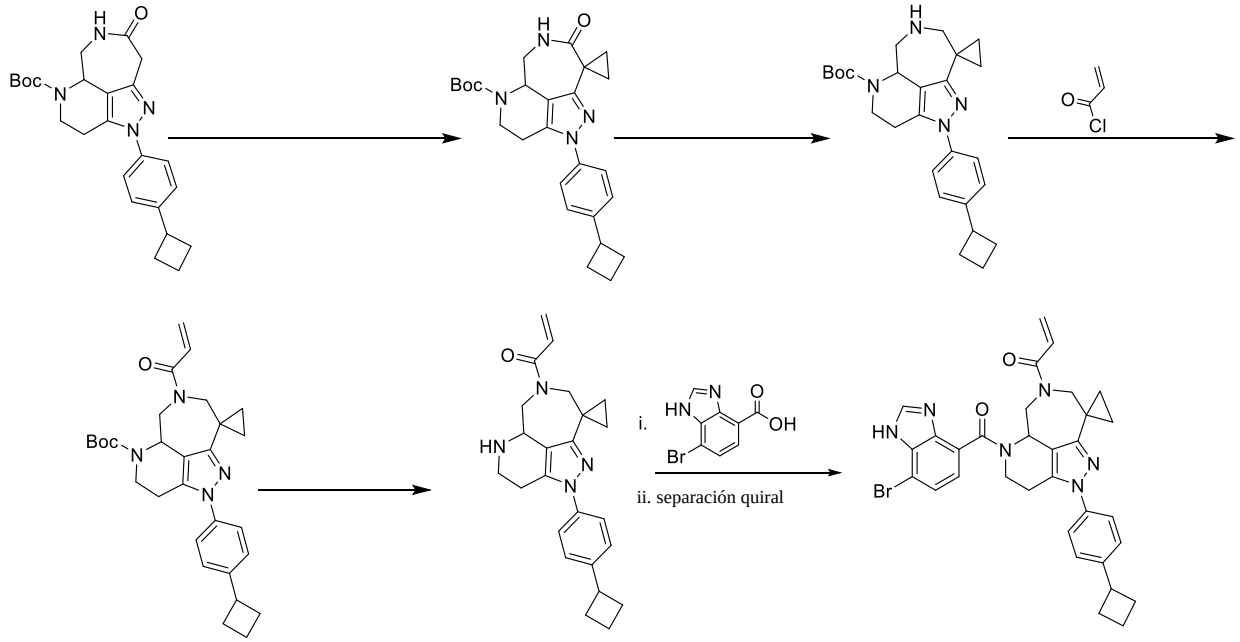
Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
			1,77 (m, 1H), 1,58 – 1,43 (m, 2H).
C-25-6	 1-((5a(R o S),9(S o R))-9-((1-acetilazetidin-3-il)oxi)-2-(4-ciclobutilfenil)-5-(6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	649 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,82 (s, 1H), 8,09 – 7,96 (m, 1H), 7,84 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,42 – 7,29 (m, 4H), 6,61 – 6,29 (m, 1H), 5,99 – 5,73 (m, 1H), 5,48 – 5,21 (m, 1H), 5,01 – 4,64 (m, 3H), 4,63 – 3,78 (m, 7H), 3,69 – 3,46 (m, 1H), 3,34 – 3,14 (m, 2H), 3,09 – 2,82 (m, 2H), 2,80 – 2,65 (m, 1H), 2,47 – 2,32 (m, 2H), 2,27 – 1,99 (m, 4H), 1,92 – 1,75 (m, 3H).

Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
C-25-7	 1-((5a(R o S), 9(R o S))-2-(4-ciclopropilfenil)-9-(imidazo[2,1-b]tiazol-5-ilmetoxi)-5-(6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	647 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,95 – 8,68 (m, 2H) 8,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 – 7,41 (m, 1H), 7,36 – 7,28 (m, 2H), 7,25 – 7,15 (m, 4H), 6,56 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,94 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,41 – 5,33 (m, 1H), 5,30 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,00 – 3,83 (m, 1H), 3,34 – 3,10 (m, 2H), 3,06 – 2,90 (m, 2H), 2,77 – 2,64 (m, 1H), 2,04 – 1,91 (m, 1H), 1,13 – 1,00 (m, 2H), 0,80 – 0,71 (m,

Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
			2H)).
C-25-8	 1-((5a(R o S),9(S o R))-2-(4-ciclopropilfenil)-9-(1-(metoximetil)ciclopropoxi)-5-(6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	622 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,82 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,92-7,73 (m, 1H), 7,38-6,95 (m, 3H), 7,21 – 6,96 (m, 3H), 6,57 – 6,34 (m, 1H), 5,92-5,78 (m, 1H), 5,40-5,18 (m, 1H), 5,08-4,75 (m, 2H), 4,67 – 4,43 (m, 1H), 4,25 – 4,00 (m, 1H), 3,95-3,84 (m, 1H), 3,44 -3,35(m, 3H), 3,26 – 3,13 (m, 2H), 3,01 – 2,72 (m, 3H), 1,97-1,92 (m, 1H), 1,11 – 0,87 (m, 4H), 0,82 – 0,50 (m, 4H).

Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
C-25-9	 1-((5a(*R o S*),9*(R o S*))-5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutilfenil)-9-((3,6-dihidro-2H-piran-4-il)metoxi)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	663 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,33 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 7,29 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,51 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 5,97 – 5,73 (m, 2H), 5,70 – 5,20 (m, 3H), 4,97 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,70 – 4,60 (m, 1H), 4,47 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 4,32 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,27 – 4,01 (m, 3H), 3,90 – 3,80 (m, 2H), 3,58 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,30 – 3,10 (m, 2H), 3,09 – 3,00 (m, 1H), 2,95 – 2,67 (m, 2H), 2,47 – 2,32 (m, 2H), 2,26 (s, 2H), 2,20 – 2,10 (m, 2H), 2,09 – 1,98 (m, 1H), 1,92 – 1,85 (m, 1H).

Ejemplo C-26: Preparación de *(R o S)*-1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6-hexahidro-1,2,5,7-tetraazaspiro[benzo[cd]azulen-9,1'-ciclopropano]-1(9a),2a-dien-7(8H)-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de 2-(4-ciclobutilfenil)-8-oxo-3,4,5a,6,7,8-hexahidro-1,2,5,7-tetraazaspiro[benzo[cd]azulen-9,1'-ciclopropano]-1(9a),2a-dieno-5(2H)-carboxilato de terc-butilo

[1567] A una solución de 2-metilpropan-2-olato de potasio (239 mg, 245 µl, 2 Eq, 2,13 mmol) en DMF (1 mL) se añadió yoduro de trimetil(oxo)sulfonio (469 mg, 2 Eq, 2,13 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 45 °C durante 1 h, después de lo cual una solución de 2-(4-ciclobutilfenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo *(***Int. R**) (450 mg, 1 Eq, 1,07 mmol), paraformaldehído (320 mg, 321 µl, 10 Eq, 10,7 mmol) y carbonato de cesio (694 mg, 170 µl, 2 Eq, 2,13 mmol) en THF (1 mL) (preagitado a 40 °C durante 1 h bajo una atmósfera de nitrógeno y luego enfriado a rt) se añadió gota a gota en rt bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 40 °C y se agitó durante 1 h, después de lo cual la reacción se inactivó mediante la adición de agua (5 mL) a rt. La mezcla resultante se extrajo con EA (2 x 5 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x5 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se

concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EA/PE (1:1) para proporcionar 2-(4-ciclobutilfenil)-8-oxo-3,4,5a,6,7,8-hexahidro-1,2,5,7-tetraazaspiro[benzo[cd]azulen-9,1'-ciclopropano]-1(9a),2a-dieno-5(2*H*)-carboxilato de terc-butilo *(*120 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, m/z): 449 $[M+1]^+$.

Etapa 2: Síntesis de 2-(4-ciclobutilfenil)-3,4,5a,6,7,8-hexahidro-1,2,5,7-tetraazaspiro[benzo[cd]azulen-9,1'-ciclopropano]-1(9a),2a-dieno-5(2H)-carboxilato de terc-butilo

[1568] A una solución agitada de 2-(4-ciclobutilfenil)-8-oxo-3,4,5a,6,7,8-hexahidro-1,2,5,7-tetraazaspiro[benzo[cd]azulen-9,1'-ciclopropano]-1(9a),2a-dieno-5(2*H*)-carboxilato de terc-butilo *(*110 mg, 1 Eq, 245 µmol) en THF (1 mL) se añadió BH_3·THF (1,23 mL, 1 solución molar, 5 Eq, 1,23 mmol) a 40 °C, y la mezcla resultante se agitó adicionalmente durante 2 horas. La reacción se inactivó luego mediante la adición de agua (2 mL) a rt. La mezcla resultante se extrajo con EA (2 x 2 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 2 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 2-(4-ciclobutilfenil)-3,4,5a,6,7,8-hexahidro-1,2,5,7-tetraazaspiro[benzo[cd]azulen-9,1'-ciclopropano]-1(9a),2a-dieno-5(2*H*)-carboxilato de terc-butilo *(*120 mg) como un sólido blanco crudo que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, m/z): 435 $[M+1]^+$.

Etapa 3: Síntesis de 7-acriloil-2-(4-ciclobutilfenil)-3,4,5a,6,7,8-hexahidro-1,2,5,7-tetraazaspiro[benzo[cd]azulen-9,1'-ciclopropano]-1(9a),2a-dieno-5(2H)-carboxilato de terc-butilo

[1569] A una solución agitada de 2-(4-ciclobutilfenil)-3,4,5a,6,7,8-hexahidro-1,2,5,7-tetraazaspiro[benzo[cd]azulen-9,1'-ciclopropano]-1(9a),2a-dieno-5(2*H*)-carboxilato de terc-butilo *(*100 mg, 1 Eq, 230 µmol) en DCM (1 mL) se añadió TEA (69,9 mg, 96,2 µl, 3 Eq, 690 µmol) y cloruro de acriloilo (31,2 mg, 1,5 Eq, 345 µmol) a temperatura ambiente y la solución resultante se agitó durante 1 h. La reacción se inactivó luego mediante la adición de agua (2 mL) a rt. La mezcla resultante se extrajo con EA (2 x 2 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 2 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se

concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EA/PE (1:3) para proporcionar *7*-acriloil-2-(4-ciclobutilfenil)-3,4,5a,6,7,8-hexahidro-1,2,5,7-tetraazaspiro[benzo[cd]azulen-9,1'-ciclopropano]-1(9a),2a-dieno-5(2*H*)-carboxilato (60 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, m/z): 489 $[M+1]^+$.

Etapa 4: Síntesis de 1-(2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6-hexahidro-1,2,5,7-tetraazaspiro[benzo[cd]azulen-9,1'-ciclopropano]-1(9a),2a-dien-7(8H)-il)prop-2-en-1-ona

[1570] Una solución de *terc*-butil 7-acriloil-2-(4-ciclobutilfenil)-3,4,5a,6,7,8-hexahidro-1,2,5,7-tetraazaspiro[benzo[cd]azulen-9,1'-ciclopropano]-1(9a),2a-dieno-5(2*H*)-carboxilato (60 mg, 1 Eq, 0,12 mmol) en DCM (1 mL) y TFA (0,3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después de lo cual el solvente se retiró bajo presión reducida para proporcionar 1-(2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6-hexahidro-1,2,5,7-tetraazaspiro[benzo[cd]azulen-9,1'-ciclopropano]-1(9a),2a-dien-7(8*H*)-il)prop-2-en-1-ona (70 mg) como un aceite amarillo crudo que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, m/z): 389 $[M+1]^+$.

Etapa 5: Síntesis de (S o R)-1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6-hexahidro-1,2,5,7-tetraazaspiro[benzo[cd]azulen-9,1'-ciclopropano]-1(9a),2a-dien-7(8H)-il)prop-2-en-1-ona

[1571] A una solución agitada de 1-(2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6-hexahidro-1,2,5,7-tetraazaspiro[benzo[cd]azulen-9,1'-ciclopropano]-1(9a),2a-dien-7(8*H*)-il)prop-2-en-1-ona (65 mg, 1 Eq, 0,17 mmol) en DMF (1 mL) se añadió HBTU (95 mg, 1,5 Eq, 0,25 mmol), ácido 7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carboxílico (48 mg, 1,2 Eq, 0,2 mmol) y DIEA (65 mg, 87 µl, 3 Eq, 0,5 mmol) a temperatura ambiente y la reacción resultante se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó luego mediante la adición de agua (5 mL) a rt, y la mezcla resultante se extrajo con EA (2 x 3 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 3 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa en las siguientes condiciones: Columna: Xselect CSHTM Prep C18 5 µm 30*150 mm OBD; Fase móvil A: Agua

(0,05%TFA), Fase móvil B: ACN; velocidad de flujo: 60 mL/min; gradiente: 38% B a 60% B en 10 min; Longitud de onda: UV 254 nm/220) para proporcionar 1-(5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6-hexahidro-1,2,5,7-tetraazaspiro[benzo[cd]azulen-9,1'-ciclopropano]-1(9a),2a-dien-7(8*H*)-il)prop-2-en-1-ona racémica (28 mg) como un sólido blanco. El compuesto racémico (28 mg) se separó en enantiómeros constituyentes por separación de HPLC quiral en las siguientes condiciones (Columna: Celulosa ART CHIRAL-SB, 3*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: Hex(0,1%FA)--HPLC, Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 40 mL/min; Gradiente: isocrático 20; Longitud de onda: UV 254/220 nm; RT1(min): 11; RT2(min): 14) para proporcionar *(S o R)*-1-(5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6-hexahidro-1,2,5,7-tetraazaspiro[benzo[cd]azuleno-9,1'-ciclopropano]-1(9a),2a-dien-7(8*H*)-il)prop-2-en-1-ona (9,5 mg) como primer isómero de elución como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, m/z): 611 $[M+1]^+$

^{1}H NMR: (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 9,05 – 8,62 (m, 1H), 7,71 – 7,40 (m, 2H), 7,38 – 7,32 (m, 3H), 6,69 – 6,33 (m, 1H), 5,90 – 5,69 (m, 1H), 5,61 – 5,47 (m, 1H), 5,00 – 4,47 (m, 1H), 4,32 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 4,16 – 3,78 (m, 1H), 3,63 – 3,45 (m, 1H), 3,45 – 2,94 (m, 3H), 2,73 – 2,45 (m, 1H), 2,40 – 2,30 (m, 2H), 2,28 – 1,58 (m, 6H), 1,51 – 1,22 (m, 2H), 1,08 – 0,75 (m, 2H), 0,71 – 0,60 (m, 1H) (algunos picos oscurecidos por el solvente).

Tabla C8: El compuesto del **Ejemplo C-27** se preparó de manera análoga al **Ejemplo A-22** de **Int. V** en lugar de **Int. E'''**. La mezcla diastereomérica se separó después de la tercera etapa para obtener *terc*-butil-7-acriloil-2-(4-ciclobutilfenil)-9-hidroxi-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato como un único diastereómero como una mezcla racémica, y el segundo pico se llevó al producto final mediante el uso del ácido carboxílico correspondiente. El compuesto racémico final se separó mediante el uso de las siguientes condiciones: Columna - CHIRALPAK-IC 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX(0,1%FA), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: isocrático 65; Longitud de onda: UV 254/220 nm; RT1(min): 6,2; RT2(min): 9,0 para proporcionar el compuesto del ejemplo como el segundo pico

de elución.

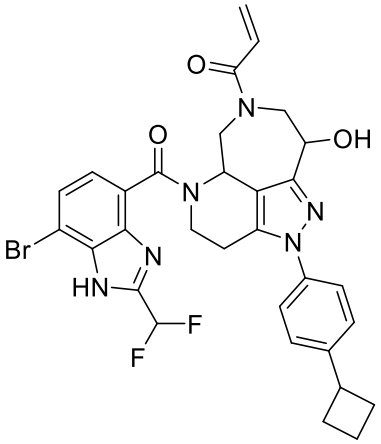
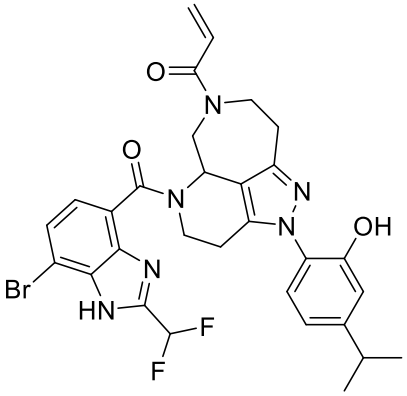
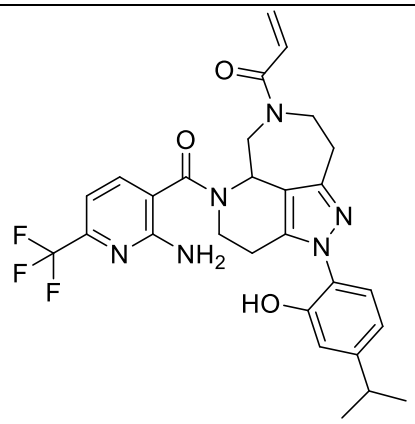
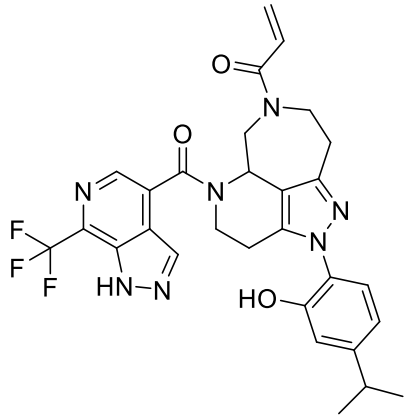
Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
C-27	 1-((5*a(S o R)*,9(*R o S)*)-5-(7-bromo-2-(difluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutilfenil)-9-hidroxi-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	651 $[M+H]^+$	^{1}H NMR(400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 13,27 (s, 1H), 7,55 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,25-6,85 (m, 5H), 6,81-6,48 (m, 1H), 6,32-5,94 (m, 1H), 5,46 – 4,87 (m, 3H), 4,71 –2,17 (m, 12H), 2,14-1,92 (m, 3H), 1,83 (d, J = 9,8 Hz, 1H).

Tabla C9: Los compuestos de los **Ejemplos C-28 – C-30** se prepararon de manera análoga al **Ejemplo C-2** mediante el uso de los ácidos carboxílicos correspondientes, excepto que el grupo de acetato no se eliminó inmediatamente del P intermedio, y en su lugar se eliminó en la etapa de saponificación después del acoplamiento del ácido carboxílico en la etapa 7 del **Ejemplo C-2** correspondiente. Los compuestos finales quirales de los ejemplos se obtuvieron mediante el uso de las siguientes condiciones: **Ejemplo C-28**: Columna: Columna de preparación de OBD XBridge BEH C18 130, 5 µm, 30 mm * 150 mm; Fase móvil A: Agua (NH_4HCO_3 de 17 mmol/l), Fase móvil B: ACN; velocidad de flujo: 60 mL/min; gradiente:31% B a 59 % B en 8 minutos para

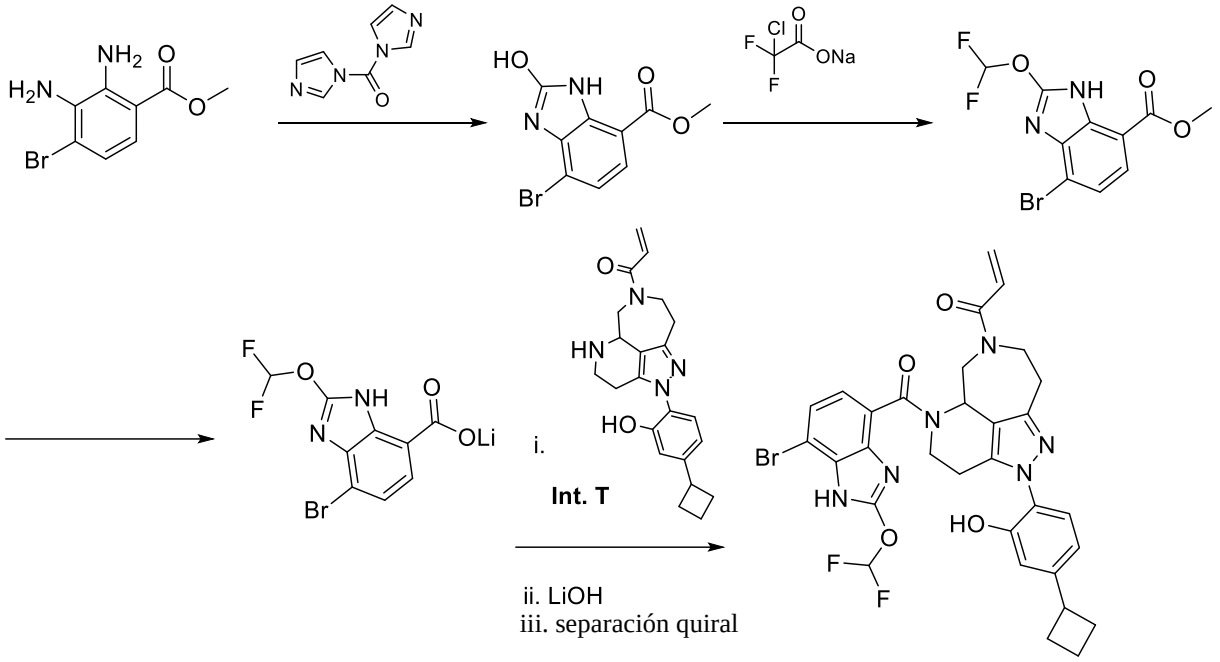
proporcionar el compuesto del ejemplo como el segundo pico de elución. **Ejemplo C-29**: CHIRALPAK-IC 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX(0,1%FA), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: isocrático 45; Longitud de onda: UV 220/254 nm; RT1(min): 5,8; RT2(min): 8,0 para proporcionar la columna del ejemplo como el segundo pico de elución. **Ejemplo C-30:** CHIRALPAK-IC 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX(0,1%FA), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: isocrático 30; Longitud de onda: UV 254/220 nm; RT1(min): 11,5; RT2(min): 15,1 para proporcionar el compuesto del ejemplo como el segundo pico de elución.

Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
C-28	 *(R o S)*-1-(5-(7-bromo-2-(difluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	639 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,69 – 7,54 (m, 1H), 7,54 – 7,36 (m, 1H), 7,15 – 6,36 (m, 6H), 5,86 – 5,74 (m, 1H), 5,50 – 5,38 (m, 1H), 5,04 – 4,89 (m, 1H), 4,57 – 4,00 (m, 2H), 3,48 – 2,58 (m, 8H), 1,32 – 1,11 (m, 6H).

C-29	 *(S o R)*-1-(5-(2-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	555 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 7,59 – 7,52 (m, 1H), 7,46 – 7,28 (m, 1H), 7,15 – 6,90 (m, 3H), 6,82 – 6,60 (m, 1H), 6,58 – 6,31 (m, 1H), 5,94 – 5,71 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,12 – 4,64 (m, 1H), 4,64 – 3,87 (m, 2H), 3,33 – 2,97 (m, 5H), 2,96 – 2,72 (m, 3H), 1,25 (d, J = 6,8 Hz, 6H).
C-30	 *(S o R)*-1-(2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-5-(7-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina-4-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-	580 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 11,34 – 11,30 (m, 1H), 10,10 – 10,03 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,56 – 7,37 (m, 1H)7,46 (s, 1H), 7,03 – 6,93 (m, 2H), 6,85 – 6,66 (m, 1H)6,75 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 6,00 – 5,51 (m, 2H), 5,12 – 4,86 (m, 1H), 4,70 – 4,54 (m, 1H), 4,27 – 3,81 (m, 1H)5,97 – 3,86 (m, 5H), 3,45 – 2,63 (m, 8H), 1,24 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

	7-il)prop-2-en-1-ona		

Ejemplo C-31: Preparación de *(R o S)*-1-(5-(7-bromo-2-(difluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de 7-bromo-2-hidroxi-3H-1,3-benzodiazol-4-carboxilato de metilo

[1572] Una solución de metilo 2,3-diamino-4-bromobenzoato (2 g, 8,2 mmol, 1 equiv), carbonildiimidazol (2,65 g, 16,3 mmol, 2 equiv) y DIEA (3,16 g, 24,5 mmol, 3 equiv) en dioxano (20 mL) se agitó durante 16 h a 100 °C bajo aire. El residuo se purificó por trituración con MBTE (12 mL) y DCM (12 mL) para proporcionar metamol 7-bromo-2-hidroxi-3H-1,3-benzodiazol-4-carboxilato (2 g) como un sólido amarillo que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 271 $[M+1]^+$.

Etapa 2: Síntesis de 7-bromo-2-(difluorometoxi)-3H-1,3-benzodiazol-4-carboxilato de metilo

[1573] Una solución de metilo 7-bromo-2-hidroxi-3H-1,3-benzodiazol-4-carboxilato (400 mg, 1,5 mmol, 1 equiv), 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio (787 mg, 5,17 mmol, 3,5 equiv) y Cs_2CO_3

(1683 mg, 5,17 mmol, 3,5 equiv) en DMF (1 mL) se agitó durante 1 h a 80 °C bajo aire. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc 3 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3x7 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con PE / EA (5:1) para proporcionar metil 7-bromo-2-(difluorometoxi)-3H-1,3-benzodiazol-4-carboxilato (100 mg) como un sólido amarillo. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 321 $[M+1]^+$.

Etapa 3: Síntesis de ácido 7-bromo-2-(difluorometoxi)-3H-1,3-benzodiazol-4-carboxílico

[1574] Una solución de 7-bromo-2-(difluorometoxi)-3H-1,3-benzodiazol-4-carboxilato de metilo (100 mg, 0,31 mmol, 1 equiv) y LiOH (29,8 mg, 1,24 mmol, 4 equiv) en THF (0,5 mL) y H_2O (0,06 mL) se agitó durante 2 h a 50 °C bajo aire. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar ácido 7-bromo-2-(difluorometoxi)-3H-1,3-benzodiazol-4-carboxílico (100 mg) como un sólido amarillo que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

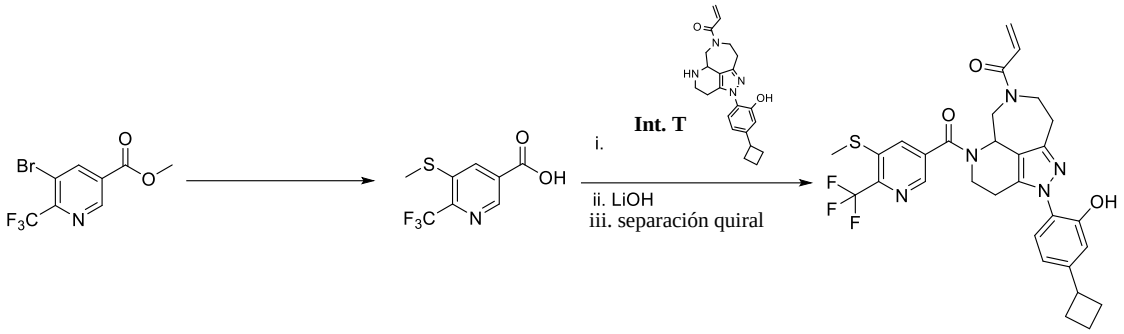
Etapa 4: Síntesis de (R o S)-1-(5-(7-bromo-2-(difluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1575] A una solución de 1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (**Int. T**) (40 mg, 1 equiv., 0,11 mmol) en DMF (0,5 mL) se añadieron ácido 7-bromo-2-(difluorometoxi)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carboxílico (49 mg, 1,5 equiv., 0,16 mmol), HATU (60 mg, 1,5 equiv., 0,16 mmol) y DIEA (68 mg, 5 equiv., 0,53 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, después de lo cual se diluyó con agua (5 mL) y EA (5 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 5 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar 2-(7-acriloil-5-(7-bromo-2-(difluorometoxi)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclobutilfenil 7-bromo-2-(difluorometoxi)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carboxilato (45 mg) como

un sólido blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[1576] El sólido blanco (40 mg, 1 equiv., 42 μmol) se disolvió en THF (0,8 mL) y H_2O (0,2 mL) y se añadió LiOH (3,0 mg, 3 equiv., 0,14 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, después de lo cual la mezcla se acidificó a pH=3 con la adición de ácido sulfúrico 1 M (ac.), luego se diluyó con EA (5 mL) y agua (5 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (5 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EA/PE (1:1) para proporcionar 1-(5-(7-bromo-2-(difluorometoxi)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona racémica (8 mg) como un sólido blanco. La mezcla racémica se purificó por Prep quiral-HPLC con las siguientes condiciones: Columna - CHIRALPAK IC-3 4,6*50 mm, 3 μm; Fase móvil A: HEX(0,1%FA), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 1 mL/min; Gradiente: isocrático 30; Longitud de onda: UV 254/220 nm; RT1(min): 1,5; RT2(mín): 2,3 para proporcionar *(R o S)*-1-(5-(7-bromo-2-(difluorometoxi)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (1,9 mg) como el segundo pico de elución como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 667 $[M+1]^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, Cloroformo -*d*, *ppm*) :*δ* 7,61 – 7,34 (m, 1H), 7,08 – 6,81 (m, 2H), 6,81 – 6,37 (m, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,44 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,58 – 2,63 (m, 8H), 2,60 – 1,81 (m, 5H), 0,91 – 0,70 (m, 1H), 0,08 – -0,13 (m, 5H) (algunos picos oscuros por el solvente).

Ejemplo C-32: Preparación de *(R o S)*-1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(5-(metiltio)-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de ácido 5-(metiltio)-6-(trifluorometil)nicotínico

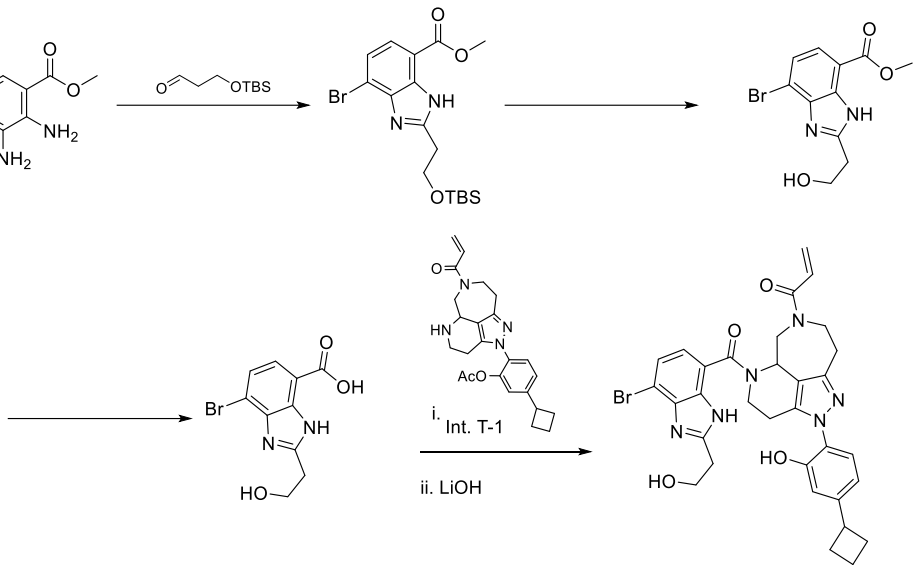
[1577] A una solución agitada de 5-bromo-6-(trifluorometil)nicotinato de metilo (3 g, 1 equiv., 0,01 mol) en DMF (60 mL) se añadió metanetiolato de sodio (1 g, 2 equiv., 0,02 mol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió luego hasta rt y se añadió ácido fórmico para ajustar el pH a 6. La mezcla resultante se extrajo con EA (2 x 200 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 200 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar ácido 5-(metiltio)-6-(trifluorometil)nicotinico (1,2 g) como un sólido blanco crudo que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 238 $[M+1]^+$.

Etapa 2: Síntesis de (R o S)-1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(5-(metiltio)-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1578] A una solución agitada de ácido 5-(metiltio)-6-(trifluorometil)nicotinico (100 mg, 2 equiv., 422 µmol) en DMF (2 mL) se añadió HBTU (240 mg, 3 equiv., 632 µmol), 1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (**Int. T**) (39,9 mg, 0,5 equiv., 105 µmol) y DIEA (163 mg, 220 µl, 6 equiv., 1,26 mmol) a rt y la mezcla se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó luego mediante la adición de agua (20 mL) a rt, y la mezcla resultante se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el producto (200 mg) se usó directamente en la

siguiente etapa. El sólido se redisolvió en THF (3 mL) y H_2O (1 mL) y se añadió LiOH (15,15 mg, 3 equiv., 632 µmol). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, después de lo cual el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (Columna: XBridge BEH C18 OBD Prep Column 130, 5 µm, 30 mm * 150 mm; Fase móvil A: agua (10 mmol/l NH4HCO3), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 42% B a 72% B en 10 min) para proporcionar 1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxyfenil)-5-(5-(metiltio)-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona racémica (15 mg) como un sólido blanco. El racemato se separó en sus enantiómeros constitutivos mediante HPLC Prep-quiral con las siguientes condiciones: Columna - Celulosa CHIRAL ART-SB, 3*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: Hex(0,1%FA)--HPLC, Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 40 mL/min; Gradiente: isocrático 25; Longitud de onda: UV 254/220 nm; RT1(min): 9,8; RT2(mín): 14; para proporcionar *(R o S)*-1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(5-(metiltio)-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (3,8 mg) como el segundo isómero de elución como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 598 $[M+1]^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 10,07 (s, 1H), 8,46 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,89 – 7,77 (m, 1H), 7,47 – 7,36 (m, 1H), 7,04 – 6,92 (m, 2H), 6,74 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,89 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,41 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,25 – 3,85 (m, 1H), 3,52 (p, J = 8,7 Hz, 1H), 3,33 – 2,93 (m, 5H), 2,93 – 2,69 (m, 2H), 2,60 (s, 2H), 2,35 (dtd, J = 10,1, 7,8, 2,5 Hz, 2H), 2,21 – 1,71 (m, 4H).

Ejemplo C-33: Preparación de *(R o S)*-1-(5-(4-bromo-2-(2-hidroxietil)-1H-benzo[d]imidazol-7-carbonil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de metil 4-bromo-2-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato

[1579] A una solución de metilo 2,3-diamino-4-bromobenzoato (2 g, 1 equiv., 8 mmol) en IPA (50 mL) se añadieron Pd-C (9 g, 10% peso) y 3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)propanal (2 g, 1,2 equiv., 0,01 mol). Luego la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 1 h bajo una atmósfera de H_2. La mezcla se enfrió y filtró, y se enjuagó con EA (5 x 50 mL). El filtrado se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en gel de sílice eluida con PE: EA=3:1 para dar 4-bromo-2-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo (1 g) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 413 $[M+1]^+$.

Etapa 2: Síntesis de 4-bromo-2-(2-hidroxietil)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo

[1580] A una solución de metilo 4-bromo-2-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato (900 mg, 1 equiv., 2,18 mmol) en THF (18 mL) se añadió TBAF (569 mg, 1 equiv., 2,18 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después de lo cual la mezcla se diluyó con agua (20 mL) y EA (20 mL). La capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice, elución con PE: EA=2:1 para proporcionar 4-bromo-2-(2-

hidroxietil)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo (350 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 299 $[M+1]^+$.

Etapa 3: Síntesis de ácido 4-bromo-2-(2-hidroxietil)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxílico

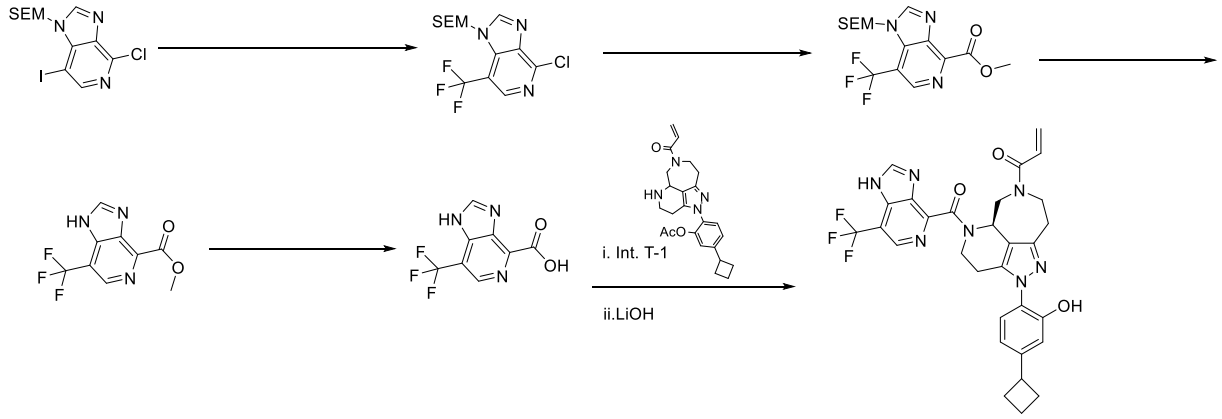
[1581] A una solución de 4-bromo-2-(2-hidroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboxilato de metilo (300 mg, 1 equiv., 1,00 mmol) en THF (3 mL) y agua (3 mL) se añadió hidróxido de litio (72,1 mg, 3 equiv., 3,01 mmol). La mezcla se agitó luego a 40 °C durante 2 h, después de lo cual la mezcla se enfrió hasta rt y se acidificó hasta pH=3 con ácido sulfúrico 1 M (ac). Los sólidos precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con agua (2 x 3 mL) para proporcionar ácido 4-bromo-2-(2-hidroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboxílico (164 mg) como un sólido amarillo que se usó sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 285 $[M+1]^+$.

Etapa 4: Síntesis de (R o S)-1-(5-(4-bromo-2-(2-hidroxietil)-1H-benzo[d]imidazol-7-carbonil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1582] A una solución de *(R o S)*-2-(7-acriloil-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-2-il)-5-ciclobutilfenil acetato (**Int. T-1**) (90 mg, 1 equiv., 0,21 mmol) en DMF (0,9 mL) se añadieron DIPEA (83 mg, 3 equiv., 0,64 mmol), ácido 4-bromo-2-(2-hidroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboxílico (61 mg, 1 equiv., 0,21 mmol) y HATU (0,16 g, 2 equiv., 0,43 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 1 h, después de lo cual la mezcla se diluyó con agua (2 mL) y EA (2 mL) y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 2 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 2 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EA/PE (1:3) para proporcionar *(R o S)*-2-(7-acriloil-5-(4-bromo-2-(2-hidroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carbonil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-2-il)-5-ciclobutilfenil acetato (100 mg) como un sólido blanco. A una solución de *(R o S)*-2-(7-acriloil-5-(4-bromo-2-(2-hidroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carbonil)-

3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-2-il)-5-ciclobutilfenil acetato (90 mg1 equiv., 0,13 mmol) en THF (4 mL) y agua (1 mL) se añadió LiOH (6,2 mg, 2 equiv., 0,26 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después de lo cual la mezcla se diluyó con agua (5 mL) y EA (5 mL) y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por Prep-HPLC (Columna: Sunfire C18 5 µm, 30 mm * 150 mm; Fase móvil A: agua (0,1%FA), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 35% B a 57% B en 7 min) para proporcionar *(R o S)*-1-(5-(4-bromo-2-(2-hidroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carbonil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (18 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 645 $[M+1]^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 10,11 (s, 1H), 7,56 – 7,35 (m, 2H), 7,23 – 7,17 (m, 1H), 7,08 – 6,84 (m, 2H), 6,84 – 6,25 (m, 2H), 5,97 – 5,73 (m, 1H), 5,54 – 5,33 (m, 1H), 5,05 – 4,43 (m, 2H), 4,40 – 3,96 (m, 2H), 3,57 – 3,43 (m, 1H), 3,43 – 2,91 (m, 7H), 2,91 – 2,58 (m, 1H), 2,36 – 2,20 (m, 2H), 2,17 – 1,94 (m, 2H), 0,88 – 0,78 (m, 1H).

Ejemplo C-34: Preparación de *(R o S)*-1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(7-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de 4-cloro-7-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-1H-imidazo[4,5-c] piridina

[1583] Una mezcla de 4-cloro-7-yodo-1-((2-(trimetilsilil) etoxi) metil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*] piridina (2,0 g, 1 equiv., 4,9 mmol). trifluorometiltrimetilsilano (3,47 g, 3,66 mL, 5 equiv., 24,4 mmol), fluoruro de potasio (567 mg, 229 µl, 2 equiv., 9,76 mmol) y CuI (930 mg, 1 equiv., 4,88 mmol) en DMF (40 mL) se agitó durante 12 h a 100 °C bajo una atmósfera aérea. La mezcla resultante se enfrió hasta rt y se diluyó con agua (40 mL), y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 40 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con PE / EA (1:1) para proporcionar 4-cloro-7-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil) etoxi) metil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*] piridina (520 mg) como un aceite amarillo. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 352 $[M+1]^+$.

Etapa 2: Síntesis de metil 7-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-1H-imidazo[4,5-c] piridina-4-carboxilato

[1584] Una mezcla de 4-cloro-7-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*] piridina (680 mg, 1 equiv., 1,93 mmol). El TEA (1,17 g, 1,62 mL, 6 equiv., 11,6 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (141 mg, 0,1 equiv., 193 µmol) en MeOH (10 mL) se agitó durante 4 h a 100 °C bajo una atmósfera de CO. La mezcla resultante se enfrió luego hasta rt y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con PE / EA (1:1) para proporcionar metil 7-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil) etoxi) metil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*] piridina-4-carboxilato (350 mg) como un aceite amarillo. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 376 $[M+1]^+$.

Etapa 3: Síntesis de 7-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c] piridina-4-carboxilato de metilo

[1585] Una mezcla de metil 7-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil) etoxi) metil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*] piridina-4-carboxilato (290 mg, 1 equiv., 772 µmol) en DCE (5 mL) y TFA (5 mL) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de aire. La mezcla resultante se concentró después bajo presión reducida para proporcionar 7-(trifluorometil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*] piridina-4-

carboxilato de metilo (210 mg) como un aceite amarillo crudo que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 246 $[M+1]^+$.

Etapa 4: Síntesis de ácido 7-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carboxílico

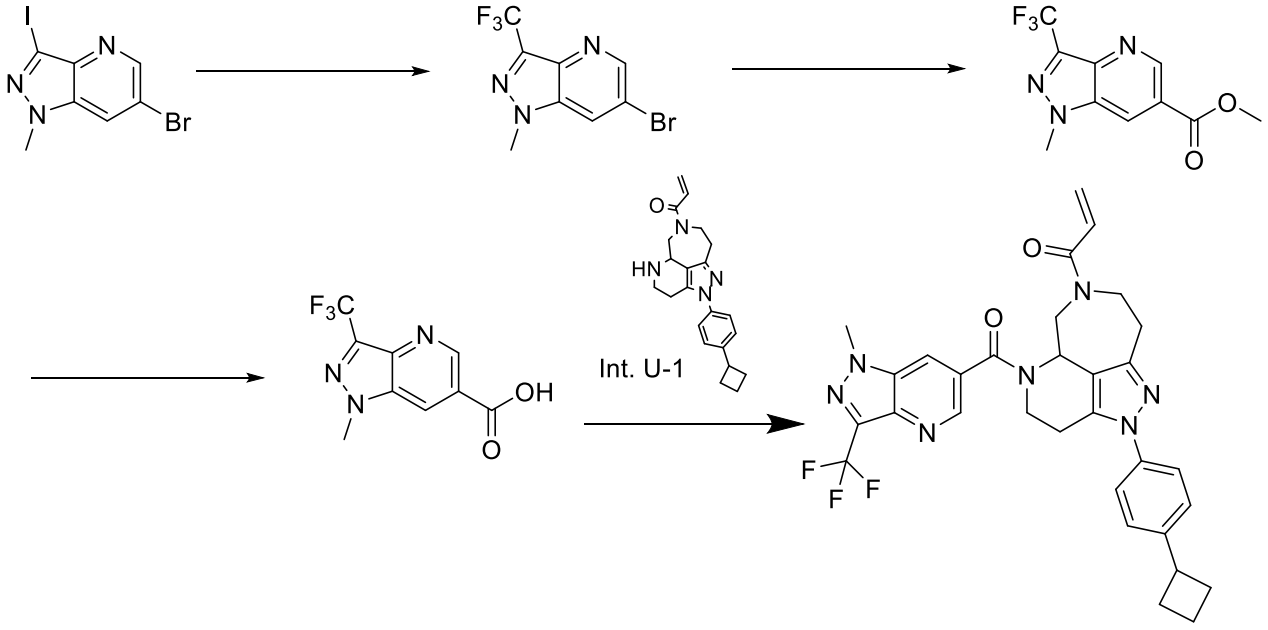
[1586] A una mezcla agitada de 7-(trifluorometil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*] piridina-4-carboxilato de metilo (190 mg, 1 equiv., 775 µmol) en MeOH (4 mL) se añadió LiOH (37 mg, 2 equiv., 1,56 mmol) rt en una atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de aire. La mezcla acidificada a pH=5 con HCl (1 M, acuoso). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 40 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa con las siguientes condiciones: columna, C18; fase móvil, MeCN en agua (0,1%FA), 10% hasta 50% gradiente en 10 min; para proporcionar ácido 7-(trifluorometil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*] piridina-4-carboxílico (140 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 232 $[M+1]^+$.

Etapa 5:Sintética de (R o S)-1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(7-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

Una mezcla de ácido 7-(trifluorometil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*] piridina-4-carboxílico (50,0 mg, 1 equiv., 216 µmol), DIEA (168 mg, 226 µl, 6 equiv., 1,23 mmol), HATU (123,4 mg, 1,5 equiv., 324,5 µmol) y *(R o S)*-2-(7-acriloil-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclobutilfenil acetato (**Int. T-1**) (109 mg, 1,2 equiv., 260 µmol) en DMF (2 mL) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, después de lo cual se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con PE / EA (1:1) para proporcionar *(R o S)*-2-(7-acriloil-5-(7-(trifluorometil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-4-carbonil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclobutilfenil acetato (26,0

mg) como un sólido amarillo. Este sólido se redisolvió en THF (2 mL) y se añadió LiOH (6,05 mg, 4 equiv., 253 µmol) en rt bajo una atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 2 h, después de lo cual se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida y se purificó por Prep-HPLC con las siguientes condiciones (Columna: Sunfire C18 5 µm, 30 mm * 150 mm; Fase móvil A: agua (0,1%FA), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 35% B a 59% B en 10 min) para proporcionar *(R o S)*-1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(7-(trifluorometil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (10,4 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 592 $[M+1]^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 8,72 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,45 (dd, J = 16,3, 10,3 Hz, 1H), 7,18 – 6,87 (m, 1H), 6,80 – 6,75 (m, 1H), 6,69 – 6,39 (m, 2H), 6,01 – 4,79 (m, 4H), 4,58 – 4,29 (m, 1H), 3,66 – 2,52 (m, 8H), 2,43 – 2,23 (m, 2H), 2,23 – 1,69 (m, 4H).

Ejemplo C-35: Preparación de *(R o S)*-1-(2-(4-ciclobutilfenil)-5-(1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-6-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de 6-bromo-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina

[1587] A una solución de 6-bromo-3-yodo-1-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (3 g, 1 equiv., 9 mmol) en DMF (150 mL) se añadió difluoro(fluorosulfonil)acetato de metilo (3 g, 2 mL, 2 equiv., 0,02 mol) y $Cu(OAc)_2$ (0,8 g, 0,5 equiv., 4 mmol). La mezcla resultante se colocó bajo una presión positiva de nitrógeno y se sometió a tres ciclos de rellenado al vacío. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 110 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta rt, se filtró y se enjuagó con EA (3 x 200 mL). El filtrado combinado se diluyó con agua (200 mL) y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice, elución con PE: EA=5:1 para dar 6-bromo-1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (700 mg) como sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 281 $[M+1]^+$.

Etapa 2: Síntesis de metil 1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-6-carboxilato

[1588] A una solución de 6-bromo-1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (600 mg, 1 equiv., 2,14 mmol) en MeOH (12 mL) se añadió TEA (650 mg, 896 µl, 3 equiv., 6,43 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (175 mg, 0,1 equiv., 214 µmol). La mezcla se purgó con nitrógeno (x 3) y luego se presurizaron hasta 4,0 MPa con CO a 100 °C durante 12 h. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta rt, se filtró y se enjuagó con EA (3 x 50 mL). El filtrado combinado se concentró al vacío para dar 1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-6-carboxilato de metilo (650 mg) como sólido blanco crudo que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 260 $[M+1]^+$.

Etapa 3: Síntesis de ácido 1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-6-carboxílico

[1589] A una solución de metil 1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-6-carboxilato (650 mg, 1 equiv., 2,51 mmol) en THF (7 mL) y H_2O (2 mL) se añadió LiOH (180 mg, 3 equiv., 7,52 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 4 h. Luego, la mezcla se acidificó hasta pH=3 con ácido sulfúrico 1 M, se diluyó con EA (20 mL) y agua (15 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA

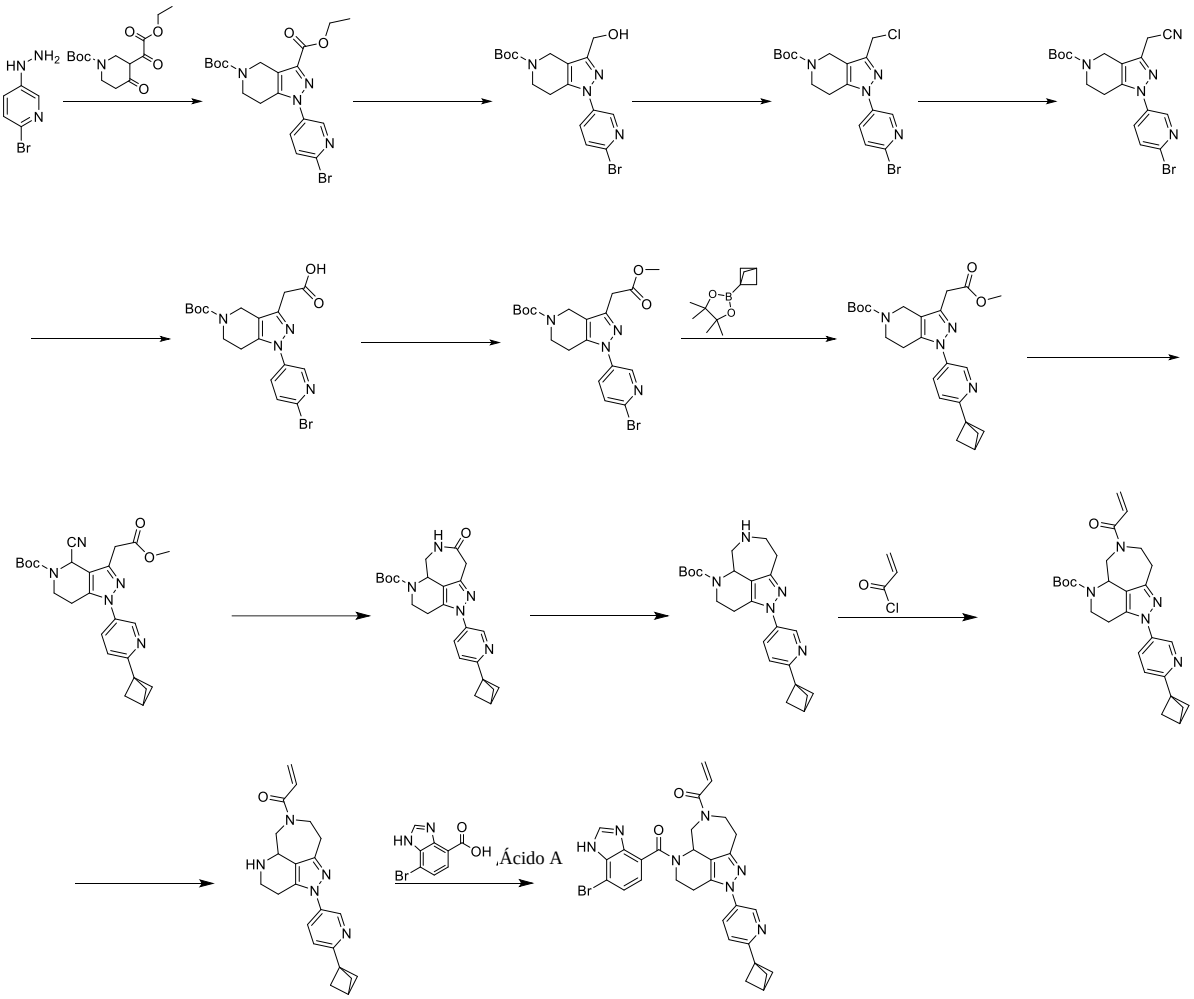
(2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (20 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa con las siguientes condiciones: columna, C18; fase móvil, agua (0,1%FA) en MeCN, 0% hasta el 100% gradiente en 30 min y se concentró para proporcionar ácido 1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-6-carboxílico (500 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 246 $[M+1]^+$.

Etapa 4: Síntesis de (R o S)-1-(2-(4-ciclobutilfenil)-5-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-6-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1590] A una solución de *(R o S)*-1-(2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo [*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (preparado de Int. U por separación quiral) (50 mg, 1 equiv., 0,14 mmol) en DMF (1 mL) se añadió HATU (0,10 g, 2 equiv., 0,28 mmol), ácido 1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-6-carboxílico (34 mg, 1 equiv., 0,14 mmol) y DIEA (89 mg, 0,12 mL, 5 equiv., 0,69 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, luego se diluyó con agua (5 mL) y EA (5 mL) y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por Prep-HPLC (Columna: YMC Triart C18 ExR 5 µm, 30 mm * 150 mm; Fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 53% B a 74% B en 7 min) para proporcionar *(R o S)*-1-(2-(4-ciclobutilfenil)-5-(1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-6-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-yl)prop-2-en-1-ona (5 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 590 $[M+1]^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 8,80 (s, 1H),8,45-8,09 (m, 1H), 7,77 – 7,26 (m, 5H), 6,72 – 6,37 (m, 1H), 6,37 – 5,26 (m, 2H), 5,12 – 4,52 (m, 2H), 4,23 (s, 3H), 4,49 – 3,84 (m, 1H), 3,64 – 3,51 (m, 1H), 3,38 – 1,76 (m, 12H).

Ejemplo D-1: Preparación de 1-(2-(6-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)piridin-3-il)-5-(7-bromo-1*H*-

benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de 5-(terc-butil) 3-etil 1-(6-bromopiridin-3-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,5-dicarboxilato

[1591] A una solución agitada de 2-bromo-5-hidrazineilpiridina (23 g, 1 equiv., 0,12 mol) en EtOH (200 mL) se añadió 3-(2-etoxi-2-oxoacetil)-4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo *(*40 g, 1,1 equiv., 0,13 mol) a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (200 mL) a rt. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 200 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo

se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (1:8) para proporcionar 5-(*terc*-butil) 3-etil 1-(6-bromopiridin-3-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-3,5-dicarboxilato (22 g) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 451 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Síntesis de 1-(6-bromopiridin-3-il)-3-(hidroximetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1592] A una solución agitada de 5-(*terc*-butil) 3-etil 1-(6-bromopiridin-3-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-3,5-dicarboxilato (21,8 g, 1 equiv., 48,3 mmol) en EtOH (200 mL) se añadió $LiBH_4$ (3,16 g, 3 equiv., 145 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante toda la noche. La reacción se inactivó luego mediante la adición de agua (200 mL) a rt. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 200 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (1:1) para proporcionar 1-(6-bromopiridin-3-il)-3-(hidroximetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*19,8 g) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 409 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Síntesis de 1-(6-bromopiridin-3-il)-3-(clorometil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1593] A una solución de 1-(6-bromopiridin-3-il)-3-(hidroximetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*17,8 g, 1 equiv., 43,5 mmol) en DCM (200 mL). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, y luego se añadió gota a gota $SOCl_2$ (7,24 g, 4,44 mL, 1,4 equiv., 60,9 mmol), a la mezcla anterior a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla se diluyó con hielo NH_4HCO_3 (500 mL), y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 400 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 200 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (1:3) para

proporcionar 1-(6-bromopiridin-3-il)-3-(clorometil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato de *terc*-butilo (17,6 g) como un aceite amarillo claro. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 427 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Síntesis de 1-(6-bromopiridin-3-il)-3-(cianometil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1594] A una solución agitada de 1-(6-bromopiridin-3-il)-3-(clorometil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*16 g, 1 equiv., 37 mmol) en MeCN (200 mL) se añadió cianuro de trimetilsililo (11 g, 15 mL, 3 equiv., 0,11 mol) y TBAF (20 g, 2 equiv., 75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (400 mL) a rt. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 200 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (1:3) para proporcionar 1-(6-bromopiridin-3-il)-3-(cianometil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*12 g) como un sólido marrón. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 418 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Síntesis de ácido 2-(1-(6-bromopiridin-3-il)-5-(terc-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)acético

[1595] A una solución agitada de 1-(6-bromopiridin-3-il)-3-(cianometil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*5 g, 1 equiv., 0,01 mol) en agua (25 mL) y MeOH (25 mL) se añadió NaOH (5 g, 10 equiv., 0,1 mol).La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4 h. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 mL) a rt y el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 3-5 con HCl 1 M (acuoso). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 200 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó bajo presión reducida. Esto resultó en ácido 2-(1-(6-bromopiridin-3-il)-5-(*terc*-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)acético (1,2 g) como un aceite amarillo crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 438 $[M+H]^+$.

Etapa 6: Síntesis de 1-(6-bromopiridin-3-il)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1596] A una solución agitada de ácido 2-(1-(6-bromopiridin-3-il)-5-(*terc*-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)acético (1,2 g, 1 equiv., 2,7 mmol) en DMF (10 mL) se añadió Cs_2CO_3 (2,7 g, 3 equiv., 8,2 mmol) y yoduro de metilo (0,58 g, 0,27 mL, 1,5 equiv., 4,1 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 mL) a rt. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (1:3) para proporcionar 1-(6-bromopiridin-3-il)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*1,1 g) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 452 $[M+H]^+$.

Etapa 7: Síntesis de 1-(6-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)piridin-3-il)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1597] A una solución agitada de *1*-(6-bromopiridin-3-il)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato (1 g, 1 equivalente, 2 mmol) y morfolina (0,3 g, 0,3 mL, 1,5 equiv., 3 mmol) en DMF (20 mL) se añadió 2-{biciclo[1.1.1]pentan-1-il}-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,6 g, 1,5 equiv., 3 mmol), níquel, [4,4′-bis(1,1-dimetiletil)-2,2′-bipiridina-κN1,κN1′]dibromo-, (SP-4-2)- (0,05 g, 0,05 equiv., 0,1 mmol) y (4,4'-di-t-butil-2,2'-bipiridina)bis[3,5-difluoro-2-(5-trifluorometil-2-piridinil-kN)fenil-kC]iridio(III) hexafluorofosfato (0,1 g, 0,05 equiv., 0,1 mmol). La mezcla de reacción se colocó bajo una presión positiva de nitrógeno y se sometió a tres ciclos de evacuación/reposición mediante el uso de alto vacío. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo LED 450 nm. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 mL) a rt. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se

purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (1:2) para proporcionar 1-(6-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)piridin-3-il)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato de *terc*-butilo (174 mg) como un sólido amarillo claro. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 439 $[M+H]^+$.

Etapa 8: Síntesis de 1-(6-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)piridin-3-il)-4-ciano-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1598] A una solución agitada de 1-(6-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)piridin-3-il)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*120 mg, 1 equiv., 274 µmol) en MeCN (1 mL) se añadió cianuro de trimetilsililo (54,3 mg, 71 µl, 2 equiv., 547 µmol). TEMPO+BF_4- (126 mg, 2 equiv., 547 µmol) y AcOH (33 mg, 31 µl, 2 equiv., 547 µmol) a temperatura ambiente y agitado durante 2 h. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (2 mL) a rt. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 2 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 2 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (1:3) para proporcionar 1-(6-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)piridin-3-il)-4-ciano-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato de *terc*-butilo (60 mg) como un aceite amarillo claro. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 464 $[M+H]^+$.

Etapa 9: Síntesis de 2-(6-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)piridin-3-il)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo

[1599] A una solución de 1-(6-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)piridin-3-il)-4-ciano-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*60 mg, 1 equiv., 0,13 mmol) en MeOH (1 mL) se añadió níquel Raney (6,9 mg, 50 en peso). La mezcla se purgó con nitrógeno tres veces y luego se presurizaron 4,0 MPa con hidrógeno a 40 °C durante 7 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla se filtró y se enjuagó con EtOAc (5 x 50 mL), el filtrado se concentró al vacío para dar un residuo. Esto

resultó en 2-(6-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)piridin-3-il)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato de terc-butilo *(*30 mg) como un sólido blanco crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 436 $[M+H]^+$.

Etapa 10: 2-(6-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)piridin-3-il)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo

[1600] A una solución de 2-(6-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)piridin-3-il)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato de terc-butilo *(*60 mg, 1 equiv., 0,14 mmol) en THF (0,5 mL) se añadió BH_3·THF (36 mg, 0,41 mL, 1 M, 3 equiv., 0,41 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla se filtró con MeOH (0,5 mL) y se enjuagó con EtOAc (2 x 2 mL), el filtrado se concentró al vacío para dar un residuo. Esto resultó en 2-(6-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)piridin-3-il)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato de terc-butilo *(*60 mg) como un sólido blanco crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 422 $[M+H]^+$.

Etapa 11: Síntesis de 7-acriloil-2-(6-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)piridin-3-il)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo

[1601] A una solución agitada de 2-(6-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)piridin-3-il)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato de terc-butilo *(*55 mg, 1 equiv., 0,13 mmol) en DCM (0,5 mL) se añadió cloruro de acriloilo (18 mg, 16 µl, 1,5 equiv., 0,2 mmol) y TEA (40 mg, 55 µl, 3 equiv., 0,39 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (2 mL) a rt. La mezcla resultante se extrajo con DCM (2 x 2 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 2 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (1:1) para proporcionar *7*-acriloil-2-(6-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)piridin-3-il)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-

1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato de terc-butilo (20 mg) como un aceite amarillo claro. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 475 $[M+H]^+$.

Etapa 12: Síntesis de 1-(2-(6-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)piridin-3-il)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1602] La solución de *7*-acriloil-2-(6-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)piridin-3-il)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato de terc-butilo (15 mg, 1 equiv., 32 µmol) en DCM (0,5 mL) y TFA (0,1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida. Esto resultó en 1-(2-(6-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)piridin-3-il)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (15 mg) como un aceite amarillo crudo claro. El material crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 375 $[M+H]^+$.

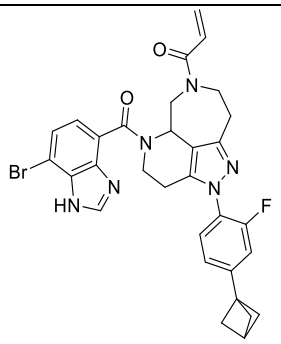
Etapa 13: 1-(2-(6-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)piridin-3-il)-5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1603] A una solución agitada de 1-(2-(6-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)piridin-3-il)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (20 mg, 1 equiv., 53 µmol) en DMF (0,5 mL) se añadió HBTU (30 mg, 1.5 equiv., 80 µmol), DIEA (21 mg, 28 µl, 3 equiv., 0.16 mmol) y ácido 7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carboxílico (13 mg, 1 equiv., 53 µmol) a temperatura ambiente y se agitó a 2 h. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (2 mL) a rt. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 2 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 2 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa con las condiciones (Columna: Columna de preparación de OBD XBridge BEH C18 130, 5 m, 30 mm * 150 mm; Fase móvil A: agua (NH_4HCO_3 10 mmol/l), Fase móvil B: MeCN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 26% B a 46% B en 8 min; Longitud de onda: UV 254 nm/221 nm; tiempo de retención 1: 7,65) para proporcionar 1-(2-(6-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)piridin-3-il)-5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (1 mg, 2

μmol, 3% de rendimiento) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 598 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 8,71 – 8,47 (m, 1H), 8,32 – 7,96 (m, 1H), 7,92 – 7,69 (m, 1H), 7,67 – 7,43 (m, 2H), 6,87 – 6,32 (m, 1H), 5,96 – 5,67 (m, 1H), 5,64 – 5,28 (m, 1H), 5,09 – 4,84 (m, 1H), 4,75 – 3,51 (m, 2H), 3,44 – 2,93 (m, 5H), 2,87 – 2,45 (m, 3H), 2,36 – 2,04 (m, 6H).

Tabla D1: El compuesto del **Ejemplo D-2**, *(S o R)*-1-(2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-fluorofenil)-5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona, se preparó de manera análoga al **Ejemplo D-1**, a partir de (4-bromo-2-fluorofenil)hidrazina en lugar de 2-bromo-5-hidrazinapiridina, con la siguiente excepción a la etapa 7. Para el **Ejemplo D-2**, etapa 7, una solución de cloruro de níquel, adducto de dimoxietano (42 mg, 0,05 equiv., 0,19 mmol) y 4,4'-di-*terc*-butil-2,2'-bipiridina (52 mg, 0,05 equiv., 0,19 mmol) en DMF (18 mL) se agitó a 100 °C durante 5 min hasta que se obtuvo una solución verde transparente. La reacción se enfrió a temperatura ambiente para proporcionar la solución catalizadora. Esta solución se dividió en alícuotas en 18 x frascos de 8 mL muestra, seguido de la adición de una solución de *1*-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato (1,8 g, 1 equivalente, 3,8 mmol), (4,4'-di-t-butil-2,2'-bipiridina)bis[3,5-difluoro-2-(5-trifluorometil-2-piridinil-kN)fenil-kC]iridio(III) hexafluorofosfato (0,22 g, 0,05 equiv., 0,19 mmol), morfolina (0,50 g, 1,5 equiv., 5,8 mmol), 2-(biciclo[1.1.1]pentano-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,90 g, 1.2 equiv., 4,6 mmol) en DMF (18 mL, 1 ml a cada frasco). Las reacciones se purgaron con reemplazo de nitrógeno tres veces. La mezcla resultante se irradió con LED azul durante 3 h. Las reacciones se combinaron y apagaron con agua (20 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera media saturada (3 x 30 mL) y luego salmuera saturada (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar un residuo. El producto crudo se purificó por elución por cromatografía en gel de sílice con PE: EtOAc = 8: 1 para dar 1-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-fluorofenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*660 mg) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 456

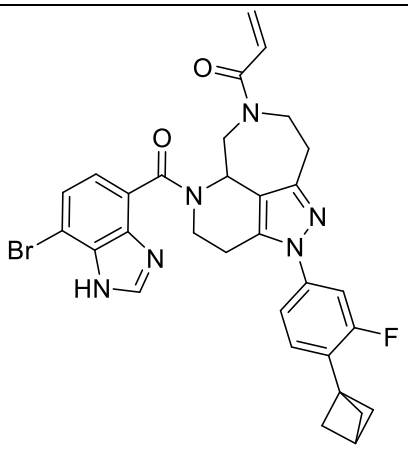
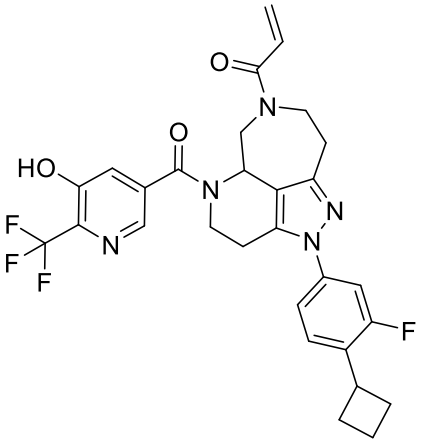
[M+H] $^{+}$. Después de obtener *(S o R)*-1-(2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-fluorofenil)-5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona racémica, el compuesto se separó en sus enantiómeros por Prep quiral-HPLC con las siguientes condiciones: Columna: Celulosa CHIRAL ART-SB 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX (0,1%FA), Fase móvil B: EtOH: DCM = 1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: isocrático 30% A; Longitud de onda: UV 254/220 nm; Solvente de Muestra: EtOH; Volumen de inyección: 1,0 mL; Número de ejecuciones: 2 para proporcionar *(S o R)*-1-(2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-fluorofenil)-5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona como segundo pico de elución (tiempo de retención 10,5 min).

Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
D-2	 *(S o R)*-1-(2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-fluorofenil)-5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	615, 617 (^{81}Br) [M+H] $^{+}$	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 10,34 – 9,53 (m, 1H), 7,78 – 7,61 (m, 1H), 7,59 – 7,36 (m, 2H), 7,17 – 6,87 (m, 3H), 6,84 – 6,28 (m, 1H), 5,91 – 5,56 (m, 1H), 5,53 – 5,31 (m, 1H), 4,95 – 4,71 (m, 1H), 4,41 – 3,80 (m, 1H), 3,61 – 2,70 (m, 7H), 2,57 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,55 – 2,31 (m, 1H), 2,19 – 1,99 (m, 6H). (algunos protones oscurecidos por el solve

Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
			nte)

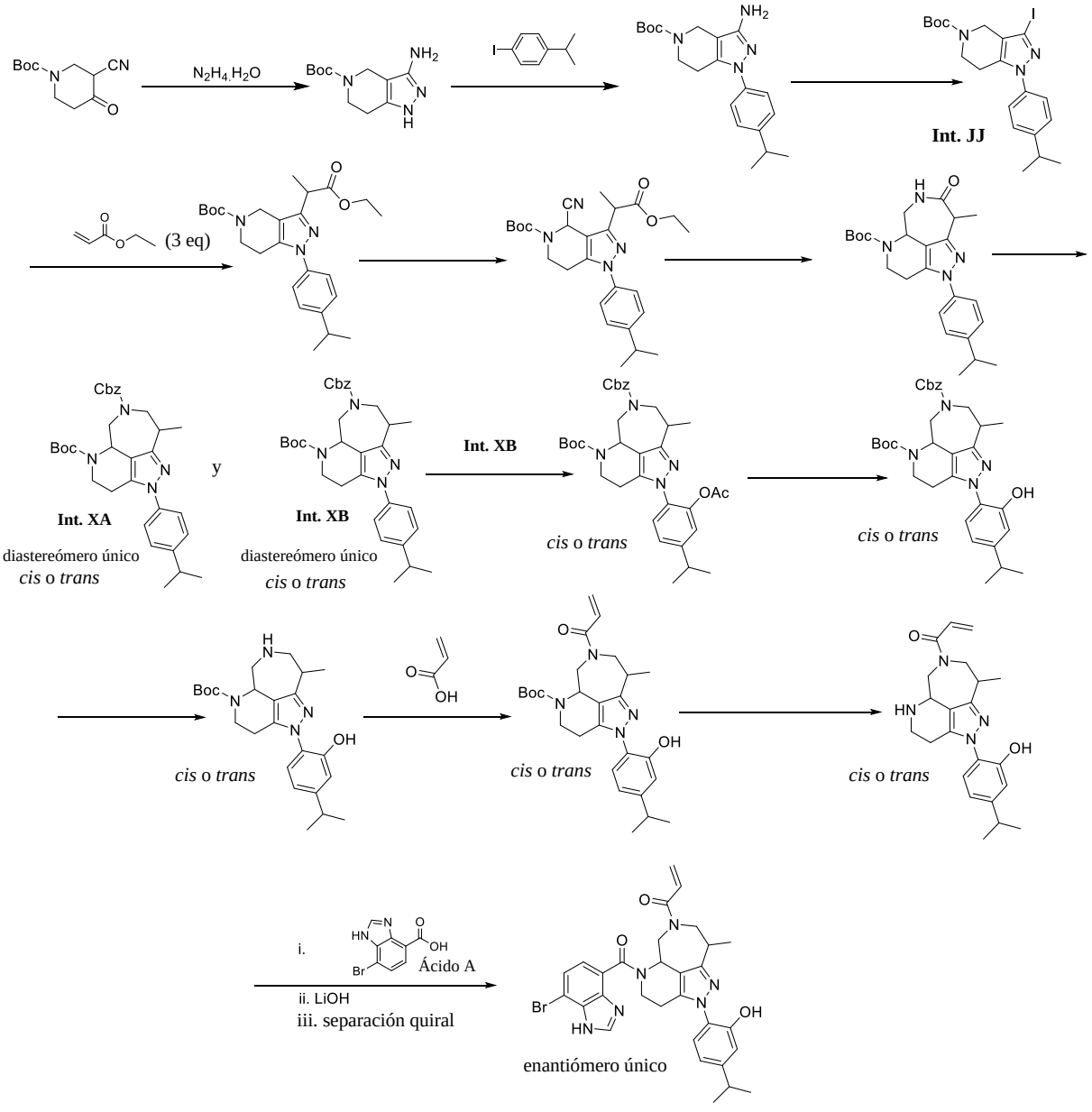
Tabla D2: El compuesto del **Ejemplo D-3** se preparó de manera análoga al **Ejemplo D-2**, a partir de 4-bromo-3-fluoroanilina. El compuesto racémico del ejemplo se separó en las siguientes condiciones: Columna - Celulosa CHIRAL ART-SB, 3*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: Hex(0,1%FA)--HPLC, Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 40 mL/min; Gradiente: isocrático 20; Longitud de onda: UV 254/220 nm; RT1(min): 16,2; RT2(min): 19 para proporcionar el compuesto del ejemplo como el segundo pico de elución. El compuesto del **Ejemplo D-4** se preparó de manera análoga al **Ejemplo D-3**, mediante el uso del ácido carboxílico correspondiente. El compuesto racémico del ejemplo se separó por las siguientes condiciones: Columna - Celulosa CHIRAL ART-SB 3*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX(0,1%FA), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 40 mL/min; Gradiente: isocrático 25; Longitud de onda: UV 254/220 nm; RT1(min): 6,5; RT2(min): 13 para proporcionar el compuesto del ejemplo como el primer pico de elución.

Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR

D-3	 *(R o S)*-1-(2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-fluorofenil)-5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	615 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,30 – 8,11 (m, 1H), 7,58 – 7,37 (m, 2H), 7,19 – 7,04 (m, 3H), 6,75 – 6,32 (m, 1H), 5,87 – 5,72 (m, 1H), 5,56 – 5,17 (m, 1H), 5,08 – 4,76 (m, 1H), 4,63 – 4,04 (m, 1H), 3,37 – 2,85 (m, 5H), 2,85 – 2,49 (m, 3H), 2,27 – 2,07 (m, 6H), 1,37 – 1,09 (m, 1H).
D-4	 *(R o S)*-1-(2-(4-ciclobutil-3-fluorofenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-	570 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8,77 – 8,16 (m, 2H), 7,35 – 6,96 (m, 1H), 6,82 – 6,60 (m, 1H), 6,60 – 6,37 (m, 1H), 6,03 – 5,66 (m, 1H), 5,34 – 4,78 (m, 2H), 4,74 – 4,21 (m, 2H), 3,94 – 3,54 (m, 2H), 3,23 – 2,45 (m, 6H), 2,44 – 1,37 (m, 9H).

	1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona		

Ejemplo E-1: Preparación de 1-((5*aR*,9*S*)-5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de 3-amino-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-

butilo

[1604] A una solución de 3-ciano-4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo *(*200 g, 892 mmol, 1,00 eq) en EtOH (2000 mL) se añadió $N_2H_4 \cdot H_2O$ (113 g, 1109 mL,91 mol, pureza85%, 2,14 eq) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar hasta rt y luego se concentró bajo presión reducida.

El producto crudo se trituró con PE (1,0 l) a temperatura ambiente durante 0,5 h, luego se filtró y la torta se lavó con PE (200 mLx 3), la torta se recogió y se secó para producir 3-amino-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de *terc*-butilo (200 g) se obtuvo como un sólido blanco. **LCMS:**(ESI, m/z):= 239 $[M+H])^+$.

Etapa 2: Síntesis de 3-amino-1-(4-isopropilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1605] A una solución agitada de 3-amino-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de *terc*-butilo **(**120 g, 504 mmol, 1,00 eq) y 1-yodo-4-isopropilbenceno (173 g, 705 mmol, 1,40 eq) en DMF (1,0 l) se añadió Cs_2CO_3 (196 g, 604 mmol, 1,20 eq) y $CuBr_2$ (11,3 g, 50,6 mmol, 02,37 mL,10 eq) bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Luego la mezcla resultante se agitó durante 12 h adicionales a 120 °C. La reacción se inactivó con agua (1,0 l) y se extrajo con EtOAc (2 x 1,0 l), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (500 mL), que fue seguida por salmuera (500 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (PE: EtOAc = 10: 1 a PE: EtOAc = 2: 1) para producir 3-amino-1-(4-isopropilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo (67,5 g). **LCMS:**(ESI, m/z)**:**= 357 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR**: 400 MHz, DMSO-d_6. δ 7,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,26 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 4,96 (brs, 2 H), 4,22 (s, 2 H), 3,63 - 3,48 (m, 2 H), 2,93 – 2,84 (m, 1 H), 2,80 - 2,70 (m, 2 H), 1,45 (s, 9 H), 1,21 (d, *J* = 6,8 Hz, 6 H).

*Etapa 3: Síntesis de 3-yodo-1-(4-isopropilfenil)-4H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (**Int. JJ**)*

[1606] Una solución de *terc*-butil-3-amino-1-(4-*iso* propilfenil)-4H,6H,7H-pirazolo[4,3-c] piridina-5-carboxilato (1 g, 2,8 mmol, 1 equiv) en CH_3CN (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min seguido de la adición de CuI (801 mg, 4,2 mmol, 1,5 equiv). La mezcla se calentó hasta 50 °C y se añadió gota a gota *t*-$BuNO_2$ (0,5 mL, 4,2 mmol, 1,5 equiv) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 30 min. La mezcla se dejó enfriar hasta rt y se inactivó con agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (15 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (10%) para proporcionar 3-yodo-1-(4-*iso*propilfenil)-4H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*400 mg) como un sólido amarillo claro. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 468 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Síntesis de 3-(1-etoxi-1-oxopropan-2-il)-1-(4-isopropilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1607] A una solución agitada de 3-yodo-1-(4-isopropilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*100 g, 1 equiv., 214 mmol) en dioxano (2 l) se añadió fosfato de potasio, tribásico (90,8 g, 35,4 mL, 2 equiv., 428 mmol), formato de tetrametilamonio (38,2 g, 137,5 mL,5 equiv., 321 mmol), tris(4-fluorofenil)fosfano (13,5 g, 0,2 equiv., 42,8 mmol), acrilato de etilo (64,3 g, 3 equiv., 642 mmol) y bis(dibencilidenoacetona)dipaladio (4,83 g, 0,025 equiv., 5,35 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 12 h. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (2000 mL) a rt. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 1000 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 500 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (1:4) para proporcionar 3-(1-etoxi-1-oxopropan-2-il)-1-(4-isopropilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*74 g) como un sólido amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*):442 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Síntesis de 4-ciano-3-(1-etoxi-1-oxopropan-2-il)-1-(4-isopropilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-

5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1608] A una solución agitada de 3-(1-etoxi-1-oxopropan-2-il)-1-(4-isopropilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato de *terc*-butilo (74 g, 1 equiv., 0,17 mol) en MeCN (1,5 l) se añadió AcOH (30 g, 29 mL, 3 equiv., 0,5 mol), TMSCN (67 g, 4 equiv., 0,67 mol) y $TEMPO^+BF_4$ (78 g, 3 equiv., 0,51 mol). Y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (2 l) a la temperatura ambiente La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 1 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 1 l) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (1:4) para proporcionar *4*-ciano-3-(1-etoxi-1-oxopropan-2-il)-1-(4-isopropilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato (70 g) como un sólido amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 467 $[M+H]^+$.

Etapa 6: Síntesis de 2-(4-isopropilfenil)-9-metil-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo

[1609] A una solución de *4-ciano-3-(1-etoxi-1-oxopropan-2-il)-1-(4-isopropilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (*23,3 g, 1 equiv., 49,9 mmol) en NH_3 en MeOH (7M, 466 mL) se añadió níquel Rainey (23,3 g, 7,95 equiv., 397 mmol) en un tanque de presión. La mezcla se purgó con nitrógeno tres veces y luego se presurizaron hasta 4 MPa con hidrógeno a 60 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt y se usó un imán para extraer el níquel Rainey. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida. La reacción se repitió tres veces. El producto crudo (*2*-(4-isopropilfenil)-9-metil-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato de terc-butilo (58,8 g) se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*):425 $[M+H]^+$.

Etapa 7: Síntesis de 2-(4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo

[1610] A una solución agitada de 2-(4-isopropilfenil)-9-metil-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato de terc-butilo *(*58,8 g, 1 equiv., 138 mmol) THF (588 mL) se añadió BH_3 en THF (1M, 588 mL) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 60 °C durante 12 h. Después de terminar la reacción, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El producto crudo (*2-(4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo (*52 g) se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 411 $[M+H]^+$.

Etapa 8: Síntesis de 7-bencil 5-(terc-butil) (cis o trans)-2-(4-isopropilfenil)-9-metil-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato

[1611] A una solución agitada de 2-(4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato de terc-butilo *(*48 g, 1 equiv., 0,12 mol) en DCM (960 mL) se añadió TEA (59 g, 81 mL, 5 equiv., 0,58 mol) y Cbz-OSu (87 g, 3 equiv., 0,35 mol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 40 °C durante 12 h. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (500 mL) a rt. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 1000 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 500 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (1:3) para proporcionar 7-bencil 5-(terc-butil) (*cis o trans*)-2-(4-isopropilfenil)-9-metil-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azuleno-5,7-dicarboxilato (**Int. XA**) (8 g) como un aceite amarillo y 7-bencil 5-(*terc*-butil) (*cis o trans*)-2-(4-isopropilfenil)-9-metil-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azuleno-5,7-dicarboxilato **(Int. XB**) (22 g) como un aceite amarillo. **LCMS XA**: (ESI, *m/z*):545 $[M+H]^+$; **LCMS XB**: (ESI, *m/z*):545 $[M+H]^+$.

Etapa 9: Síntesis de 7-bencil 5-(terc-butil) (cis o trans)-2-(2-acetoxi-4-isopropilfenil)-9-metil-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato

[1612] A una solución agitada de 5-(*terc*-butil) (*cis* o *trans*)-2-(4-isopropilfenil)-9-metil-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5,7-dicarboxilato de 7-bencil **(Int. XB**)

(9 g, 1 equiv., 0,02 mol) en AcOH (180 mL) y MeCN (18 mL) se añadió PIDA (6 g, 1,2 equiv., 0,024 mol) y $Pd(OAc)_2$ (0,4 g, 0,1 equiv., 0,002 mol). La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 3 h. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (200 mL) a rt. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 200 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (1:2) para proporcionar 7-bencil 5-(*terc*-butil) (*cis* o *trans*)-2-(2-acetoxi-4-isopropilfenil)-9-metil-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5,7-dicarboxilato (3,2 g) como un aceite amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 603 $[M+H]^+$.

Etapa 9: Síntesis de 7-bencil 5-(terc-butil) (cis o trans)-2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-9-metil-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato

[1613] A una solución agitada de 7-bencil 5-(*terc*-butil) (*cis* o *trans*)-2-(2-acetoxi-4-isopropilfenil)-9-metil-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5,7-dicarboxilato (3,2 g, 1 equiv., 5,3 mmol) en THF (48 mL) y agua (16 mL) se añadió LiOH (0,38 g, 3 equiv., 16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (200 mL) a rt. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 200 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (1:2) para proporcionar 7-bencil 5-(*terc*-butil) (*cis* o *trans*)-2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-9-metil-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5,7-dicarboxilato (2,5 g) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 561 $[M+H]^+$.

Etapa 10: Síntesis de terc-butil (cis o trans)-2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1614] A una solución de 7-bencil 5-(terc-butil) (*cis* o *trans*)-2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-9-metil-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5,7-dicarboxilato (3,1 g, 1 equiv., 5,5

mmol) en NH_3 en MeOH (7M, 62 mL) se añadió $Pd(OH)_2/C$ (0,47 g, 0,61 equiv., 3,3 mmol) y Pd/C (0,94 g, 1,6 equiv., 8,8 mmol) en un tanque de presión. La mezcla se purgó con nitrógeno tres veces y luego se presurizaron hasta 4 MPa con hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró para eliminar los sólidos insolubles. La torta de filtro se lavó con MeOH (200 mL) dos veces. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo *terc*-butil (*cis* o *trans*)-2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato (2,1 g) se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 427 $[M+H]^+$.

Etapa 11: Síntesis de terc-butil (cis o trans)-7-acriloil-2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1615] A una solución agitada de *terc*-butil (*cis* o *trans*)-2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato (2 g, 1 equiv., 5 mmol) en DMF (40 mL) se añadió T_3P (4 g, 2 equiv., 0,01 mol), ácido acrílico (0,5 g, 1,5 equiv., 7 mmol) y DIEA (4 g, 5 mL6 equiv., 0,03 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (200 mL) a rt. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 200 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (1:3) para proporcionar *terc-butil (cis* o *trans*)-7-acriloil-2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato (950 mg) como un sólido amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 481 $[M+H]^+$.

Etapa 12: Síntesis de 1-((cis o trans)-2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1616] La solución de *terc*-butil (*cis* o *trans*)-7-acriloil-2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5-carboxilato (950 mg, 1 equiv., 2,0 mmol) en TFA (4,75 mL) y DCM (14mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El

solvente se eliminó bajo presión reducida. Esto resultó en 1-((5*aR*,9*S*)-2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (1,3 g) como un sólido amarillo crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 381 $[M+H]^+$.

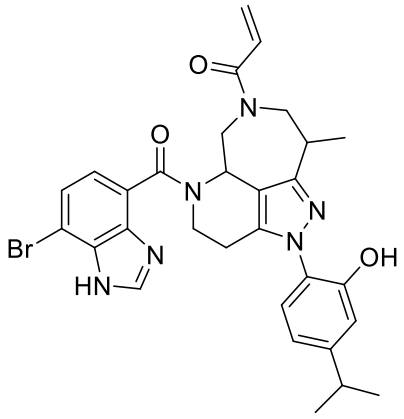
Etapa 13: Síntesis de 1-((5a(R o S),9(S o R))-5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1617] A una solución agitada de ácido 1-((*cis* o *trans*)-2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (1,2 g, 1 equiv., 3,2 mmol) en DMF (24 mL) se añadió HBTU (3,6 g, 3 equiv., 9,5 mmol), 7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carboxílico (1,5 g, 2 equiv., 6,3 mmol) y DIEA (2,4 g, 3,3 mL, 6 equiv., 19 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 mL) a rt. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió entonces en THF (18 mL) y agua (6 mL), seguido de la adición de LiOH (0,23 g, 3 equiv., 9,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa con las condiciones (Columna: Protector XBridge BEH RP18 5 m, 30 mm *150 mm; Fase móvil A: agua (NH_4HCO_3 10 mmol/l), Fase móvil B: MeCN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 32% B a 58% B en 8 min; Longitud de onda: UV 254 nm/220 nm; tiempo de retención 1: 7,25) para proporcionar 1-((*cis* o *trans*)-5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (600 mg) como un sólido blanco.

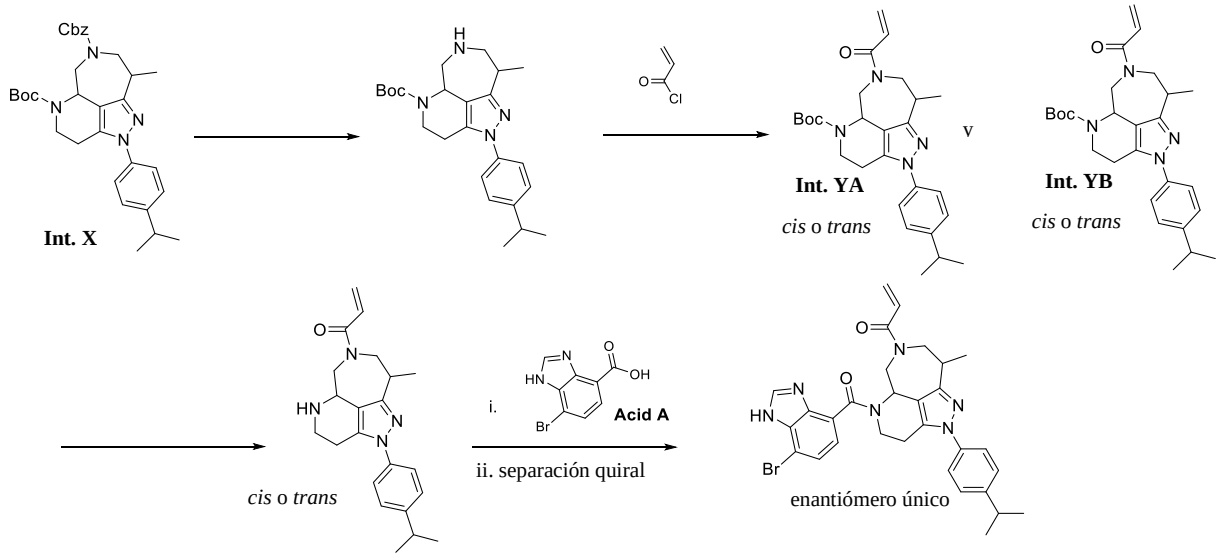
[1618] El compuesto racémico se separó entonces por HPLC quiral preparativa con la condición (Columna: CHIRALPAK-IG 2*25 cm, 5 μm; Fase móvil A: HEX (0,1%FA), Fase móvil B: EtOH:

DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: isocrático 30; Longitud de onda: UV 254/220 nm; Solvente de muestra: EtOH: DCM; Volumen de inyección: 0,95 mL; Número de ejecuciones: 4) para obtener 1-((5*a(R o S),*9(*S o R)*)-5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona como primer pico de elución (tiempo de retención 8,6 min, 253,2 mg, 408 µmol, 97,2% de pureza) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 603, 605 $(Br)^{81}$ $[M+1]^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, Cloroformo -*d*, *ppm*) δ 10,16 (s, 1H), 8,59 – 7,97 (m, 1H), 7,66 – 7,41 (m, 1H), 7,39 – 7,27 (m, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,81 – 6,66 (m, 1H), 6,59 – 6,34 (m, 1H), 5,93 – 5,69 (m, 1H), 5,64 – 5,49 (m, 1H), 5,07 – 4,92 (m, 1H), 4,68 – 4,45 (m, 1H), 4,32 – 3,53 (m, 2H), 3,47 – 3,31 (m, 1H), 3,31 – 3,05 (m, 3H), 3,05 – 2,62 (m, 3H), 1,56 – 1,05 (m, 9H). **HPLC quiral analítica**: Celulosa CHIRAL ART-SB; Tamaño de columna: 4,6*50 mm, 3 µm; Fase móvil: Hex(0,1%FA):(EtOH:DCM=1:1)=70:30; Flujo: 1,0 mL/min; Temperatura: 25 °C; tiempo de retención = 2,0 min.

Tabla E1: El compuesto del **Ejemplo E-2** se preparó de manera análoga al **Ejemplo E-1**, mediante el uso **de Int. XA** en lugar de **Int. XB.** 1-((*cis* o *trans*)-5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (50 mg) se purificó por HPLC Prep-quiral con las siguientes condiciones (Columna: Celulosa CHIRAL ART-SB 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX (0,1%FA), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: isocrático 25; Longitud de onda: UV 254/220 nm; Volumen de inyección: 0,8 mL; Número de ejecuciones: 5) para proporcionar 1-((5a(R o S)S,9(R o S))-5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona como segundo pico de elución (tiempo de retención = 8,5 min, 23,6 mg, 40,0 µmol, 99,5% de pureza) como un sólido blanco.

Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
E-2	 1-((5*a(R o S)*,9(*S o R)*)-5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	603, 605 $(Br)^{81}$ $[M+H]^+$	^1H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 10,33 (s, 1H), 8,45 – 8,05 (m, 1H), 7,68 – 7,37 (m, 1H), 7,14 – 6,89 (m, 3H), 6,74 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,61 – 6,36 (m, 1H), 5,97 – 5,68 (m, 1H), 5,58 – 5,35 (m, 1H), 4,85 – 4,66 (m, 1H), 4,66 – 4,43 (m, 1H), 4,41 – 3,90 (m, 1H), 3,27 – 3,04 (m, 5H), 2,95 – 2,70 (m, 2H), 2,66 – 2,48 (m, 1H), 1,53 – 1,33 (m, 3H), 1,23 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Ejemplo E-3: Preparación de 1-((5a(*S o R*),9(*S o R*))-5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de 2-(4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo

[1619] A una solución de 7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(4-isopropilfenil)-9-metil-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato como una mezcla de diastereómeros (**Int. X, como una mezcla de Int. XA e Int. XB**) (800 mg, 1 equiv., 1,47 mmol) en EtOH (16 mL) se añadió Pd/C (400 mg, % en 10% peso) y Pd(OH)2/C (100 mg, 20 % en peso en un tanque de presión. La mezcla se purgó con nitrógeno tres veces y luego se presurizaron hasta 4 Mpa con hidrógeno a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de rección se filtró para eliminar los sólidos insolubles. La torta de filtro se lavó con EtOH (30 mL) dos veces. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 411 $[M+H]^+$.

*Etapa 2: Síntesis de terc-butil (cis o trans)-7-acriloil-2-(4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (**Int. YA** y **YB**)*

[1620] A una solución de 2-(4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1 equiv., 1,2 mmol) en DCM (10 mL) se añadió TEA (370 mg, 510 µl, 3 equiv., 3,65 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, luego se añadió cloruro de acriloilo (165 mg, 1,5 equiv., 1,83 mmol) lentamente. La mezcla se calentó a

temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua helada (20 mL) y EtOAc (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (1:5) para proporcionar *terc*-butilo (*cis* o *trans*)-7-acriloil-2-(4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5-carboxilato (**Int. YA**) (130 mg) como primer pico de elución y *terc*-butil (*cis* o *trans*)-7-acriloil-2-(4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5-carboxilato como segundo pico de elución (**Int. YB**) (300 mg) como aceites incoloros. **LCMS YA**: (ESI, *m/z*): 465 $[M+H]^+$; **LCMS YB**: (ESI, *m/z*): 465 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Síntesis de 1-((cis o trans)-2-(4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1621] Una solución de *terc*-butil (*cis* o *trans)*-7-acriloil-2-(4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (**Int. YB**) (290 mg, 1 equiv., 624 µmol) en TFA (1,5 mL) y DCM (4,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar 1-((*cis* o *trans*)-2-(4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (350 mg) como un aceite amarillo crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 365 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Síntesis de 1-((5a(S o R),9(S o R))-5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1622] A una solución agitada de ácido 1-((*cis* o *trans*)-2-(4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (320 mg, 1 equiv., 880 µmol) en DMF (6,4 mL) se añadió HOBT (178 mg, 1,5 equiv., 1,32 mmol), 7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (317 mg, 1,5 equiv., 1,32 mmol), EDCI (252 mg, 1,5 equiv.,

1,32 mmol) y DIEA (681 mg, 918 µl, 6 equiv., 5,27 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 mL) a rt. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa con las condiciones (Columna: Shield XBridge BEH RP18 5 m, 30 mm *150 mm; Fase móvil A: agua (NH_4HCO_3 10 mmol/l), Fase móvil B: MeCN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 30% B a 65% B en 10 min; Longitud de onda: UV 254 nm/220 nm; tiempo de retención 1: 8,32) para proporcionar 1-((*cis* o *trans*)-5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (130 mg) como un sólido blanco.

[1623] El compuesto racémico se purificó por HPLC Prep-quiral con las siguientes condiciones (Columna: Celulosa CHIRAL ART-SB 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX (0,1%FA), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 40 mL/min; Gradiente: isocrático 20; Longitud de onda: UV 254/220 nm; Volumen de inyección: 1,0 mL; Número de ejecuciones: 8) para proporcionar 1-((5a(*S o R*),9(R o S))-5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona como segundo pico de elución (tiempo de retención = 15,5 min, 58,2 mg, 98,2 µmol, 99,1% de pureza) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 587 $[M+H]^+$. **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16 (brs, 1H), 7,57 – 7,37 (m, 1H), 7,31 – 7,25 (m, 2H), 7,24 – 7,15 (m, 3H), 6,71 – 6,24 (m, 1H), 5,84 – 5,60 (m, 1H), 5,57 – 5,38 (m, 1H), 5,03 – 4,89 (m, 1H), 4,62 – 4,29 (m, 1H), 4,26 – 3,50 (m, 2H), 3,37 – 3,24 (m, 1H), 3,22 – 2,94 (m, 2H), 2,93 – 2,78 (m, 2H), 2,56 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 1,33 – 1,03 (m, 9H).

Tabla E2: El compuesto del **Ejemplo E-4** se preparó de manera análoga al **Ejemplo E-4**, mediante el uso de **Int. YA** en lugar de **Int. YB** en la etapa 3. El racémico 1-((*cis* o *trans*)-5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-

1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (50 mg) se purificó por HPLC Prep-quiral con las siguientes condiciones (Columna: Celulosa CHIRAL ART-SB 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX (0,1%FA), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: isocrático 25; Longitud de onda: UV 254/220 nm) para proporcionar 1-((5a(R o S),9(R o S))-5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona como el segundo pico de elución (tiempo de retención = 8,5 min) como un sólido blanco.

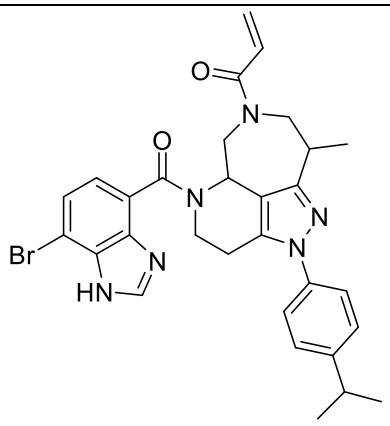
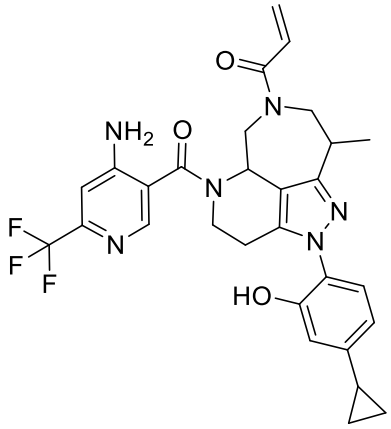
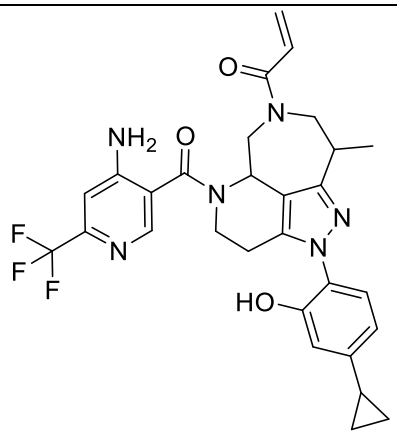
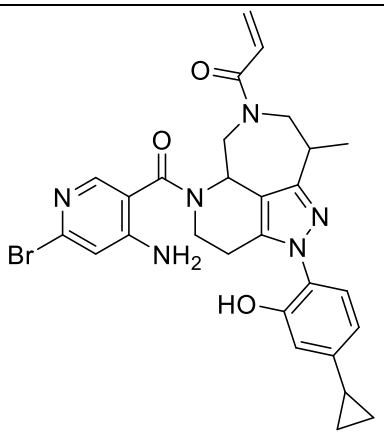
Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
E-4	 1-((5a(R o S),9(R o S))-5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	587, 589 $(Br)^{81}$ $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 8,31 – 8,17 (m, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 – 7,29 (m, 2H), 7,28 – 7,19 (m, 4H), 6,69 – 6,26 (m, 1H), 5,88 – 5,64 (m, 1H), 5,45 – 5,26 (m, 1H), 4,86 – 4,66 (m, 1H), 4,63 – 4,40 (m, 1H), 4,33 – 3,90 (m, 1H), 3,30 – 2,83 (m, 4H), 2,71 – 2,49 (m, 2H), 1,54 – 1,32 (m, 3H), 1,31 – 1,20 (m, 6H).

Tabla E3: Los compuestos de los **Ejemplos E-5** y **E-6** se prepararon de manera análoga al

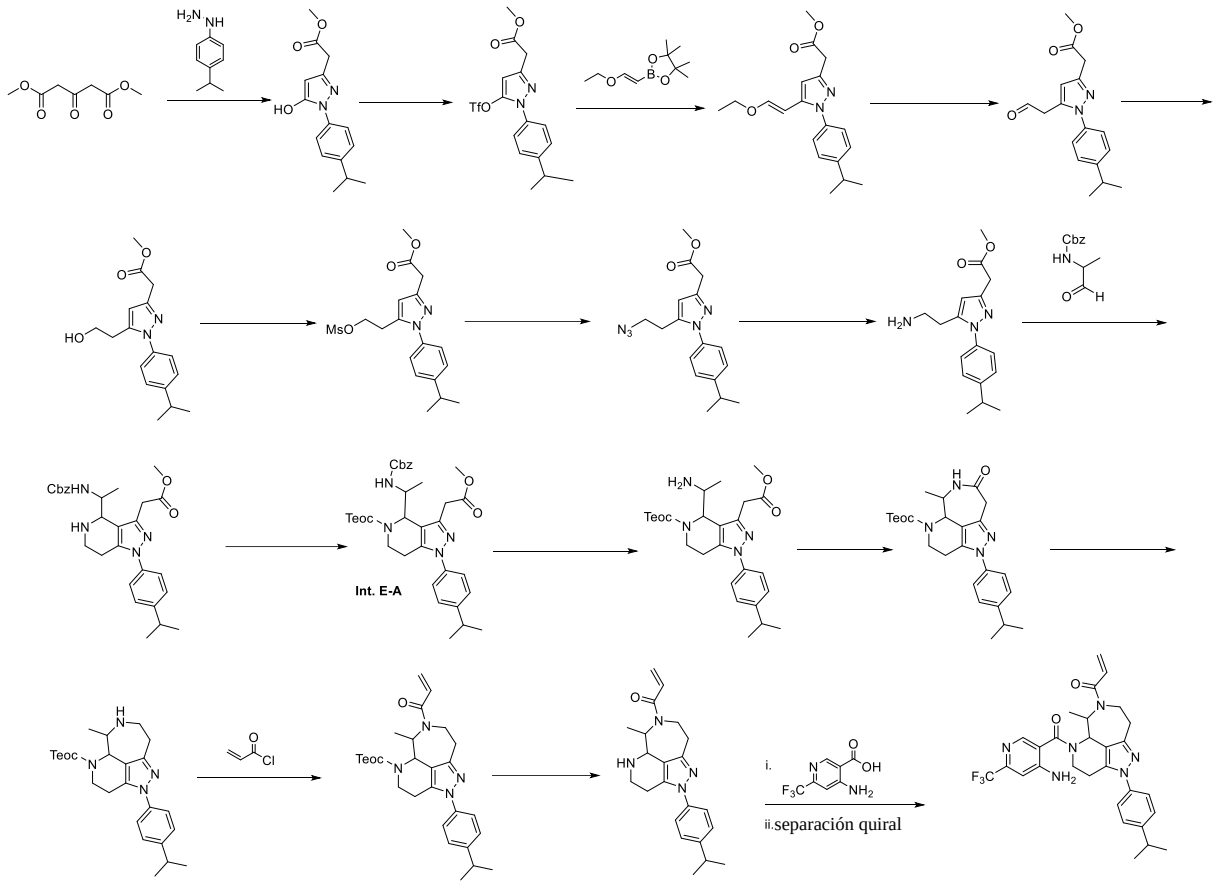
Ejemplo E-1, mediante el uso de 1-yodo-4-cicopropilbenceno en lugar de 1-yodo-4-isopropilbenceno. El compuesto del **Ejemplo E-5** se preparó a partir del primer pico de elución después de la etapa 7, y se separó por HPLC quiral (Ciral-HPLC (Columna: CHIRALPAK-ID 3*25 cm, 5 μm; Fase móvil A: HEX(0,1%FA), Fase móvil B: IPA: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 40 mL/min; Gradiente: isocrático 25) en la etapa final para proporcionar el compuesto final como el primer pico de elución. El compuesto del **Ejemplo E-6** se preparó a partir del segundo pico de elución después de la etapa 7, y se separó por HPLC quiral (Columna: CHIRALPAKIC3; Fase móvil A: Hex(0,1%FA): (EtOH: DCM=1: 1)=75: 25; Velocidad de flujo: 1,0mL/min ml/min; Gradiente: isocrático) en la etapa final para proporcionar el compuesto final como el segundo pico de elución. El compuesto del **Ejemplo E-7** se fabricó de manera análoga al **Ejemplo E-5**, mediante el uso del ácido carboxílico correspondiente. La mezcla racémica final se separó por HPLC quiral (Columna: CHIRALPAK-ID 3*25 cm, 5 μm; Fase móvil A: HEX(0,1%FA), Fase móvil B: ETOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 40 mL/min; Gradiente: isocrático 30) para proporcionar el compuesto del **Ejemplo E-7** como el primer pico de elución.

Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
E-5	 1-((5a(R o S),9(S o R))-5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-9-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	567 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 8,37 (s, 1H), 7,45 – 7,30 (m, 1H), 7,06 – 6,98 (m, 1H), 6,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,52 – 6,44 (m, 1H), 5,93 – 5,68 (m, 1H), 5,59 – 5,30 (m, 3H), 5,05 – 4,86 (m, 1H), 4,55 – 4,10 (m, 2H), 3,46 – 2,74 (m, 6H), 1,93 – 1,80 (m, 1H), 1,36 – 1,22 (m, 3H), 1,05 – 0,93 (m, 2H), 0,77 – 0,66 (m, 2H).

E-6		567 $[M+H]^+$	^1H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 8,36 (s, 1H), 7,45 – 7,28 (m, 1H), 7,04 – 6,90 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,71 – 6,45 (m, 2H), 5,90 – 5,79 (m, 1H), 5,50 – 5,24 (m, 3H), 4,76 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,33 – 2,45 (m, 6H), 1,97 – 1,81 (m, 1H), 1,30 – 1,19 (m, 3H), 1,02 – 0,94 (m, 2H), 0,74 – 0,69 (m, 2H).
	1-((5a(R o S),9(S o R))-5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-9-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona		

E-7	 1-((5a(R o S),9(R o S))-5-(4-amino-6-bromonicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-9-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	577 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 8,18 – 7,96 (m, 1H), 7,04 – 6,86 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,71 – 6,61 (m, 1H), 6,53 – 6,40 (m, 1H), 5,91 – 5,70 (m, 2H), 5,55 – 5,43 (m, 1H), 5,41 – 4,87 (m, 2H), 4,54 – 4,35 (m, 1H), 4,29 – 3,50 (m, 1H), 3,45 – 3,29 (m, 1H), 3,26 – 3,01 (m, 3H), 3,01 – 2,73 (m, 2H), 1,91 – 1,83 (m, 1H), 1,34 – 1,23 (m, 3H), 1,03 – 0,94 (m, 2H), 0,75 – 0,66 (m, 2H).

Ejemplo E-8: Preparación de 1-((5*a(S o R)*,6(*R o S)*)-5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-isopropilfenil)-6-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de metil 2-(5-hidroxi-1-(4-isopropilfenil)-1H-pirazol-3-il)acetato

[1624] A una solución de dimetil 3-oxopentanedioato (48 g, 1 Eq, 0,28 mol) y (4-isopropilfenil)hidrazina (41 g, 1 Eq, 0,28 mol) en tolueno (500 mL) se añadió DIEA (43 g, 58 mL, 1,2 Eq, 0,33 mol). La mezcla se agitó luego a 120 °C durante 12 h, después de lo cual la solución se enfrió y el solvente se eliminó bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice, elución con 35% EtOAc en PE, proporcionó metil 2-(5-hidroxi-1-(4-isopropilfenil)-1*H*-pirazol-3-il)acetato (60 g) como un sólido rosa. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 275 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Síntesis de metil 2-(1-(4-isopropilfenil)-5-((trifluorometil)sulfonil)oxi)-1H-pirazol-3-il)acetato

[1625] A una solución de metil 2-(5-hidroxi-1-(4-isopropilfenil)-1*H*-pirazol-3-il)acetato (60 g, 1 Eq, 0,22 mol) en THF (600 mL) se añadió TEA (27 g, 37 mL, 1,2 Eq, 0,26 mol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, luego se añadió fenil triflimida (86 g, 1,1 Eq, 0,24 mol) en THF (200 mL) lentamente a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó hasta rt y se agitó durante 12 h,

después de lo cual la reacción se inactivó mediante la adición de agua (200 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 200 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EA/PE (5:95) para proporcionar metil 2-(1-(4-isopropilfenil)-5-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-1*H*-pirazol-3-il)acetato (70 g) como un aceite amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 407 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Síntesis de metil (E)-2-(5-(2-etoxivinil)-1-(4-isopropilfenil)-1H-pirazol-3-il)acetato

[1626] A una solución agitada de metilo 2-(1-(4-isopropilfenil)-5-((trifluorometil)sulfonil)oxi)-1*H*-pirazol-3-il)acetato (900 mg, 1 Eq, 2,21 mmol) y (*E*)-2-(2-etoxivinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (570 mg, 1,3 Eq, 2,88 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se añadió fosfato de potasio, tribásico (1,18 g, 458 µl, 2,5 Eq, 5,54 mmol), H_2O (4 mL) y dicloruro de 1,1'-bis(di-t-butilfosfino)ferroceno y paladio (72,2 mg, 0,05 Eq, 111 µmol). El recipiente de reacción se evacuó y se rellenó con nitrógeno (3x) y se agitó durante 12 h a 80 °C. La reacción se enfrió luego hasta rt y se inactivó mediante la adición de agua (50 mL), y la mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EA/PE (5:95) para proporcionar metil (*E*)-2-(5-(2-etoxivinil)-1-(4-isopropilfenil)-1*H*-pirazol-3-il)acetato (600 mg) como un aceite marrón. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 329 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Síntesis de metil 2-(1-(4-isopropilfenil)-5-(2-oxoetil)-1H-pirazol-3-il)acetato

[1627] Una solución de metil (*E*)-2-(5-(2-etoxivinil)-1-(4-isopropilfenil)-1*H*-pirazol-3-il)acetato (5 g, 1 Eq, 0,02 mol) en DCM (20 mL) y TFA (10 mL) se agitó a rt durante 48 h. El solvente se retiró después bajo presión reducida para proporcionar metil 2-(1-(4-isopropilfenil)-5-(2-oxoetil)-1*H*-pirazol-3-il)acetato (4,5 g) como un aceite crudo marrón que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 301 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Síntesis de metil 2-(5-(2-hidroxietil)-1-(4-isopropilfenil)-1H-pirazol-3-il)acetato

[1628] A una solución de metil 2-(1-(4-isopropilfenil)-5-(2-oxoetil)-1H-pirazol-3-il)acetato (4,5 g, 1 Eq, 15 mmol) en THF (100 mL) se añadió Pd/C (2,2 g, 10%peso, 0,14 Eq, 2,1 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno (3x) y luego se enjuagó con gas hidrógeno. La mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno, después de lo cual la mezcla se filtró y se lavó con THF (50 mLx 2). El filtrado combinado se concentró bajo presión reducida para proporcionar metil 2-(5-(2-hidroxietil)-1-(4-isopropilfenil)-1H-pirazol-3-il)acetato (4,5 g) como un aceite crudo de color marrón claro que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 303 $[M+H]^+$.

Etapa 6: Síntesis de metil 2-(1-(4-isopropilfenil)-5-(2-((metilsulfonil)oxi)etil)-1H-pirazol-3-il)acetato

[1629] A una solución agitada de metil 2-(5-(2-hidroxietil)-1-(4-isopropilfenil)-1*H*-pirazol-3-il)acetato (10,5 g, 1 Eq, 34,7 mmol) en DCM (200 mL) se añadió TEA (10,5 g, 14,5 mL, 3 Eq, 104 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, luego se añadió cloruro de metanosulfonilo (5,97 g, 4,03 mL, 1,5 Eq, 52,1 mmol) lentamente a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó hasta rt y se agitó durante 1 hora, después de lo cual la reacción se apagó mediante la adición de agua (20 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA (2 x 20 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EA/PE (1:5) para proporcionar metil 2-(1-(4-isopropilfenil)-5-(2-((metilsulfonil)oxi)etil)-1*H*-pirazol-3-il)acetato (10 g) como un aceite amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 381 $[M+H]^+$.

Etapa 7: Síntesis de metil 2-(5-(2-azidoetil)-1-(4-isopropilfenil)-1H-pirazol-3-il)acetato

[1630] A una solución de metil 2-(1-(4-isopropilfenil)-5-(2-((metilsulfonil)oxi)etil)-1*H*-pirazol-3-il)acetato (8,5 g, 1 Eq, 22 mmol) en THF (30 mL) se añadió TBAF (12 g, 2 Eq, 45 mmol) y TMS-N_3 (5,1 g, 5,9 mL, 2 Eq, 45 mmol) lentamente a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla

se calentó a 60 °C y se agitó durante 12 h. Luego, la reacción se enfrió hasta rt y se inactivó mediante la adición de agua (50 mL). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 100 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EA/PE (35/65) para proporcionar metil 2-(5-(2-azidoetil)-1-(4-isopropilfenil)-1*H*-pirazol-3-il)acetato (4 g) como un aceite amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 328 $[M+H]^+$.

Etapa 8: Síntesis de metil 2-(5-(2-aminoetil)-1-(4-isopropilfenil)-1H-pirazol-3-il)acetato

[1631] A una solución de metil 2-(5-(2-azidoetil)-1-(4-isopropilfenil)-1*H*-pirazol-3-il)acetato (4 g, 1 Eq, 0,01 mol) en THF (80 mL) se añadió Pd/C (1,2 g, 10 % en peso, 0,09 Eq, 1,1 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno (3x) y luego se enjuagó con hidrógeno. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno, después de lo cual la mezcla se filtró y se lavó con THF (50 mLx2), y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Columna: columna C18; Gradiente: MeCN en agua con 0,5% TFA) para proporcionar metil 2-(5-(2-aminoetil)-1-(4-isopropilfenil)-1*H*-pirazol-3-il)acetato (3,5 g) como un aceite amarillo como la sal de trifluoroacetato. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 302 $[M+H]^+$.

Etapa 9: Síntesis de metil 2-(4-(1-((benciloxi)carbonil)amino)etil)-1-(4-isopropilfenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)acetato

[1632] A una solución de sal de trifluoroacetato de metilo 2-(5-(2-aminoetil)-1-(4-isopropilfenil)-1*H*-pirazol-3-il)acetato (3,3 g, 1 Eq, 11 mmol) en DCE (66 mL) se añadió bencilo (1-oxopropan-2-il)carbamato (1,6 g, 0,7 Eq, 7,7 mmol) y TFA (2,5 g, 1,7 mL, 2 Eq, 22 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h, después de lo cual la reacción se enfrió hasta rt y se inactivó mediante la adición de agua (200 mL). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 200 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por

cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EA/PE (85:15) para proporcionar metil 2-(4-(1-((benciloxi)carbonil)amino)etil)-1-(4-isopropilfenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)acetato (2 g) como aceite marrón claro. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 491 $[M+H]^+$.

Etapa 10: Síntesis de 2-(trimetilsilil)etil 4-(1-(((benciloxi)carbonil)amino)etil)-1-(4-isopropilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato

[1633] A una solución de metilo 2-(4-(1-((benciloxi)carbonil)amino)etil)-1-(4-isopropilfenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)acetato (2 g, 1 Eq, 4 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y H_2O (20 mL) se añadieron TEA (1 g, 2 mL, , 3 Eq, 0,01 mol) y 2,5-dioxopirrolidin-1-il [2-(trimetilsilil)etil]carbonato (2 g, 1,5 Eq, 6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después de lo cual la reacción se apagó mediante la adición de agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EA/PE (35:65) para proporcionar 2-(trimetilsilil)etil 4-(1-((benciloxi)carbonil)amino)etil)-1-(4-isopropilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato (1,8 g) como un aceite blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 635 $[M+H]^+$.

Etapa 11: Síntesis de 2-(trimetilsilil)etil 4-(1-aminoetil)-1-(4-isopropilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato

[1634] A una solución de 2-(trimetilsilil)etil 4-(1-(((benciloxi)carbonil)amino)etil)-1-(4-isopropilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato (1,8 g, 1 Eq, 2,8 mmol) en NH_3 en dioxano (0,4 M, 60 mL) se añadieron Pd/C (600 mg, 10 % en peso, 0,20 Eq, 564 µmol) y $Pd(OH)_2/C$ (400 mg, 20 % en peso, 0,20 Eq, 570 µmol). La mezcla se purgó con nitrógeno (3x) y luego se presurizaron 4,0 MPa con una atmósfera de hidrógeno y se agitó a 40 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para eliminar los sólidos insolubles. La torta de filtro se lavó con dioxano (20 mLx 2) y el filtrado combinado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 2-(trimetilsilil)etil 4-(1-

aminoetil)-1-(4-isopropilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato (1,5 g) como un aceite crudo que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 501 $[M+H]^+$.

Etapa 12: Síntesis de 2-(trimetilsilil)etil 2-(4-isopropilfenil)-6-metil-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1635] A una solución de 2-(trimetilsilil)etil 4-(1-aminoetil)-1-(4-isopropilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato (1,3 g, 1 Eq, 2,6 mmol) en THF (25 mL) se añadió LiOH (0,31 g, 5 Eq, 13 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró para eliminar los sólidos insolubles y la torta de filtro se lavó con THF (20 mLx 2). El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EA/PE (75:25) para proporcionar 2-(trimetilsilil)etil 2-(4-isopropilfenil)-6-metil-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (380 mg) como sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 469 $[M+H]^+$.

Etapa 13: Síntesis de 2-(trimetilsilil)etil 2-(4-isopropilfenil)-6-metil-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1636] Una solución de 2-(trimetilsilil)etil 2-(4-isopropilfenil)-6-metil-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (330 mg, 1 Eq, 704 µmol) en THF (4 mL) se enfrió hasta 0 °C, luego BH_3. THF (0,3 g, 4 mL, 1 molar, 6 Eq, 4 mmol) se añadió lentamente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó luego a 60 °C y se agitó durante 2 h. La reacción se enfrió luego hasta 0 °C y se inactivó mediante la adición de MeOH (20 mL). La mezcla se calentó hasta rt y se agitó durante 2 horas, después de lo cual el solvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar 2-(trimetilsilil)etil 2-(4-isopropilfenil)-6-metil-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (350 mg) como un aceite crudo que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 455 $[M+H]^+$.

Etapa 14: Síntesis de 2-(trimetilsilil)etil 7-acriloil-2-(4-isopropilfenil)-6-metil-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1637] A una solución de 2-(trimetilsilil)etil 2-(4-isopropilfenil)-6-metil-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (300 mg, 1 Eq, 660 µmol) en DCM (10 mL) se añadió TEA (401 mg, 552 µl, 6 Eq, 3,96 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, luego se añadió cloruro de acriloilo (119 mg, 2 Eq, 1,32 mmol) lentamente a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó hasta rt y se agitó durante 2 h, después de lo cual la reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 mL). La mezcla resultante se extrajo con DCM (2 x 30 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EA/PE (42/58) para proporcionar 2-(trimetilsilil)etil 7-acriloil-2-(4-isopropilfenil)-6-metil-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (200 mg) como aceite amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 509 $[M+H]^+$.

Etapa 15: Síntesis de 1-(2-(4-isopropilfenil)-6-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1638] Una solución de 2-(trimetilsilil)etil 7-acriloil-2-(4-isopropilfenil)-6-metil-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (100 mg, 1 Eq, 197 µmol) en DCM (2 mL) y TFA (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se retiró después bajo presión reducida para proporcionar 1-(2-(4-isopropilfenil)-6-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (80 mg) como un aceite amarillo crudo que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 365 $[M+H]^+$.

Etapa 16: Síntesis de 1-((5a(S o R),6(S o R))-5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-isopropilfenil)-6-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

A una solución de 1-(2-(4-isopropilfenil)-6-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (80 mg, 1 Eq, 0,22 mmol) en DMF (3 mL) se añadió ácido 4-amino-6-(trifluorometil)nicotinico (59 mg, 1,3 Eq, 0,29 mmol), HATU (0,13 g, 1,5 Eq, 0,33 mmol) y DIEA (0,14 g, 0,19 mL, 5 Eq, 1,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h, después de lo cual la mezcla se diluyó con agua (20 mL) y EA (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera media saturada (2 x 20 mL), luego salmuera saturada (1 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron para dar un residuo. La purificación por cromatografía en gel de sílice (EA/PE=55:45) proporcionó la mezcla de producto racémico como un residuo. El residuo se purificó por Prep-HPLC (Columna: Sunfire C18 5 µm, 30 mm * 150 mm; Fase móvil A: agua (0,1%FA), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 39% B a 59% B en 10 min; Longitud de onda: UV 254 nm/220 nm) para proporcionar 1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-isopropilfenil)-6-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona en dos picos como mezcla racémica de diastereómeros individuales. El segundo pico de elución (7 mg) se llevó al compuesto del ejemplo y se separó en sus enantiómeros constituyentes por Chiral-HPLC (Columna: CHIRALPAK-IC 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX (0,1%FA), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: isocrático 50; Longitud de onda: UV 254/220 nm; RT1(min): 4,8; RT2(min): 7,89) para proporcionar 1-((5*a(S o R),*6(*R o S)*)-5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-isopropilfenil)-6-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (2,4 mg) como el segundo pico de elución como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 553 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 8,30 (s, 1H), 7,52 – 7,13 (m, 5H), 7,03 (s, 1H), 6,55 - 6,31 (m,1H), 6,00 – 5,07 (m, 4H), 5,05 – 3,68 (m, 3H), 3,47 – 2,55 (m, 7H), 1,40 – 0,87 (m, 9H).

Tabla E4: El compuesto del **Ejemplo E-9** se preparó de manera análoga al **Ejemplo E-8**, esperándose que **Int. E-A** se sometió primero a condiciones análogas a la etapa 4 del **Ejemplo**

A-8. El compuesto resultante se llevó a través de las etapas análogas en el **Ejemplo E-8**, se espera que la DBU se usó en lugar de LiOH en la etapa análoga a la etapa 12 del **Ejemplo E-8**. Después de la etapa final de acoplamiento de amida, análoga a la etapa 16 del **Ejemplo E-8**, se añadió una etapa adicional de agitar el producto de acoplamiento de amida con LiOH en THF como en la etapa 10 del **Ejemplo A-8** para proporcionar el compuesto racémico del ejemplo como una mezcla de diastereómeros. La mezcla se purificó por Prep-HPLC, elución con la condición de la columna: Columna OBD Xselect CSH C18 30*150 mm 5 µm, n; Fase móvil A: Agua (0,1%FA), Fase móvil B: ACN; velocidad de flujo: 60mL/min ml/min; gradiente: 29% B a 48% B en 9 min para proporcionar 1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-6-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (14 mg) como el segundo pico de elución como una mezcla racémica. La mezcla racémica se purificó por HPLC quiral, elución con estas condiciones: Columna: ID CHIRALPAK, 3*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: MtBE(0,1%FA)--HPLC, Fase móvil B: ETOH; velocidad de flujo: 40 mL/min; gradiente: isocrático 10; longitud de onda: 254/206 nm; RT1(min): 7,7; RT2(mín): 16) para proporcionar 1-((5a(R o S),6(R o S))-5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-6-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (3,4 mg) como segundo pico de elución.

Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
E-9		567 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 8,32 (s, 1H), 7,51-7,33 (m, 1H), 7,02 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,6

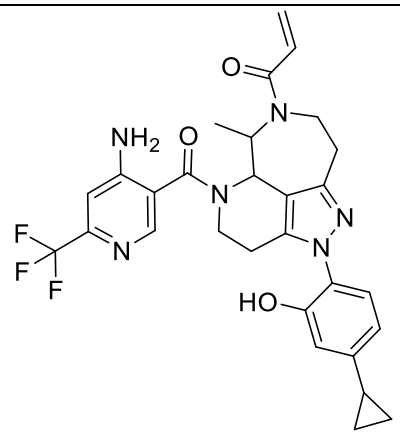
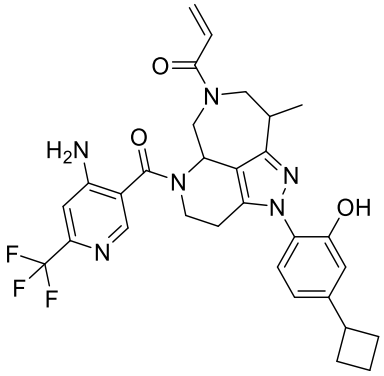
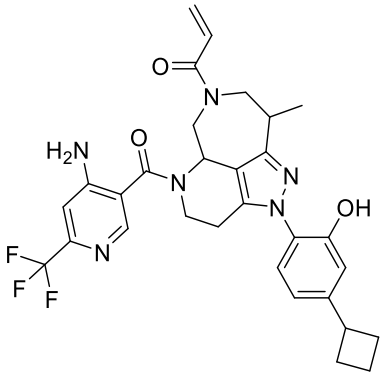
	 1-((5a(R o S),6(R o S))-5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-6-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona		Hz, 1H), 6,55-6,32 (m, 1H), 5,97-5,73 (m, 1H), 5,73-5,51 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,93 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,33-4,11 (m, 1H), 3,42-3,21 (m, 1H), 3,03 (s, 4H), 2,92-2,83 (m, 1H), 1,92-1,87 (m, 1H), 1,27 (d, J = 8,7 Hz, 3H), 1,02-0,96 (m, 2H), 0,72-0,68 (m, 2H).

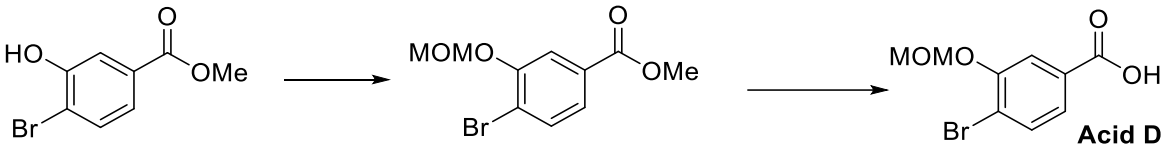
Tabla E5: El compuesto de los **Ejemplos E-10** y **E-11** se preparó de manera análoga al **Ejemplo E-1**, excepto que el grupo ciclobutano se introdujo a través de **Int. CC**. Los diastereómeros se separaron en los intermedios análogos a **Int. XA** y **XB**, y el primer pico se llevó al compuesto racémico del **Ejemplo E-10**, que se separó en sus enantiómeros constituyentes por estas condiciones: Columna - CHIRALPAK-IA 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX(0,1%FA), Fase móvil B: EtOH; velocidad de flujo: 20 mL/min; gradiente: isocrático 20; longitud de onda: UV 254/220 nm; RT1(min): 7,6; RT2(min): 12,0 para proporcionar el compuesto del ejemplo como el segundo pico de elución. El segundo pico se llevó al compuesto racémico del **Ejemplo E-11**, que se separó en sus enantiómeros constituyentes por estas condiciones: Columna - CHIRALPAK-IE 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX(0,1%FA), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min;

Gradiente: isocrático 25; Longitud de onda: UV 254/220 nm; RT1(min): 18; RT2(min): 24; para proporcionar el compuesto del ejemplo como el primer pico de elución.

Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
E-10	 1-((5a(*R o S*),9(*R o S*))-5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-9-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	581 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) *δ* 10,31 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,51 – 7,29 (m, 1H), 7,10 – 6,86 (m, 3H), 6,74 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 6,60 – 6,34 (m, 1H), 5,96 – 5,71 (m, 1H), 5,38 (s, 3H), 4,76 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,60 – 4,39 (m, 1H), 4,28 – 3,95 (m, 1H), 3,59 – 3,46 (m, 1H), 3,35 – 2,71 (m, 5H), 2,62 – 2,51 (m, 1H), 2,45 – 2,27 (m, 2H), 2,27 – 1,79 (m, 4H), 1,47 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
E-11		581 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) *δ* 10,14 (br s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,48 – 7,33 (m, 1H), 7,14 – 6,91 (m, 3H), 6,84

Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
	 1-((5a(*R o S*),9(*R o S*))-5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-9-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona		– 6,62 (m, 2H), 6,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,98 – 5,69 (m, 1H), 5,62-5,28 (m, 3H), 4,99 (s, 1H), 4,62-4,08 (m, 2H), 4,02 – 3,62 (m, 1H), 3,58-2,70 (m, 6H), 2,45-2,28 (m, 2H), 2,22 – 1,95 (m, 3H) , 1,93 – 1,81 (m, 1H), 1,39 – 1,17 (m, 3H).

Ejemplo F-0: Preparación de ácido 4-bromo-3-(metoximetoxi)benzoico (Ácido D)



Etapa 1: Síntesis de 4-bromo-3-(metoximetoxi)benzoato de metilo

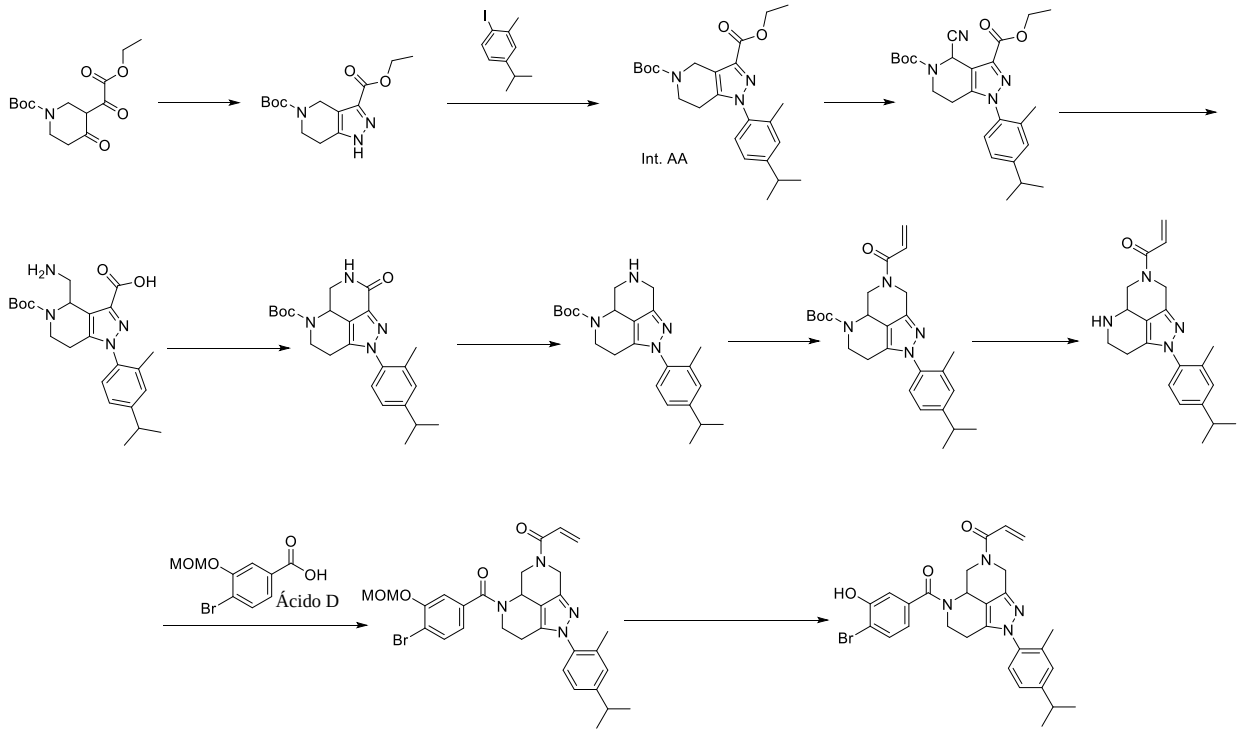
[1639] A una solución agitada de 4-bromo-3-hidroxibenzoato de metilo (1 g, 4,3 mmol, 1 equiv) y Cs_2CO_3 (4231 mg, 12,98 mmol, 3 equiv) en MeCN (20 mL) se añadió gota a gota bromo(metoxi)metano (811 mg, 6,49 mmol, 1,5 equiv) a 10 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, después de lo cual la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla resultante se filtró y la torta de filtro se lavó con acetonitrilo (2 x 30 mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de

sílice, eluyendo con PE/EtOAc (10:1) para obtener 4-bromo-3-(metoximetoxi)benzoato de metilo (1,12 g) como un aceite amarillo.

*Etapa 2: Síntesis de ácido 4-bromo-3-(metoximetoxi)benzoico (**Ácido D**)*

[1640] Una solución de 4-bromo-3-(metoximetoxi)benzoato de metilo (1,12 g, 4,07 mmol, 1 equiv) y LiOH (146 mg, 6,11 mmol, 1,5 equiv) en THF (10 mL) y agua (5 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego, la mezcla se acidificó hasta pH 5 con solución acuosa de H_2SO_4 1N. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc 2 x 10 mL)m y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 20 mL), se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. Esto dio como resultado ácido 4-bromo-3-(metoximetoxi)benzoico (0,88 g) como un sólido blanco, que se usó en reacciones posteriores sin purificación adicional. **LCMS:**(ESI, m/z)**:** 261 $[M+H]^+$.

Ejemplo F-1: Preparación de (S Y R)-1-(6-(4-bromo-3-hidroxibenzoil)-1-(4-isopropil-2-metilfenil)-1,5,5a,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4,5-de][1,7]naftiridin-4(3H)-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de 5-(terc-butil) 3-etil 1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,5-

dicarboxilato

[1641] A una solución agitada de 3-(2-etoxi-2-oxoacetil)-4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo *(*15 g, 51 mmol, 1 equiv) en EtOH (20 mL) se añadió hidrazina (1,63 g, 51,1 mmol, 1 equiv) gota a gota en rt bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó luego mediante cromatografía en columna de gel de sílice, elución con DCM:MeOH (12:1) para proporcionar 5-(*terc*-butil) 3-etil 1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,5-dicarboxilato (13 g) como un sólido amarillo.

Etapa 2: Síntesis de 5-(terc-butil) 3-etil 1-(4-isopropil-2-metilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,5-dicarboxilato

[1642] En un 500 mL matraz de fondo redondo de 3 cuellos se añadió 5-(*terc*-butil) 3-etil 1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,5-dicarboxilato (5 g, 17 mmol, 1 equiv), 1-yodo-4-isopropil-2-metilbenceno (6,61 g, 25,4 mmol, 1,5 equiv), K_2CO_3 (7,02 g, 50,8 mmol, 3 equiv), CuI (0,32 g, 1,69 mmol, 0,1 equiv), N-(antracen-9-il)-N'-[(piridin-2-il)metil]etanediamida (0,60 g, 1,69 mmol, 0,1 equiv) y DMF (100 mL). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 140 °C bajo una atmósfera de argón, después de lo cual la mezcla se dejó enfriar hasta rt. La reacción se inactivó luego mediante la adición de agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera media saturada (2 x 200 mL) y salmuera (200 mL), después de lo cual se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La mezcla luego se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con PE / EtOAc (5:1) para proporcionar 5-(*terc*-butil) 3-etil 1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,5-dicarboxilato (1,5 g) como un sólido marrón.

Etapa 3: Síntesis de (rac)- 5-(terc-butil) 3-etil 4-ciano-1-(4-isopropil-2-metilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,5-dicarboxilato

[1643] A una solución agitada de 5-(*terc*-butil) 3-etil 1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,5-dicarboxilato (300 mg, 0,70 mmol, 1 equiv) y AcOH (168,6 mg, 2,81 mmol, 4 equiv) en MeCN

(3 mL) se añadió TMSCN (278,45 mg, 2,808 mmol, 4 equiv) y TEMPO+BF4- (509,42 mg, 2,106 mmol, 3 equiv) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h adicionales a temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de salmuera (1 mL) a la temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 2mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2x1 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con PE / EtOAc para proporcionar (rac)- 5-(*terc*-butil) 3-etil 4-ciano-1-(4-isopropil-2-metilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,5-dicarboxilato (240 mg) como un sólido blanco.

Etapa 4: Síntesis de ácido (rac)-4-(aminometil)-5-(terc-butoxicarbonil)-1-(4-isopropil-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3-carboxílico

[1644] A una solución de (rac)-5-*terc*-butil 3-etil 4-ciano-1-(4-isopropil-2-metilfenil)-4H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,5-dicarboxilato (1,5 g, 3,3 mmol, 1 equiv) en NH_3(g) en MeOH (20 mL) se añadió Raney Ni (1,50 g, 17,5 mmol, 5,28 equiv) en un tanque de presión. El tanque se cargó luego con 30 psi de presión de hidrógeno a 50 °C durante 2 h, después de lo cual se enfrió y filtró a través de una almohadilla Celite y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS:**(ESI, m/z)(ESI, m/z)**:** 457 $[M+1]^+$.

[1645] Una solución de (rac)-5-(*terc*-butil) 3-metil 4-(aminometil)-1-(4-isopropil-2-metilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,5-dicarboxilato (1,2 g, 2,6 mmol, 1 equiv, crudo de la etapa anterior) y LiOH (0,13 g, 5,256 mmol, 2 equiv) en THF (12 mL) y agua (6 mL) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El ácido crudo (rac)-4-(aminometil)-5-(*terc*-butoxicarbonil)-1-(4-isopropil-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3-carboxílico se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS:**(ESI, m/z)(ESI, m/z)**:** 429 $[M+1]^+$.

Etapa 5: Síntesis de (rac)-terc-butil 1-(4-isopropil-2-metilfenil)-3-oxo-3,4,5,5a,7,8-

hexahidropirazolo[3,4,5-de][1,7]naftiridina-6(1H)-carboxilato

[1646] A una solución agitada de ácido (rac)-4-(aminometil)-5-(*terc*-butoxicarbonil)-1-(4-isopropil-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3-carboxílico (1 g, 2,190 mmol, 1 equiv, usado crudo de la etapa anterior) y DIEA (0,71 g, 5,475 mmol, 2,5 equiv) en DMF (10 mL) se añadió HATU (1,25 g, 3,285 mmol, 1,5 equiv). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó luego mediante la adición de agua (2 mL) a rt. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 2 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (Columna, C18; fase móvil, MeCN en agua (10 mmol/l de NH_4HCO_3), 40% hasta el 70% gradiente en 10 min; detector, UV 254 nm) para proporcionar *(rac)-terc*-butil 1-(4-isopropil-2-metilfenil)-3-oxo-3,4,5,5a,7,8-hexahidropirazolo[3,4,5-de][1,7]naftiridina-6(1H)-carboxilato (100 mg) como un sólido blanco**. LCMS:**(ESI, m/z)(ESI, m/z)**:** 411 $[M+1]^+$.

Etapa 6: Síntesis de (rac)-terc-butil 1-(4-isopropil-2-metilfenil)-3,4,5,5a,7,8-hexahidropirazolo[3,4,5-de][1,7]naftiridina-6(1H)-carboxilato

[1647] Una solución de (rac)-*terc*-butil 1-(4-isopropil-2-metilfenil)-3-oxo-3,4,5,5a,7,8-hexahidropirazolo[3,4,5-de][1,7]naftiridina-6(1H)-carboxilato de (100 mg, 0,24 mmol, 1 equiv) y BH_3-THF (41,9 mg, 0,488 mmol, 2 equiv) en THF (1 mL) se agitó durante 2 h a 60 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta RT, después de lo cual se inactivó mediante la adición de agua helada (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 1 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 1 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa con las siguientes condiciones: columna, C18; fase móvil, MeCN en agua (10 mmol/l de NH_4HCO_3), 30% hasta 70% gradiente en 10 min; detector, UV 254 nm. Esto resultó en (rac)-*terc*-butil 1-(4-isopropil-2-metilfenil)-3,4,5,5a,7,8-hexahidropirazolo[3,4,5-de][1,7]naftiridina-6(1H)-carboxilato (50 mg) como un aceite amarillo.

LCMS: (ESI, *m/z*): 397 $[M+1]^+$.

Etapa 7: Síntesis de (rac)-terc-butil 4-acriloil-1-(4-isopropil-2-metilfenil)-3,4,5,5a,7,8-hexahidropirazolo[3,4,5-de][1,7]naftiridina-6(1H)-carboxilato

[1648] A una solución agitada de (rac)-*terc*-butil 1-(4-isopropil-2-metilfenil)-3,4,5,5a,7,8-hexahidropirazolo[3,4,5-de][1,7]naftiridina-6(1H)-carboxilato (50 mg, 0,13 mmol, 1 equiv) y TEA (31,9 mg, 0,315 mmol, 2,5 equiv) en DCM (1 mL) se añadió cloruro de acriloilo (11,4 mg, 0,126 mmol, 1 equiv) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se dejó calentar hasta rt y se agitó durante 1 h. La reacción se inactivó luego mediante la adición de agua (1 mL), y la mezcla resultante se extrajo con DCM (2 x 1 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 1 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida, proporcionando (rac)-*terc*-butil 4-acriloil-1-(4-isopropil-2-metilfenil)-3,4,5,5a,7,8-hexahidropirazolo[3,4,5-de][1,7]naftiridina-6(1H)-carboxilato (20 mg) como un aceite incoloro. LCMS:(ESI, *m/z*): 451 $[M+1]^+$.

Etapa 8: Síntesis de (rac)-1-(1-(4-isopropil-2-metilfenil)-1,5,5a,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4,5-de][1,7]naftiridin-4(3H)-il)prop-2-en-1-ona

[1649] Una solución de 2-(4-isopropil-2-metilfenil)-6-(prop-2-enoil)-2,3,6,9-tetraazatriciclo[6,3.1.0^{4,12}]dodeca-1(12),3-dieno-9-carboxilato de terc-butilo *(*20 mg, 0,044 mmol, 1 equiv) y TFA (0,1 mL) en DCM (0,2 mL) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LCMS:(ESI, *m/z*): 351 $[M+1]^+$.

Etapa 9: Síntesis de (rac)-1-(6-(4-bromo-3-(metoximetoxi)benzoil)-1-(4-isopropil-2-metilfenil)-1,5,5a,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4,5-de][1,7]naftiridin-4(3H)-il)prop-2-en-1-ona

[1650] A una solución agitada de (rac)-1-(1-(4-isopropil-2-metilfenil)-1,5,5a,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4,5-de][1,7]naftiridin-4(3H)-il)prop-2-en-1-ona (20 mg, 0,057 mmol, 1 equiv, usaron crudo de la etapa anterior) y ácido 4-bromo-3-(metoximetoxi)benzoico (14,9 mg, 0,057 mmol, 1 equiv) en DMF (0,5 mL) se añadieron DIEA

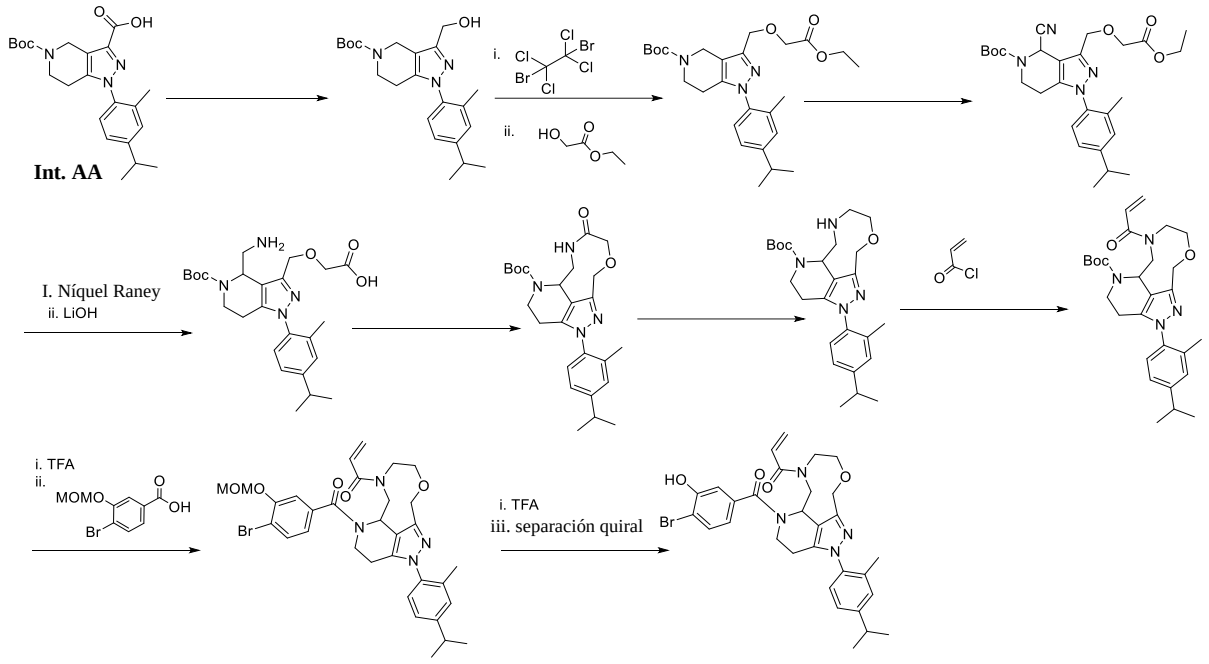
(18,4 mg, 0,143 mmol, 2,5 equiv), EDCI (16,41 mg, 0,086 mmol, 1,5 equiv) y HOBT (11,6 mg, 0,086 mmol, 1,5 equiv). La mezcla resultante se agitó durante 1 h adicional a temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (0,5 mL), y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (1 x 1 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 0,5 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa con las siguientes condiciones: columna, C18; fase móvil, MeCN en agua (10 mmol/l de NH_4HCO_3), 60% hasta 90% gradiente en 10 min; detector, UV 254 nm. Esto resultó en (rac)-1-(6-(4-bromo-3-(metoximetoxi)benzoil)-1-(4-isopropil-2-metilfenil)-1,5,5a,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4,5-de][1,7]naftiridin-4(3H)-il)prop-2-en-1-ona (20 mg) como un sólido blanco. LCMS:(ESI, *m/z*): 593 $[M+1]^+$.

Etapa 10: Síntesis de (S Y R)-1-(6-(4-bromo-3-hidroxibenzoil)-1-(4-isopropil-2-metilfenil)-1,5,5a,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4,5-de][1,7]naftiridin-4(3H)-il)prop-2-en-1-ona

[1651] Una solución de (rac)-1-(6-(4-bromo-3-(metoximetoxi)benzoil)-1-(4-isopropil-2-metilfenil)-1,5,5a,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4,5-de][1,7]naftiridin-4(3H)-il)prop-2-en-1-ona (20 mg, 0,034 mmol, 1 equiv) y TFA (0,1 mL) en DCM (0,2 mL) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por Prep-HPLC con las siguientes condiciones: Columna, Columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil, agua (10 mmol/l NH_4HCO_3) y MeCN (34%MeCN hasta 65% en 8 min); Detector, UV 220 nm. La solución recogida se concentró al vacío para eliminar CH_3CN y la solución resultante se secó mediante liofilización. Esto resultó en (S Y R)-1-(6-(4-bromo-3-hidroxibenzoil)-1-(4-isopropil-2-metilfenil)-1,5,5a,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4,5-de][1,7]naftiridin-4(3H)-il)prop-2-en-1-ona (4,9 mg, 26,31%) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 551 $[M+1]^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,55 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,22 – 7,10 (m, 4H), 6,91 (dd, *J* = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 6,38 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,78 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 5,63 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H), 5,03 (brs, 2H), 4,17 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 3,96 (brs, 1H), 3,18 (brs, 1H), 2,98 – 2,81 (m, 2H), 2,73 (dd,

J = 13,8, 9,1 Hz, 1H), 2,65 – 2,46 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,26 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

Ejemplo F-2: Preparación de *(S o R)*-1-(5-(4-bromo-3-hidroxibenzoil)-2-(4-isopropil-2-metilfenil)-2,4,5,5a,6,8,9,11-octahidro-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclonona[cd]inden-7(3H)-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de ácido 5-(terc-butoxicarbonil)-1-(4-isopropil-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3-carboxílico

[1652] A una mezcla agitada de ácido 5-(*terc*-butoxicarbonil)-1-(4-isopropil-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3-carboxílico (**Int. AA**) (4,5 g, 10,5 mmol, 1 equiv) en THF (40 mL) y MeOH (5 mL) se añadió $NaBH_4$ (0,80 g, 21,1 mmol, 2 equiv) en porciones a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó adicionalmente durante 1 h, después de lo cual se inactivó mediante la adición de agua (50 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 100 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla luego se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con PE / EtOAc (1:1) para proporcionar 3-(hidroximetil)-1-(4-isopropil-2-

metilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*3,8 g) como un sólido blanco.

Etapa 2: Síntesis de 3-(bromometil)-1-(4-isopropil-2-metilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1653] Una solución de 3-(hidroximetil)-1-(4-isopropil-2-metilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*2,9 g, 7,5 mmol, 1 equiv), PPh_3 (4,34 g, 16,551 mmol, 2,2 equiv) y 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetracloroetano (5,39 g, 16,6 mmol, 2,2 equiv) en DCM (29 mL) se agitó durante 20 min a temperatura ambiente de nitrógeno. La mezcla se inactivó luego con agua (100 mL), después de lo cual se extrajo con EtOAc (1 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 100 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (1/1) para proporcionar 3-(bromometil)-1-(4-isopropil-2-metilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*2,5 g) como un sólido amarillo. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 448$[M+1]^+$.

Etapa 3: Síntesis de 3-((2-etoxi-2-oxetoxi)metil)-1-(4-isopropil-2-metilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1654] A una solución agitada de 2-hidroxiacetato de etilo (0,61 g, 5,9 mmol, 1,2 equiv) en THF (44 mL) se añadió NaH (0,14 g, 5,9 mmol, 1,2 equiv) en porciones a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó adicionalmente durante 30 min a 0 °C, después de lo cual se añadió 3-(bromometil)-1-(4-isopropil-2-metilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*2,2 g, 4,9 mmol, 1 equiv) en porciones a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h adicional a temperatura ambiente. Luego, la reacción se extinguió con agua a RT y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (1 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 100 mL) y se secaron sobre Na2SO4 anhidro. La mezcla luego se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (1/1) para proporcionar 3-((2-

etoxi-2-oxoetoxi)metil)-1-(4-isopropil-2-metilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*1,9 g) como un sólido amarillo. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 472[M+1]$^+$.

Etapa 4: Síntesis de (rac)-terc-butil 4-ciano-3-((2-etoxi-2-oxoetoxi)metil)-1-(4-isopropil-2-metilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato

[1655] Una solución de 3-((2-etoxi-2-oxoetoxi)metil)-1-(4-isopropil-2-metilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*1,9 g, 4,0 mmol, 1 equiv), AcOH (0,48 g, 8,1 mmol, 2 equiv). TMSCN (1,60 g, 16,1 mmol, 4 equiv) y TEMPO (sal de tetrafluoroborato, 2,92 g, 12,1 mmol, 3 equiv) en MeCN (38 mL) se agitó durante toda la noche a rt en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (200 mL) a RT, y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 200 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. La mezcla resultante luego se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (1/1) para proporcionar (rac)-*terc*-butil 4-ciano-3-((2-etoxi-2-oxoetoxi)metil)-1-(4-isopropil-2-metilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato (1,6 g) como un sólido amarillo. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 497[M+1]$^+$.

Etapa 5: Síntesis de (rac)-terc-butil 4-(aminometil)-3-((2-etoxi-2-oxetoxi)metil)-1-(4-isopropil-2-metilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato

[1656] A una solución de (rac)-*terc*-butil 4-ciano-3-((2-etoxi-2-oxetoxi)metil)-1-(4-isopropil-2-metilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato (1,3 g, 2,6 mmol, 1 equiv) en MeOH (39 mL) se añadió níquel Raney (130 mg, 0,15 mmol, 0,06 equiv, 10%) en un tanque de presión. La mezcla se agitó a rt bajo 3 MPa de presión de hidrógeno durante 3 h, después de lo cual la reacción se filtró a través de una almohadilla Celite y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo (1.4 g) se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 501[M+1]$^+$.

Etapa 6: Síntesis de ácido (rac)-2-((4-(aminometil)-5-(terc-butoxicarbonil)-1-(4-isopropil-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)metoxi)acético

[1657] Una solución de (rac)-*terc*-butil 4-(aminometil)-3-((2-etoxi-2-oxetoxi)metil)-1-(4-isopropil-2-metilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato (600 mg, 1,2 mmol, 1 equiv) y LiOH (57,4 mg, 2,40 mmol, 2 equiv) en EtOH (6 mL) y agua (3 mL) se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró luego al vacío. El producto crudo (700 mg) se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 473[M+1]$^+$.

Etapa 7: Síntesis de (rac)-terc-butil 2-(4-isopropil-2-metilfenil)-8-oxo-2,3,5a,6,7,8,9,11-octahidro-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclonona[cd]indeno-5(4H)-carboxilato

[1658] Una solución de ácido (rac)-2-((4-(aminometil)-5-(*terc*-butoxicarbonil)-1-(4-isopropil-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)metoxi)acético (400 mg, 0,85 mmol, 1 equiv), HATU (643,67 mg, 1,692 mmol, 2 equiv) y DIEA (656,37 mg, 5,076 mmol, 6 equiv) en DCM (200 mL) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (1 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 100 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. La mezcla luego se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (1/1) para proporcionar (rac)-*terc*-butilo 2-(4-isopropil-2-metilfenil)-8-oxo-2,3,5a,6,7,8,9,11-octahidro-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclonona[cd]indene-5(4H)-carboxilato (100 mg) como un sólido amarillo. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 455[M+1]$^+$.

Etapa 8: Síntesis de (rac)-terc-butil 2-(4-isopropil-2-metilfenil)-2,3,5a,6,7,8,9,11-octahidro-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclonona[cd]indeno-5(4H)-carboxilato

[1659] Una solución de (rac)-*terc*-butil 2-(4-isopropil-2-metilfenil)-8-oxo-2,3,5a,6,7,8,9,11-octahidro-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclonona[cd]indeno-5(4H)-carboxilato (130 mg, 0,29 mmol, 1 equiv) y BH_3.THF (98,31 mg, 1,144 mmol, 4 equiv) en THF (2,6 mL) se agitó durante 2 h a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó luego mediante la adición de MeOH (10 mL)

a rt. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (1 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 100 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. La mezcla luego se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo (150 mg) se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 441[M+1]$^+$.

Etapa 9: Síntesis de (rac)-terc-butil 7-acriloil-2-(4-isopropil-2-metilfenil)-2,3,5a,6,7,8,9,11-octahidro-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclonona[cd]indeno-5(4H)-carboxilato

[1660] A una solución agitada de (rac)-*terc*-butil 2-(4-isopropil-2-metilfenil)-2,3,5a,6,7,8,9,11-octahidro-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclonona[cd]indeno-5(4H)-carboxilato (120 mg, 0,27 mmol, 1 equiv) y TEA (137,8 mg, 1,360 mmol, 5 equiv) en DCM (2,4 mL) se añadió cloruro de acriloilo (49,3 mg, 0,544 mmol, 2 equiv) gota a gota a gota a 0 °C bajo una. Atmóloga de nitrógeno T. La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a RT, después de lo cual la reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 mL) a rt. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (1 x 30 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó adicionalmente por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (1/1) para proporcionar (rac)-*terc*-butil 7-acriloil-2-(4-isopropil-2-metilfenil)-2,3,5a,6,7,8,9,11-octahidro-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclonona[cd]indeno-5(4H)-carboxilato (46 mg) como un sólido amarillo. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 495[M+1]$^+$.

Etapa 10: Síntesis de (rac)-1-(2-(4-isopropil-2-metilfenil)-2,4,5,5a,6,8,9,11-octahidro-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclonona[cd]inden-7(3H)-il)prop-2-en-1-ona

[1661] A una solución agitada de 3-(4-*iso* propil-2-metilfenil)-10-(prop-2-enoil)-13-oxa-2,3,7,10-tetraazatriciclo[6,6.1.0^(4,15]pentadeca-1,4(15)-dieno-7-carboxilato de terc-butilo *(*40 mg, 0,081 mmol, 1 equiv) en DCM (0,8 mL) se añadió TFA (0,4 mL) gota a gota en rt bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a RT, después de lo cual la mezcla resultante se concentró al vacío. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 395[M+1]$^+$.

Etapa 11: Síntesis de (rac)-1-(5-(4-bromo-3-(metoximetoxi)benzoil)-2-(4-isopropil-2-metilfenil)-2,4,5,5a,6,8,9,11-octahidro-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclonona[cd]inden-7(3H)-il)prop-2-en-1-ona

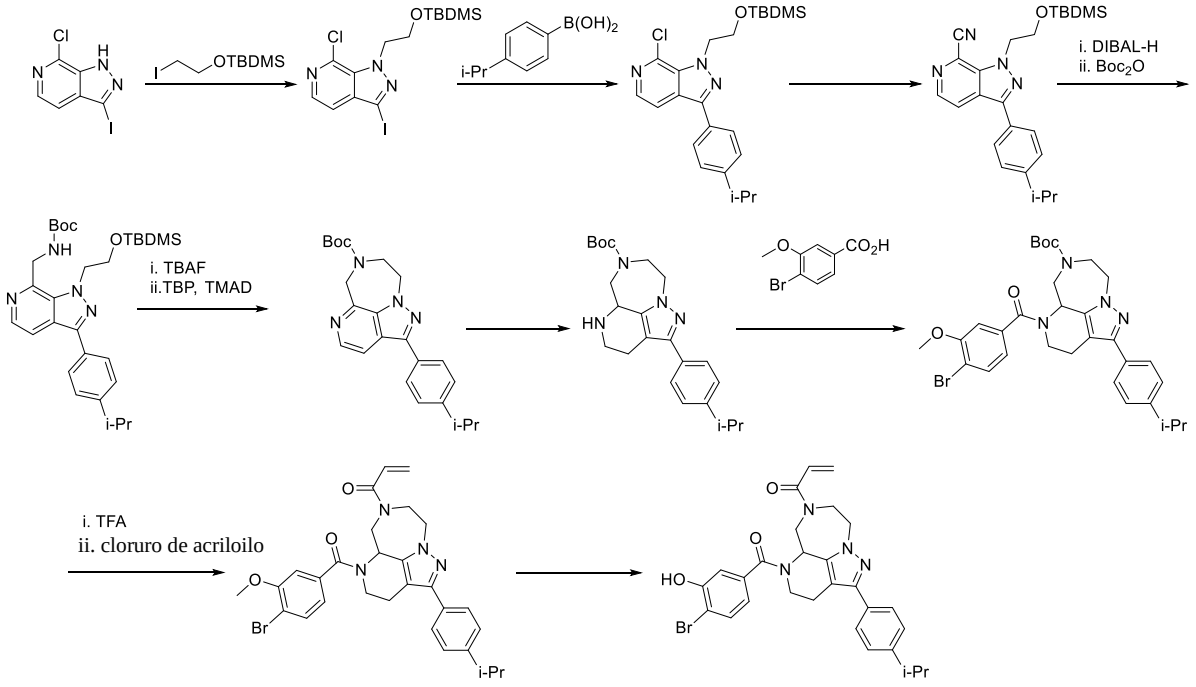
[1662] Una solución de (rac)-1-(2-(4-isopropil-2-metilfenil)-2,4,5,5a,6,8,9,11-octahidro-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclonona[cd]inden-7(3H)-il)prop-2-en-1-ona (43 mg, 0,11 mmol, 1 equiv), ácido 4-bromo-3-(metoximetoxi)benzoico (34,2 mg, 0,131 mmol, 1,2 equiv), DIEA (70,4 mg, 0,545 mmol, 5 equiv), EDCI (31,3 mg, 0,164 mmol, 1,5 equiv) y HOBT (22,1 mg, 0,164 mmol, 1,5 equiv) en DMF (0,86 mL) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó luego mediante la adición de agua (20 mL) a rt. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (1 x 20 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. La mezcla luego se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (1/1) para proporcionar (rac)-1-(5-(4-bromo-3-(metoximetoxi)benzoil)-2-(4-isopropil-2-metilfenil)-2,4,5,5a,6,8,9,11-octahidro-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclonona[cd]inden-7(3H)-il)prop uno-2-en-1-ona (45 mg) como un sólido amarillo. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 637$[M+1]^+$.

Etapa 12: Síntesis de (S o R)-1-(5-(4-bromo-3-hidroxibenzoil)-2-(4-isopropil-2-metilfenil)-2,4,5,5a,6,8,9,11-octahidro-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclonona[cd]inden-7(3H)-il)prop-2-en-1-ona

[1663] A una solución agitada de (rac)-1-(5-(4-bromo-3-(metoximetoxi)benzoil)-2-(4-isopropil-2-metilfenil)-2,4,5,5a,6,8,9,11-octahidro-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclonona[cd]inden-7(3H)-il)prop-2-en-1-ona (46 mg, 0,072 mmol, 1 equiv) en DCM (0,92 mL) se añadió gota0,46 mL a gota a gota a rt bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó luego durante 30 min, y la mezcla resultante se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por Prep-HPLC con las siguientes condiciones (Columna: Columna OBD RP18 Shield de XBridge, 30*150 mm, 5 μm; Fase móvil A: agua (10 mmol/l NH_4HCO_3), Fase móvil B: MeCN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 32% B a 60% B en 8 min; Longitud de onda: UV 220 nm) para proporcionar (rac)-1-(5-(4-bromo-3-hidroxibenzoil)-2-(4-isopropil-2-metilfenil)-2,4,5,5a,6,8,9,11-octahidro-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclonona[cd] inden-7(3H)-yl)prop-2-en-1-ona (20 mg). A continuación, el

producto racémico se separó en sus enantiómeros a través de Prep-CHIRAL-HPLC con las siguientes condiciones (Columna: CHIRALPAK IA, 2*25 cm, 20 µm; Fase móvil A: Hex(0,1%FA)--HPLC, Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1-HPLC; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 25% B a 25% B en 18 min; Longitud de onda: UV 254/220 nm; Solvente de muestra: EtOH--HPLC; Volumen de inyección: 0,5 mL; Número de ejecuciones: 2) para proporcionar *(S o R)*-1-(5-(4-bromo-3-hidroxibenzoil)-2-(4-isopropil-2-metilfenil)-2,4,5,5a,6,8,9,11-octahidro-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclonona[cd]inden-7(3H)-il)prop-2-en-1-ona como segundo pico de elución (tiempo de retención: 14,8 min, 8,2 mg, 19,1%) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 593,1[M+1]$^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,55 – 7,46 (m, 1H), 7,18 – 7,02 (m, 4H), 6,97 – 6,80 (m, 1H), 6,55 – 6,26 (m, 1H), 6,23 – 6,05 (m, 2H), 5,75 – 5,37 (m, 1H), 5,35 – 4,94 (m, 1H), 4,91 – 4,49 (m, 1H), 4,49 – 3,70 (m, 5H), 3,70 – 2,97 (m, 3H), 2,97 – 2,64 (m, 1H), 2,64 – 2,08 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,24 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H).

Ejemplo F-3: Preparación de (S Y R)-1-(5-(4-bromo-3-hidroxibenzoil)-2-(4-isopropilfenil)-4,5,5a,6,8,9-hexahidro-1,5,7,9a-tetraazabenzo[cd]azulen-7(3H)-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de 1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-7-cloro-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-c]piridina

[1664] A una solución de 7-cloro-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (2,73 g, 9,77 mmol) en DMF (32,6 mL) se añadió hidruro de sodio (430 mg, 10,7 mmol, 60% en aceite mineral) en porciones a 0 °C. Se dejó que la mezcla se calentara lentamente hasta rt durante 15 min, y se añadió *terc*-butil(2-yodoetoxi)dimetilsilano (2,62 mL, 10,7 mmol) en porciones a 0 °C. Luego se dejó que la mezcla resultante alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Luego, la reacción se detuvo a 0 °C con una solución acuosa saturada de NH4Cl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na2SO4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó en cromatografía en gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 0-10 % en hexano) para dar 1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-7-cloro-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (2,31 g) como un sólido. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 438 $[M+1]^+$.

Etapa 2: Síntesis de 1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-7-cloro-3-(4-isopropilfenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina

[1665] Una mezcla de 1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-7-cloro-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (2,30 g, 5,25 mmol), ácido 4-isopropilfenilborónico (1,07 g, 6,30 mmol) y carbonato de potasio (1,45 g, 10,5 mmol) se suspendieron en dioxano (43,8 mL) y agua (8,76 mL). La mezcla se purgó con argón antes de la adición de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno dicloropaladio (II) (192 mg, 263 umol). Luego la mezcla se calentó a 80 °C durante 8 h. Una vez terminada, la mezcla de reacción se enfrió hasta rt y se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se eliminaron los solventes y el residuo se purificó por cromatografía de fase normal en 220 g de sílice (eluyendo con un gradiente de EtOAc: Hexano, 0 a 15%) para dar 1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-7-cloro-3-(4-isopropilfenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (1,75 g) como un sólido amarillo claro. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 430 $[M+1]^+$. **^{1}H NMR** ($CHCl_3$-d, 400 MHz): δ 8,07 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,82-7,78 (3H, m), 7,38 (2H, d, J = 8,0 Hz), 4,99 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,08 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,01-2,94 (1H, m), 1,31 (6H, d, J = 6,9 Hz), 0,72 (9H, s), -0,17 (6H, s).

Etapa 3: Síntesis de 1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-(4-isopropilfenil)-1H-pirazolo[3,4-

c]piridina-7-carbonitrilo

[1666] Se colocó una mezcla de 1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-7-cloro-3-(4-isopropilfenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (1,72 g, 4,00 mmol), cianuro de zinc (352 mg, 3,00 mmol), zinc (26,7 mg, 400 umol), tris(dibencildenacetona)-dipalladio(0) (183 mg, 200 umol), DPPF (229 mg, 400 umol) y N,N-dimetilacetamida anhidro (16,0 mL) en un reactor de vidrio tapado a presión (10 mL) lleno con argón. La mezcla se agitó a 130 °C durante 1 h. Una vez terminada, la mezcla de reacción se enfrió hasta rt y se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se eliminaron los solventes y el residuo se purificó por cromatografía de fase normal en 220 g de sílice (eluyendo con un gradiente de EtOAc: Hexano, 0 a 10%) para dar 1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-(4-isopropilfenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-7-carbonitrilo (1,51 g) como un sólido amarillo claro. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 421 $[M+1]^+$. **^{1}H NMR** ($CHCl_3$-d, 400 MHz): δ 8,44 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,09 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,84-7,81 (2H, m), 7,42-7,40 (2H, m), 4,98 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,09 (2H, t, J = 5,1 Hz), 3,03-2,96 (1H, m), 1,31 (6H, d, J = 6,9 Hz), 0,63 (9H, s), -0,22 (6H, s).

Etapa 4: Síntesis de (1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-(4-isopropilfenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-7-il)metanamina

[1667] Se disolvió 1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-(4-isopropilfenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-7-carbonitrilo (1,51 g, 3,59 mmol) en DCM anhidro (23,9 mL) y se enfrió hasta -78 °C e hidruro de diisobutilaluminio (10,8 mL, 10,8 mmol) en porciones pequeñas. Después de 1 h, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta rt y 10 mLse añadió una solución saturada de cloruro de amonio (5 mL) y una solución saturada de tartrato de potasio sódico (). Esta solución se agitó hasta que se separaron las capas orgánica y de agua. La capa de agua se retiró y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida para dar crudo (1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-(4-isopropilfenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-7-il)metanamina (1,37 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 425 $[M+1]^+$.

Etapa 5: Síntesis de terc-butil ((1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-(4-isopropilfenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-7-il)metil)carbamato

[1668] Una solución de (1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-(4-isopropilfenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-7-il)metanamina (1,37 g, 3,23 mmol), di-*terc*-butildicarbonato (1,42 g, 6,45 mmol) y TEA (904 ul, 6,45 mmol) en DCM anhidro (32,3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El solvente se eliminó por evaporación giratoria y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (elución con un gradiente de 0 a 40% EtOAc en hexanos) para proporcionar *terc-butil ((*1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-(4-isopropilfenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-7-il)metil)carbamato (630 mg) como un sólido blancuzco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 525 $[M+1]^+$. **^{1}H NMR** ($CHCl_3$-d, 400 MHz): δ 8,22 (1H, d, J = 5,7 Hz), 7,82 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,76 (1H, d, J = 5,7 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,1 Hz), 6,48 (1H, s), 5,05 (2H, d, J = 4,1 Hz), 4,75 (2H, t, J = 4,9 Hz), 4,03 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,02-2,95 (1H, m), 1,51 (9H, s), 1,31 (6H, d, J = 6,9 Hz), 0,58 (9H, s), -0,34 (6H, s).

Etapa 6:Sintética de terc-butil ((1-(2-hidroxietil)-3-(4-isopropilfenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-7-il)metil)carbamato

[1669] A una solución de *terc-butil ((*1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-(4-isopropilfenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-7-il)metil)carbamato (300 mg, 572 umol) en THF (1,91 mL) a 0 °C se añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (686 ul, 686 umol) y la mezcla se agitó a rt durante 1 h. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo posteriormente con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó en un cartucho de gel de sílice de 12 g (eluyendo con un gradiente de hexanos/EtOAc de 0 a 100%). Se combinaron y concentraron fracciones apropiadas para proporcionar *terc*-butil ((1-(2-hidroxietil)-3-(4-isopropilfenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-7-il)metil)carbamato (222 mg) como un sólido naranja claro. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 411 $[M+1]^+$. **^{1}H NMR** (CH_3OH-d4, 400 MHz):

δ 8,19 (1H, d, J = 5,7 Hz), 7,90-7,84 (3H, m), 7,40 (2H, d, J = 8,1 Hz), 4,96 (2H, s), 4,78 (2H, t, J = 5,3 Hz), 4,03 (2H, t, J = 5,3 Hz), 3,01-2,96 (1H, m), 1,47 (9H, s), 1,31 (6H, d, J = 6,9 Hz).

Etapa 7: Síntesis de 2-(4-isopropilfenil)-8,9-dihidro-1,5,7,9a-tetraazabenzo[cd]azulen-7(6H)-

carboxilato de terc-butilo

[1670] Un vial secado en horno equipado con una barra agitadora magnética se cargó con *terc*-butil ((1-(2-hidroxietil)-3-(4-isopropilfenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-7-il)metil)carbamato (320 mg, 780 umol) y tributilfosfina (393 ul, 1,56 mmol) en tolueno (14,3 mL). Se añadieron lentamente 1,1'-azobis(N,N-dimetilformamida) (274 mg, 1,56 mmol) a 0 °C. En unos minutos, la solución pasó de amarillo/naranja a incoloro con precipitado sólido blanco. Se retiró el baño de hielo y se dejó revolver a temperatura ambiente durante 2 días. Luego se evaporó el solvente, se añadió agua y el residuo se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, y el solvente se eliminó para proporcionar el producto crudo. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 0-100% EtOAc en hexanos) para proporcionar 2-(4-isopropilfenil)-8,9-dihidro-1,5,7,9a-tetraazabenzo[cd]azulen-7(6H)-carboxilato de terc-butilo *(*214 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 393 $[M + H]^+$.

Etapa 8: Síntesis de (rac)-terc-butil 2-(4-isopropilfenil)-4,5,5a,6,8,9-hexahidro-1,5,7,9a-tetraazabenzo[cd]azulen-7(3H)-carboxilato

[1671] A una solución de 2-(4-isopropilfenil)-8,9-dihidro-1,5,7,9a-tetraazabenzo[cd]azulen-7(6H)-carboxilato de terc-butilo *(*214 mg, 545 umol) en MeOH (10,0 mL) se añadió óxido de platino (IV) (43,0 mg, 189 umol). La mezcla de reacción se agitó a una presión de 15 bar de gas H_2 durante toda la noche. Una vez terminada, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y los solventes se retiraron para proporcionar (rac)-*terc*-butil 2-(4-isopropilfenil)-4,5,5a,6,8,9-hexahidro-1,5,7,9a-tetraazabenzo[cd]azulen-7(3H)-carboxilato (195 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 397 $[M + H]^+$.

Etapa 9: Síntesis de (rac)-terc-butil 5-(4-bromo-3-metoxibenzoil)-2-(4-isopropilfenil)-4,5,5a,6,8,9-hexahidro-1,5,7,9a-tetraazabenzo[cd]azulen-7(3H)-carboxilato

[1672] Una solución de (rac)-*terc*-butil 2-(4-isopropilfenil)-4,5,5a,6,8,9-hexahidro-1,5,7,9a-tetraazabenzo[cd]azulen-7(3H)-carboxilato (80,0 mg, 202 umol), ácido 4-bromo-3-metoxibenzoico (57,1 mg, 242 umol) y DIPEA (105 ul, 605 umol) en DMF anhidro (4,04 mL) se

trató con HATU (117 mg, 303 umol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 1 h. El solvente se eliminó entonces *al vacío* y el residuo se recogió en EtOAc (25 mL). La solución orgánica se lavó con agua (15 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice de 24 g (eluyendo con un gradiente de 0 a 100% EtOAc en hexanos) para proporcionar (rac)-*terc*-butilo 5-(4-bromo-3-metoxibenzoil)-2-(4-isopropilfenil)-4,5,5a,6,8,9-hexahidro-1,5,7,9a-tetraazabenzo[cd]azulen-7(3H)-carboxilato (101 mg) como un sólido blancuzco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 609 $[M + H]^+$.

Etapa 10: Síntesis de (rac)-(4-bromo-3-metoxifenil)(2-(4-isopropilfenil)-3,5a,6,7,8,9-hexahidro-1,5,7,9a-tetraazabenzo[cd]azulen-5(4H)-il)metanona

[1673] El (rac)-*terc*-butil 5-(4-bromo-3-metoxibenzoil)-2-(4-isopropilfenil)-4,5,5a,6,8,9-hexahidro-1,5,7,9a-tetraazabenzo[cd]azulen-7(3H)-carboxilato (101 mg, 166 umol) se disolvió en 1,4-dioxano (1,66 mL) y se añadió HCl (4,0 M en 1,4-dioxano, 1,66 mL, 6,63 mmol) bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 1 h. El solvente se eliminó *al vacío* para proporcionar crudo (rac)-(4-bromo-3-metoxifenil)(2-(4-isopropilfenil)-3,5a,6,7,8,9-hexahidro-1,5,7,9a-tetraazabenzo[cd]azulen-5(4H)-il)metanona (84,0 mg) como un sólido amarillo claro. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 509 $[M + H]^+$.

Etapa 11: Síntesis de (rac)-1-(5-(4-bromo-3-metoxibenzoil)-2-(4-isopropilfenil)-4,5,5a,6,8,9-hexahidro-1,5,7,9a-tetraazabenzo[cd]azulen-7(3H)-il)prop-2-en-1-ona

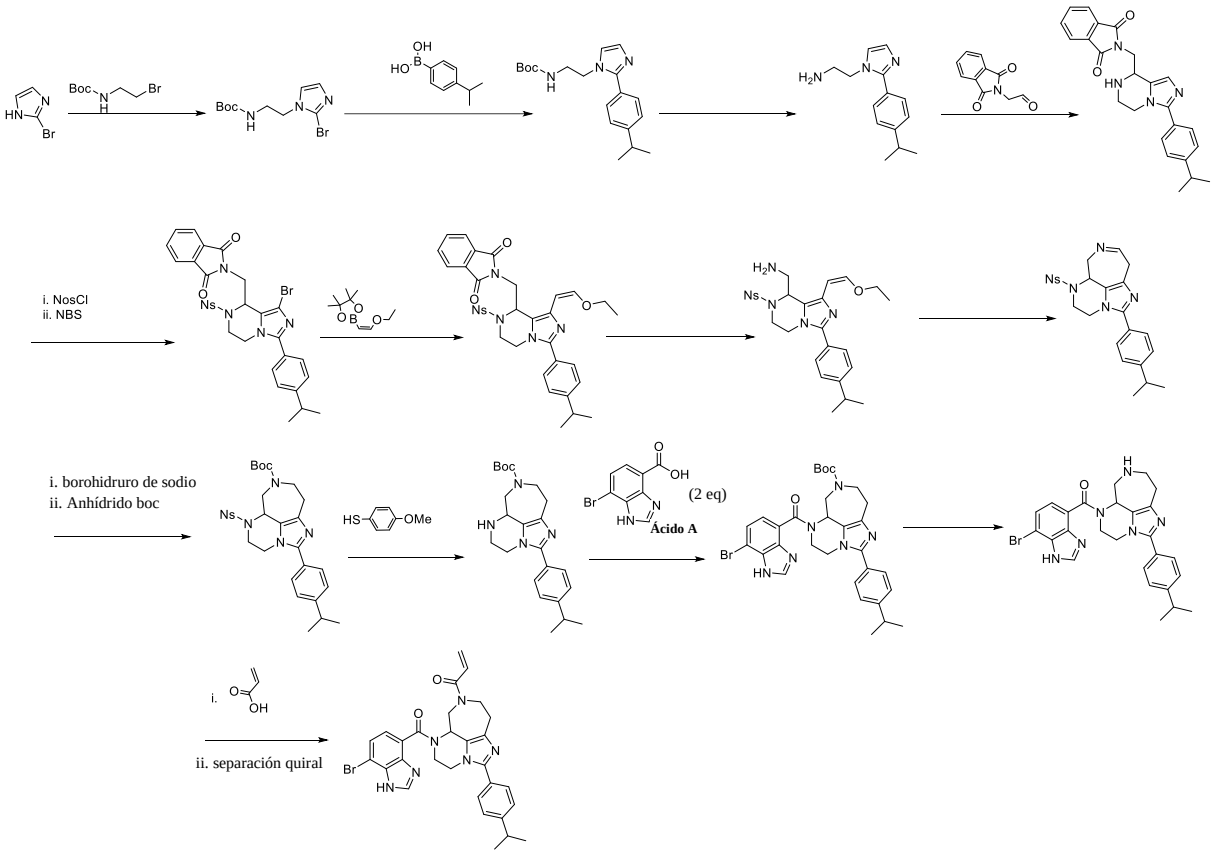
[1674] A una solución enfriada con hielo de (rac)-(4-bromo-3-metoxifenil)(2-(4-isopropilfenil)-3,5a,6,7,8,9-hexahidro-1,5,7,9a-tetraazabenzo[cd]azulen-5(4H)-il)metanona (84,0 mg, 165 umol) y DIPEA (144 ul, 824 umol) en DCM (2,36 mL) a 0 °C se añadió cloruro de acriloilo (16,1 ul, 198 umol), y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min. 2 mL Se añadió MeOH a la mezcla de reacción y se agitó durante 5 min. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el material se purificó por cromatografía de fase inversa (C18, 30 g), mediante el uso de un gradiente de 10-100% acetonitrilo en agua (0,1%ácido fórmico) para proporcionar (rac)-1-(5-(4-bromo-3-metoxibenzoil)-2-(4-isopropilfenil)-4,5,5a,6,8,9-hexahidro-1,5,7,9a-tetraazabenzo[cd]azulen-

7(3H)-il)prop-2-en-1-ona (78,0 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 563 $[M + H]^+$.

Etapa 12: Síntesis de (S Y R)-1-(5-(4-bromo-3-hidroxibenzoil)-2-(4-isopropilfenil)-4,5,5a,6,8,9-hexahidro-1,5,7,9a-tetraazabenzo[cd]azulen-7(3H)-il)prop-2-en-1-ona

[1675] Se añadió tribromuro de boro (692 ul, 692 umol) a una solución enfriada por hielo de (rac)-1-(5-(4-bromo-3-metoxibenzoil)-2-(4-isopropilfenil)-4,5,5a,6,8,9-hexahidro-1,5,7,9a-tetraazabenzo[cd]azulen-7(3H)-il)prop-2-en-1-ona (78,0 mg, 138 umol) en DCM (692 ul), y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 20 min, luego se dejó calentar hasta rt y se agitó durante 2 h. Se añadió $NaHCO_3$ acuoso saturado a la mezcla de reacción, seguido de EtOAc (50 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (3 × 20 mL). La capa orgánica se secó luego sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró *al vacío*. El producto crudo se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice (elución con un gradiente de 0–10% MeOH en DCM) para producir el producto crudo, que se purificó nuevamente mediante prep-HPLC para dar (S Y R)-1-(5-(4-bromo-3-hidroxibenzoil)-2-(4-isopropilfenil)-4,5,5a,6,8,9-hexahidro-1,5,7,9a-tetraazabenzo[cd]azulen-7(3H)-il)prop-2-en-1-ona (7,0 mg, 7%) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 549 $[M + H]^+$. **^{1}H NMR** (DMSO-d6, 400 MHz, 70 °C): δ 10,38-10,22 (1H, m), 7,62-7,55 (4H, m), 7,27 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,04 (1H, d, J = 1,9 Hz), 6,88 (1H, dd, J = 8,1, 1,9 Hz), 6,20 (1H, d, J = 16,4 Hz), 5,74 (1H, d, J = 10,6 Hz), 5,40 (1H, t, J = 9,5 Hz), 4,83-4,63 (1H, m), 4,51 (1H, dd, J = 14,6, 4,1 Hz), 4,37-4,18 (2H, m), 3,97-3,84 (1H, m), 3,60-3,43 (1H, m), 3,20-3,15 (1H, m), 2,98-2,81 (3H, m), 2,66-2,62 (1H, m), 1,22 (6H, d, J = 6,9 Hz).

Ejemplo F-4: Preparación de *(S o R)*-1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-4,5,5a,6,8,9-hexahidro-1,2a,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7(3H)-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de terc-butil (2-(2-bromo-1H-imi·dazol-1-il)etil)carbamato

[1676] A una solución de 2-bromo-1*H*-imidazol (28 g, 1 equiv., 0,19 mol)) y carbonato de potasio (190 g, 46 mL, 3 equiv., 0,57 mol) en acetonitrilo (400 mL) se añadió *terc-butil (*2-bromoetil)carbamato (51 g, 1,2 equiv., 0,23 mol) a 80 °C. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 16 h. La mezcla resultante se enfrió hasta rt y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el producto crudo se recristalizó a partir de la dieta para dar *terc-butil (*2-(2-bromo-1*H*-imi·dazol-1-il)etil)carbamato (35 g) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 290[M+H] $^{+}$.

Etapa 2: Síntesis de terc-butil (2-(2-(4-isopropilfenil)-1H-imidazol-1-il)etil)carbamato

[1677] La reacción se llevó a cabo mediante el uso de un 500 mL matraz de tres cuellos. Una solución de *terc*-butil (2-(2-bromo-1*H*-imidazol-1-il)etil)carbamato (40 g, 1 equiv., 0,14 mol), ácido (4-isopropilfenil)borónico (27 g, 1,2 equiv., 0,17 mol). tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (8,0 g, 0,05 equiv., 6,9 mmol) y carbonato de potasio (95 g, 40 mL, 5 equiv., 0,69 mol) en 1,4-dioxano (200 mL) y agua (50,0 mL). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C y se controló mediante LCMS.

Después de terminar, el solvente se retiró bajo presión reducida, y se añadieron EtOAc (100 mL) y agua (50 mL) y se filtró la mezcla. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (80 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron, y se eliminó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para proporcionar el producto deseado *terc-butil (*2-(2-(4-isopropilfenil)-1*H*-imidazol-1-il)etil)carbamato (40 g). **LCMS**:(ESI, *m/z*): 330$[M+H]^+$.

Etapa 3: Síntesis de 2-(2-(4-isopropilfenil)-1H-imidazol-1-il)etano-1-amina

[1678] Una solución de *terc-butil (*2-(2-(4-isopropilfenil)-1*H*-imidazol-1-il)etil)carbamato (40 g, 1 equiv., 0,12 mol) en una mezcla de TFA (50 mL) y DCM (150 mL), que se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró *al vacío*. La mezcla se redisolvió entonces en DCM(100 mL) y se lavó con solución de $NaHCO_3$ sat. (50 mL), y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró *al vacío*. El producto crudo (60 g) se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 230$[M+H]^+$.

Etapa 4: Síntesis de (rac)-2-((3-(4-isopropilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-8-il)metil)isoindolina-1,3-diona

[1679] Esta reacción se realizó 30 veces en paralelo. Una mezcla de 2-(2-(4-isopropilfenil)-1*H*-imidazol-1-il)etano-1-amina (2,00 g, 1 equiv., 8,72 mmol), TFA (0,99 g, 0,1 equiv., 0,87 mmol) y 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)acetaldehído (1,650 g, 1 equiv., 8,721 mmol) en etanol (10 mL) se selló y se colocó en un reactor de microondas y se agitó durante 10 min (Iniciador Biotage®+) (110 °C; 3-5 bares). Las 30 mezclas de reacción se recogieron y se concentraron al vacío, y el producto crudo obtenido se recristalizó en DCM, el precipitado se redisolvió en DCM (300 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ (200 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida para dar el producto (rac)-2-((3-(4-isopropilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-8-il)metil)isoindolina-1,3-diona (24,7 g) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 401$[M+H]^+$.

Etapa 5: Síntesis de (rac)-2-((3-(4-isopropilfenil)-7-((4-nitrofenil)sulfonil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-8-il)metil)isoindolina-1,3-diona

[1680] A una solución de (rac)-2-((3-(4-isopropilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-8-il)metil)isoindolina-1,3-diona (15,5 g, 1 equiv., 38,7 mmol) y TEA (11,7 g, 16,2 mL, 3 equiv., 116 mmol) en DCM (300 mL) se trató con cloruro de 4-nitrobenceno-1-sulfonil (43 g, 5 equiv., 194 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 30 min. Luego se añadió el exceso de cloruro de 4-nitrobenceno-1-sulfonilo hasta el consumo completo del reactivo. Luego, la mezcla se diluyó con DCM (200 mL) y se lavó con agua (2×300 mL). La capa orgánica recogida se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró, y la solución se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, elución con un gradiente de MeOH en DCM de 9:1 a 4:1) y recristalización de DCM/PE para dar el producto (rac)-2-((3-(4-isopropilfenil)-7-(((4-nitrofenil)sulfonil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-8-il)metil)isoindolina-1,3-diona (18 g) como un sólido amarillo claro. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 586[M+H]$^+$.

Etapa 6: Síntesis de (rac)-2-((1-bromo-3-(4-isopropilfenil)-7-((4-nitrofenil)sulfonil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-8-il)metil)isoindolina-1,3-diona

[1681] Una solución de (rac)-2-((3-(4-isopropilfenil)-7-((4-nitrofenil)sulfonil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-8-il)metil)isoindolina-1,3-diona (18 g, 1 equiv., 30,74 mmol) en THF (500 mL) se añadió *N*-bromosuccinimida (6,567 g, 1,2 equiv., 36,89 mmol), la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La LCMS siguió el consumo completo del reactivo. La mezcla se concentró y se redisolvió en DCM(400 mL) y se lavó con agua (2×200 mL). La capa orgánica recolectada se secó sobre Na_2SO_4. La solución se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, PE/EtOAc = 4-2/1) para dar (rac)-2-((1-bromo-3-(4-isopropilfenil)-7-((4-nitrofenil)sulfonil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-8-il)metil)isoindolina-1,3-diona (15,5 g). **LCMS**:(ESI, *m/z*): 664/666[M+H]$^+$.

Etapa 7: (rac)-(Z)-2-((1-(2-etoxivinil)-3-(4-isopropilfenil)-7-((4-nitrofenil)sulfonil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-8-il)metil)isoindolina-1,3-diona

[1682] A una mezcla de (*rac*)-2-((1-bromo-3-(4-isopropilfenil)-7-((4-nitrofenil)sulfonil)-5,6,7,8-

tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-8-il)metil)isoindolina-1,3-diona (9500 mg, 1 equiv., 14,3 mmol), (*Z*)-2-(2-etoxivinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (5,63 g, 2 equiv., 28,6 mmol) y XPhos Pd G2 (1,13 g, 0,1 equiv., 1,43 mmol) in 1,4-dioxano (20 mL) se añadió carbonato de sodio (4,55 g, 3 equiv., 42,9 mmol) en agua. (5,0 mL). La mezcla resultante se agitó a 60 °C bajo nitrógeno durante 1 h. La mezcla se diluyó después EtOAc (100 mL) y se lavó con agua (50 mL). Las capas orgánicas recogida se secaron sobre Na_2SO_4, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, elución con un gradiente de EtOAc en PE20-50%) para dar (rac)-(*Z*)-2-((1-(2-etoxivinil)-3-(4-isopropilfenil)-7-((4-nitrofenil)sulfonil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-8-il)metil)isoindolina-1,3-diona (6,8 g) como un sólido amarillo. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 656$[M+H]^+$.

Etapa 8: (rac)-(Z)-2-((1-(2-etoxivinil)-3-(4-isopropilfenil)-7-((4-nitrofenil)sulfonil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-8-il)metil)isoindolina-1,3-diona

[1683] Una solución de (rac)-(*Z*)-2-((1-(2-etoxivinil)-3-(4-isopropilfenil)-7-((4-nitrofenil)sulfonil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo [1,5-*a*]pirazin-8-il)metil)isoindolina-1,3-diona (6,8 g, 1 equiv., 10 mmol) en 30% metilamina en EtOH (70 mL) se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla resultante se concentró entonces *al vacío*. El producto crudo (6,8 g crudo) se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 526$[M+H]^+$.

Etapa 9: Síntesis de (rac)-2-(4-isopropilfenil)-5-((4-nitrofenil)sulfonil)-3,4,5,5a,6,9-hexahidro-1,2a,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno

[1684] El (*rac*)-(*Z*)-(1-(2-etoxivinil)-3-(4-isopropilfenil)-7-((4-nitrofenil)sulfonil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-8-il)metanamina crudo (6,8 g, 1 equiv., 13 mmol) se disolvió en la mezcla de THF (270 mL) y HCl 1M (270 mL). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó luego con EtOAc (40 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ (30 mL). La capa orgánica recolectada se secó sobre Na_2SO_4. La solución se concentró bajo presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, elución con una solución de PE/EtOAc = 1/9) para dar (rac)-2-(4-isopropilfenil)-5-((4-nitrofenil)sulfonil)-3,4,5,5a,6,9-hexahidro-1,2a,5,7-

tetraazabenzo[*cd*]azuleno (900 mg). **LCMS**:(ESI, *m/z*): 480[M+H]$^+$.

Etapa 10: Síntesis de (rac)-2-(4-isopropilfenil)-5-((4-nitrofenil)sulfonil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-1,2a,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno

[1685] A (rac)-2-(4-isopropilfenil)-5-((4-nitrofenil)sulfonil)-3,4,5,5a,6,9-hexahidro-1,2a,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azuleno (900 mg, 1 equiv., 1,88 mmol) en DCM (40 mL) y metanol (40 mL) se añadió cianoborohidruro de sodio (1,18 g, 1,11 mL, 10 equiv., 18,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se concentró y se redisolvió en EtOAc (70 mL) y se lavó con agua (2×30 mL). La capa orgánica recolectada se secó sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El crudo (970 mg) se usó para la siguiente etapa directamente. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 482[M+H]$^+$.

Etapa 11: Síntesis de (rac)-terc-butil 2-(4-isopropilfenil)-5-((4-nitrofenil)sulfonil)-4,5,5a,6,8,9-hexahidro-1,2a,5,7-tetraazabenzo[cd] azule-ne-7(3H)-carboxilato

[1686] A una mezcla suspendida de (rac)-2-(4-isopropilfenil)-5-((4-nitrofenil)sulfonil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-1,2a,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azuleno (970 mg, 1 equiv., 2,01 mmol) y TEA (611 mg, 842 µl, 3 equiv., 6,04 mmol) en DCM (40 mL) se añadió di-*terc*-dicarbonato de butilo (528 mg, 539 µl, 1,2 equiv., 2,42 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP. La reacción se controló mediante LCMS, y al finalizar la mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, elución con un gradiente de PE:EtOAc = 1:1 - 1:9) para proporcionar (rac)-*terc*-butil 2-(4-isopropilfenil)-5-((4-nitrofenil)sulfonil)-4,5,5a,6,8,9-hexahidro-1,2a,5,7-tetraazabenzo[*cd*] azule-n-7(3*H*)-carboxilato (721 mg) como un sólido amarillo. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 582[M+H]$^+$.

Etapa 12: Síntesis de (rac)-terc-butil 2-(4-isopropilfenil)-4,5,5a,6,8,9-hexahidro-1,2a,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7(3H)-carboxilato

[1687] A una solución de (rac)-*terc*-butil 2-(4-isopropilfenil)-5-((4-nitrofenil)sulfonil)-4,5,5a,6,8,9-hexahidro-1,2a,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7(3*H*)-carboxilato (621 mg, 1 equiv., 1,07 mmol) en CH_3CN (50 mL) a temperatura ambiente se añadió carbonato de cesio (3,48 g, 854 µl, 10 equiv.,

10,7 mmol) y 4-metoxi-benzenethiol (748 mg, 656 µl, 5 equiv., 5,34 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se eliminó *al vacío* y el residuo se disolvió en DCM y se extrajo con 1 N de HCl acuoso (80 mL), y la fase acuosa se ajustó a pH=12 con NaOH. Luego la fase acuosa se extrajo con EtOAc (60 mL), y la capa orgánica recogida se secó sobre Na_2SO_4. La solución se concentró luego bajo presión reducida. El crudo (rac)-*terc*-butil 2-(4-isopropilfenil)-4,5,5a,6,8,9-hexahidro-1,2a,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7(3*H*)-carboxilato (327 mg) se usó para la siguiente etapa directamente. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 397$[M+H]^+$.

Etapa 13: Síntesis de (rac)-terc-butil 5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-4,5,5a,6,8,9-hexahidro-1,2a,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7(3H)-carboxilato

[1688] A una solución de (rac)-*terc*-butil 2-(4-isopropilfenil)-4,5,5a,6,8,9-hexahidro-1,2a,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7(3*H*)-carboxilato (200 mg, 1 equiv., 504 µmol) en DMF (1 mL) se añadieron ácido 7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carboxílico (243 mg, 2 equiv., 1,01 mmol), HATU (288 mg, 1,5 equiv., 757 µmol) y DIPEA (196 mg, 261 µl, 3 equiv., 1,51 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después de lo cual la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (40 mL× 2). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (Columna: XBridge BEH Shield RP18 5 m, 30 mm *150 mm; Fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), Fase móvil B: MeCN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 38% B a 57% B en 10 min; Longitud de onda: UV 254 nm/220 nm; tiempo de retención: 8,92) para proporcionar (rac)-*terc*-butil 5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-4,5,5a,6,8,9-hexahidro-1,2a,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7(3*H*)-carboxilato (233 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 619/621$[M+H]^+$.

Etapa 14: Síntesis de (rac)-terc-butil 5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-4,5,5a,6,8,9-hexahidro-1,2a,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7(3H)-carboxilato

[1689] La solución de (rac)-*terc*-butil 5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-4,5,5a,6,8,9-hexahidro-1,2a,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7(3*H*)-carboxilato (240

mg, 1 equiv., 387 µmol) en DCM (10 mL) y TFA (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se retiró entonces *al vacío*. El (rac)-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)(2-(4-isopropilfenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-1,2a,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5(5a*H*)-il)metanona resultante (425 mg) se obtuvo como un sólido blanco, y el producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 619/621[M+H]$^+$.

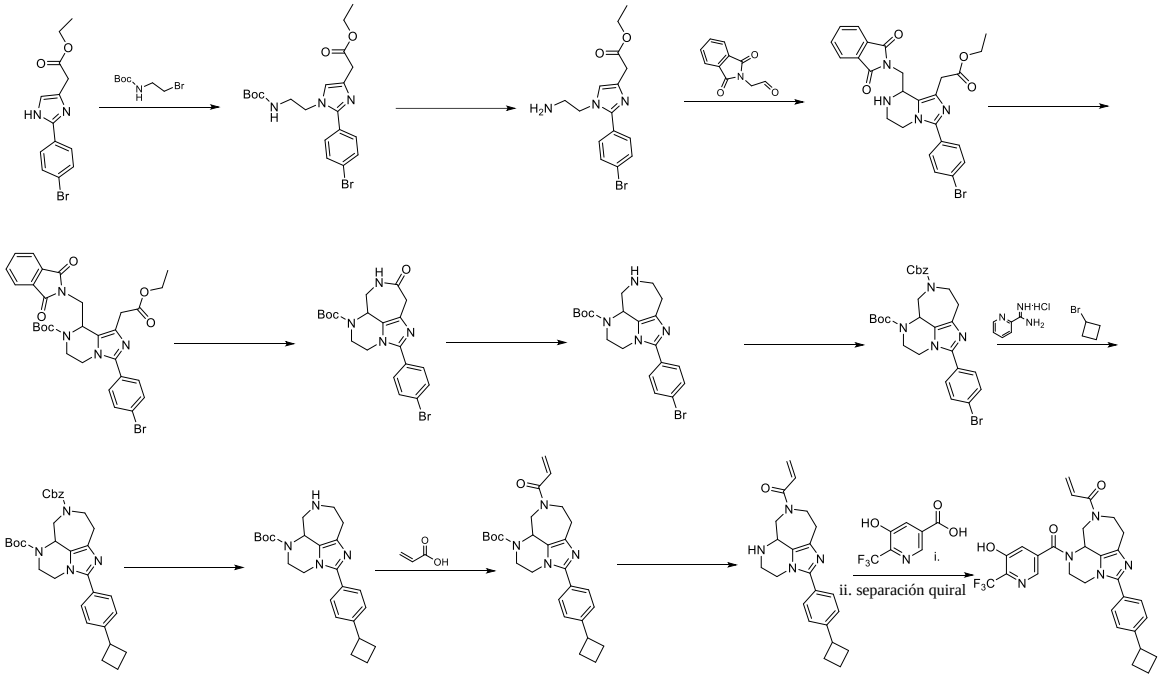
Etapa 15: Síntesis de (S o R)-1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-4,5,5a,6,8,9-hexahidro-1,2a,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7(3H)-il)prop-2-en-1-ona

[1690] A una solución de (rac)-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)(2-(4-isopropilfenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-1,2a,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-5(5a*H*)-il)metanona (100 mg, 1 equiv., 193 µmol) en DMF (2 mL) se añadieron ácido acrílico (20,8 mg, 19,8 µl, 1,5 equiv., 289 µmol), anhídrido propilfosfónico (123 mg, 114 µl, 2 equiv., 385 µmol) y DIEA (249 mg, 335 µl, 10 equiv., 1,93 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después de lo cual la mezcla se filtró y purificó mediante cromatografía de fase inversa (Columna: Kinetex 5 m EVO C18, 30 mm * 150 mm; Fase móvil A: agua (NH_4HCO_3 10 mmol/l), Fase móvil B: MeCN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 22% B a 51% B en 8 min; Longitud de onda: UV 254 nm/220 nm; tiempo de retención: 7,48) para proporcionar (rac)-1-(5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-4,5,5a,6,8,9-hexahidro-1,2a,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7(3*H*)-il)prop-2-en-1-ona (30 mg) como un sólido blanco.

[1691] El compuesto racémico se separó en enantiómeros constituyentes por separación de HPLC quiral en las siguientes condiciones (Columna: Celulosa CHIRAL ART-SB 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX (0,1%FA), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: isocrático 25; Longitud de onda: UV 254/220 nm; 16,85; Solvente de muestra: EtOH: DCM; Volumen de inyección: 0,25 mL; Número de ejecuciones: 10) para proporcionar el *(R o S)*-1-(5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-4,5,5a,6,8,9-hexahidro-1,2a,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7(3*H*)-il)prop-2-en-1-ona como el segundo enantiómero de elución (tiempo de retención = 16,9 min, 10,1 mg, 17,4 µmol, 33 %, 98,93% de pureza) como una

espuma blanca. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 573,3/575,3[M+H] $^{+}$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 13,09 (brs, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,67 – 7,46 (m, 3H), 7,42 – 7,22 (m, 4H), 6,53 – 6,17 (m, 1H), 6,00 – 5,76 (m, 1H), 5,66 – 5,40 (m, 1H), 4,71 – 4,62 (m, 1H), 4,55 –4,10 (m, 2H), 4,02 – 3,71 (m, 2H), 3,65 – 3,48 (m, 2H), 3,02 – 2,77 (m, 3H), 1,21 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

Ejemplo F-5: Preparación de *(S o R)*-1-(2-(4-ciclobutilfenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-4,5,5a,6,8,9-hexahidro-1,2a,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7(3H)-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de etil 2-(2-(4-bromofenil)-1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)-1H-imidazol-4-il)acetato

[1692] A una solución de etil 2-(2-(4-bromofenil)-1*H*-imidazol-4-il)acetato (5 g, 1 equiv., 0,02 mol) en DMF (50 mL) se añadió Cs_2CO_3 (10 g, 2 equiv., 31 mmol) y *terc*-butil (2-bromoetil)carbamato (7 g, 2 equiv., 0,03 mol). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 80 °C bajo una atmósfera N_2, después de lo cual se enfrió hasta rt y se filtró. El filtro se enjuagó con EA (3 x 50 mL), y el filtrado combinado se diluyó con agua (100 mL). La capa acuosa se extrajo con EA (2 x 50 mL) y

las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 80 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El producto crudo se purificó mediante elución por cromatografía en gel de sílice con PE: EA=3:1 para dar etil 2-(2-(4-bromofenil)-1-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)-1*H*-imidazol-4-il)acetato (4 g) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 452 $[M+1]^+$.

Etapa 2: Síntesis de etil 2-(1-(2-aminoetil)-2-(4-bromofenil)-1H-imidazol-4-il)acetato

[1693] La solución de etil 2-(2-(4-bromofenil)-1-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)-1*H*-imidazol-4-il)acetato (4 g, 1 equiv., 9 mmol) en TFA (10 mL) y DCM (40 mL) se agitó a rt durante 4 h, después de lo cual el solvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar 2-(1-(2-aminoetil)-2-(4-bromofenil)-1*H*-imidazol-4-il)acetato (6,5 g) como un aceite amarillo crudo que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 352 $[M+1]^+$.

Etapa 3: Síntesis de etil 2-(3-(4-bromofenil)-8-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)acetato

[1694] Una mezcla de TFA (0,21 g, 0,1 Eq, 1,8 mmol), etil 2-(1-(2-aminoetil)-2-(4-bromofenil)-1*H*-imidazol-4-il)acetato (6,5 g, 1 Eq, 18 mmol) y 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)acetaldehído (7,0 g, 2 Eq, 37 mmol) en EtOH (130 mL) se selló y se colocó en el reactor de microondas (Biotage® Initiator+) (140 °C; 3-5 barras; 0,5 h). Luego, la mezcla se recogió y se concentró al vacío, luego se diluyó con DCM(20 mL) y se ajustó el pH a 8 con TEA. Luego la mezcla se concentró presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EA/PE(0,1%TEA) (1:2) para proporcionar etil 2-(3-(4-bromofenil)-8-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-il)acetato (2 g) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 523 $[M+1]^+$.

Etapa 4: Síntesis de 3-(4-bromofenil)-8-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)-1-(2-etoxi-2-oxoetil)-5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazina-7(8H)-carboxilato de terc-butilo

[1695] A una solución de etil 2-(3-(4-bromofenil)-8-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-il)acetato (2 g, 1 Eq, 4 mmol) en DCM (20 mL) se añadió DMAP

(0,2 g, 0,5 Eq, 2 mmol) y TEA (1 g, 3 Eq, 0,01 mol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, luego se añadió gota a gota di-*terc*-butil dicarbonato (1 g, 1,5 Eq, 6 mmol) a la mezcla anterior a 0 °C. La mezcla se calentó hasta rt y se agitó durante 24 h, después de lo cual la mezcla se diluyó con agua helada (20 mL) y EA (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EA/PE (1:1) para proporcionar 3-(4-bromofenil)-8-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)-1-(2-etoxi-2-oxoetil)-5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazina-7(8*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (1,2 g) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 623 $[M+1]^+$.

Etapa 5: Síntesis de 2-(4-bromofenil)-8-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidro-1,2a,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5(5aH)-carboxilato de terc-butilo

[1696] Una solución de 3-(4-bromofenil)-8-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)-1-(2-etoxi-2-oxoetil)-5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazina-7(8*H*)-carboxilato de terc-butilo *(*1,1 g, 1 Eq, 1,8 mmol) y $MeNH_2$ (1,4 g, 20 Eq, 35 mmol) en EtOH (22 mL) se agitó a 80 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió después hasta rt y se concentró bajo presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EA/PE (1:2) para proporcionar 2-(4-bromofenil)-8-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidro-1,2a,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5(5a*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (0,9 g) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 447 $[M+1]^+$.

Etapa 6: Síntesis de 2-(4-bromofenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-1,2a,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5(5aH)-carboxilato de terc-butilo

[1697] Una solución de 2-(4-bromofenil)-8-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidro-1,2a,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5(5a*H*)-carboxilato de terc-butilo *(*960 mg, 1 Eq, 2,15 mmol) en THF (10 mL) se enfrió hasta 0 °C, luego se añadió gota a gota BH_3.THF (10,7 mL, 1 M, 5 Eq, 10,7 mmol) a la mezcla anterior. La mezcla se calentó luego hasta 60 °C y se agitó durante 2 h, después de lo cual la mezcla se enfrió hasta 0 °C y se inactivó mediante la adición de MeOH. La mezcla se

concentró entonces directamente bajo presión reducida para proporcionar 2-(4-bromofenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-1,2a,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5(5a*H*)-carboxilato de terc-butilo *(*980 mg) como un aceite amarillo crudo que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 433 $[M+1]^+$.

Etapa 7: Síntesis de -bencil 5-(terc-butil) 2-(4-bromofenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-1,2a,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato

[1698] A una solución de 2-(4-bromofenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-1,2a,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5(5a*H*)-carboxilato de terc-butilo *(*880 mg, 1 Eq, 2,03 mmol) en DCM (9 mL) se añadió TEA (2,05 g, 2,83 mL, 10 Eq, 20,3 mmol) y Cbz-OSu (1,52 g, 3 Eq, 6,09 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 40 °C, después de lo cual la mezcla se enfrió hasta rt, se filtró y se enjuagó con DCM (3 x 10 mL). El filtrado se diluyó con agua (50 mL) y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice, elución con PE: EA=1:1 para dar 7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(4-bromofenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-1,2a,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato (450 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 567 $[M+1]^+$.

Etapa 8: Síntesis de 7-bencil 5-(terc-butil) 2-(4-ciclobutilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-1,2a,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato

[1699] A una solución de 7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(4-bromofenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-1,2a,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato (420 mg, 1 Eq, 740 µmol) en DMA (5 mL) se añadió bromociclobutirbutano (500 mg, 5 Eq, 3,7 mmol), picolinimidamida (89,7 mg, 1 Eq, 740 µmol), yoduro de tetrabutilamnio (273 mg, 1 Eq, 740 µmol), cloruro de níquel(II) (95,9 mg, 1 Eq, 740 µmol) y manganeso (122 mg, 3 Eq, 2.22 mmol). El sistema de reacción se enjuagó con nitrógeno (x3) y la mezcla resultante se agitó durante 16 h a 60 °C. La mezcla de reacción se enfrió luego hasta rt, y la mezcla se filtró y se enjuagó con EA (3 x 10 mL), luego se diluyó con agua (10 mL).

La capa acuosa se extrajo con EA (2 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice, elución con PE: EA=2:1 para dar 5-(*terc*-butil) 2-(4-ciclobutilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-1,2a,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato de 7-bencil (205 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 543 $[M+1]^+$.

Etapa 9: Síntesis de 2-(4-ciclobutilfenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-1,2a,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5(5aH)-carboxilato de terc-butilo

[1700] A una solución de 7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(4-ciclobutilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-1,2a,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato (185 mg, 1 Eq, 341 µmol) en una solución de NH_3 en 1,4-dioxano (0,4 mol, 2 mL) se añadieron $Pd(OH)_2$/C (93 mg, 20%*peso*) y Pd/C (93 mg, 10% en peso). La mezcla se presurizaron 3,0 MPa con hidrógeno a 50 °C durante 4 h. Luego, la mezcla se filtró y se enjuagó con EA (5 x 5 mL), y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 2-(4-ciclobutilfenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-1,2a,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5(5a*H*)-carboxilato de terc-butilo *(*200 mg) como un sólido blanco crudo que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 409 $[M+1]^+$.

Etapa 10: Síntesis de 7-acriloil-2-(4-ciclobutilfenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-1,2a,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5(5aH)-carboxilato de terc-butilo

[1701] A una solución de 2-(4-ciclobutilfenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-1,2a,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5(5a*H*)-carboxilato de terc-butilo *(*180 mg, 1 Eq, 441 µmol) en DCM (2 mL) se añadió TEA (134 mg, 184 µl, 3 Eq, 1,32 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, luego se añadió ácido acrílico (63,5 mg, 2 Eq, 881 µmol) gota a gota a la mezcla anterior. La mezcla se calentó hasta rt y se agitó durante 2 h, después de lo cual la mezcla se diluyó con agua helada (20 mL) y DCM (10 mL), y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en

columna ultrarrápida, elución con EA/PE (1:1) para proporcionar 7-acriloil-2-(4-ciclobutilfenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-1,2a,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5(5a*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (95 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 463 $[M+1]^+$.

Etapa 11: Síntesis de 1-(2-(4-ciclobutilfenil)-4,5,5a,6,8,9-hexahidro-1,2a,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7(3H)-il)prop-2-en-1-ona

[1702] Una solución de *7*-acriloil-2-(4-ciclobutilfenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-1,2a,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5(5a*H*)-carboxilato de terc-butilo (85 mg, 1 Eq, 0,18 mmol) en DCM (0,8 mL) y TFA (0,2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se retiró después bajo presión reducida para proporcionar 1-(2-(4-ciclobutilfenil)-4,5,5a,6,8,9-hexahidro-1,2a,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7(3*H*)-il)prop-2-en-1-ona (120 mg) como un aceite amarillo crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 363 $[M+1]^+$.

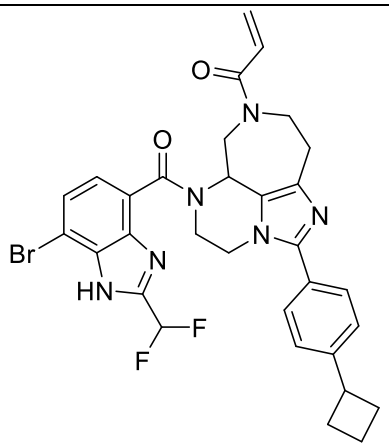
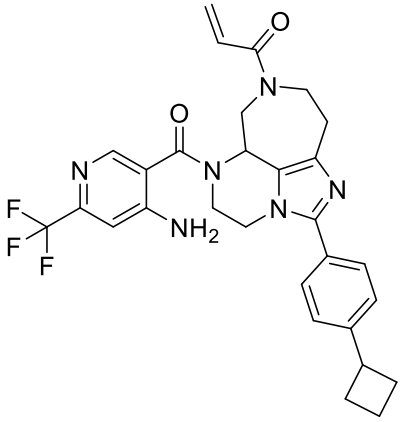
Etapa 12: Síntesis de -(R o S)-1-(2-(4-ciclobutilfenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-4,5,5a,6,8,9-hexahidro-1,2a,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7(3H)-il)prop-2-en-1-ona

[1703] A una solución de 1-(2-(4-ciclobutilfenil)-4,5,5a,6,8,9-hexahidro-1,2a,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7(3*H*)-il)prop-2-en-1-ona (110 mg, 1 Eq, 303 µmol) en DMF (1,1 mL) se añadieron HATU (173 mg, 1,5 Eq, 455 µmol), ácido 5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinico (62,9 mg, 1 Eq, 303 µmol) y DIEA (196 mg, 264 µl, 5 Eq, 1,52 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, después de lo cual la mezcla se diluyó con agua (5 mL) y EA (5 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 5 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por Prep-HPLC (Columna: YMC Triart C18 ExR 5 m, 30 mm * 150 mm; Fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 20% B a 40% B en 10 min) para proporcionar 1-(2-(4-ciclobutilfenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-4,5,5a,6,8,9-hexahidro-1,2a,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7(3*H*)-prop-2-en-1-ona racémica (35 mg) como un sólido blanco. El

racemato se separó en sus enantiómeros constitutivos mediante HPLC quiral: Columna - Celulosa CHIRAL ART-SB, 3*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: Hex(0,1%FA)--HPLC, Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: isocrático 40; Longitud de onda: UV 254/220 nm; RT1(min): 2,1; RT2(min): 7,2; para proporcionar *(R o S)*-1-(2-(4-ciclobutilfenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-4,5,5a,6,8,9-hexahidro-1,2a,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7(3*H*)-il)prop-2-en-1-ona (12,9 mg) como el segundo pico de elución como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 552 $[M+1]^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*): *δ* 8,55 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,26 (s, 1H),7,98 (s, 1H), 7,80-7,52 (m, 1H), 7,30 (s, 2H), 6,88-6,42 (m, 2H), 6,01-5,90 (m, 1H), 5,31-4,78 (m, 3H),4,62-3,89 (m, 3H),3,72 – 2,68 (m, 6H),, 2,37 (s, 2H), 2,16 -1,95 (m, 4H).

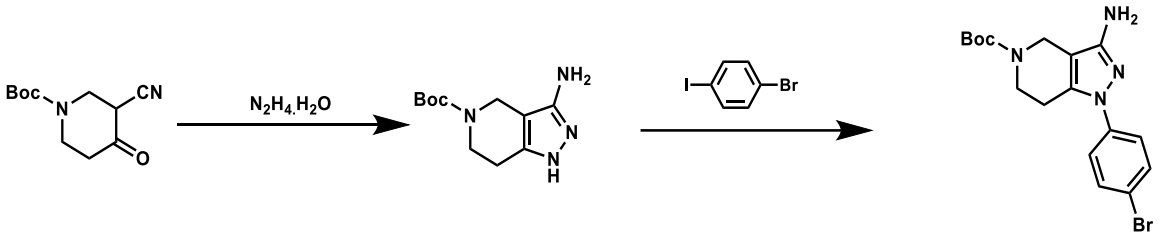
Tabla F1: Los compuestos de los **Ejemplos F-6** y **F-7** se prepararon de manera análoga al **Ejemplo F-5** mediante el uso de los ácidos carboxílicos correspondientes en la Etapa 12. El compuesto racémico final del **Ejemplo F-6** se separó en sus enantiómeros constituyentes mediante el uso de las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK-IC 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX(0,1%FA), Fase móvil B: EtOH; velocidad de flujo: 20 mL/min; gradiente: isocrático 65; longitud de onda: UV 254/220 nm; RT1(min): 5,9; RT2(min): 9,4; para proporcionar el compuesto del ejemplo como el segundo pico de elución. El compuesto racémico final del **Ejemplo F-7** se separó en sus enantiómeros constituyentes mediante el uso de las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK-IC 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX(0,1%FA), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: isocrático 60; Longitud de onda: UV 254/220 nm; RT1(min): 5,0; RT2(min): 6,9; para proporcionar el compuesto del ejemplo como el segundo pico de elución.

Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
F-6		635 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) *δ*

		 *(R o S)*-1-(5-(7-bromo-2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutilfenil)-4,5,5a,6,8,9-hexahidro-1,2a,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7(3H)-il)prop-2-en-1-ona		7,74 – 7,36 (m, 4H), 7,17 – 6,77 (m, 1H), 6,77 – 6,37 (m, 1H), 6,18 – 5,55 (m, 2H), 4,96 – 2,91 (m, 9H), 2,80 (s, 1H), 2,38 – 2,32 (m, 2H), 2,22 – 1,94 (m, 3H), 1,94 – 1,79 (m, 1H), 1,25 (s, 1H).
	F-7	 *(R o S)*-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutilfenil)-4,5,5a,6,8,9-hexahidro-1,2a,5,7-	551 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 8,59 – 7,99 (m, 1H), 7,83 – 7,48 (m, 2H), 7,35 – 7,30 (m, 2H), 7,12 – 6,89 (m, 1H), 6,81 – 6,09 (m, 1H), 6,09 – 5,09 (m, 4H), 4,97 – 3,75 (m, 5H), 3,75 – 2,48 (m, 4H), 2,48 – 1,96 (m, 6H), 0,98 – 0,73 (m, 1H) (algunos picos

	tetraazabenzo[cd]azulen-7(3H)-il)prop-2-en-1-ona		oscuros por el solvente).

Ejemplo K-1: Preparación de 3-amino-1-(4-bromofenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Int. CC)



Int. BB Int. CC

*Etapa 1: Síntesis de 3-amino-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (**Int. BB**)*

[1704] Esta reacción se lanzó en tres lotes paralelos.

[1705] A una solución de 3-ciano-4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (300 g, 1,34 mol, 1,0 eq) en EtOH (1,5 l) se añadió agua N_2H_4 (157 g, 2,68 mol, 152 mL, 2,0 eq) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se combinó y se dejó enfriar hasta rt y luego se concentró bajo presión reducida para proporcionar 3-amino-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (900 g) como un sólido amarillo. **LCMS:**(ESI, m/z)**:**= 239 $(M+H)^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,58 (brs, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,58 – 3,51 (m, 2H), 2,54 – 2,48 (m, 2H), 1,45 (s, 9H). El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

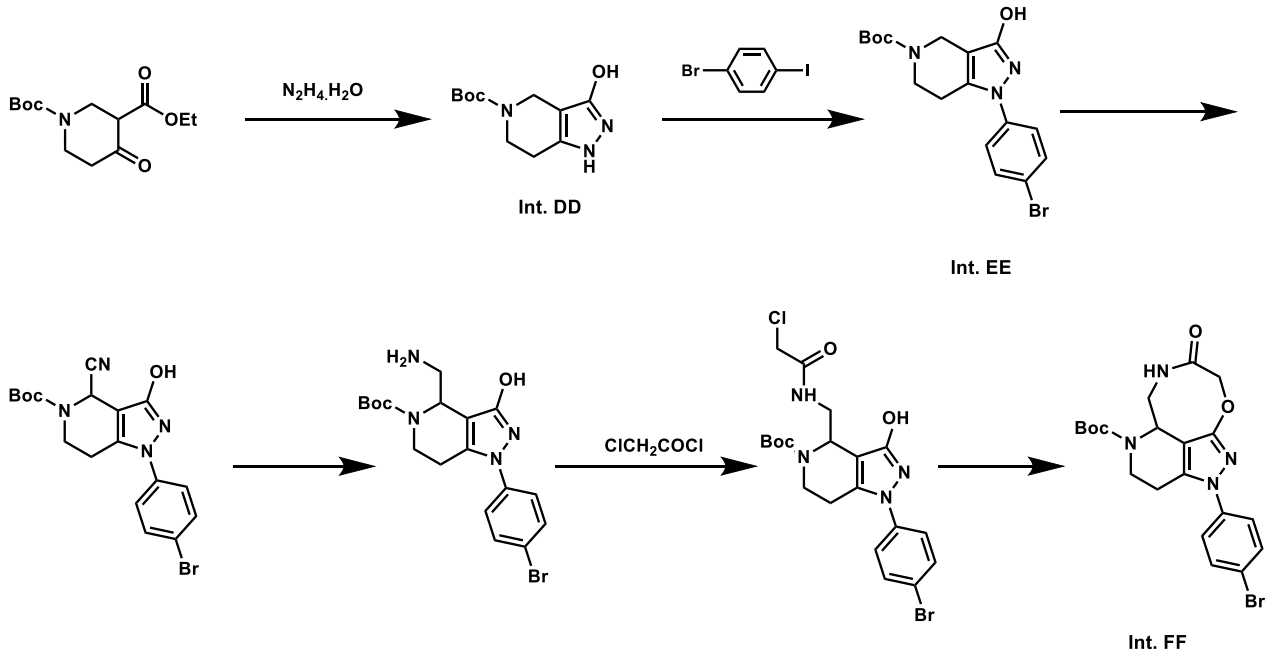
*Etapa 2: Síntesis de 3-amino-1-(4-bromofenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (**Int. CC**)*

[1706] Esta reacción se lanzó en dos lotes paralelos.

[1707] A una solución de 3-amino-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (200 g, 839 mmol, 1,0 eq) y 1-bromo-4-yodobenceno (332 g, 1,18 mol, 1,4 eq) en DMF

(1000 mL) se añadió $CuBr_2$ (37,4 g, 167 mmol, 7,86 mL, 0,2 eq) y Cs_2CO_3 (328 g, 1,01 mol, 1,2 eq) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 120 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se combinó y filtró, y luego se diluyó con agua (500 mL) y se extrajo con EtOAc (1,0 l x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (500 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, PE: EtOAc = 10: 1 a 1: 1) para proporcionar 3-amino-1-(4-bromofenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*116 g, 17,5% de rendimiento) como un sólido amarillo. **LCMS**: *m/z* = 393, 395 (^{81}Br). **^{1}H NMR**: (400 MHz, DMSO-*d_6*) δ 7,80 – 7,56 (m, 2H), 7,50 – 7,20 (m, 2H), 5,11 (brs, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,63 – 3,46 (m, 2H), 2,87 – 2,71 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

Ejemplo K-2: Preparación de 2-(4-bromofenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]indeno-5-carboxilato de terc-butilo *(*Int. FF)



*Etapa 1: Síntesis de 3-hidroxi-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (**Int. DD**)*

[1708] Esta reacción se lanzó con dos lotes paralelos.

[1709] A una solución de 1-(*terc*-butil) 3-etil 4-oxopiperidina-1,3-dicarboxilato (500 g, 1,84 mol, 1,0 eq) en EtOH (2,5 l) se añadió hidrato de hidrazina (239 g, 4,07 mol, , 2232 mL,2 eq) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 30 °C durante 0,5 h. La mezcla se dejó enfriar hasta RT, se combinó y luego se concentró bajo presión reducida. El producto crudo 3-hidroxi-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*910 g) se obtuvo como un sólido blanco y se usó directamente en la siguiente etapa. **LCMS**: *m/z* = 240 $(M+H)^+$. **^{1}H NMR:** (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,10 (brs, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,52 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,55 - 2,49 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

*Etapa 2: Síntesis de 1-(4-bromofenil)-3-hidroxi-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (**Int. EE**)*

[1710] Esta reacción se lanzó con cuatro lotes paralelos.

[1711] A una solución de 3-hidroxi-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*130 g, 543 mmol, 1,0 eq) y 1-bromo-4-yodobenceno (184 g, 652 mmol, 1,2 eq) en DMF (1,0 l) se añadió $CuBr_2$ (24,3 g, 108 mmol, 5,09 mL, 0,2 eq) y Cs_2CO_3 (354 g, 1,09 mol, 2,0 eq) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante a 120 °C durante 2 h bajo atmósfera de nitrógeno. Las mezclas de reacción se enfriaron hasta rt y se combinaron, y se apagaron mediante la adición de agua (10 l) a rt. La mezcla de reacción se filtró, la torta se lavó con EtOAc (200 mLx 2), luego la torta se recogió y se trituró adicionalmente con EtOAc (2,0 l). El producto crudo se obtuvo mediante la recolección de la torta y se secó. Se obtuvo 1-(4-bromofenil)-3-hidroxi-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (280 g) como un sólido marrón y se usó directamente en la siguiente etapa, **LCMS**: *m/z* = 394, 396 (^{81}Br) $[M+H]^+$.

Etapa 3: Síntesis de terc-butil (rac)-1-(4-bromofenil)-4-ciano-3-hidroxi-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato

[1712] A una solución de 1-(4-bromofenil)-3-hidroxi-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*293 g, 743 mmol, 1,0 eq) en MeCN (2,95 l) se añadió AcOH (44,5 g, 742 mmol, 42,5 mL0,1 eq) y $TEMPO^+BF_4^-$ (527 g, 3,35 mol, 4,5 eq), luego se añadió TMSCN (294 g, 2,97 mol, 371 mL4,0 eq) gota a gota a 0 °C. Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente

durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró, la torta se obtuvo como el primer cultivo del producto. El licor madre se concentró luego bajo presión reducida para dar un residuo, que se trituró con MeOH (1,0 l) a temperatura ambiente para producir el segundo cultivo del producto. Ambos cultivos se combinaron para proporcionar *terc*-butil (*rac*)-1-(4-bromofenil)-4-ciano-3-hidroxi-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato (208 g) como un sólido amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa. **LCMS**: *m/z* = 419, 421 (^{81}Br) $[M+H]^+$. **^{1}H NMR:** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,26 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,15 - 5,74 (m, 1H), 4,66 - 4,31 (m, 1H), 3,30 - 3,06 (m, 1H), 2,96 - 2,83 (m, 1H), 2,72-2,58 (m, 1H), 1,54 (s, 9H).

Etapa 4: Síntesis de terc-butil (rac)-4-(aminometil)-1-(4-bromofenil)-3-hidroxi-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato

[1713] Esta reacción se lanzó con dos lotes paralelos.

[1714] A una solución de 1-(4-bromofenil)-4-ciano-3-hidroxi-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*106 g, 254 mmol, 1,0 eq) y hexahidrato de cloruro de cobalto (72,5 g, 304 mmol, 1,2 eq) en MeOH (1,0 l) se añadió $NaBH_4$ (104 g, 2,75 mol, 11 eq) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (1,5 l) a una temperatura de -5 a 5 °C, luego se añadió HCl (1N, 3,0 l) para ajustar el pH a 6, y se extrajo con EtOAc (2,0 l × 5). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3,0 l), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El producto crudo se trituró con EtOAc (500 mL) a 20 °C durante 0,5 h. El producto *terc*-butil (*rac*)-4-(aminometil)-1-(4-bromofenil)-3-hidroxi-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato (278 g) se obtuvo como un sólido amarillo y se usó directamente en la siguiente etapa. **LCMS**: *m/z* = 423, 425 (^{81}Br) $[M+H]^+$.

Etapa 5: Síntesis de terc-butil (rac)-1-(4-bromofenil)-4-((2-cloroacetamido)metil)-3-hidroxi-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato

[1715] A una solución de *terc*-butil *(rac)*-4-(aminometil)-1-(4-bromofenil)-3-hidroxi-1,4,6,7-

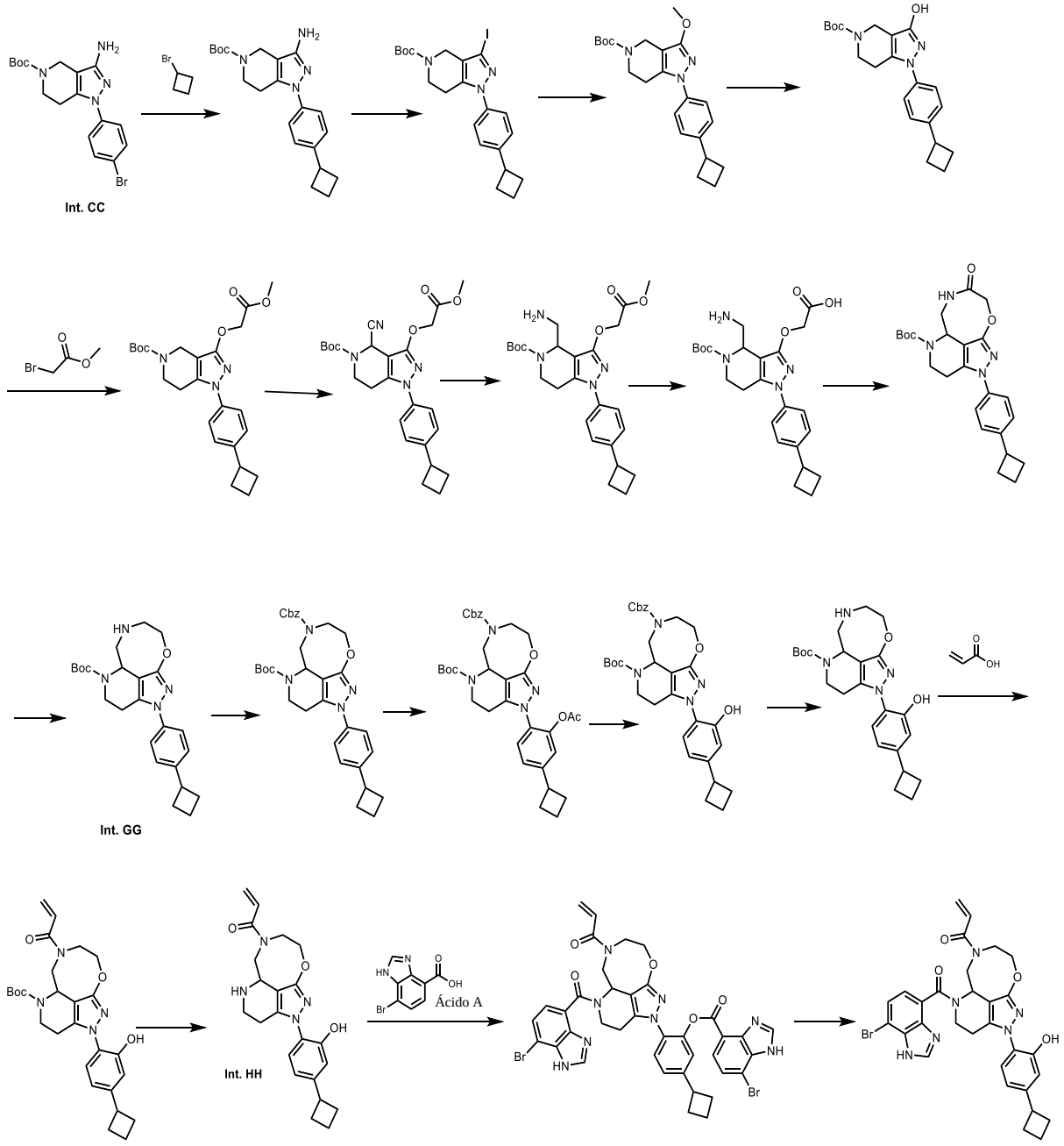
tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato (73,0 g, 172 mmol, 1,0 eq) en THF (730 mL) y agua (360 mL) se añadió $NaHCO_3$ (50,7 g, 603 mmol, 3,5 eq) a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió entonces cloruro de 2-cloroacetilo (11,6 g, 103 mmol, , 08,24 mL,6 eq) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con agua (700 mL) y se extrajo con EtOAc (500 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaOH (2N, 350 mL) y salmuera saturada (400 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar 1-(4-bromofenil)-4-((2-cloroacetamido)metil)-3-hidroxi-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (30,0 g) como un sólido amarillo. El producto crudo se utilizó directamente en la siguiente etapa. **LCMS**: *m/z* = 499, 501 (^{81}Br) $[M+H]^+$.

Etapa 6: Síntesis de terc-butil (rac)-2-(4-bromofenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]indeno-5-carboxilato ***(Int. FF)***

[1716] A una solución de *terc*-butil *(rac)*-1-(4-bromofenil)-4-((2-cloroacetamido)metil)-3-hidroxi-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato (42,0 g, 84,0 mmol, 1,0 eq) en DMF (1,7 l) se añadió K_2CO_3 (13,9 g, 100 mmol, 1,2 eq) y KI (2,79 g, 16,8 mmol, 0,2 eq). La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con agua (1,0 L) y se extrajo con EtOAc (3,5 L × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (500 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El producto crudo se trituró con PE: EtOAc = 1:1 (30,0 mL) a 20 °C durante 30 min y se filtró para proporcionar *terc*-butil *(rac)*-2-(4-bromofenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]indeno-5-carboxilato (12,8 g, 27,6 mmol, 33% de rendimiento) como un sólido blanco. **LCMS**: *m/z* = 463, 465 (^{81}Br) $[M+H]^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,58 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,99 (brs, 1H), 5,02 (brs, 1H), 4,90 – 4,78 (m, 1H), 4,69 (br d, *J* = 14,6 Hz, 1H), 4,41 (brs, 1H), 4,24 – 4,06 (m, 1H), 3,78 – 3,63 (m, 1H), 3,00 – 2,94 (m, 2H), 2,75 – 2,60 (m, 1H), 1,53 (s, 9H).

Ejemplo K-3: Preparación de 1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-

ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de 3-amino-1-(4-ciclobutilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1717] A una solución agitada de 3-amino-1-(4-bromofenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (**Int. CC**) (20,0 g, 1 eq, 51 mmol) en DMA (400 mL) se añadió

clorhidrato de picolinimida (2,40 g, 0,3 eq, 15 mmol), bromociclobutano (34,3 g, 24,5 mL, 5 eq, 254 mmol), yoduro de tetra-n-butilimonio (18,8 g, 1 eq, 51 mmol), níquel- (2,0 g, 0,3 eq, 15 mmol) y manganeso (14 g, 5 eq, 254 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó entonces rt y se filtró. La mezcla se diluyó con agua (0,5 L) y EtOAc (0,5 L), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 0,5 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 0,5 L) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (1:1) para proporcionar 3-amino-1-(4-ciclobutilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*10 g) como un aceite marrón. **LCMS**:(ESI, *m/z*): $[M+H]^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,38 – 7,33 (m, 2H), 7,27 – 7,22 (m, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,57 – 3,46 (m, 3H), 2,76 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,28 (qt, *J* = 7,8, 2,4 Hz, 2H), 2,15 – 2,06 (m, 1H), 2,10 – 1,99 (m, 1H), 2,02 – 1,90 (m, 1H), 1,87 – 1,75 (m, 1H), 1,44 (s, 9H).

Etapa 2: Síntesis de 1-(4-ciclobutilfenil)-3-yodo-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1718] Una solución de yodo (17 g, 1,2 eq, 65 mmol) en DCM (50 mL) se enfrió hasta 0 °C, luego se añadió nitrito de isoamil (13 g, 15 mL, 2 eq, 0,11 mol), después de lo cual se añadió gota a gota *terc*-butil 3-amino-1-(4-ciclobutilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato (20 g, 1 eq, 54 mmol) en DCM (150 mL) a la mezcla anterior a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó luego mediante la adición de solución saturada de $Na_2S_2O_3$ (100 mL) a temperatura ambiente La mezcla resultante se extrajo con DCM (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 100 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (1:5) para proporcionar 1-(4-ciclobutilfenil)-3-yodo-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-

carboxilato de terc-butilo *(*16 g) como un sólido amarillo. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 480 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,50 – 7,42 (m, 2H), 7,39 – 7,32 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,64 – 3,51 (m, 3H), 2,80 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,31 (dtd, *J* = 10,5, 8,0, 2,4 Hz, 2H), 2,19 – 2,04 (m, 2H), 2,08 – 1,91 (m, 1H), 1,89 – 1,77 (m, 1H), 1,44 (s, 9H).

Etapa 3: Síntesis de 1-(4-ciclobutilfenil)-3-metoxi-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1719] A una solución de 1-(4-ciclobutilfenil)-3-yodo-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*16,0 g, 1 eq, 33,4 mmol) en MeOH (160 mL) se añadió yoduro de cuproso (1,27 g, 0,2 eq, 6,68 mmol), 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina (2,37 g, 0,3 eq, 10,0 mmol) y carbonato de cesio (21,8 g, 5,34 mL, 2 eq, 66,8 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (200 mL) y EtOAc (200 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (1:5) para proporcionar 1-(4-ciclobutilfenil)-3-metoxi-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*8,4 g) como un aceite amarillo. **LCMS:** (ESI, m/z)(ESI, m/z)**:** 384 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,46 – 7,39 (m, 2H), 7,30 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,62 – 3,49 (m, 3H), 2,79 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,30 (qd, *J* = 7,8, 3,5 Hz, 2H), 2,14 – 2,02 (m, 2H), 2,02 – 1,92 (m, 1H), 1,88 – 1,77 (m, 1H), 1,43 (s, 9H).

Etapa 4: Síntesis de 1-(4-ciclobutilfenil)-3-hidroxi-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1720] A una solución agitada de 1-(4-ciclobutilfenil)-3-metoxi-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*4,40 g, 1 eq, 11,5 mmol) en THF (44 mL) se añadió selecturo de L, 1M en THF (21115 mL,8 g, 1 M, 10 eq, 115 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 6 h a 80 °C. La reacción se inactivó luego mediante la adición de agua helada (100 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se

lavaron con salmuera saturada (2 x 50 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (1:5) para proporcionar 1-(4-ciclobutilfenil)-3-hidroxi-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*3,5 g) como un sólido blanco. **LCMS** (ESI, m/z)(ESI, m/z)**:** 370 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,19 (s, 1H), 7,42 – 7,33 (m, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,58 – 3,48 (m, 3H), 2,78 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,29 (qt, *J* = 7,8, 2,4 Hz, 2H), 2,09 (pd, *J* = 9,3, 8,5, 1,8 Hz, 2H), 2,05 – 1,91 (m, 1H), 1,87 – 1,75 (m, 1H), 1,44 (s, 9H).

Etapa 5: Síntesis de 1-(4-ciclobutilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetoxi)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1721] A una solución de 1-(4-ciclobutilfenil)-3-hidroxi-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*3,5 g, 1 eq, 9,5 mmol) en DMA (35 mL) se añadió 2-bromoacetato de metilo (1,7 g, 1,1 mL, 1,2 eq, 11 mmol) y Cs_2CO_3 (6,2 g, 2 eq, 19 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se inactivó luego mediante la adición de agua (50 mL) a rt. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 50 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (1:10) para proporcionar 1-(4-ciclobutilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetoxi)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*3,3 g) como un aceite amarillo. **LCMS** (ESI, m/z)(ESI, m/z)**:** 442 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,41 – 7,34 (m, 2H), 7,34 – 7,27 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,61 – 3,47 (m, 3H), 2,80 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,29 (qt, *J* = 7,7, 2,4 Hz, 2H), 2,17 – 2,00 (m, 2H), 2,03 – 1,91 (m, 1H), 1,88 – 1,76 (m, 1H), 1,44 (s, 9H).

Etapa 6: Síntesis de terc-butil (rac)-4-ciano-1-(4-ciclobutilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetoxi)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato

[1722] A una solución de 1-(4-ciclobutilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetoxi)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-

pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*3,30 g, 1 eq, 7,47 mmol) en MeCN (33 mL) se añadió TMSCN (1,48 g, 2 eq, 14,9 mmol), AcOH (898 mg, 856 µl, 2 eq, 14,9 mmol) y $TEMPO^+BF_4^-$ (3,64 g, 2 eq, 14,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó luego con agua (20 mL) y EtOAc (50 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (1:5) para proporcionar *terc*-butil (*rac*)-4-ciano-1-(4-ciclobutilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetoxi)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato (2,7 g) como un sólido blanco. **LCMS** (ESI, m/z)(ESI, m/z)**:** 467 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,41 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 5,91 (s, 1H), 4,94 (d, *J* = 2,7 Hz, 2H), 4,30 (brs, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,56 (p, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,13 – 2,96 (m, 2H), 2,74 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 2,30 (qt, *J* = 7,7, 2,4 Hz, 2H), 2,10 (tt, *J* = 8,9, 1,9 Hz, 2H), 1,98 – 1,89 (m, 1H), 1,88 – 1,76 (m, 1H), 1,49 (s, 9H).

Etapa 7: Síntesis de terc-butil (rac)-4-(aminometil)-1-(4-ciclobutilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetoxi)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato

[1723] A una solución de *4-ciano-1-(4-ciclobutilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetoxi)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (*2,7 g, 1 eq, 5,8 mmol) en MeOH (270 mL) se añadió níquel Raney (2,7 g, 50% en peso, 4 eq, 23 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno tres veces y luego se presurizaron bajo hidrógeno a 4,0 MPa a 50 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió luego hasta rt, y la mezcla se filtró y se enjuagó con MeOH (3 x 50 mL), el filtrado se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (Columna, C18; fase móvil, Fase móvil A: agua (10 mmol/l NH_4HCO_3), Fase móvil B: MeCN; 10% para 100% gradiente en 20 min; detector, UV 254 nm) para proporcionar *terc*-butilo *(rac)*-4-(aminometil)-1-(4-ciclobutilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetoxi)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato (1,4 g) como un sólido blanco. **LCMS** (ESI, m/z)(ESI, m/z)**:** 471 $[M+H]^+$

Etapa 8: Síntesis de ácido (rac)-2-((4-(aminometil)-5-(terc-butoxicarbonil)-1-(4-ciclobutilfenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)oxi)acético

[1724] Una mezcla de *terc*-butil *(rac)*-4-(*aminometil*)-1-(4-ciclobutilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetoxi)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato (1,50 g, 1 eq, 3,19 mmol) y LiOH (153 mg, 2 eq, 6,38 mmol) en agua (7,5 mL) y THF (15 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El producto crudo ácido *(rac)*-2-((4-(aminometil)-5-(*terc*-butoxicarbonil)-1-(4-ciclobutilfenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)oxi)acético (1,5 g) se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS** (ESI, m/z)**:** 457 $[M+H]^+$

Etapa 9: Síntesis de terc-butil (rac)-2-(4-ciclobutilfenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]indeno-5-carboxilato

[1725] A una solución agitada de ácido *(rac)*-2-((4-(aminometil)-5-(*terc*-butoxicarbonil)-1-(4-ciclobutilfenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)oxi)acético (1,5 g, 1 eq, 3,3 mmol) en DMF (150 mL) se añadió DIEA (1,3 g, 1,7 mL, 3 eq, 9,9 mmol) y HATU (1,9 g, 1,5 eq, 4,9 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a rt. La reacción se inactivó luego mediante la adición de agua (100 mL) a rt. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 50 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (5:1) para proporcionar *terc*-butil *(rac)*-2-(4-ciclobutilfenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]indeno-5-carboxilato (300 mg) como un aceite amarillo. **LCMS** (ESI, m/z)**:** 439 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 - 8,00 (m, 1H), 7,48 – 7,40 (m, 2H), 7,37 – 7,30 (m, 2H), 4,97 (s, 1H), 4,70 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 4,41 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,60 – 3,45 (m, 2H), 3,00 – 2,91 (m, 1H), 2,81 – 2,70 (m, 1H), 2,64 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 2,29 (tt, *J* = 7,7, 2,4 Hz, 2H), 2,16 – 2,05 (m, 2H), 2,01 – 1,93 (m, 1H), 1,88 – 1,76 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

*Etapa 10: Síntesis de terc-butil (rac)-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]indeno-5-carboxilato (**Int. GG**)*

[1726] Una solución de *terc*-butil *(rac)*-2-(4-ciclobutilfenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]indeno-5-carboxilato (310 mg, 1 eq, 707 µmol) y BH_3·THF (243 mg, 2,83 mL, 1 M, 4 eq, 2,83 mmol) se agitó a 60 °C durante 1 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar *terc*-butil *(rac)*-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]indeno-5-carboxilato (**Int. G**) (300 mg) como un aceite amarillo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS** (ESI, m/z)**:** 425 $[M+H]^+$.

Etapa 11: Síntesis de (rac)-7-bencil 5-(terc-butil) 2-(4-ciclobutilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]indeno-5,7-dicarboxilato

[1727] A una solución de *terc*-butil *(rac)*-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]indeno-5-carboxilato **(Int. GG**) (300 mg, 1 eq, 707 µmol) en DCM (3 mL) se añadió *N*-(benciloxicarboniloxi)succinimida (528 mg, 3 eq, 2,12 mmol) y TEA (358 mg, 492 µl, 5 eq, 3,53 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se inactivó luego mediante la adición de agua (10 mL) a rt. La mezcla resultante se extrajo con DCM (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 5 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (1:5) para proporcionar (*rac*)-7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(4-ciclobutilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]indeno-5,7-dicarboxilato (220 mg) como un aceite amarillo. **LCMS** (ESI, m/z)**:** 559 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,50 – 7,40 (m, 3H), 7,40 – 7,30 (m, 4H), 7,30 – 7,10 (m, 2H), 5,40 – 5,20 (m, 1H), 5,17 – 4,86 (m, 2H), 4,53 – 4,31 (m, 1H), 4,32 – 4,09 (m, 1H), 4,14 – 3,88 (m, 2H), 3,85 – 3,60 (m, 1H), 3,56 (q, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,50 – 3,40 (m, 1H), 3,20 – 2,83 (m, 2H), 2,72 – 2,50 (m, 1H), 2,23– 2,10 (m, 2H), 2,18 – 2,01 (m, 2H), 2,01 – 1,91 (m, 1H), 1,89 – 1,75 (m, 1H), 1,54 – 1,12 (m, 9H).

Etapa 12: Síntesis de (rac)-7-bencil 5-(terc-butil) 2-(2-acetoxi-4-ciclobutilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]indeno-5,7-dicarboxilato

[1728] A una solución de *(rac)*-7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(4-ciclobutilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]indeno-5,7-dicarboxilato (200 mg, 1 eq, 358 µmol) en MeCN (0,2 mL) y AcOH (2 mL) se añadió (diacetoxiyodo)benceno (231 mg, 2 eq, 716 µmol) y diacetato de paladio (8,0 mg, 0,1 eq, 36 µmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó luego con $NaHCO_3$ (ac) (10 mL) y EtOAc (10 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 5 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por Prep-HPLC (Columna: YMC Triart C18 ExR 5 m, 30 mm * 150 mm; Fase móvil A: agua (10 mmol/l NH_4HCO_3), Fase móvil B: MeCN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 68% B a 86% B en 8 min; Longitud de onda: UV 254 nm/220 nm; tiempo de retención 1: 7,4 min) para proporcionar *(rac)*-7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(2-acetoxi-4-ciclobutilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclooctа[*cd*]inden-5,7-dicarboxilato (100 mg) como un sólido blanco. **LCMS** (ESI, m/z)**:** 617 $[M+H]^+$.

Etapa 13: Síntesis de 7-bencil 5-(terc-butil) 2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]indeno-5,7-dicarboxilato

[1729] Una mezcla de *(rac)*-7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(2-acetoxi-4-ciclobutilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]indeno-5,7-dicarboxilato (100 mg, 1 eq, 162 µmol) y NaOH (13 mg, 2 eq, 324 µmol) en MeOH (1 mL) y agua (0,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se retiró después bajo presión reducida. Esto resultó en *(rac)*-7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]indeno-5,7-dicarboxilato (100 mg) como un sólido amarillo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS** (ESI, m/z)**:** 575 $[M+H]^+$.

Etapa 14: Síntesis de terc-butil (rac)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]indeno-5-carboxilato

[1730] A una solución de *(rac)*-7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]indeno-5,7-dicarboxilato (100 mg, 1 eq, 174 µmol) en EtOH (1 mL) se añadió $Pd(OH)_2$/C (catalizador de Pearlman)(50 mg, 10% peso, 0,27 eq, 47 µmol) y dihidróxido de paladio (50 mg, 20% en peos, 0,41 eq, 71 µmol). La mezcla se purgó con nitrógeno tres veces, y luego se presurizaron bajo 3,0 MPa de hidrógeno a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla se filtró y se enjuagó con EtOH (5 x 5 mL), y el filtrado se concentró al vacío para dar un residuo. Esto resultó en *terc*-butil *(rac)*-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]indeno-5-carboxilato (100 mg) como un sólido blanco. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS** (ESI, m/z)**:** 441 $[M+H]^+$.

Etapa 15: Síntesis de terc-butil (rac)-7-acriloil-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]indeno-5-carboxilato

[1731] A una solución de *terc*-butil *(rac)*-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]indeno-5-carboxilato (100 mg, 1 eq, 227 µmol) en DCM (1 mL) se añadieron DIEA (88 mg, 120 µl, 3 eq, 681 µmol), ácido acrílico (20 mg, 19 µl, 1,2 eq, 270 µmol) y anhídrido propilfosfónico (217 mg, 200 µl, 50% en peso, 1,5 eq, 340 µmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó luego con agua (5 mL) y EtOAc 5 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 5 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El producto crudo se purificó mediante elución por cromatografía en gel de sílice con PE: EtOAc=5:1 para dar *terc*-butil *(rac)*-7-acriloil-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]indeno-5-carboxilato (20 mg) como un sólido blanco. **LCMS** (ESI, m/z)**:** 495 $[M+H]^+$.

*Etapa 16: Síntesis de (rac)-1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona (**Int. HH**)*

[1732] Una solución de *terc*-butil *(rac)*-7-acriloil-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-

octahidro-5*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]indeno-5-carboxilato (15 mg, 1 eq, 30 µmol) en TFA (0,5 mL) y DCM (0,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El solvente se retiró después bajo presión reducida para proporcionar *(rac)*-1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]inden-7-il)prop-2-en-1-ona (**Int. HH**) (20 mg) como aceite amarillo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS** (ESI, m/z)**:** 395 $[M+H]^+$.

Etapa 17: Síntesis de (rac)-2-(7-acriloil-5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-2-il)-5-ciclobutilfenil 7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato

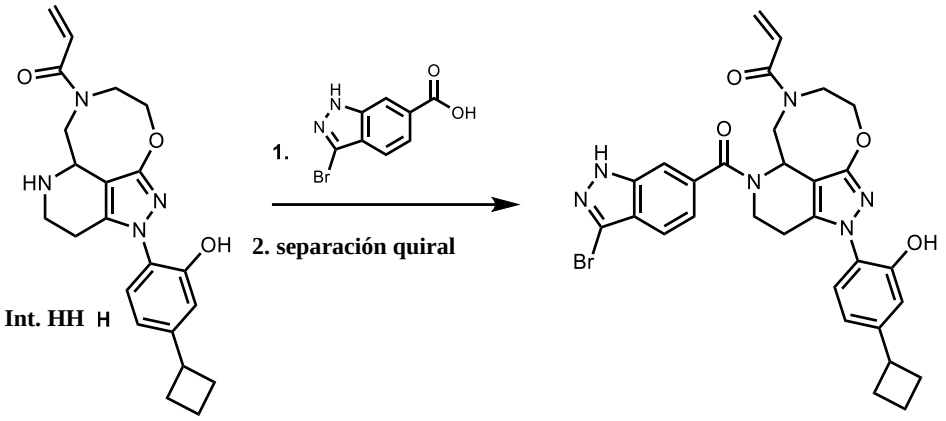
[1733] A una solución de *(rac)*-1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]inden-7-il)prop-2-en-1-ona (15 mg, 1 eq, 38 µmol) en DMF (0,5 mL) se añadieron HBTU (22 mg, 1,5 eq, 57 µmol), ácido 7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carboxílico (18 mg, 2 eq, 76 µmol) y DIEA (12 mg, 17 µl, 2,5 eq, 95 µmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó luego con agua (10 mL) y EtOAc (10 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 5 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar *(rac)*-2-(7-acriloil-5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]inden-2-il)-5-ciclobutilfenil 7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carboxilato (40 mg) como un sólido marrón crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LCMS (ESI, *m/z*): 839 $[M+H]^+$.

Etapa 18: Síntesis de (rac)-1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona

[1734] A una solución de *(rac)*-2-(7-acriloil-5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]inden-2-il)-5-ciclobutilfenil 7-

bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carboxilato (15 mg, 1 eq, 18 µmol) en THF (0,5 mL) y agua (0,2 mL) se añadió LiOH (0,9 mg, 2 eq, 36 µmol), la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (5 mL) y EtOAc (5 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por Prep-HPLC de fase inversa (Columna: Shield XBridge BEH RP18 5 m, 30 mm *150 mm; Fase móvil A: agua (NH_4HCO_3 10 mmol/l), Fase móvil B: MeCN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 30% B a 50% B en 10 min; Longitud de onda: UV 254 nm/220 nm; tiempo de retención 1: 8,6 (min)) para proporcionar (S Y R)-1-(5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]inden-7-il)prop-2-en-1-ona (3,0 mg, 4,8 µmol, 27 % de rendimiento) como un sólido blanco. **LCMS** (ESI, m/z)**:** 617, 619 (^{81}Br) [M+H]$^+$**. ^{1}H NMR** (400 MHz, Cloroformo-*d*) *δ* 11,60 – 11,10 (m, 1H), 9,50 – 9,23 (m, 1H), 8,30 – 8,02 (m, 1H), 7,60 – 7,41 (m, 1H), 7,40 – 7,15 (m, 1H), 7,09 – 6,81 (m, 2H), 6,78 – 6,65 (m, 1H), 6,59 – 6,28 (m, 1H), 6,38 – 6,01 (m, 1H), 5,89 – 5,61 (m, 1H), 5,02 – 4,59 (m, 1H), 4,58 – 4,29 (m, 2H), 4,27 – 3,96 (m, 2H), 3,73 – 3,40 (m, 3H), 3,98 – 2,99 (m, 2H), 2,80 – 2,50 (m, 1H), 2,40 – 2,20 (m, 2H), 2,20 – 1,90 (m, 3H), 1,90 – 1,80 (m, 2H).

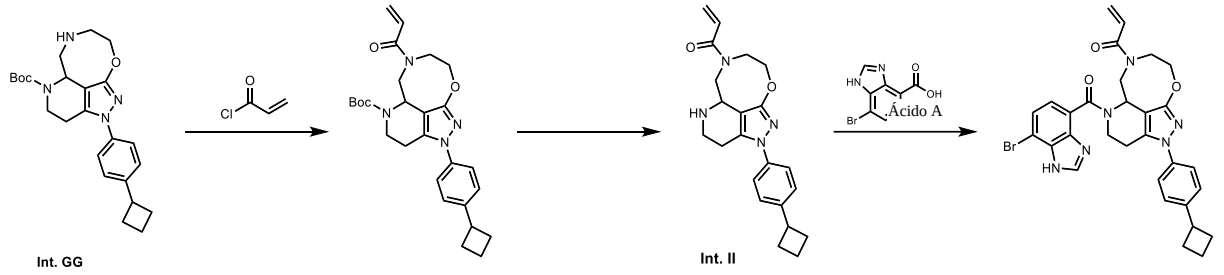
Ejemplo K-4: Preparación de *(R o S)*-1-(5-(3-bromo-1*H*-indazol-6-carbonil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona



[1735] A una solución de 1-(2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona **(Int. HH**)(50 mg, 1 eq, 127 µmol) en DMF (0,5 mL) se añadieron HBTU (144 mg, 3 eq, 380 µmol), DIEA (98 mg, 132 µl, 6 eq, 761 µmol) y ácido 3-bromo-1*H*-indazol-6-carboxílico (61 mg, 2 eq, 254 µmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó luego con agua (20 mL) y EtOAc (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por Prep-HPLC de fase inversa (Columna: YMC Triart C18 ExR 5 m, 30 mm * 150 mm; Fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), Fase móvil B: MeCN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 38% B a 64% B en 8 min; Longitud de la onda: UV 254 nm/220 nm; tiempo de retención 1: 7,7 min) para proporcionar *(rac)*-1-(5-(3-bromo-1*H*-indazol-6-carbonil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclooctа[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona (13 mg, 17 µmol, 14 % de rendimiento) como un sólido blanco. El producto racémico (13 mg) se separó adicionalmente en sus enantiómeros constitutivos mediante Prep-HPLC quiral con las siguientes condiciones (Columna: Celulosa CHIRAL ART-SB 3*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX (0,1%FA), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 40 mL/min; Gradiente: isocrático 50; Longitud de onda: UV 254/220 nm; pico 1 del tiempo de retención: 5,7 min; pico 2 del tiempo de retención: 7,7 min; Solvente de muestra: EtOH; Volumen de inyección: 2,0 mL; Número de ejecuciones: 1) para proporcionar *(R o S)*-1-(5-

(3-bromo-1*H*-indazol-6-carbonil)-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona como primer pico de elución (tiempo de retención: 5,7 min, 3,9 mg, 6,2 µmol, 5 % de rendimiento) como un sólido blanco. **LCMS:** (ESI, m/z)**:** 617, 619 (^{81}Br) $[M+H]^+$,1**H NMR:** (400 MHz, Cloroformo-*d*) *δ* 11,31 (brs, 1H), 9,63 – 9,00 (m, 1H), 7,78 – 7,56 (m, 2H), 7,07 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,97 – 6,80 (m, 2H), 6,79 – 6,43 (m, 2H), 6,26 – 6,08 (m, 1H), 5,89 – 5,54 (m, 1H), 5,14 – 4,73 (m, 1H), 4,66 – 4,27 (m, 2H), 4,25 – 4,01 (m, 1H), 3,98 – 3,67 (m, 2H), 3,53 – 3,41 (m, 1H), 3,40 – 3,15 (m, 1H), 3,12 – 2,91 (m, 1H), 2,85 – 2,62 (m, 1H), 2,62 – 2,39 (m, 1H), 2,38 – 2,15 (m, 2H), 2,14 – 1,97 (m, 3H), 1,90 – 1,77 (m, 2H).

Ejemplo K-5: Preparación de 1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de terc-butil (rac)-7-acriloil-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]indeno-5-carboxilato

[1736] A una solución de *terc*-butil *(rac)*-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]indeno-5-carboxilato (**Int. GG**) (50 mg, 1 eq, 0,12 mmol) en DCM (0,5 mL) se añadió TEA (36 mg, 49 µl, 3 eq, 0,35 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, después de lo cual se añadió gota a gota cloruro de acriloilo (11 mg, 1 eq, 0,12 mmol) a la mezcla anterior. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 0,5 h. La mezcla se diluyó luego con agua helada (2 mL) y EtOAc (2 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 2 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 2 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por

cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EtOAc/PE (1:2) para proporcionar *terc*-butil *(rac)*-7-acriloil-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]indeno-5-carboxilato (20 mg) como un sólido blanco. **LCMS** (ESI, m/z)**:** 479 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Síntesis de (rac)-1-(2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona

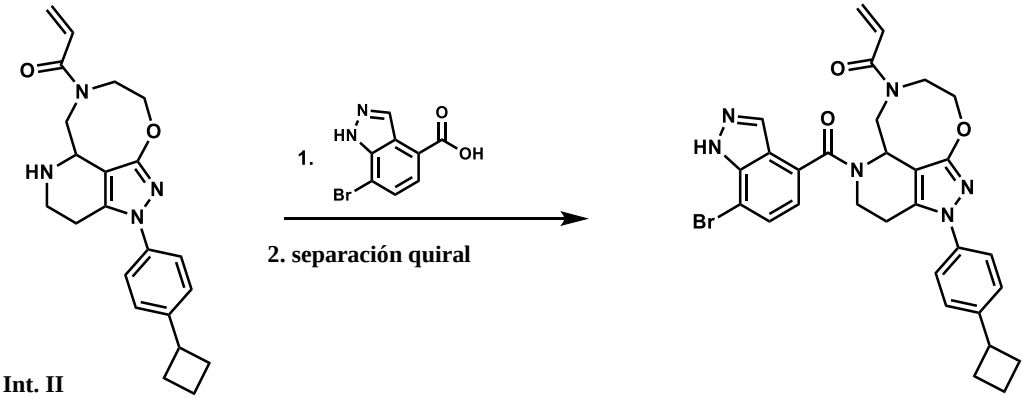
[1737] Una solución de *terc*-butil *(rac)*-7-acriloil-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]indeno-5-carboxilato (20 mg, 1 eq, 42 µmol), TFA (0,1 mL) en DCM (0,2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El solvente se retiró después bajo presión reducida, lo que dio como resultado (rac*)*-1-(2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]inden-7-il)prop-2-en-1-ona (20 mg) como un aceite amarillo crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS** (ESI, m/z)**:** 379 $[M+H]^+$.

*Etapa 3: Síntesis de (S Y R)-1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona (**Int. II**)*

[1738] A una solución de *(rac)*-1-(2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]inden-7-il)prop-2-en-1-ona (20 mg, 1 eq, 53 µmol) en DMF (0,2 mL) se añadió DIEA (20 mg, 28 µl, 3 eq, 0,16 mmol), ácido 7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carboxílico (13 mg, 1 eq, 53 µmol) y HBTU (30 mg, 1,5 eq, 79 µmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó luego con agua (2 mL) y EtOAc (2 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 2 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 2 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por Prep-HPLC de fase inversa (Columna: Columna Prep de OBD XBridge BEH C18 130, 5 m, 30 mm * 150 mm; Fase móvil A: agua (NH_4HCO_3 10 mmol/l), Fase móvil B: MeCN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 33% B a 57% B en 8 min; Longitud

de onda: UV 254 nm/220 nm; tiempo de retención 1: 7,4 min) para proporcionar (S Y R)-1-(5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]inden-7-il)prop-2-en-1-ona (2,9 mg, 4,8 µmol, 9 % de rendimiento) como un sólido blanco. **LCMS** (ESI, m/z)**:** 603, 605 (^{81}Br) $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, Cloroformo-*d*) *δ* 11,61 (brs, 1H), 8,35 – 8,07 (m, 1H), 7,54 (dd, *J* = 12,4, 7,3 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,27 – 7,25 (m, 1H), 7,25 – 7,10 (m, 2H), 6,71 – 6,40 (m, 1H), 6,31 – 5,96 (m, 1H), 5,85 – 5,62 (m, 1H), 5,37 – 4,85 (m, 1H), 4,70 – 4,34 (m, 2H), 4,30 – 3,79 (m, 3H), 3,56 (dt, *J* = 18,8, 9,5 Hz, 2H), 3,38 – 3,02 (m, 2H), 2,94 – 2,52 (m, 1H), 2,46 – 2,27 (m, 2H), 2,26 – 2,02 (m, 3H), 1,86 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H).

Ejemplo K-6: Preparación de *(R o S)*-1-(5-(7-bromo-1*H*-indazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]inden-7-il)prop-2-en-1-ona

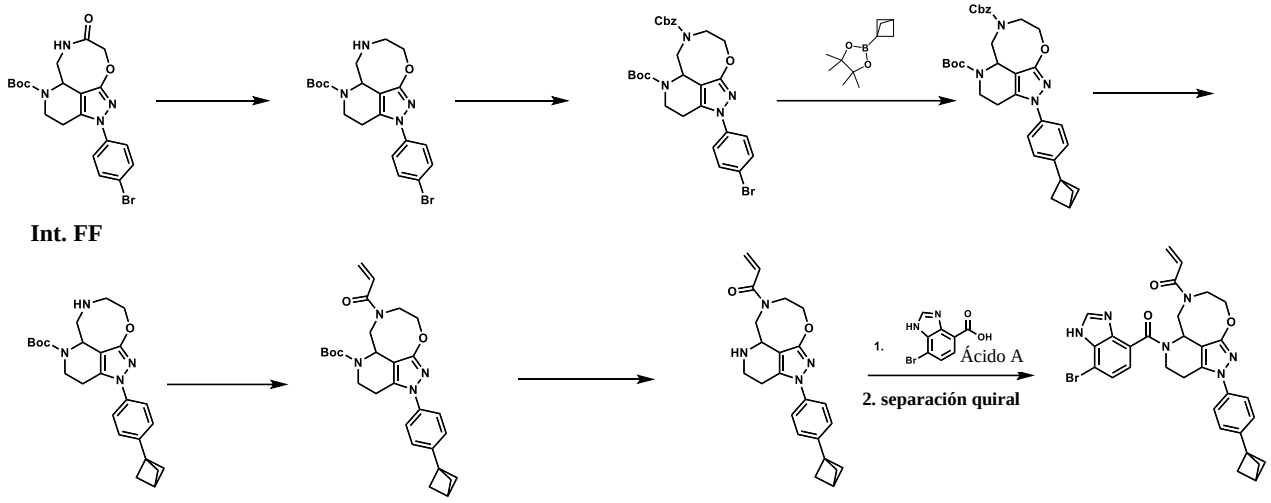


Int. II

[1739] A una solución de *(rac)*-1-(2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]inden-7-il)prop-2-en-1-ona (**Int. II**) (65 mg, 1 eq, 0,17 mmol) en DMF (0,5 mL) se añadió ácido 7-bromo-1*H*-indazol-4-carboxílico (83 mg, 2 eq, 0,34 mmol), EDCI (66 mg, 2 eq, 0,34 mmol), HOBT (46 mg, 2 eq, 0,34 mmol) y DIEA (0,11 g, 0,15 mL, 5 eq, 0,86 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y EtOAc (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio

anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por Prep-HPLC de fase inversa (Columna: XBridge BEH C18 OBD Prep Column 130, 5 m, 30 mm * 150 mm; Fase móvil A: agua (10 mmol/l NH_4HCO_3), Fase móvil B: MeCN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 37% B a 57% B en 8 min; Longitud de onda: UV 254 nm/221 nm; tiempo de retención: 7,6 min) para proporcionar (*rac*)-1-(5-(7-bromo-1*H*-indazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclooctа[*cd*]inden-7-il)prop-2-en-1-ona (20 mg) como un sólido blanco. La mezcla racémica se separó por HPLC quiral preparativa (Columna: CHIRALPAK-IE 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX(0,1%FA), Fase móvil B: ETOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: isocrático 55; Longitud de onda: 254/220 nm; tiempo de retención 1: 10,8 min; pico de tiempo de retención 2: 14,8 min; Volumen de inyección: 3,0 mL; Número de ejecuciones: 1). Las fracciones que contenían el primer pico de elución del producto se combinaron y liofilizaron para proporcionar *(R o S)*-1-(5-(7-bromo-1*H*-indazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]inden-7-il)prop-2-en-1-ona como el primer pico de elución (tiempo de retención 10,8 min, 63,7 mg,1 µmol, 4% rendimiento) como un sólido blanco. **LCMS:** (ESI, m/z)**:** 601, 603 (^{81}Br) $[M+H]^+$. **^{1}H NMR:** (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,30 – 8,10 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,46 – 7,25 (m, 2H), 7,25 – 7,00 (m, 2H), 6,77 – 6,38 (m, 1H), 6,38 – 6,00 (m, 1H), 5,92 – 5,20 (m, 2H), 4,89 (s, 1H), 4,69 – 4,28 (m, 2H), 4,27 – 3,88 (m, 2H), 3,75 (s, 1H), 3,74 – 3,36 (m, 2H), 3,35 – 3,02 (m, 2H), 3,02 – 2,81 (m, 1H), 2,80 – 2,40 (m, 2H), 2,23 – 1,99 (m, 2H), 1,98 – 1,80 (m, 3H). **HPLC quiral analítica:** CHIRALPAK IE-3; Tamaño de columna: 4,6*100 mm, 3 µm; Fase móvil: Hexágono (0,1%FA): (EtOH:DCM = 1:1) = 50:50; Flujo: 1,0 mL/min; Temperatura: 25 °C; T = 3,5 min.

Ejemplo K-7: Preparación de *(R o S)*-1-(2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de terc-butil (rac)-2-(4-bromofenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]indeno-5-carboxilato

[1740] La solución de *terc*-butil *(rac)*-2-(4-bromofenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]indeno-5-carboxilato **(Int. FF**) (10 g, 1 eq, 22 mmol) en THF (100 mL) y BH_3·THF (7,4 g86 mL, , 1 M, 4 eq, 86 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se inactivó mediante la adición de MeOH (50 mL) a 0 °C. El solvente se eliminó bajo presión reducida. Esto resultó en *terc*-butil *(rac)*-2-(4-bromofenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]indeno-5-carboxilato (11 g) como un sólido amarillo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS:** (ESI, m/z)**:** 449, 451 (^{81}Br) $[M+H]^+$.

Etapa 2: Síntesis de (rac)-7-bencil 5-(terc-butil) 2-(4-bromofenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]indeno-5,7-dicarboxilato

[1741] A una solución de *terc*-butil *(rac)*-2-(4-bromofenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]indeno-5-carboxilato (16 g, 1 eq, 35,61 mmol) en DCM (160 mL) se añadió TEA (18,0 g, 24,8 mL, 5 eq, 178 mmol) y *N*-(benciloxicarboniloxi)succinimida (26,6 g, 3 eq, 107 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua helada (200 mL) y DCM (200 mL), y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio

anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EtOAc/PE (1:5) para proporcionar *(rac)*-7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(4-bromofenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]indeno-5,7-dicarboxilato (14 g) como un aceite amarillo. **LCMS:** (ESI, m/z)**:** 583, 585 (^{81}Br) $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,69 – 7,63 (m, 2H), 7,49 – 7,42 (m, 2H), 7,42 – 7,17 (m, 5H), 5,50 – 4,85 (m, 3H), 4,52 – 3,34 (m, 8H), 3,10 – 2,88 (m, 2H), 1,60 – 1,23 (m, 9H).

Etapa 3: Síntesis de (rac)-7-bencil 5-(terc-butil) 2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]indeno-5,7-dicarboxilato

[1742] Una mezcla de *(rac)*-7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(4-bromofenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]indeno-5,7-dicarboxilato (500 mg, 1 eq, 860 µmol), 2-(biciclo[1,1.1]pentano-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (200 mg, 1,2 eq, 1,03 mmol) y $Ir[(dF(CF_3)ppy)_2dtbbpy]PF_6$ (48,1 mg, 0,05 eq, 42,8 µmol) se dividió y se añadió a cinco8 mL viales de vidrio, cada uno equipado con una barra agitadora magnética. Luego se añadieron DMF (2,5 mL) y morfolina (112 mg, 111 µl, 1,5 eq, 1,29 mmol). En un segundo vial, se añadieron y disolvieron $NiCl_2$·glime (9,41 mg, 0,05 eq, 42,8 µmol) y dtbbpy (11,5 mg, 0,05 eq, 42,8 µmol) en DMF (1 mL). La mezcla se sonicó durante 30 segundos y se calentó después hasta 100 °C con una pistola de calor hasta que se obtuvo una solución verde transparente. Esta mezcla se combinó con la primera mezcla y las mezclas de reacción resultantes se irradiaron con LED azules (445 nm a 220 mW) a temperatura ambiente durante 3 h. Después de que la mezcla de reacción se enfrió hasta RT, las mezclas se filtraron, combinaron y enjuagaron con EtOAc (3 x 20 mL), luego se diluyeron con agua (20 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El producto crudo se purificó por elución por cromatografía en gel de sílice con PE: EtOAc = 5:1 para dar *(rac)*-7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]indeno-5,7-dicarboxilato (220 mg) como un sólido blanco. **LCMS** (ESI, m/z)**:**

571 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Síntesis de terc-butil (rac)-2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]indeno-5-carboxilato

[1743] A una solución de *(rac)*-7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]indeno-5,7-dicarboxilato (220 mg, 1 eq, 385 µmol) en EtOH (4,4 mL) se añadió Pd/C (110 mg, 10 % en peso, 104 µmol, 0,27 eq) y $Pd(OH)_2$/C (110 mg, 20 % en peso, 157 µmol, 0,4 eq) en un tanque de presión. La mezcla se purgó con nitrógeno tres veces, y luego se presurizaron hasta 4 MPa con hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró luego para eliminar los sólidos insolubles. La torta de filtro se lavó con EtOH (50 mL) x 2 y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo *terc*-butil *(rac)*-2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]indeno-5-carboxilato (140 mg) se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LCMS (ESI, *m/z*): 437 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Síntesis de terc-butil (rac)-7-acriloil-2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]indeno-5-carboxilato

[1744] A una solución de *terc*-butil *(rac)*-2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]indeno-5-carboxilato (140 mg, 1 eq, 321 µmol) en DCM (2,8 mL) se añadió TEA (97,4 mg, 134 µl, 3 eq, 962 µmol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, luego se añadió cloruro de acriloilo (43,5 mg, 1,5 eq, 481 µmol) lentamente. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó luego con agua helada (20 mL) y EtOAc (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EtOAc/PE (1:5) para proporcionar *terc*-butil *(rac)*-7-acriloil-2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]indeno-5-carboxilato (70 mg) como un aceite amarillo. **LCMS** (ESI, m/z)**:** 491

$[M+H]^+$.

Etapa 6: Síntesis de (rac)-1-(2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona

[1745] La solución de *terc*-butil *(rac)*-7-acriloil-2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]indeno-5-carboxilato (70 mg, 1 eq, 0.14 mmol) en TFA (0,35 mL) y DCM (1,05 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida. Esto resultó en *(rac)*-1-(2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]inden-7-il)prop-2-en-1-ona (100 mg) como un aceite amarillo crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS** (ESI, m/z)**:** 391 $[M+H]^+$.

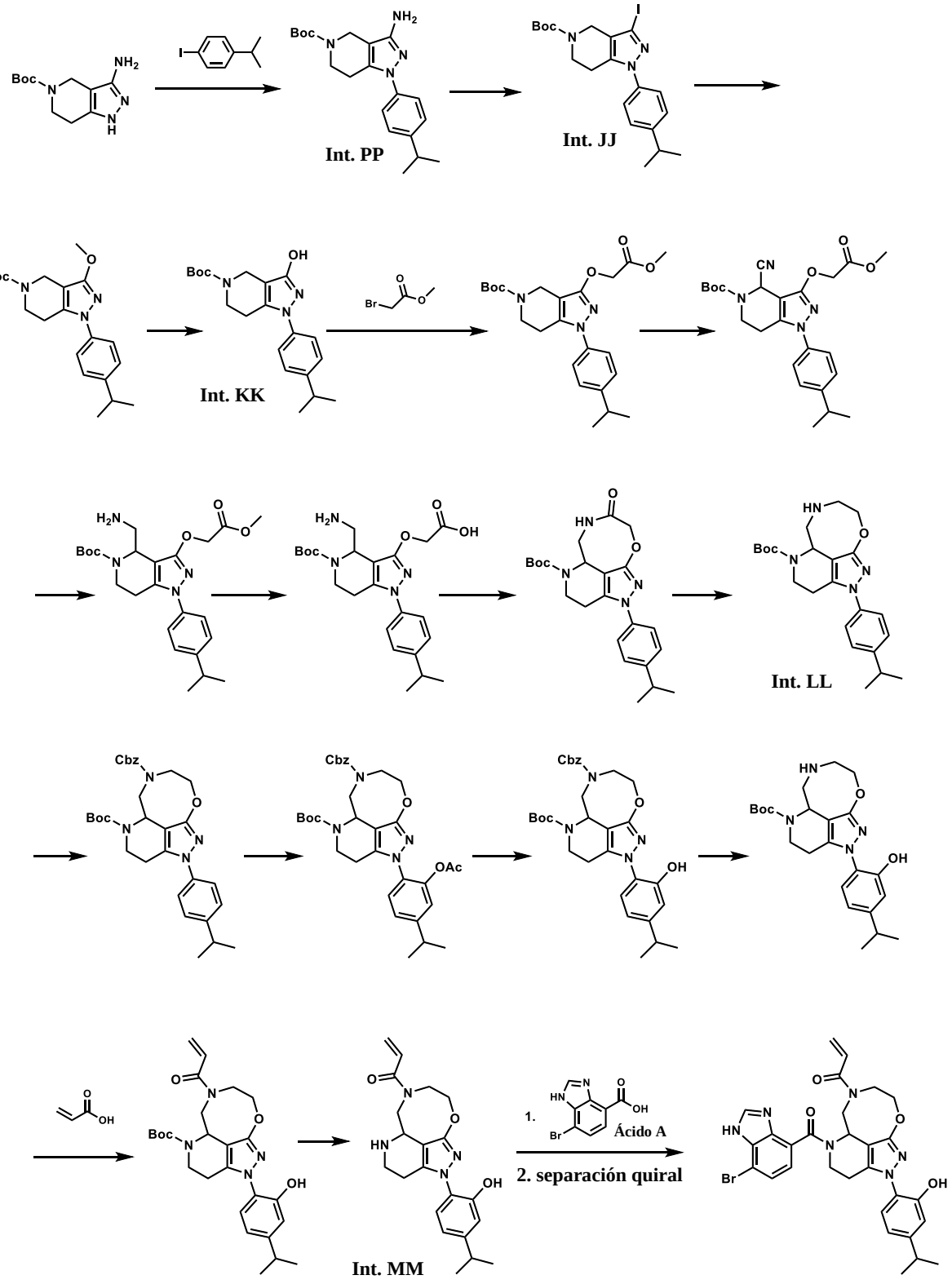
Etapa 7: Síntesis de (R o S)-1-(2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona

[1746] A una solución agitada de ácido *(rac)*-1-(2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]inden-7-il)prop-2-en-1-ona (80 mg, 1 eq, 0.2 mmol) en DMF (1,6 mL) se añadió HOBT (42 mg, 1.5 eq, 0.31 mmol), 7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (, 1.5 eq, 0.31 mmol), EDCI (59 mg, 1,5 eq, 0,31 mmol) y DIEA (0,16 g, 0,21 mL, 6 eq, 1,2 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 mL) a rt. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa con las condiciones (Columna: Shield XBridge BEH RP18 5 m, 30 mm *150 mm; Fase móvil A: agua (NH_4HCO_3 10 mmol/l), Fase móvil B: MeCN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 30% B a 60% B en 10 min; Longitud de onda: UV 254 nm/221 nm; tiempo de retención 1: 8,9 min) para proporcionar *(rac)*-1-(2-(4-(biciclo[1,1.1]pentan-1-il)fenil)-5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-

carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]inden-7-il)prop-2-en-1-ona (35 mg, 56 µmol, 28 % de rendimiento sobre 2 etapas) como un sólido blanco. **LCMS** (ESI, m/z)**:** 613, 615 (^{81}Br) $[M+H]^+$.

[1747] El material racémico (35 mg) se purificó por HPLC Prep-quiral con las siguientes condiciones (Columna: Celulosa CHIRAL ART-SB 3*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX (0,1%FA), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 40 mL/min; Gradiente: isocrático 30; Longitud de onda: UV 254/220 nm; Solvente de muestra: EtOH; Número de ejecuciones: 2) para proporcionar *(R o S)*-1-(2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenil)-5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]inden-7-il)prop-2-en-1-ona como primer pico de elución (10,1 mg, 16,4 µmol, 8% de rendimiento) como un sólido blanco. **LCMS:** (ESI, m/z)**:** 613, 615 (^{81}Br) $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,29 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,65 – 6,40 (m, 1H), 6,31 – 6,03 (m, 1H), 5,87 – 5,69 (m, 1H), 5,60 – 4,80 (m, 1H), 4,62 – 4,12 (m, 3H), 4,10 – 3,81 (m, 2H), 3,70 – 3,40 (m, 1H), 3,37 – 2,95 (m, 3H), 2,73 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 2,70 – 2,55 (m, 1H), 2,09 (d, *J* = 8,9 Hz, 6H). **HPLC quiral analítica**: Columna: Celulosa CHIRAL ART-SB 4,6*50 mm, 3 µm; Fase móvil: Hexágono (0,1%TFA): (EtOH : DCM = 1 : 1) = 65 : 35; Velocidad de flujo: 1 mL/min; Temperatura: 25 °C; tiempo de retención = 3,9 min.

Ejemplo K-8: Preparación de *(R o S)*-1-(5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]inden-7-il)prop-2-en-1-ona



*Etapa 1: Síntesis de 3-amino-1-(4-isopropilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (**Int. PP**)*

[1748] A una solución de 3-amino-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*300 g, 1,26 mol, 1,0 eq) y 1-yodo-4-isopropilbenceno (433 g, 1,76 mol, 1,4 eq) en DMF (1,50 l) se añadió $CuBr_2$ (56,2 g, 251 mmol, 0,2 eq) y Cs_2CO_3 (492 g, 1,51 mol, 1,20 eq) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 120 °C durante 2 h. Luego se filtró la mezcla de reacción y luego se diluyó con agua (500 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 1,0 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo = 10: 1 a 1: 1) para proporcionar 3-amino-1-(4-isopropilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*110 g) como un sólido blanco. **LCMS:** (ESI, m/z)**:** 357 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,31 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,93 (h, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,79 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,26 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

Etapa 2: Síntesis de 3-yodo-1-(4-isopropilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1749] A una mezcla agitada de I_2 (25,63 g, 1,2 eq, 101 mmol) en DCM (200 mL) se añadió nitrito de isoamil (19,7 g, 22,5 mL, 2 eq, 168 mmol) gota a gota a 0 °C bajo atmósfera de aire. A la mezcla anterior se añadió 3-amino-1-(4-isopropilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*30,0 g, 1 eq, 84,2 mmol) en DCM gota a gota en rt. La mezcla resultante se agitó durante 1 h adicional a temperatura ambiente, después de lo cual la mezcla de reacción se vertió lentamente en solución acuosa de $Na_2O_3S_2$ al 50 % (50 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (2:1) para proporcionar 3-yodo-1-(4-isopropilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*20,5 g) como un sólido blanco. **LCMS:** (ESI, m/z)**:** 468 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d) δ 7,36 – 7,34 (m, 2H), 7,33 – 7,30

(m, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,98 – 2,91 (m, 1H), 2,80 – 2,75 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,26 (d, *J* = 8 Hz, 6H).

Etapa 3: Síntesis de 1-(4-isopropilfenil)-3-metoxi-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1750] Una mezcla de 3-yodo-1-(4-isopropilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*5,0 g, 1 eq, 11 mmol), 3,4,7,8-tetrametil-1,10-diazafenantireno (0,76 g, 0,3 eq, 3,2 mmol), CuI (0,41 g, 0,2 eq, 2,1 mmol) y Cs_2CO_3 (7,0 g, 2 eq, 21 mmol) en MeOH (100 mL) se agitó durante 8 h a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (100 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc en PE (10%) para proporcionar 1-(4-isopropilfenil)-3-metoxi-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*2,2 g) como un sólido amarillo. **LCMS** (ESI, m/z)**:** 372 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,43 – 7,39 (m, 2H), 7,34 – 7,30 (m, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,55 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,92 (p, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,80 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,22 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

Etapa 4: Síntesis de 3-hidroxi-1-(4-isopropilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1751] Una solución de 1-(4-isopropilfenil)-3-metoxi-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*2,2 g, 1 eq, 5,9 mmol) y *triseg*-butilhidroborato de litio (23 g, 89 mL, solución de THF 1 M, 15 eq, 89 mmol) se agitó durante 3 h a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con agua (100 mL) y EtOAc (100 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (1/1) para proporcionar 3-hidroxi-1-(4-isopropilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-

carboxilato de terc-butilo *(*1,6 g) como un sólido amarillo. **LCMS** (ESI, m/z)**:** 358 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Síntesis de 1-(4-isopropilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetoxi)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1752] A una solución de 3-hidroxi-1-(4-isopropilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*1,6 g, 1 eq, 4,5 mmol) en DMA (32 mL) se añadió Cs_2CO_3 (2,9 g, 2 eq, 9,0 mmol) y 2-bromoacetato de metilo (1,0 g, 1,5 eq, 6,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y EtOAc (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (1/1) para proporcionar 1-(4-isopropilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetoxi)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*1,8 g) como un sólido amarillo. **LCMS** (ESI, m/z)**:** 430 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,40 – 7,34 (m, 2H), 7,34 – 7,30 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,57 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,92 (p, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,80 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,21 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

Etapa 6: Síntesis de terc-butil (rac)-4-ciano-1-(4-isopropilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetoxi)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato

[1753] A una solución de 1-(4-isopropilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetoxi)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*1,80 g, 1 eq, 4,2 mmol) en MeCN (18 mL) se añadió ácido acético (503 mg, 480 µl, 2 eq, 8,38 mmol), nitrilo de trimetilsililo (832 mg, 1,1 mL, 2 eq, 8,38 mmol) y $TEMPO^+BF_4^-$ (2,04 g, 2 eq, 8,38 mmol). El matraz de reacción se evacuó y se rellenó con nitrógeno. Este proceso se repitió x 3. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se filtró y se enjuagó con EtOAc (3 x 20 mL), luego se diluyó con agua (20 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se combinaron capas orgánicas se lavaron con salmuera saturada (3 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para

dar un residuo. El producto crudo se purificó mediante elución por cromatografía en gel de sílice con PE: EtOAc = 10: 1 para dar *terc*-butil *(rac)*-4-ciano-1-(4-isopropilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetoxi)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato (1,7 g) como un sólido amarillo. **LCMS** (ESI, m/z)**:** 455 $[M+H]^+$.

Etapa 7: Síntesis de 4-(aminometil)-1-(4-isopropilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetoxi)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1754] A una solución de *terc*-butil *(rac)*-4-ciano-1-(4-isopropilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetoxi)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato (1,8 g, 1 eq, 4,0 mmol) en MeOH (54 mL) se añadió níquel Raney (900 mg, 50 % en peso, 1,9 eq, 7,67 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno x 3 y luego se presurizaron 4,0 MPa con hidrógeno a 60 °C y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego hasta rt, se filtró y se enjuagó con EtOAc (5 x 50 mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar *terc*-butil *(rac)*-4-(aminometil)-1-(4-isopropilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetoxi)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato (1,7 g) como un sólido amarillo crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS** (ESI, m/z)**:** 459 $[M+H]^+$.

Etapa 8: Síntesis de ácido 2-((4-(aminometil)-5-(terc-butoxicarbonil)-1-(4-isopropilfenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)oxi)acético

[1755] A una solución de *terc*-butil *(rac)*-4-(aminometil)-1-(4-isopropilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetoxi)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato (1,6 g, 1 eq, 3,5 mmol) en MeOH (32 mL) y agua (16 mL) se añadió LiOH (0,13 g, 1,5 eq, 5,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego, la mezcla se acidificó hasta pH=3 con ácido sulfúrico 1 M, luego se diluyó con EtOAc (20 mL) y agua (15 mL). T, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar ácido *(rac)*-2-(((4-(aminometil)-5-(*terc*-butoxicarbonil)-1-(4-isopropilfenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)oxi)acético (1,7 g) como un sólido amarillo. El producto crudo se usó en la siguiente

etapa directamente sin purificación adicional. LCMS (ESI, *m/z*): 445 $[M+H]^+$.

Etapa 9: Síntesis de 2-(4-isopropilfenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]indeno-5-carboxilato de terc-butilo

[1756] A una solución de ácido *(rac)*-2-((4-(aminometil)-5-(*terc*-butoxicarbonil)-1-(4-isopropilfenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)oxi)acético (200 mg, 1 eq, 450 µmol) en DMF (4 mL) se añadió HATU (222 mg, 1,3 eq, 585 µmol) y DIEA (174 mg, 235 µl, 3 eq, 1,35 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó luego con agua (20 mL) y EtOAc (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc en PE (70%) para proporcionar *terc*-butil *(rac)*-2-(4-isopropilfenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]indeno-5-carboxilato (60 mg) como un sólido amarillo. **LCMS** (ESI, m/z)**:** 427 $[M+H]^+$.

Etapa 10: Síntesis de terc-butil (rac)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]indeno-5-carboxilato

[1757] A una solución de *terc*-butil *(rac)*-2-(4-isopropilfenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]indeno-5-carboxilato (360 mg, 1 eq, 844 µmol) en THF (7,2 mL) se añadió BH_3·THF (290 mg, 3,38 mL, 1 M, 4 eq, 3,38 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h, después de lo cual la reacción se apagó con MeOH a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto crudo (300 mg) se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS** (ESI, m/z)**:** 413 $[M+H]^+$.

Etapa 11: Síntesis de (rac)-7-bencil 5-(terc-butil) 2-(4-isopropilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]indeno-5,7-dicarboxilato

[1758] A una solución de *terc*-butil *(rac)*-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]indeno-5-carboxilato (300 mg, 1 eq, 727 µmol) en DCM (6 mL) se añadió TEA (221 mg, 304 µl, 3 eq, 2,18 mmol) y *N*-(benciloxicarboniloxi)succinimida (217 mg, 1,2

eq, 873 µmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y EtOAc (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (1/1) para proporcionar *(rac)*-7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(4-isopropilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]indeno-5,7-dicarboxilato (210 mg) como un sólido amarillo. **LCMS** (ESI, m/z)**:** 547 $[M+H]^+$.

Etapa 12: Síntesis de 7-bencil 5-(terc-butil) 2-(2-acetoxi-4-isopropilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]indeno-5,7-dicarboxilato

[1759] A una solución de *(rac)*-7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(4-isopropilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]indeno-5,7-dicarboxilato (410 mg, 1 eq, 750 µmol) en AcOH (8,2 mL) y MeCN (0,82 mL) se añadieron PIDA (483 mg, 2 eq, 1,5 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (16,8 mg, 0,1 eq, 75,0 µmol). El matraz se colocó bajo una presión positiva de nitrógeno y se sometió a tres ciclos de rellenado bajo alto vacío. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 90 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de que la mezcla de reacción se enfrió hasta rt, la mezcla se filtró y se enjuagó con EtOAc (3 x 200 mL), luego se diluyó con agua (200 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 200 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El producto crudo se purificó por elución por cromatografía en gel de sílice con PE: EtOAc = 10: 1 para dar *(rac)*-7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(2-acetoxi-4-isopropilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]indeno-5,7-dicarboxilato (300 mg) como un sólido amarillo. **LCMS** (ESI, m/z)**:** 605 $[M+H]^+$.

Etapa 13: Síntesis de (rac)-7-bencil 5-(terc-butil) 2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]indeno-5,7-dicarboxilato

[1760] A una solución de *(rac)*-7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(2-acetoxi-4-isopropilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]indeno-5,7-dicarboxilato (220 mg, 1 eq, 364

μmol) en MeOH (4,4 mL) y se añadió agua (2,2 mL) NaOH (29 mg, 2 eq, 730 μmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se acidificó entonces a pH=6 con ácido sulfúrico 1 M, luego se diluyó con EtOAc (20 mL) y agua (15 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera saturada (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar *(rac)*-7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]indeno-5,7-dicarboxilato (230 mg) como un sólido amarillo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS** (ESI, m/z)**:** 563 $[M+H]^+$.

Etapa 14: Síntesis de terc-butil (rac)-2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]indeno-5-carboxilato

[1761] A una solución de *(rac)*-7-bencil 5-(*terc*-butil) 2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]indeno-5,7-dicarboxilato (230 mg, 1 eq, 409 μmol) en EtOH (4,6 mL) se añadieron $Pd(OH)_2$/C (115 mg, 10 % en peso, 0,20 eq, 82 μmol) y Pd/C (115 mg, 10 % en peso, 0,26 eq, 108 μmol). La mezcla se purgó con nitrógeno x 3 veces y luego se presurizaron hasta 3,0 MPa con hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se filtró y se enjuagó con EtOH (5 x 50 mL), y el filtrado se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con MeOH en DCM (10%) para proporcionar *terc*-butil *(rac)*-2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]indeno-5-carboxilato (80 mg) como un sólido amarillo. **LCMS** (ESI, m/z)**:** 445 $[M+H]^+$.

Etapa 15: Síntesis de terc-butil (rac)-7-acriloil-2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]indeno-5-carboxilato

[1762] A una solución de *terc*-butil *(rac)*-2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]indeno-5-carboxilato (80 mg, 1 eq, 0,19 mmol) en DCM (1,6 mL) se añadió anhídrido propilfosfónico (89 mg, 83 μl, 1,5 eq, 0,28 mmol), ácido acrílico (16 mg, 1,2 eq, 0,22 mmol) y DIEA (0,12 g, 0,16 mL, 5 eq, 0,93 mmol). La mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y EtOAc (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (1/1) para proporcionar *terc*-butil *(rac)*-7-acriloil-2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]indeno-5-carboxilato (53 mg) como un sólido amarillo. **LCMS** (ESI, m/z)**:** 483 $[M+H]^+$.

Etapa 16: Síntesis de (rac)-1-(2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona

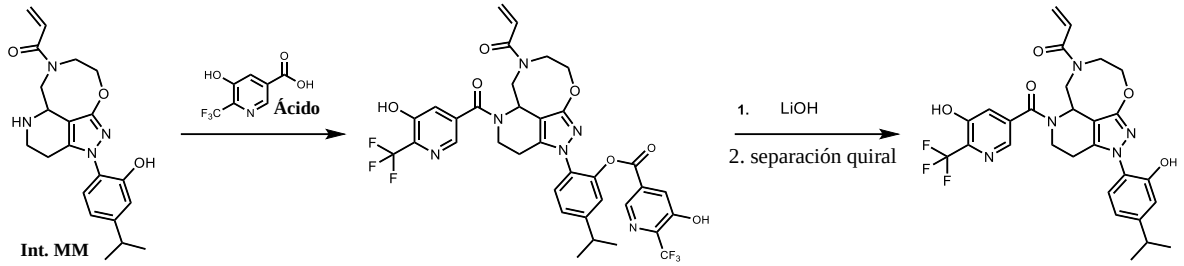
[1763] Una solución de *7*-acriloil-2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]indeno-5-carboxilato de terc-butilo (53 mg, 1 eq, 0,11 mmol) en DCM (1 mL) y TFA (0,3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida. Esto resultó en *(rac)*-1-(2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]inden-7-il)prop-2-en-1-ona (60 mg) como un aceite amarillo crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

Etapa 17: Síntesis de (R o S)-1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona

[1764] A una solución de *(*rac)-1-(2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]inden-7-il)prop-2-en-1-ona (40 mg, 1 eq, 0,1 mmol) en DMF (0,8 mL) se añadieron ácido 7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carboxílico (25 mg, 1 eq, 0,1 mmol), HBTU (48 mg, 1,2 eq, 0,13 mmol) y DIEA (0,11 g, 0,15 mL, 8 eq, 0,84 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y EtOAc (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron

para dar un residuo. El residuo se purificó por Prep-HPLC de fase inversa (Columna: Sunfire C18 5 m, 30 mm * 150 mm; Fase móvil A: agua (0,1%FA), Fase móvil B: MeCN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 20% B a 55% B en 10 min; Longitud de onda: UV 254 nm/220 nm; tiempo de retención 1: 9,1 min) para proporcionar (rac)-1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclooctа[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona (9 mg). El residuo racémico se purificó por Prep-HPLC quiral (Columna: Celulosa CHIRAL ART-SB 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX (0,1%FA), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: isocrático 35; Longitud de onda: UV 254/220 nm; tiempo de retención 1: 6,5; tiempo de retención 2: 12,4; Solvente de muestra: EtOH; Volumen de inyección: 0,5 mL; Número de ejecuciones: 2) para proporcionar *(R o S)*-1-(5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]inden-7-il)prop-2-en-1-ona como primer pico de elución (tiempo de retención = 6,5 min, 2,5 mg, 4,1 µmol, 4 % de rendimiento) como un sólido blanco. **LCMS** (ESI, m/z)**:** 605, 607 (^{81}Br) $[M+H]^+$. **^{1}H NMR:** (400 MHz, Cloroformo -*d*) δ 9,38 (brs, 1H), 8,36 – 8,17 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,35 – 7,28 (m, 1H), 7,27 – 7,19 (m, 1H), 7,07 – 6,94 (m, 1H), 6,94 – 6,83 (m, 1H), 6,79 – 6,67 (m, 1H), 6,64 – 6,45 (m, 1H), 6,25 – 6,05 (m, 1H), 5,89 – 5,57 (m, 1H), 4,89 – 4,52 (m, 1H), 4,50 – 4,11 (m, 3H), 4,07 – 3,85 (m, 1H), 3,85 – 3,26 (m, 2H), 3,24 – 2,93 (m, 2H), 2,90 – 2,77 (m, 1H), 2,73 – 2,58 (m, 1H), 1,22 (d, J = 6,7 Hz, 6H). **HPLC quiral analítica**: Columna: CHIRAL ART Celulosa-SB; Tamaño de columna: 4,6 x 100 mm, 3 µm; Fase móvil: Hexágono (0,1%FA): (EtOH: DCM = 1:1) = 65: 35; Flujo: 1,0 mL/min; Temperatura: 25 °C; rt = 2,5 min.

Ejemplo K-9: Preparación de *(R o S)*-1-(2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de (rac)-2-(7-acriloil-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-2-il)-5-isopropilfenil 5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinato

[1765] A una solución de *(rac)*-1-(2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona (**Int. MM)** (60 mg, 1 eq, 0,16 mmol) en DMF (1,2 mL) se añadieron ácido 5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinico (65 mg, 2 eq, 0,31 mmol), HATU (78 mg, 1,3 eq, 0,2 mmol) y DIEA (0,16 g, 0,22 mL, 8 eq, 1,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y EtOAc (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar *(rac)*-2-(7-acriloil-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-2-il)-5-isopropilfenil 5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinato (80 mg) como un sólido amarillo crudo que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. **LCMS** (ESI, m/z)**:** 763 $[M+H]^+$.

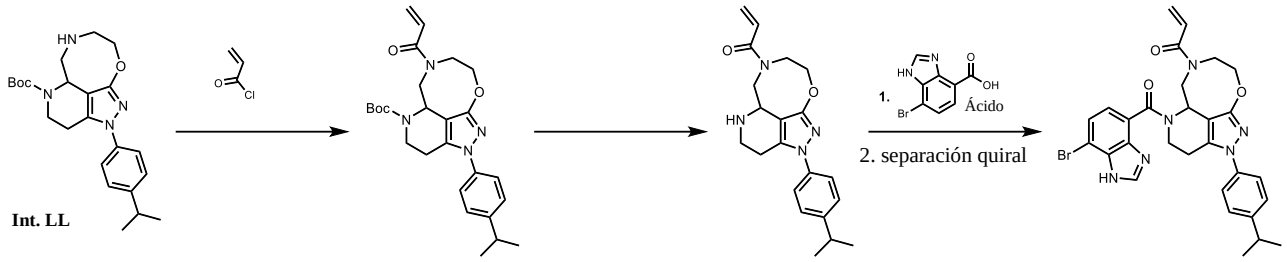
Etapa 2: Síntesis de (R o S)-1-(2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona

[1766] A una solución de *(rac)*-2-(7-acriloil-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-2-il)-5-isopropilfenil 5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinato (80 mg, 1 eq, 105 µmol) en THF (1,6 mL) y se añadió agua (0,8 mL) LiOH (5,0 mg, 2 eq, 0,21 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h.

Luego, la mezcla se acidificó hasta pH 5 con HCl 1M. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (100 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por Prep-HPLC de fase inversa con las siguientes condiciones (Columna: XselectCSHTMPrep C18 5 µm 19*150 mm OBD; Fase móvil A: agua (0,1%FA), Fase móvil B: MeCN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 35% B a 60% B en 8 min; Longitud de onda: UV 254 nm/220 nm; tiempo de retención: 6,9 min) para proporcionar *(rac)*-1-(2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona (14,5 mg, 25,3 µmol, 41 % de rendimiento sobre 2 etapas) como un sólido blanco. El producto crudo (12 mg) se purificó por Prep-HPLC quiral con las siguientes condiciones (Columna: Celulosa CHIRAL ART-SB 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX (0,1%FA), Fase móvil B: IPA; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: isocrático 50; Longitud de onda: UV 254/220 nm; tiempo de retención 1: 4.3; tiempo de retención 2: 11,0; Volumen de inyección: 2,2 mL; Número de ejecuciones: 3) para proporcionar *(R o S)*-1-(2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona como primer pico de elución (tiempo de retención = 4,3 min, 4,1 mg, 7,1 µmol, 7 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, *m/z*): 573 $[M+H]^+$. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,85 (brs, 1H), 10,00 – 9,84 (m, 1H), 8,24 – 8,13 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,19 – 7,01 (m, 2H), 6,92 – 6,82 (m, 1H), 6,81 – 6,73 (m, 1H), 6,32 – 5,88 (m, 1H), 5,87 – 5,62 (m, 1H), 5,38 – 4,70 (m, 1H), 4,65 – 4,54 (m, 1H), 4,22 – 4,08 (m, 1H), 4,02 – 3,80 (m, 2H), 3,79 – 3,61 (m, 2H), 3,57 – 3,40 (m, 1H), 3,28 – 3,19 (m, 1H), 2,93 – 2,82 (m, 1H), 2,81 – 2,69 (m, 1H), 2,55 – 2,28 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 6H). **HPLC quiral analítica**: Columna: CHIRAL ART Celulosa-SB; Tamaño de columna: 4,6 x 100 mm, 3 µm; Fase móvil: Hex(0,1%FA):IPA=50:50 Flujo: 1,0 mL/min; Temperatura: 25 °C; tiempo de retención=1,9 min

Ejemplo K-10: Preparación de *(R o S)*-1-(5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(4-

isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]inden-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de terc-butil (rac)-7-acriloil-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta [cd]indeno-5-carboxilato

[1767] A una solución de *terc*-butil *(rac)*-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]indeno-5-carboxilato (**Int. LL)** (240 mg, 1 eq, 582 µmol) en DCM (4,8 mL) se añadió TEA (471 mg, 649 µl, 8 eq, 4,65 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, luego se añadió gota a gota cloruro de acriloilo (105 mg, 2 eq, 1,16 mmol) a la mezcla anterior a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla se diluyó luego con agua helada (20 mL) y EtOAc (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EtOAc/PE (1:5) para proporcionar *terc*-butil *(rac)*-7-acriloil-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta [*cd*]indeno-5-carboxilato (105 mg) como un sólido amarillo. **LCMS** (ESI, m/z)**:** 468 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Síntesis de (rac)-1-(2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona

[1768] Una solución de *terc*-butil *(rac)*-7-acriloil-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]indeno-5-carboxilato (105 mg, 1 eq, 225 µmol) en DCM (1,5 mL) y TFA (0,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después de lo cual el

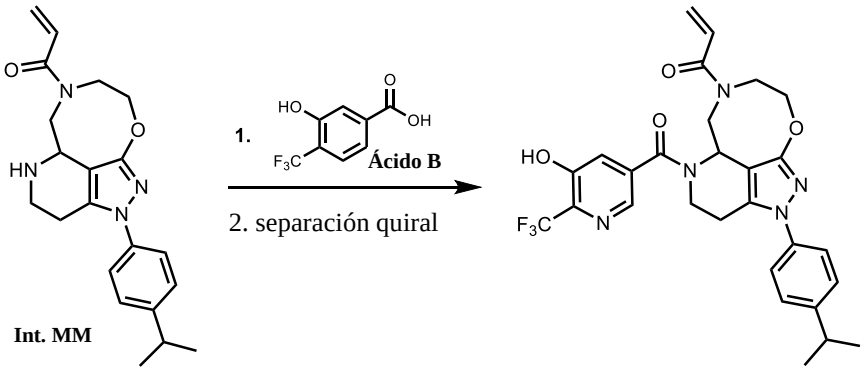
solvente se retiró bajo presión reducida. Esto resultó en *(rac)*-1-(2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]inden-7-il)prop-2-en-1-ona (120 mg) como un aceite amarillo crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS** (ESI, m/z)**:** 367 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Síntesis de (R o S)-1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona

[1769] A una solución de *(rac)*-1-(2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]inden-7-il)prop-2-en-1-ona (40 mg, 1 eq, 0,11 mmol) en DMF (0,8 mL) se añadió ácido 7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carboxílico (39 mg, 1,5 eq, 0,16 mmol), DIEA (0,11 g, 0,15 mL, 8 eq, 0,87 mmol) y HBTU (54 mg, 1,3 eq, 0,14 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó luego con agua (20 mL) y EtOAc (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por Prep-HPLC (Columna: Xselect CSHTM Prep C18 5 µm 19*150 mm OBD; Fase móvil A: agua (0,1%FA), Fase móvil B: MeCN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 30% B a 55% B en 10 min; Longitud de onda: UV 254 nm/220 nm; tiempo de retención 1: 8,5 min) para proporcionar (rac)-1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclooctа[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona (13 mg). El producto (13 mg) se separó en sus enantiómeros constitutivos mediante HPLC prep-quiral quiral con las siguientes condiciones (Columna: Celulosa CHIRAL ART-SB 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX (0,1%FA), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: isocrático 35; Longitud de onda: UV 254/220 nm; tiempo de retención 1: 6,5; tiempo de retención 2: 12,4; Solvente de muestra: EtOH; Volumen de inyección: 0,5 mL; Número de ejecuciones: 2) para proporcionar *(R o S)*-1-(5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]inden-7-il)prop-2-en-1-ona como primer pico de elución (5,2 mg, 8,8 µmol, 8 %

de rendimiento) como un sólido blanco. **LCMS:** (ESI, m/z)**:** 589 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR:** (400 MHz, Cloroformo -*d*) *δ* 8,28 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,42 – 7,33 (m, 1H), 7,33 – 7,28 (m, 2H), 7,28 – 7,22 (m, 2H), 6,63 – 6,41 (m, 1H), 6,27 – 6,00 (m, 1H), 5,84 – 5,67 (m, 1H), 5,55 – 4,76 (m, 1H), 4,61 – 4,37 (m, 1H), 4,32 – 4,11 (m, 2H), 4,08 – 3,97 (m, 1H), 3,96 – 3,75 (m, 1H), 3,62 – 3,47 (m, 1H), 3,45 – 3,18 (m, 1H), 3,10 (s, 2H), 2,99 – 2,63 (m, 3H), 1,26 (t, *J* = 7,6 Hz, 6H). **HPLC quiral analítica:** Columna: CHIRAL ART Celulosa-SB; Tamaño de columna: 4,6 x 100 mm, 3 µm; Fase móvil: Hex(0,1%FA):(EtOH:DCM=1:1)=70:30; Flujo: 1,0 mL/min; Temperatura: 25 °C; tiempo de retención=3,7 min.

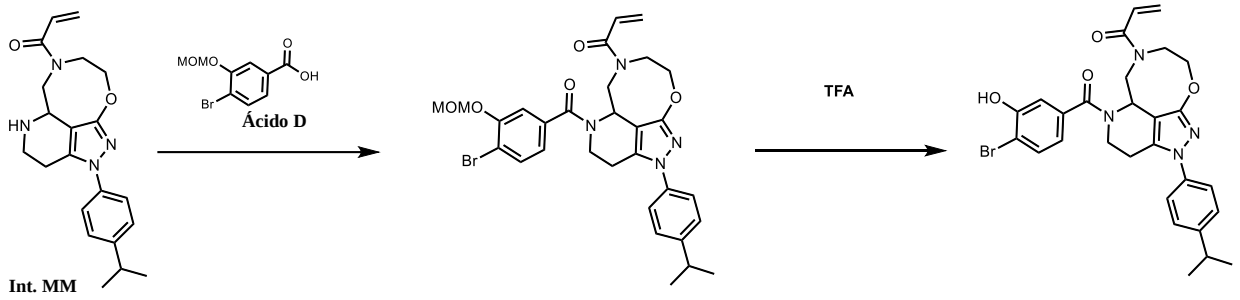
Ejemplo K-11: Preparación de *(R o S)*-1-(5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona



[1770] A una solución de *(rac)*-1-(2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona (**Int. MM**) (80 mg, 1 eq, 0,22 mmol) en DMF (1,6 mL) se añadió ácido 5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinico (45 mg, 1 eq, 0,22 mmol), HATU (0,11 g, 1,3 eq, 0,28 mmol) y DIEA (0,23 g, 0,3 mL, 8 eq, 1,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó luego con agua (20 mL) y EtOAc (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por Prep-HPLC (Columna: Sunfire C18 5 m, 30 mm * 150 mm; Fase móvil A: agua (0,1%FA), Fase móvil B: MeCN; Velocidad de flujo: 60 mL/min;

Gradiente: 30% B a 65% B en 10 min; Longitud de onda: UV 254 nm/220 nm; tiempo de retención 1: 9,1 min) para proporcionar (rac)-1-(5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclooctа[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona (22 mg, 40 µmol, 18 % de rendimiento). El producto (22 mg) se separó adicionalmente en sus enantiómeros constitutivos mediante preparación quiral por HPLC con las siguientes condiciones (Columna: Celulosa CHIRAL ART-SB, 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: Hex(0,1%FA)--HPLC, Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: isocrático 40; Longitud de onda: UV 254/220 nm; tiempo de retención 1: 3,327; tiempo de retención 2: 6,463; Volumen de inyección: 2,0 mL; Número de ejecuciones: 22) para proporcionar *(R o S)*-1-(5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona como primer pico de elución (tiempo de retención = 3,3 min, 7,8 mg, 14 µmol, 6 % de rendimiento) como un sólido blanco. **LCMS:** (ESI, m/z)**:** 556 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR:** (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,54 – 8,05 (m, 2H), 7,81 – 7,44 (m, 1H), 7,37 – 7,29 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,52 (s, 2H), 6,31 – 5,65 (m, 2H), 5,61 – 5,23 (m, 1H), 5,02 – 4,69 (m, 2H), 4,57 – 1,55 (m, 10H), 1,19 – 0,99 (m, 6H). HPLC quiral analítica: Columna: CHIRAL ART Celulosa-SB; Tamaño de columna: 4,6 x 100 mm, 3 µm; Fase móvil: Hex(0,1%FA):(EtOH:DCM=1:1)=60:40; Flujo: 1,0 mL/min; Temperatura: 25 °C; RT=1,6 min.

Ejemplo K-12: Preparación de (S Y R)-1-(5-(4-bromo-3-hidroxibenzoil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de (rac)-1-(5-(4-bromo-3-(metoximetoxi)benzoil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona

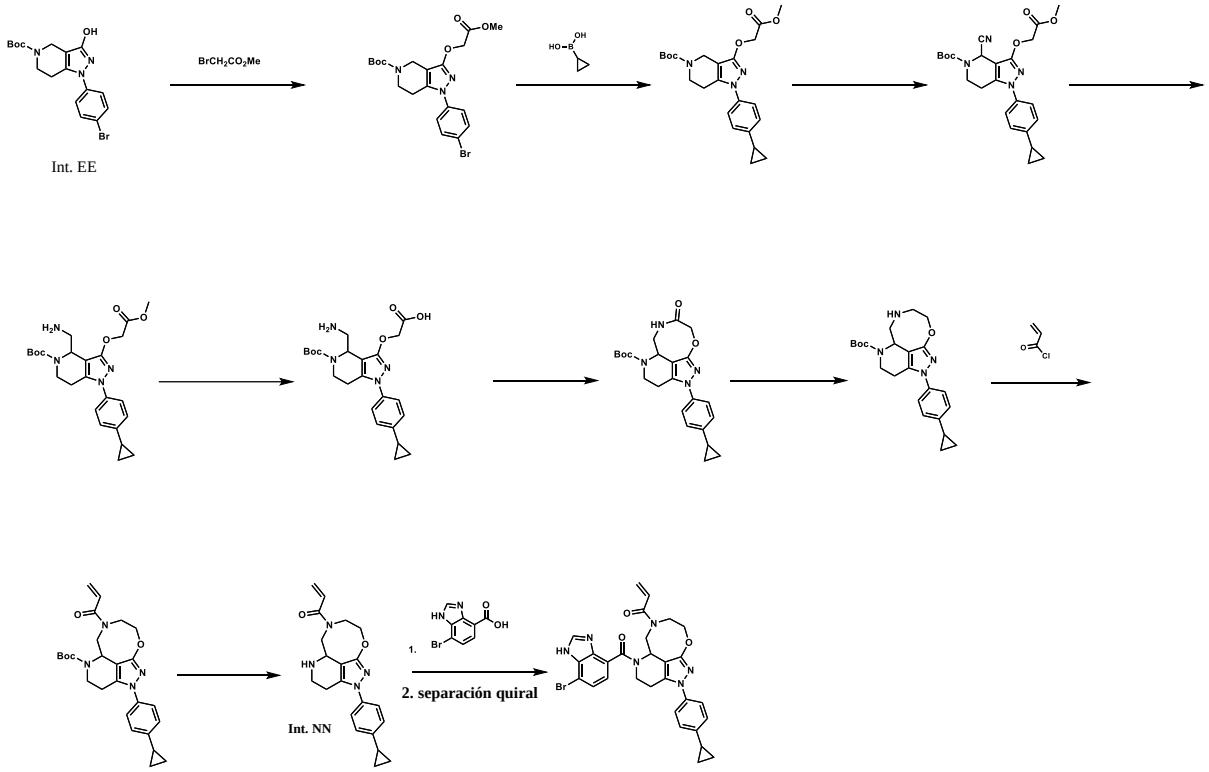
[1771] A una solución agitada de *(rac)*-1-(2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona (**Int. MM**) (8 mg, 0,022 mmol, 1 equiv) y ácido 4-bromo-3-(metoximetoxi)benzoico (**Ácido D**) (5,7 mg, 0,022 mmol, 1 equiv) en DMF (0,3 mL) se añadieron DIEA (11 ul, 0,066 mmol, 3,00 equiv) HOBt (4,4 mg, 0,033 mmol, 1,5 equiv) y EDC (6,3 mg, 0,033 mmol, 1,5 equiv) en porciones en R bajo una atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a rt. Luego, la reacción se extinguió con agua a rt y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x2 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 1 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. La mezcla resultante *(rac)*-1-(5-(4-bromo-3-(metoximetoxi)benzoil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS:**(ESI, m/z)**:** 609 $[M+1]^+$.

Etapa 2: Síntesis de (S Y R)-1-(5-(4-bromo-3-hidroxibenzoil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona

[1772] Una solución de *(rac)*-1-(5-(4-bromo-3-(metoximetoxi)benzoil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona (10 mg, 0,016 mmol, 1 equiv) en TFA (0,5 mL) y DCM (1,5 mL) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por Prep-HPLC con las siguientes condiciones: Columna, Xselect CSH C18 OBD 30*150 mm 5um; fase móvil, agua (0,05%FA) y MeCN (40%MeCN hasta 65% en 10 min); Detector, UV 254 nm para proporcionar *(S Y R)*-1-(5-(4-bromo-3-hidroxibenzoil)-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona (0,3 mg, 3% de rendimiento) como un sólido blancuzco. **LCMS:**(ESI, m/z)**:** 565 $[M+1]^+$. **^{1}H NMR:** (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,79 – 7,54 (m, 1H), 7,53 – 7,30 (m, 2H), 7,30 – 6,98 (m, 4H), 6,97 – 6,67 (m, 1H), 6,51 – 6,20 (m, 1H), 6,13 – 5,79 (m, 1H), 5,75 – 5,39 (m, 1H), 5,14 – 4,79 (m, 1H), 4,78 – 4,27 (m, 2H), 4,23 – 3,75 (m, 2H), 3,63 (s, 1H), 3,51 – 3,25 (m, 1H), 3,23 – 2,46 (m, 4H), 1,26

(s, 6H).

Ejemplo K-13: Preparación de *(R o S)*-1-(5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de 1-(4-bromofenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetoxi)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1773] Esta reacción se lanzó con dos lotes paralelos.

[1774] A una solución de 1-(4-bromofenil)-3-hidroxi-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(***Int. EE**) (400 g, 1,0 mol) y metil 2-bromoacetato (186 g, 1,22 mol, 115 mL1,20 eq) en DMA (3,50 l) se añadió Cs_2CO_3 (661 g, 2,03 mol, 2,00 eq) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Luego se filtró la mezcla de reacción, y el filtrado se diluyó con agua (5,00 l) y se extrajo con MTBE (5,00 l x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (500 mL), se secaron sobre Na2SO4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se trituró con éter de

petróleo: acetato de etilo = 5:1 (650 mL) a temperatura ambiente durante 24 h para proporcionar *terc*-butil (*rac)*-1-(4-bromofenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetoxi)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato (423 g) como un sólido amarillo.

[1775] Un tercio del material crudo (140 g) se purificó por prep-HPLC (condición TFA, D.I. 200 mm x H450mm) para dar 1-(4-bromofenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetoxi)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*83,0 g, 175 mmol) como un sólido amarillo. **LCMS**: *m/z* = 466 $(M+H)^+$, *m/z* = 468 (^{81}Br). **^{1}H NMR**: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,52 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,72 - 3,62 (m, 2H), 2,85 - 2,75 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

Etapa 2: Síntesis de 1-(4-ciclopropilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetoxi)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1776] A una solución de 1-(4-bromofenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetoxi)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*9,0 g, 1 eq, 19,3 mmol) en tolueno (180 mL) y agua (45 mL) se añadió triciclohexilfosfina (1,08 g, 0,2 eq, 3,86 mmol), ácido ciclopropilborónico (3,32 g, 2 eq, 38,6 mmol), fosfato de potasio (12,3 g, 3 eq, 57,9 mmol) y diacetoxipadio (433 mg, 0,1 eq, 1,93 mmol). La solución se colocó bajo una presión positiva de nitrógeno y se sometió a tres ciclos de rellenado bajo alto vacío. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de que la mezcla de reacción se enfrió hasta rt, la mezcla se filtró y se enjuagó con EtOAc (3 x 200 mL), luego se diluyó con agua (200 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 200 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante elución por cromatografía en gel de sílice con PE: EtOAc=5:1 para dar 1-(4-ciclopropilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetoxi)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*8,3 g) como un sólido amarillo. **LCMS:** (ESI, m/z)**:** 428 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,36 – 7,28 (m, 2H), 7,18 – 7,10 (m, 2H), 4,87 (d, *J* = 10,7 Hz, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,69 (d, *J* = 3,0 Hz, 3H), 3,57 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,88 – 2,75 (m,

2H), 1,95 (tt, *J* = 8,4, 5,0 Hz, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,01 – 0,90 (m, 2H), 0,72 – 0,64 (m, 2H).

Etapa 3: Síntesis de terc-butil (rac)-4-ciano-1-(4-ciclopropilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetoxi)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato

[1777] A una solución de 1-(4-ciclopropilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetoxi)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*7,5 g, 1 eq, 18 mmol) en MeCN (75 mL) se añadió AcOH (2,1 g, 2,0 mL, 2 eq, 35 mmol), TMSCN (3,5 g, 4,4 mL, 2 eq, 35 mmol) y $TEMPO^{+}BF_4^{-}$ (8,5 g, 2 eq, 35 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó luego con agua (20 mL) y EtOAc (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc en PE (23%) para proporcionar *terc*-butil *(rac)*-4-ciano-1-(4-ciclopropilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetoxi)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato (6,7 g) como un sólido amarillo. **LCMS:** (ESI, m/z)**:** 453 $[M+H]^{+}$.

Etapa 4: Síntesis de terc-butil (rac)-4-(aminometil)-1-(4-ciclopropilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetoxi)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato

[1778] A una solución de *terc*-butil *(rac)*-4-ciano-1-(4-ciclopropilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetoxi)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato (6 g, 1 eq, 0,01 mol) en MeOH (180 mL) se añadió níquel Raney (3 g, 0,4 mL, 50% peso, 2 eq, 0,03 mol). La mezcla se purgó con nitrógeno x 3 y luego se presurizaron con hidrógeno 4,0 MPa y se calentó a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió luego hasta rt. La mezcla se filtró y se enjuagó con EtOAc (5 x 50 mL), y el filtrado se concentró al vacío para dar un residuo. Esto resultó en *terc*-butil *(rac)*-4-(aminometil)-1-(4-ciclopropilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetoxi)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato (3 g) como un sólido amarillo crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS:** (ESI, m/z)**:**457,20 $[M+H]^{+}$.

Etapa 5: Síntesis de ácido (rac)-2-((4-(aminometil)-5-(terc-butoxicarbonil)-1-(4-ciclopropilfenil)-

4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3-il)oxi)acético

[1779] A una solución de *terc*-butil *(rac)*-4-(aminometil)-1-(4-ciclopropilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetoxi)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato (3 g, 1 eq, 7 mmol) en MeOH (60 mL) y agua (30 mL) se añadió LiOH (0,2 g, 1,5 eq, 0,01 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Luego, la mezcla se acidificó hasta pH 3 con ácido sulfúrico 1 M, luego se diluyó con EtOAc (20 mL) y agua (15 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera saturada (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar ácido *(rac)*-2-((4-(aminometil)-5-(*terc*-butoxicarbonil)-1-(4-ciclopropilfenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)oxi)acético (3 g) como un sólido amarillo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS:** (ESI, m/z)**:** 444 $[M+H]^+$.

Etapa 6: Síntesis de terc-butil (rac)-2-(4-ciclopropilfenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]indeno-5-carboxilato

[1780] A una solución de ácido *(rac)*-2-((4-(aminometil)-5-(*terc*-butoxicarbonil)-1-(4-ciclopropilfenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)oxi)acético (3 g, 1 eq, 7 mmol) en DMF (300 mL) se añadieron DIEA (4 g, 6 mL, 5 eq, 0,03 mol) y COMU (2 g, 1,5 eq, 0,01 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se diluyó con agua (20 mL) y EtOAc (20 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL) y la capa orgánica se combinó, se lavó con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar *terc*-butil *(rac)*-2-(4-ciclopropilfenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]indeno-5-carboxilato (800 mg) como un sólido blanco. **LCMS:** (ESI, m/z)**:** 425 $[M+H]^+$.

Etapa 7: Síntesis de terc-butil (rac)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]indeno-5-carboxilato

[1781] A una solución de *terc*-butil *(rac)*-2-(4-ciclopropilfenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-

5*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]indeno-5-carboxilato (800 mg, 1 eq, 1,88 mmol) en THF (16 mL) se añadió BH_3-THF (648 mg, 4 eq, 7,54 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h y se apagó con MeOH a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El producto crudo *terc*-butil *(rac)*-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]indeno-5-carboxilato (800 mg) se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS:** (ESI, m/z)**:** 411 $[M+H]^+$.

Etapa 8: Síntesis de terc-butil (rac)-7-acriloil-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta [cd]indeno-5-carboxilato

[1782] A una solución de *terc*-butil *(rac)*-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]indeno-5-carboxilato (290 mg, 1 eq, 706 µmol) en DCM (5,8 mL) se añadió TEA (357 mg, 492 µl, 5 eq, 3,53 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, luego se añadió gota a gota cloruro de acriloilo (128 mg, 2 eq, 1,41 mmol) a la mezcla anterior a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h y luego se diluyó con agua helada (20 mL) y EtOAc (20 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, con EtOAc/PE (1:5) para proporcionar *terc*-butil *(rac)*-7-acriloil-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta [cd]indeno-5-carboxilato (100 mg) como un sólido blanco. **LCMS:** (ESI, m/z)**:**466 $[M+H]^+$.

Etapa 9: Síntesis de (rac)-1-(2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona

[1783] Una solución de *7*-acriloil-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]indeno-5-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 1 eq, 215 µmol) en DCM (2 mL) y TFA (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se retiró después bajo presión reducida para proporcionar *(rac)*-1-(2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-

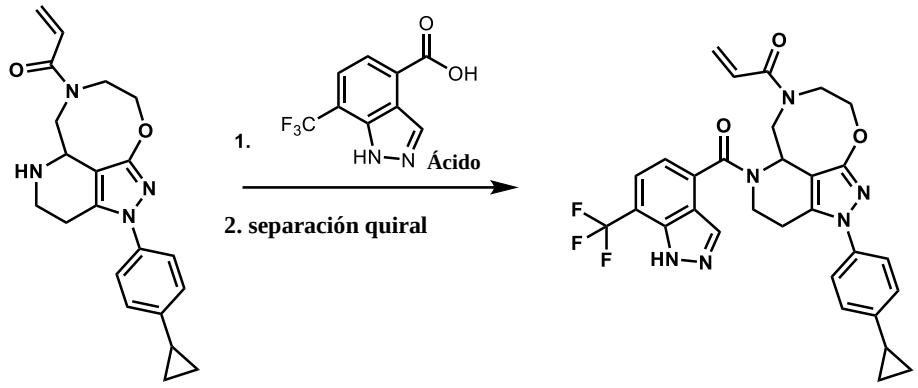
7*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona (110 mg) como un aceite amarillo crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS:** (ESI, m/z)**:** 365 $[M+H]^+$.

Etapa 10: Síntesis de (R o S)-1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona

[1784] A una solución de *(rac)*-1-(2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona (110 mg, 1 eq, 302 µmol) en DMF (2,2 mL) se añadieron HBTU (149 mg, 1,3 eq, 392 µmol), ácido 7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carboxílico (**Ácido A**) (109 mg, 1,5 eq, 453 µmol) y DIEA (312 mg, 421 µl, 8 eq, 2,41 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó luego con agua (20 mL) y EtOAc (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por Prep-HPLC (Columna: XBridge BEH Shield RP18 5 m, 30 mm *150 mm; Fase móvil A: agua (10 mmol/l NH_4HCO_3), Fase móvil B: MeCN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 32% B a 50% B en 10 min; Longitud de onda: UV 254 nm/220 nm; tiempo de retención 1: 7,7 min) para proporcionar (*rac*)-1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclooocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona (65 mg). Este producto se separó adicionalmente en sus enantiómeros constitutivos mediante preparación quiral-HPLC (Columna: Celulosa CHIRAL ART-SB 3*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX (0,1%FA), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 40 mL/min; Gradiente: isocrático 35; Longitud de onda: UV 254/220 nm; tiempo de retención 1: 10,5; tiempo de retención 2: 14,8; Solvente de muestra: MeOH; Volumen de inyección: 3,0 mL; Número de ejecuciones: 3) para proporcionar *(R o S)*-1-(5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona como primer pico de elución (tiempo

de retención = 10,5 min, 19,8 mg, 33,4 µmol, 11% de rendimiento) como un sólido blanco. **LCMS:** (ESI, m/z)**:** 587, 589 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR:** (400 MHz, Cloroformo -d, ppm) δ 8,23 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,25 – 7,15 (m, 2H), 7,09 (dd, J = 19,7, 8,0 Hz, 2H), 6,62 – 6,38 (m, 1H), 6,29 – 5,96 (m, 1H), 5,84 – 5,64 (m, 1H), 5,54 – 4,75 (m, 1H), 4,60 – 2,54 (m, 10H), 1,97 – 1,84 (m, 1H), 1,06 – 0,94 (m, 2H), 0,75 – 0,63 (m, 2H). **HPLC quiral analítica:** Columna: CHIRAL ART Celulosa-SB; Tamaño de columna: 4,6 x 100 mm, 3 µm; Fase móvil: Hex (0,1% FA): (EtOH: DCM=1:1)=65:35; Flujo: 1,0 mL/min; Temperatura: 25 °C; tiempo de retención = 3,1 min.

Ejemplo K-14: Preparación de *(R o S)*-1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(7-(trifluorometil)-1*H*-indazol-4-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona

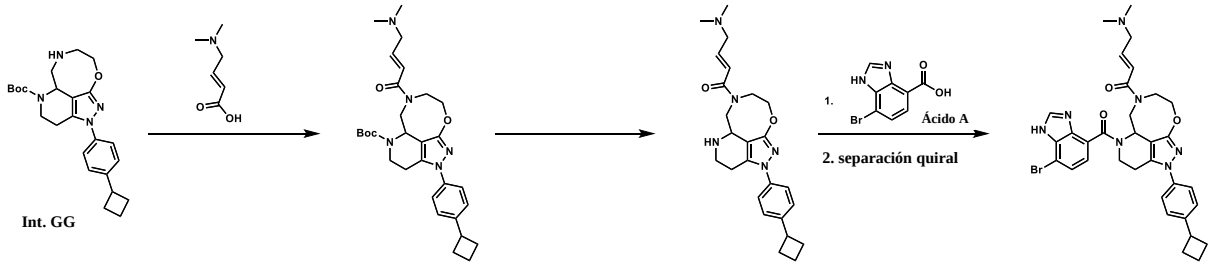


Int. NN

[1785] A una solución de *(rac)*-1-(2-(4-ciclopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona (**Int. NN)** (100 mg, 1 eq, 274 µmol) en DMF (1 mL) se añadió ácido 7-(trifluorometil)-1*H*-indazol-4-carboxílico (**Ácido C**) (94,7 mg, 1,5 eq, 412 µmol), HBTU (156 mg, 1,5 eq, 412 µmol) y DIEA (106 mg, 143 µl, 3 eq, 823 µmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó luego con agua (20 mL) y EtOAc (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por Prep-HPLC (Columna: Sunfire C18 5

m, 30 mm * 150 mm; Fase móvil A: agua (0,1%FA), Fase móvil B: MeCN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 35% B a 55% B en 10 min; Longitud de onda: UV 254 nm/221 nm; tiempo de retención 1: 8,9 min) para proporcionar (rac)-1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(7-(trifluorometil)-1H-indazol-4-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclooctа[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona (15 mg) como un sólido blanco. LCMS: (ESI, *m/z*):577 $[M+H]^+$. El producto (15 mg) se separó adicionalmente en sus enantiómeros constitutivos mediante prep-HPLC quiral con las siguientes condiciones (Columna: CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 μm; Fase móvil A: Hex(0,1%FA)--HPLC, Fase móvil B: EtOH: DCM=1:1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: isocrático50%; Longitud de onda: UV 254/220 nm; tiempo de retención 1: 10,8; tiempo de retención 2: 13,8; Número de ejecuciones: 2) para proporcionar *(R o S)*-1-(2-(4-ciclopropilfenil)-5-(7-(trifluorometil)-1*H*-indazol-4-carbonil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona como primer pico de elución (tiempo de retención = 10,8 min, 5,0 mg, 8,6 μmol, 3% de rendimiento) como un sólido blanco. **LCMS:** (ESI, m/z)**:** 577 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR:** (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) *δ* 8,25 (d, *J* = 17,8 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,40-7,29 (s, 2H), 7,22 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,16-7,02 (m, 2H), 6,78-6,43 (m, 1H), 6,40 – 5,63 (m, 2H), 5,26-4,78 (m, 1H), 4,72 – 2,50 (m, 10H), 1,99 – 1,84 (m, 1H), 1,06 – 0,92 (m, 2H), 0,69 (d, *J* = 12,7 Hz, 2H).

Ejemplo K-15: Preparación de (S o R,E)-1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de terc-butil €-2-(4-ciclobutilfenil)-7-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)-

2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]indeno-5-carboxilato

[1786] A una solución de *terc*-butil *(rac)*-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]indeno-5-carboxilato (**Int. GG**) (100 mg, 1 eq, 236 µmol) en DCM (0,5 mL) se añadieron ácido (*E*)-4-(dimetilamino)but-2-enoico (60,8 mg, 2 eq, 471 µmol), HATU (89,6 mg, 2 eq, 236 µmol) y DIEA (152 mg, 205 µl, 5 eq, 1,18 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó luego con agua helada (30 mL) y EtOAc (30 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (75%EtOAc en PE) para proporcionar *terc*-butil (*rac,E*)-2-(4-ciclobutilfenil)-7-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]indeno-5-carboxilato (70 mg) como un sólido blanco. LCMS: (ESI, *m/z*):536 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Síntesis de (E)-1-(2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona

[1787] Una solución de *terc*-butil (*rac,E*)-2-(4-ciclobutilfenil)-7-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]indeno-5-carboxilato (60 mg, 1 eq, 0,11 mmol) en DCM (3 mL) y TFA (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida. Esto resultó en (*E*)-1-(2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]inden-7-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (65 mg) como un aceite amarillo crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS:** (ESI, m/z)**:** 436 $[M+H]^+$.

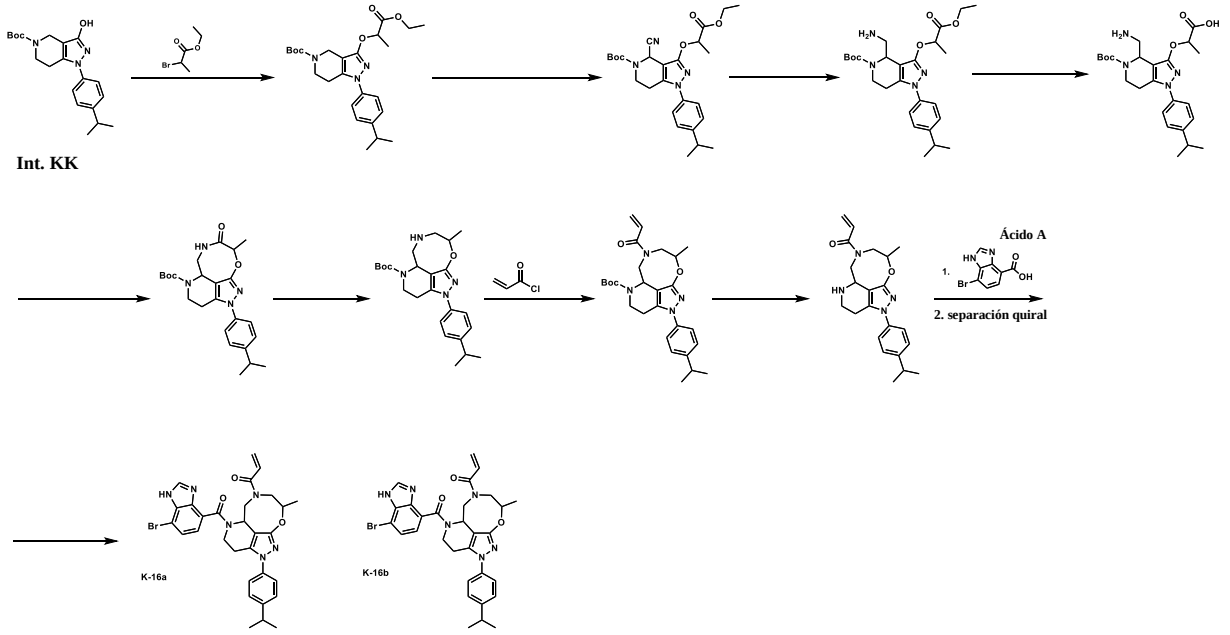
Etapa 3: Síntesis de (S o R,E)-1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona

[1788] A una solución de (*rac,E*)-1-(2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-10-oxa-

1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]inden-7-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (65 mg, 1 eq, 0,15 mmol) en DMF (1 mL) se añadieron ácido 7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carboxílico (**Ácido A**) (72 mg, 2 eq, 0,3 mmol), HBTU (0,11 g, 2 eq, 0,3 mmol) y DIEA (96 mg, 0,13 mL, 5 eq, 0,75 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se diluyó luego con agua (20 mL) y EtOAc (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por Prep-HPLC (Columna: XBridge BEH Shield RP18 5 m, 30 mm *150 mm; Fase móvil A: agua (10 mmol/l NH_4HCO_3), Fase móvil B: MeCN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 30% B a 60% B en 8 min; Longitud de onda: UV 254 nm/221 nm; tiempo de retención 1: 6,6 min) para proporcionar (*rac,*E)-1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclooctа[cd]inden-7-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (12 mg) como un sólido blanco. La mezcla racémica se separó adicionalmente en sus enantiómeros constitutivos mediante preparación quiral-HPLC (Columna: CHIRALPAK-IA 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX (0,1%TFA), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: isocrático 25; Longitud de onda: UV 254/220 nm; tiempo de retención 1: 20,5; tiempo de retención 2: 28,3; Número de ejecuciones: 1) a ((*S o R,E*)-1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclobutilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona como primer pico de elución (tiempo de retención = 20,5 min, 2,8 mg, 3,6 µmol, 2 % de rendimiento) como un sólido blanco**. LCMS:** (ESI, m/z)**:** 658, 660 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR:** (400 MHz, Cloroformo -*d*) *δ* 8,52 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,43 – 7,29 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,20- 6,89 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,39 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 4,84 - 4,70 (m, 1H), 4,45 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 4,24 (d, *J* = 18,0 Hz, 1H), 4,15 (d, *J* = 12,7 Hz, 3H), 3,77 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 3,63 – 3,53 (m, 1H), 3,30 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,34-3,18(m, 1H)3,13 (s, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,97 – 2,83 (m, 3H), 2,83-2,48 (m, 1H),2,38 (d, *J* = 10,3 Hz, 2H), 2,21-2,11 (m, 3H), 2,12-1,89 (m, 2H),1,88 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H). **HPLC quiral analítica:**

CHIRALPAK IA-3; Tamaño de columna: 4,6*100 mm, 3 µm; Fase móvil: Hex(0,1%TFA):(MeOH:DCM=1:1)=75:25; Flujo: 1,0 mL/min; Temperatura: 25 °C; tiempo de retención=3,7 min.

Ejemplo K-16a y K-16b: Preparación de 1-((5a(*S o R*),9(*R o S*))-5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona (K-16a) y 1-((5ª(*R o S*),9(*S o R*))-5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclooctа[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona (K-16b)



Etapa 1: Síntesis de terc-butil (rac)-3-((1-etoxi-1-oxopropan-2-il)oxi)-1-(4-isopropilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato

[1789] A una solución de 3-hidroxi-1-(4-isopropilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (**Int. KK**) (9,00 g, 1 eq, 25,2 mmol) en DMF (90 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (16,4 g, 2 eq, 50,4 mmol) y etil 2-bromopropanoato (6,84 g, 1,5 eq, 37,8 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y EtOAc (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron

para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, EtOAc:PE (1:5) para proporcionar *terc*-butil *(rac)*-3-((1-etoxi-1-oxopropan-2-il)oxi)-1-(4-isopropilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato (6,50 g) como un sólido amarillo. LCMS: (ESI, *m/z*):458 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Síntesis de terc-butil (rac)-4-ciano-3-((1-etoxi-1-oxopropan-2-il)oxi)-1-(4-isopropilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato

[1790] A una solución de *3-((1-etoxi-1-oxopropan-2-il)oxi)-1-(4-isopropilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (*5,50 g, 1 eq, 12,0 mmol) en MeCN (10 mL) se añadió AcOH (1,44 g, 1,38 mL, 2 eq, 24,0 mmol) TMSCN (2,39 g, 2 eq, 24,0 mmol) y $TEMPO^+BF_4^-$ (5,85 g, 2 eq, 24,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó luego con agua (20 mL) y EtOAc (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, EtOAc:PE (1:5) para proporcionar *terc*-butil *(rac)*-4-ciano-3-((1-etoxi-1-oxopropan-2-il)oxi)-1-(4-isopropilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato (5,45 g) como un sólido amarillo. **LCMS** (ESI, m/z)**:** 483 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Síntesis de terc-butil (rac)-4-(aminometil)-3-((1-etoxi-1-oxopropan-2-il)oxi)-1-(4-isopropilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato

[1791] A una solución de *terc*-butil *(rac)*-4-ciano-3-((1-etoxi-1-oxopropan-2-il)oxi)-1-(4-isopropilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato (5,45 g, 1 eq, 11,3 mmol) en MeOH (60 mL) se añadió níquel Raney (2,65 g, 50 % en peso). La mezcla se purgó con nitrógeno x 3 y luego se presurizaron con hidrógeno 4,0 MPa a 60 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt, se filtró y se enjuagó con DCM (5 x 50 mL). El filtrado se concentró después bajo presión reducida para proporcionar *terc-butil (rac)*_4-(aminometil)-3-((1-etoxi-1-oxopropan-2-il)oxi)-1-(4-isopropilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato

(5,31 g) como un aceite blanco crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS:** (ESI, m/z)**:** 487 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Síntesis de ácido (rac)-2-((4-(aminometil)-5-(terc-butoxicarbonil)-1-(4-isopropilfenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3-il)oxi)propanoico

[1792] A una solución de *terc*-butil *(rac)*-4-(aminometil)-3-((1-etoxi-1-oxopropan-2-il)oxi)-1-(4-isopropilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato (5,31 g, 1 eq, 10,9 mmol) en THF (50 mL) y se añadió agua (25 mL) LiOH (523 mg, 2 eq, 21,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego, la mezcla se acidificó hasta pH=3 con ácido sulfúrico 1 M, luego se diluyó con EtOAc (20 mL) y agua (15 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar ácido *(rac)*-2-((4-(aminometil)-5-(*terc*-butoxicarbonil)-1-(4-isopropilfenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)oxi)propanoico (5,30 g) como un sólido amarillo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS:** (ESI, m/z)**:** 459 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Síntesis de terc-butil (rac, cis Y trans)-2-(4-isopropilfenil)-9-metil-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]indeno-5-carboxilato

[1793] A una solución de ácido *(rac)*-2-((4-(aminometil)-5-(*terc*-butoxicarbonil)-1-(4-isopropilfenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]937iridina-3-il)oxi)propanoico (5,30 g, 1 eq, 11,6 mmol) en DMF (200 mL) were añadió DIEA (2,99 g, 4,03 mL, 2 eq, 23,1 mmol) y COMU (7,42 g, 1,5 eq, 17,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó luego con agua (20 mL) ada EtOAc (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EtOAc:PE (1:5) para proporcionar *terc*-butil *(rac, cis Y trans)*-2-(4-isopropilfenil)-9-metil-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]indeno-5-carboxilato (810 mg) a como un sólido

blanco. LCMS: (ESI, *m/z*): 441 $[M+H]^+$.

Etapa 6: Síntesis de terc-butil (rac, cis Y trans)-2-(4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]indeno-5-carboxilato

[1794] A una solución de *terc*-butil *(rac, cis Y trans)*-2-(4-isopropilfenil)-9-metil-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]indeno-5-carboxilato (810 mg, 1 eq, 1,84 mmol) en THF (9 mL) se añadió BH_3-THF (.35mL, 4 Eq, 7,35 mmol, 1 mol/l). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. El solvente se retiró después bajo presión reducida para proporcionar *terc*-butil *(rac, cis Y trans)*-2-(4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]indeno-5-carboxilato (260 mg) como un sólido blanco crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS:** (ESI, m/z)**:** 427 $[M+H]^+$.

Etapa 7: Síntesis de terc-butil (rac, cis Y trans)-7-acriloil-2-(4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]indeno-5-carboxilato

[1795] A una solución de *terc*-butil *(rac, cis Y trans)*-2-(4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]indeno-5-carboxilato (260 mg, 1 eq, 610 µmol) en DCM (3 mL) se añadieron TEA (247 mg, 340 µl, 4 eq, 2,44 mmol) y cloruro de acriloilo (166 mg, 3 eq, 1,83 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se diluyó luego con agua (20 mL) y EtOAc (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EtOAc:PE (1:5) para proporcionar *terc*-butilo *(raco, cis Y trans)*-7-acriloil-2-(4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]indeno-5-carboxilato (180 mg) como un sólido amarillo. **LCMS:** (ESI, m/z)**:** 481 $[M+H]^+$.

Etapa 8: Síntesis de (rac, cis Y trans)-1-(2-(4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona

[1796] Una solución de *7*-acriloil-2-(4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]indeno-5-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 1 eq, 375 µmol) en DCM (1 mL) y TFA (0,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El solvente se retiró después bajo presión reducida para proporcionar *(rac, cis Y trans)*-1-(2-(4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]inden-7-il)prop-2-en-1-ona (160 mg) como un aceite amarillo crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS:** (ESI, m/z)**:** 381 $[M+H]^+$.

Etapa 9: Síntesis de 1-((5a (R o S),9(R o S))-5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona y 1-((5ª(S o S_),9(S o R_)-5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5,5ª,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclooctа[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona

[1797] A una solución de *(rac, cis Y trans)*-1-(2-(4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]inden-7-il)prop-2-en-1-ona (80 mg, 1 eq, 0,21 mmol) en DMF (1 mL) se añadieron DIEA (82 mg, 0,11 mL, 3 eq, 0,63 mmol), HBTU (0,12 g, 1,5 eq, 0,32 mmol) y ácido 7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carboxílico (**Acido A**), (76 mg, 1,5 eq, 0,32 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó luego con agua (20 mL) y EtOAc (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por prep-HPLC (Columna: XBridge BEH Shield RP18 5 m, 30 mm *150 mm; Fase móvil A: agua (10 mmol/l NH_4HCO_3), Fase móvil B: MeCN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 35% B a 52% B en 10 min; Longitud de onda: UV 254 nm/220 nm; tiempo de retención 1: 8,8 min) para proporcionar *(rac, cis Y trans)*-1-(5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclooctа[*cd*]inden-7-il)prop-2-en-1-ona (30 mg) como un sólido blanco.

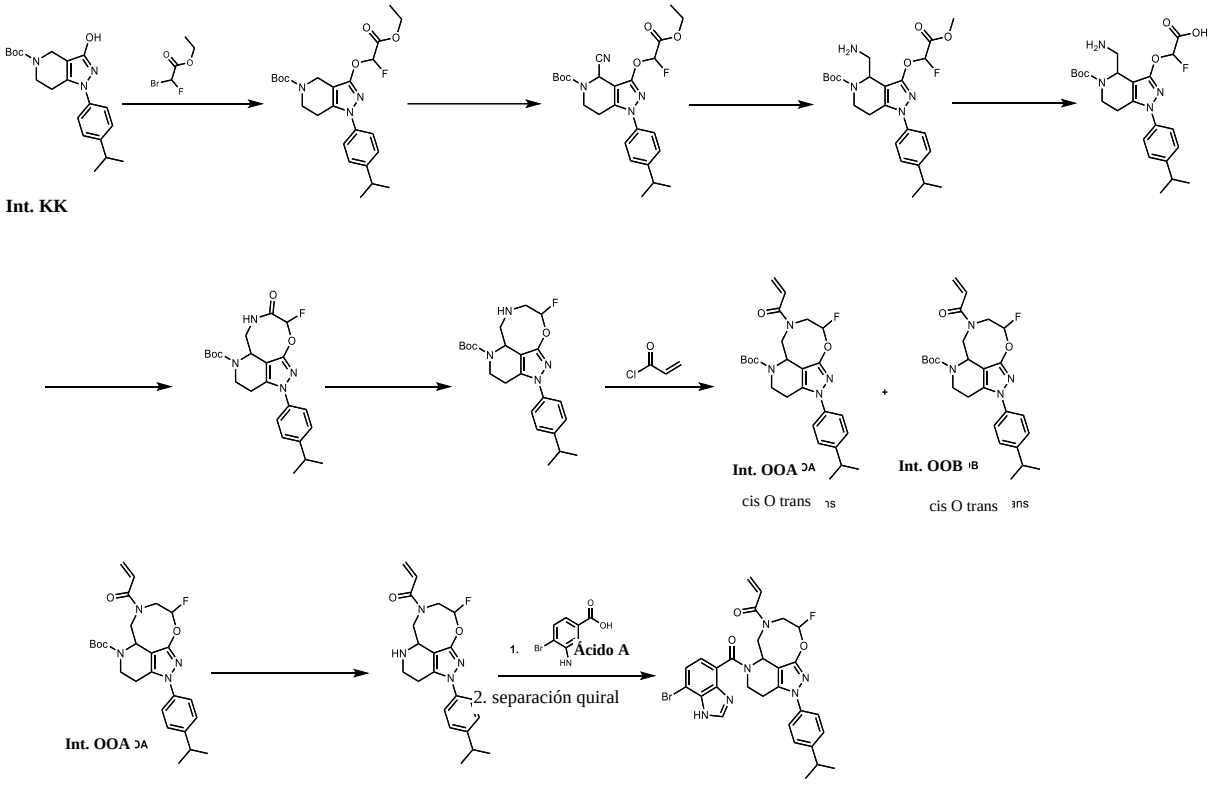
[1798] El producto (30 mg), una mezcla de cuatro enantiómeros, se separó en sus enantiómeros constitutivos por Prep-HPLC quiral con las siguientes condiciones (Columna: CHIRALPAK-IE 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX (0,1%FA), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: isocrático 50; Longitud de onda: UV 254/220 nm; tiempo de retención 1: 9.8; tiempo de retención 2: 12,2; Volumen de inyección: 0,53 mL; Número de ejecuciones: 6) 1-((5a(S o R),9(R o S))-5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona como segundo pico de elución (tiempo de retención = 12,2 min, 3,7 mg, 6,1 µmol, 3 % de rendimiento) como un sólido blanco. **LCMS:** (ESI, m/z)**:** 603, 605 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR:** (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,42 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,39-7,30 (m, 2H), 7,23-7,14 (m, 2H), 6,43 (s, 2H), 5,92 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,04 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,68 (s, 1H), 3,52-3,37 (m, 1H), 3,34-3,21 (m, 1H), 3,12 (s, 1H), 2,98-2,86 (m, 2H), 2,85-2,54 (m, 2H), 1,53 (d, *J* = 5,2 Hz, 3H), 1,24 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H).

[1799] A partir de la primera purificación quiral, el tercer pico se aisló como una mezcla. Esta mezcla se purificó adicionalmente por Prep-HPLC quiral con las siguientes condiciones (Columna: Celulosa CHIRAL ART-SC 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX (0,1%FA), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: isocrático 60; Longitud de onda: UV 254/220 nm; tiempo de retención 1: 8.8; tiempo de retención 2: 12,5; Volumen de inyección: 0,75 mL; Número de ejecuciones: 2) para proporcionar 1-((5a(R o S),9(S o R))-5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-9-metil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona como segundo pico de elución en esta purificación (tiempo de retención = 12,5 min, 2,7 mg, 4,5 µmol, 2 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: (ESI, m/z)**:** 603, 605 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR:**(400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,25 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 9,7 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,75 – 6,36 (m, 1H), 6,26-6,06 (m, 1H), 5,85 – 5,41 (m, 1H), 5,12-4,68 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,14 (s, 1H), 4,07-3,69

(m, 2H), 3,68-3,42 (m, 1H), 3,39 – 3,00 (m, 2H), 2,93 (dp, *J* = 13,6, 6,8 Hz, 1H), 2,83-2,61 (m, 2H), 1,51 – 1,30 (m, 3H), 1,25 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H).

Ejemplo K-17a: Preparación de 1-((5aR,9R)-5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-9-fluoro-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona (K-17a)



Etapa 1: Síntesis de terc-butil (rac)-3-(2-etoxi-1-fluoro-2-oxoetoxi)-1-(4-isopropilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato

[1800] A una solución de 3-hidroxi-1-(4-isopropilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (**Int. KK**) (8 g, 1 eq, 0,02 mol) en DMA (90 mL) se añadieron etil 2-bromo-2-fluoroacetato (6 g, 1,5 eq, 0,03 mol) y Cs_2CO_3 (0,01 kg, 2 eq, 0,04 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La reacción se inactivó mediante la adición de agua helada (150 mL) a rt. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl semisaturado (2 x 100 mL) y NaCl saturado (100 mL), y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión

reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc:PE (18:82) para proporcionar *terc*-butil *(rac)*-3-(2-etoxi-1-fluoro-2-oxoetoxi)-1-(4-isopropilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato (6,5 g) como un aceite amarillo. **LCMS:** (ESI, m/z)**:** 462 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Síntesis de terc-butil (rac)-4-ciano-3-(2-etoxi-1-fluoro-2-oxetoxi)-1-(4-isopropilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato

[1801] A una solución agitada de *terc*-butil *(rac)*-3-(2-etoxi-1-fluoro-2-oxoetoxi)-1-(4-isopropilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato (6,5 g, 1 eq, 14 mmol) en MeCN (200 mL) se añadió TMS-CN (2,8 g, 3,5 mL, 2 eq, 28 mmol), AcOH (1,7 g, 1,6 mL, 2 eq, 28 mmol) y $TEMPO^+BF_4^-$ (10 g, 3 eq, 42 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 6 h bajo una atmósfera de nitrógeno. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. Después de la finalización, la reacción se inactivó mediante la adición de $NaHCO_3$ medio saturado (100 mL) a rt. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc:PE (15:85) para proporcionar *terc*-butil *(rac)*-4-ciano-3-(2-etoxi-1-fluoro-2-oxoetoxi)-1-(4-isopropilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato (6 g, 0,01 mol, 90 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. **LCMS:** (ESI, m/z)**:** 487 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Síntesis de terc-butil (rac)-4-(aminometil)-3-(1-fluoro-2-metoxi-2-oxetoxi)-1-(4-isopropilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato

[1802] A una solución de *terc*-butil *(rac)*-4-ciano-3-(2-etoxi-1-fluoro-2-oxetoxi)-1-(4-isopropilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato (5 g, 1 eq, 0,01 mol) en MeOH (200 mL) se añadió níquel Raney (3 g, 50 % en peso). La mezcla se purgó con nitrógeno x 3 veces y luego se presurizaron con hidrógeno 3,0 MPa a 60 °C durante 8 h. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta rt, se filtró a través de una almohadilla Celite y se concentró bajo

presión reducida. Esto resultó en *terc*-butil *(rac)*-4-(aminometil)-3-(1-fluoro-2-metoxi-2-oxoetoxi)-1-(4-isopropilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato (5 g) como un sólido blanco crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS:** (ESI, m/z)**:** 477 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Síntesis de ácido (rac)-2-((4-(aminometil)-5-(terc-butoxicarbonil)-1-(4-isopropilfenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3-il)oxi)-2-fluoroacético

[1803] A una solución de *terc*-butil *(rac)*-4-ciano-3-(2-etoxi-1-fluoro-2-oxetoxi)-1-(4-isopropilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato (5 g, 1 eq, 0,01 mol) en THF (20 mL) se añadió LiOH (0,7 g, 3 eq, 0,03 mol)/agua (10 mL). La mezcla se agitó a 50 °C durante 16 h. La purificación por cromatografía de fase inversa (Columna: columna C18; Gradiente: MeCN en agua con 0,5% TFA) proporcionó ácido *(rac)*-2-((4-(aminometil)-5-(*terc*-butoxicarbonil)-1-(4-isopropilfenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)oxi)-2-fluoroacético (3 g) como un sólido rosa claro. **LCMS:** (ESI, m/z)**:** 463 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Síntesis de terc-butil (rac, cis Y trans)-9-fluoro-2-(4-isopropilfenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]indeno-5-carboxilato

[1804] A una solución de ácido *(rac)*-2-((4-(aminometil)-5-(*terc*-butoxicarbonil)-1-(4-isopropilfenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)oxi)-2-fluoroacético (3 g, 1 eq, 6 mmol) en DMF (250 mL) se añadieron DIEA (4 g, 6 mL, 5 eq, 0,03 mol) y HATU (3 g, 1,2 eq, 8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera media saturada (2×100 mL) y salmuera saturada (1×100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida hasta un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Gradiente: PE:EA=7:3) proporcionó *terc-butil (rac, cis Y trans)*-9-fluoro-2-(4-isopropilfenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]indeno-5-carboxilato (450 mg) como semisólido incoloro. **LCMS:** (ESI, m/z)**:** 445 $[M+H]^+$.

Etapa 6: Síntesis de terc-butil (rac, cis Y trans)-9-fluoro-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]indeno-5-carboxilato

[1805] Una solución de *terc-butil (rac, cis Y trans)*-9-fluoro-2-(4-isopropilfenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]indeno-5-carboxilato (460 mg, 1 eq, 1,03 mmol) en THF (4 mL) se enfrió hasta 0 °C, luego se añadió BH_3-THF (0,3 g, 4 mL, 1 M, 4 eq, 4 mmol) lentamente a 0 °C. La mezcla se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 1 h. Después de completar la reacción, se añadió MeOH (10 mL) a 0 °C. El solvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar *terc*-butil *(rac, cis Y trans)*-9-fluoro-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]indeno-5-carboxilato (400 mg) como un sólido blanco. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS:** (ESI, m/z)**:** 431$[M+H]^+$.

*Etapa 7: Síntesis terc-butil (rac, cis o trans)-7-acriloil-9-fluoro-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]indeno-5-carboxilato (**Int. OOA**) y terc-butil (rac,trans o cis)-7-acriloil-9-fluoro-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]indeno-5-carboxilato (**Int. OOB**)*

[1806] A una solución agitada de *terc*-butil *(rac, cis Y trans)*-9-fluoro-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]indeno-5-carboxilato (350 mg, 1 eq, 813 µmol) en DCM (7 mL) se añadió TEA (247 mg, 340 µl, 3 eq, 2,44 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, luego se añadió cloruro de acriloilo (147 mg, 2 eq, 1,63 mmol) lentamente a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después de terminar la reacción, la reacción se inactivó mediante la adición de agua helada (20 mL). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. *Terc-butilo (rac,cis o trans)-7-acriloil-9-fluoro-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]indeno-5-carboxilato (**Int. OOA**)*

eluido como el primer pico, eluyendo con PE/EtOAc (66/34) como un sólido amarillo claro (90 mg). **LCMS:** (ESI, m/z)**:** 485 $[M+H]^+$.

*Terc-butil (raco,trans o cis)-7-acriloil-9-fluoro-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]indeno-5-carboxilato (**Int. OOB**)* luego se eluyó como el segundo pico, eluyendo con PE/EtOAc (57/43) como un sólido amarillo claro (150 mg, 310 µmol, 38% de rendimiento en 2 etapas). **LCMS:** (ESI, m/z)**:** 485 $[M+H]^+$.

Etapa 8: Síntesis de (rac, cis o trans)- 1-(9-fluoro-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona

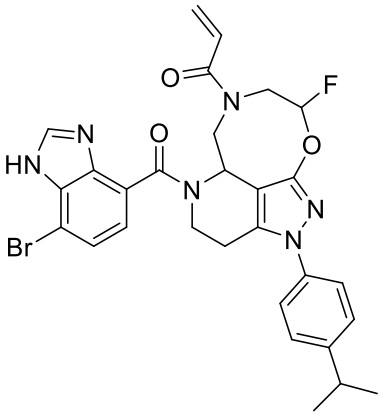
[1807] Una solución de *terc-butil (rac, cis o trans)-7-acriloil-9-fluoro-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]indeno-5-carboxilato (**Int. OOA**),* (80 mg, 1 eq, 0,17 mmol) en DCM (2 mL) y TFA (0,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar (*rac, cis o trans)*-1-(9-fluoro-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona (80 mg) como un aceite amarillo crudo claro. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS:** (ESI, m/z)**:** 385 $[M+H]^+$.

Etapa 9: Síntesis de 1-((5a(R o S),9(R o S))-5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-9-fluoro-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona

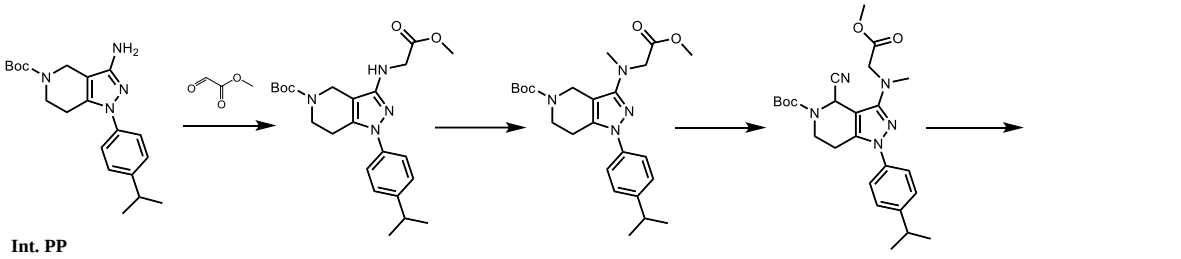
[1808] A una solución de (*rac, cis o trans)*- 1-(9-fluoro-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona (80 mg, 1 eq, 0,21 mmol) en DMF (2 mL) se añadió ácido 7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (**Ácido A**) (60 mg, 1,2 eq, 0,25 mmol), HATU (95 mg, 1,2 eq, 0,25 mmol) y DIEA (0,13 g, 0,18 mL, 5 eq, 1,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Luego, la mezcla se purificó por Prep-HPLC (Columna: XBridge BEH Shield RP18 5 m, 30 mm *150 mm; Fase móvil A: agua (0,1%FA), Fase móvil B: MeCN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 35% B a 60% B en 10 min; Longitud de onda: UV 254 nm/220 nm; tiempo de retención 1: 9,5 min) para proporcionar

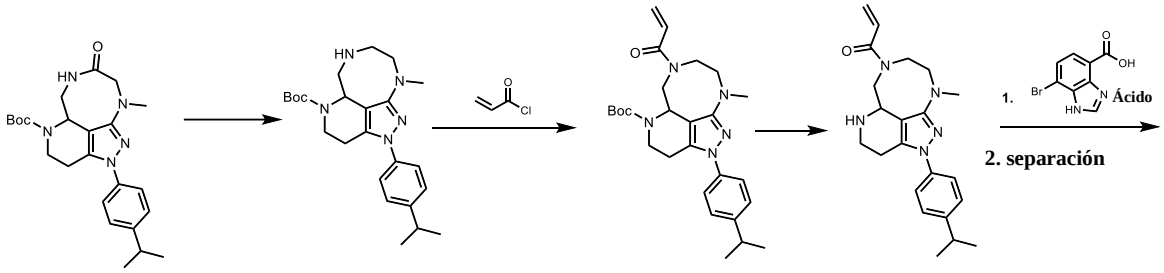
(*rac, cis o trans)*1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-9-fluoro-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclooctа[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona (40 mg) como un sólido amarillo claro. La mezcla racémica se separó por separación quiral (Columna: CHIRALPAK-IG 3*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX (0,1%FA), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 40 mL/min; Gradiente: isocrático 50; Longitud de onda: UV 254/220 nm; tiempo de retención 1: 5.7; tiempo de retención 2: 17,5; Solvente de muestra: EtOH; Volumen de inyección: 2,25 mL; Número de ejecuciones: 2) para proporcionar 1-((5a(R o S),9(R o S))-5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-9-fluoro-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona asignada como primer pico de elución (tiempo de retención = 5,7 min, 11,3 mg, 18,5 µmol, 9% de rendimiento) como un sólido blanco. **LCMS:** (ESI, m/z)**:** 607, 609 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR:** (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,26 (s, 1H), 7,55 – 7,50 (m, 1H), 7,42 – 7,36 (m, 2H), 7,33 – 7,29 (m, 2H), 7,29 – 7,27 (m, 1H), 6,73 – 6,16 (m, 2H), 5,88 (s, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,51 – 4,46 (m, 2H), 4,18 -3,24 (m, 3H), 3,23– 2,77 (m, 5H), 1,26 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

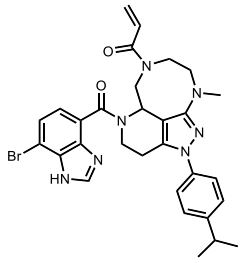
[1809] El compuesto del **Ejemplo K-17b** se preparó de manera análoga al **Ejemplo K-17a**, etapas 8-9, mediante el uso de **Int. OOB** en lugar de **Int. OOA**. El racémico (*rac,trans o cis*)-1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-9-fluoro-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona se separó por separación quiral (Columna: CHIRALPAK-IG 3*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX (0,1%FA), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 40 mL/min; Gradiente: isocrático 40; Longitud de onda: UV 254/220 nm; tiempo de retención 1: 16,7; tiempo de retención 2: 23,6; Solvente de muestra: EtOH: DCM; Volumen de inyección: 2,0 mL; Número de ejecuciones: 3) para proporcionar 1-((5a(R o R),9(S o R))-5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-9-fluoro-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona como primer pico de elución (tiempo de retención = 16,7 min).

Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
K-17b	 1-((5a(R o S),9(S o R))-5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-9-fluoro-2-(4-isopropilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona	607, 609[M+H]$^+$	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 8,57 (s, 1H), 8,04– 7,31 (m, 3H), 7,27 – 6,88 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,25 (s, 1H),6,08 – 5,05 (m, 3H), 4,96 – 3,22 (m, 7H), 2,93-2,62 (m, 4H),1,43 – 1,10 (m, 6H).

Ejemplo K-18: Preparación de la síntesis de *(R o S)*-1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-*iso*propilfenil)-10-metil-2,4,5,5a,6,8,9,10-octahidro-1,2,5,7,10-pentaazaciclocta[cd]inden-7(3H)-il)prop-2-en-1-ona







Etapa 1: Síntesis de 1-(4-isopropilfenil)-3-[(2-metoxi-2-oxoetil)amino]-4H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1810] Una solución de 3-amino-1-(4-*iso* propilfenil)-4H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(***Int. PP**) (2 g, 6 mmol, 1 equiv) en EtOH (20 mL) se trató con metil 2-oxoacetato (885 ul, 11,2 mmol, 2 equiv.) a 50 °C durante 2 h y luego se enfrió a rt cuando se añadieron $NaCNBH_3$ (705,16 mg, 11,222 mmol, 2 equiv) y AcOH (33,69 mg, 0,561 mmol, 0,1 equiv) en porciones en rt bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó luego durante 2 h, después de lo cual la reacción se inactivó con agua a temperatura ambiente y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución

con PE:EA (5:1) para proporcionar 1-(4-*iso* propilfenil)-3-[(2-metoxi-2-oxoetil)amino]-4H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*900 mg) como un aceite amarillo. **LCMS:**(ESI, m/z)**:** 429$[M+H]^+$.

Etapa 2: Síntesis de 1-(4-isopropilfenil)-3-[(2-metoxi-2-oxoetil)(metil)amino]-4H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1811] Una solución de 1-(4-*iso* propilfenil)-3-[(2-metoxi-2-oxoetil)amino]-4H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*1 g, 2 mmol, 1 equiv) en MeOH (20 mL) se trató con formaldehído (140,1 mg, 4,668 mmol, 2 equiv.) durante 1 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego se añadió Pd/C (1 g, % en 10% peso) a rt, y la mezcla resultante se agitó durante toda la noche a rt bajo un globo de hidrógeno. La mezcla resultante se filtró a través de Celite y la torta de filtro se lavó con MeOH (3 x 5 mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, PE:EA (5:1) para proporcionar 1-(4-*iso* propilfenil)-3-[(2-metoxi-2-oxoetil)(metil)amino]-4H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*616 mg) como un aceite amarillo. **LCMS** (ESI, m/z)**:** 443 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Síntesis de terc-butil (rac)-4-ciano-1-(4-isopropilfenil)-3-[(2-metoxi-2-oxoetil)(metil)amino]-4H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato

[1812] Una solución de 1-(4-*iso* propilfenil)-3-[(2-metoxi-2-oxoetil)(metil)amino]-4H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*410 mg, 0,93 mmol, 1 equiv) en DCM (10 mL) se trató con DDQ (420,6 mg, 1,852 mmol, 2 equiv) durante 30 min a rt bajo una atmósfera de nitrógeno, seguido de la adición de TMSCN (231,8 ul, 1,852 mmol, 2 equiv) gota a gota. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a rt bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó luego con agua, luego se filtró la mezcla resultante y la torta de filtro se lavó con DCM (3 x 5 mL). El filtrado se concentró a presión reducida y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 10 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida y

se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con PE:EA (4:1) para proporcionar *terc*-butil *(rac)*-4-ciano-1-(4-*iso* propilfenil)-3-[(2-metoxi-2-oxoetil)(metil)amino]-4H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato (290 mg) como un sólido amarillo claro. **LCMS** (ESI, m/z**):** 468$[M+H]^+$.

Etapa 4: Síntesis de 2-(4-isopropilfenil)-10-metil-8-oxo-3,4,5a,6,7,8,9,10-octahidro-1,2,5,7,10-pentaazaciclocta[cd]indeno-5(2H)-carboxilato de terc-butilo

[1813] Se añadió una solución de *terc*-butil *(rac)*-4-ciano-1-(4-*iso*propilfenil)-3-((2-metoxi-2-oxoetil)(metil)amino)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato (1,26 g, 1 equiv, 2,69 mmol) en NH_3/MeOH(30 mL, 7 mol/l) Raney Ni (1,26 g, peso %) en un tanque de presión. 50% La mezcla se purgó con nitrógeno x 3 veces y luego se presurizaron hasta 4MPa con hidrógeno y se calentó hasta 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió luego hasta rt y se filtró. La torta de filtro se lavó con MeOH (20 mL) dos veces. El filtrado se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (1:5) para proporcionar 2-(4-*iso* propilfenil)-10-metil-8-oxo-3,4,5a,6,7,8,9,10-octahidro-1,2,5,7,10-pentaazaciclocta[cd]indeno-5(2H)-carboxilato de terc-butilo *(*920 mg) como un sólido amarillo claro. LCMS:(ESI, *m/z*): 440$[M+H]^+$.

Etapa 5: Síntesis de terc-butil (rac)-2-(4-isopropilfenil)-10-metil-3,4,5a,6,7,8,9,10-octahidro-1,2,5,7,10-pentaazaciclocta[cd]indeno-5(2H)-carboxilato

[1814] Una solución de *terc*-butil *(rac)*-2-(4-*iso* propilfenil)-10-metil-8-oxo-3,4,5a,6,7,8,9,10-octahidro-1,2,5,7,10-pentaazaciclocta[cd]indeno-5(2H)-carboxilato (140 mg, 1 equiv, 319 µmol) y BH_3-THF (54,7 mg, 2 equiv, 637 µmol) en THF (2 mL) se agitó durante 2 h a 60 °C. La reacción se inactivó entonces con agua a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa con las siguientes condiciones: columna, C18; fase móvil, agua (0,05%NH_4HCO_3) en MeCN, 10% para 50%

gradiente en 10 min; detector, UV 254 nm para proporcionar *terc-butil (rac)*-2-(4-*iso*propilfenil)-10-metil-3,4,5a,6,7,8,9,10-octahidro-1,2,5,7,10-pentaazaciclocta[cd]indeno-5(2H)-carboxilato (44 mg) como un aceite amarillo claro. **LCMS:**(ESI, m/z)**:** 426$[M+H]^+$.

Etapa 6: Síntesis de terc-butil (rac)-7-acriloil-2-(4-isopropilfenil)-10-metil-3,4,5a,6,7,8,9,10-octahidro-1,2,5,7,10-pentaazaciclocta[cd]indeno-5(2H)-carboxilato

[1815] Una solución de 2-(4-*iso* propilfenil)-10-metil-3,4,5a,6,7,8,9,10-octahidro-1,2,5,7,10-pentaazaciclocta[cd]indeno-5(2H)-carboxilato de terc-butilo *(*150 mg, 1 equiv, 352 µmol), TEA (107 mg, 3 equiv, 1,06 mmol) y cloruro de acriloilo (63,8 mg, 2 equiv, 705 µmol) en DCM (3 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente t. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con PE:EA (1:1) para proporcionar *terc*-butil *(rac)*-7-acriloil-2-(4-isopropilfenil)-10-metil-3,4,5a,6,7,8,9,10-octahidro-1,2,5,7,10-pentaazaciclocta[cd]indeno-5(2H)-carboxilato (69 mg) como un sólido amarillo. **LCMS:**(ESI, m/z)**:** 480$[M+H]^+$.

Etapa 7: Síntesis de (rac)-1-(2-(4-isopropilfenil)-10-metil-2,4,5,5a,6,8,9,10-octahidro-1,2,5,7,10-pentaazaciclocta[cd]inden-7(3H)-il)prop-2-en-1-ona

[1816] A una solución agitada de *terc*-butil *(rac)*-7-acriloil-2-(4-*iso*propilfenil)-10-metil-3,4,5a,6,7,8,9,10-octahidro-1,2,5,7,10-pentaazaciclocta[*cd*]indeno-5(2H)-carboxilato (50 mg, 1 equiv, 0,1 mmol) en DCM (0,9 mL) se añadió TFA (0,3 mL) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 0,5 h. Después de observar la 80% conversión mediante LCMS, el solvente se eliminó bajo presión reducida. Esto resultó en *(rac)*-1-*(*2-(4-*iso* propilfenil)-10-metil-2,4,5,5a,6,8,9,10-octahidro-1,2,5,7,10-pentaazaciclocta[cd]inden-7(3H)-il)prop-2-en-1-ona (50 mg) como un aceite amarillo crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS:**(ESI, m/z)**:** 380 $[M+H]^+$.

Etapa 8: Síntesis de (R o S)-1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-

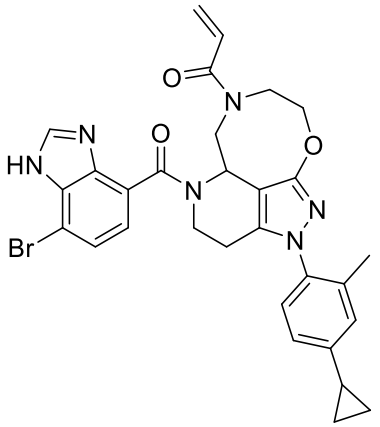
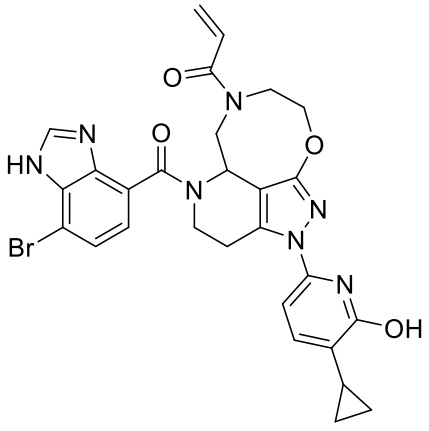
10-metil-2,4,5,5a,6,8,9,10-octahidro-1,2,5,7,10-pentaazaciclocta[cd]inden-7(3H)-il)prop-2-en-1-ona

[1817] A una solución agitada de *(rac)*-1-(2-(4-*iso* propilfenil)-10-metil-2,4,5,5a,6,8,9,10-octahidro-1,2,5,7,10-pentaazaciclocta[cd]inden-7(3H)-il)prop-2-en-1-ona (40 mg, 1 equiv, 0,11 mmol) en DMF (0,5 mL) se añadió HOBT (28 mg, 29 µl, 2 equiv, 0,21 mmol) EDC (30 mg, 1,5 equiv, 0,16 mmol), DIEA (0,14 g, 0,18 mL, 10 equiv, 1,1 mmol), y ácido 7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (**Ácido A**) (25 mg, 1 equiv, 0,11 mmol) a rt. La reacción se agitó durante 2 h, la mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por Prep-HPLC con las siguientes condiciones: (Columna: celulosa CHIRAL ART-SB 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX(0,1FA), Fase móvil B: EtOH: DCM = 1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: *iso*crático 30; Longitud de onda: tiempo de retención UV 254/220 nm 1 tiempo de retención 2; Solvente de muestra: EtOH; Volumen de inyección: 0,75 mL; Número de ejecuciones: 2) para proporcionar (rac)-1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-isopropilfenil)-10-metil-2,4,5,5a,6,8,9,10-octahidro-1,2,5,7,10-pentaazaciclooctа[cd]inden-7(3H)-il)prop-2-en-1-ona (20 mg) como un sólido blanco. El compuesto racémico se separó luego en sus enantiómeros constitutivos por separación de HPLC quiral: (Columna: Celulosa CHIRAL ART, 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: Hex(0,1%FA—), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1-HPLC; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 30% B a 30% B en 14 min; Longitud de onda: UV 254/220 nm; tiempo de retención 1: 8,8; tiempo de retención 2: 11,5; Solvente de muestra: MeOH; Volumen de inyección: 2 mL; Número de ejecuciones: 2) para proporcionar *(R o S)*-1-(5-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonil)-2-(4-*iso* propilfenil)-10-metil-2,4,5,5a,6,8,9,10-octahidro-1,2,5,7,10-pentaazaciclocta[cd]inden-7(3H)-il)prop-2-en-1-ona como primer pico de elución (tiempo de retención = 8,8 min, 3,2 mg, 5,3 µmol, 5% de rendimiento) como un sólido blanco. **LCMS:**(ESI, m/z)**:** 602, 604$[M+H]^+$. **^{1}H NMR:** (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,24 (d, *J* = 19,8 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,26 – 7,20 (m, 3H), 6,55 (dd, *J* = 16,8, 10,7 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 6,02 (d, *J* = 16,9 Hz, 1H), 5,63 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,44 (brs, 1H), 4,12 (brs, 2H), 3,93 (brs, 1H), 3,81

– 3,63 (m, 2H), 3,35 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 3,2–2,93 (m, 6H), 2,88 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H).

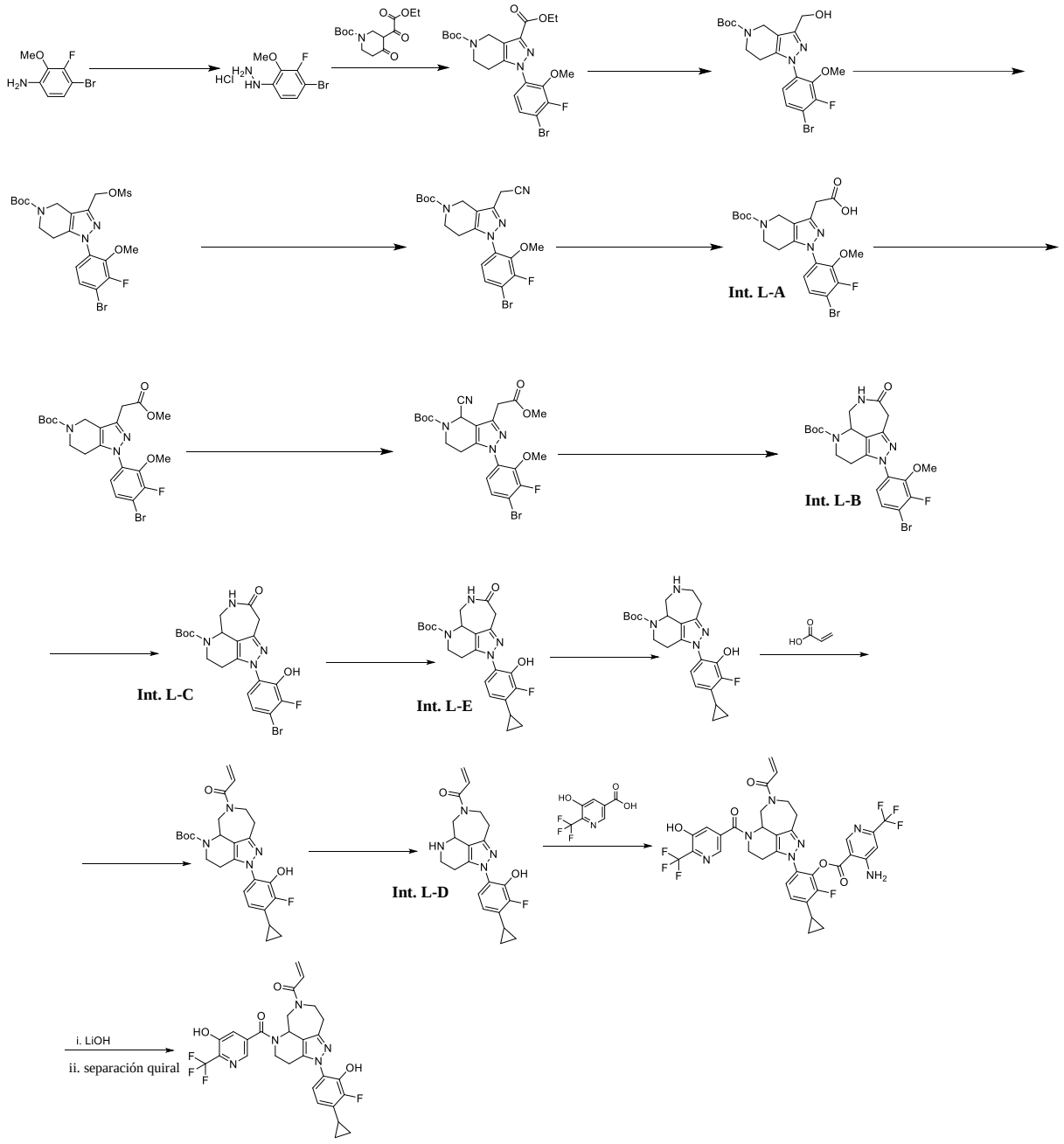
Tabla K1: El compuesto del **Ejemplo K-19** se preparó de manera análoga al Ejemplo **C-19**, excepto que la versión protegida con CBz de **Int. GG** (**Ejemplo K-3**) se usó en lugar de **Int. S''.** El compuesto racémico final se separó en sus enantiómeros constituyentes mediante HPLC quiral: Columna - Celulosa CHIRAL ART-SB, 3*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: Hex(0,1%FA)--HPLC, Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 40 mL/min; Gradiente: isocrático 35; Longitud de onda: UV 254/220 nm; RT1(min): 7,5; RT2(min): 10,2; para proporcionar el compuesto del ejemplo como el primer pico de elución. El compuesto del **Ejemplo K-20** se preparó de una manera análoga a los **Ejemplos K-2 y K-3**, mediante el uso de 6-cloro-3-isopropil-2-metoxipiridina en lugar de 1-bromo-4-yodobenceno en el **Ejemplo K-2**. El grupo metilo se eliminó de la piridina mediante el uso de etanoltiolato de sodio después de la etapa análoga 11 en el **Ejemplo K-3**. El compuesto racémico final se separó en sus enantiómeros constituyentes mediante HPLC quiral: Columna - CHIRALPAK IA, 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: Hex(0,1%FA)--HPLC, Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: isocrático 30; Longitud de onda: UV 254/220 nm; RT1(min): 7,6; RT2(min): 13,3; para proporcionar el compuesto del ejemplo como el primer enantiómero de elución.

Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
K-19		601 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) *δ* 8,43 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 7,59 – 7,48 (m, 1H), 7,24 – 7,18 (m, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,0 Hz,

Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
	 *(S o R)*-1-(5-(7-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(4-ciclopropil-2-metilfenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[cd]inden-7-il)prop-2-en-1-ona		1H), 7,06 – 6,99 (m, 1H), 6,97 – 6,85 (m, 1H), 6,65 – 6,40 (m, 1H), 6,27 – 6,04 (m, 1H), 5,85 – 5,66 (m, 1H), 5,59 – 4,77 (m, 1H), 4,61 –3,84 (m, 5H), 3,66 – 3,33 (m, 2H), 3,21 – 3,07 (m, 1H), 2,84 – 2,58 (m, 1H), 2,47 – 2,23 (m, 1H), 2,12 – 1,98 (m, 3H), 1,94 – 1,83 (m, 1H), 1,05 – 0,93 (m, 2H), 0,74 – 0,65 (m, 2H).
K-20	 *(S o R)*-1-(5-(7-bromo-1*H*-	606 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8,40 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,69 – 7,47 (m, 2H), 7,39 – 6,74 (m, 3H), 6,42 – 5,91 (m, 1H), 5,91 – 5,54 (m, 1H), 5,51 – 5,03 (m, 1H), 5,03 –

Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
	benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-2-(6-hidroxi-5-isopropilpiridin-2-il)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-10-oxa-1,2,5,7-tetraazaciclocta[*cd*]inden-7-il)prop-2-en-1-ona		4,03 (m, 3H), 4,02 – 3,86 (m, 1H), 3,84 – 3,41 (m, 3H), 3,03 (p, J = 7,2 Hz, 2H), 1,24 – 1,07 (m, 6H) (some protons obscured by solvent).

Ejemplo L-1: Preparación de *(R o S)*-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-3-fluoro-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de hidrocloruro de (4-bromo-3-fluoro-2-metoxifenil)hidrazina

[1818] A una solución de 4-bromo-3-fluoro-2-metoxianilina en agua (600 mL) se añadió HCl (12 M, 454 mL, 12,0 eq) a 5 °C en 3 porciones, y luego $NaNO_2$ (32,9 g, 477 mmol, 1,05 eq) en H_2O (300 mL) se añadió gota a gota a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h, después de lo cual se añadió gota a gota $SnCl_2$,$2H_2O$ (215 g, 954 mmol, 2,10 eq) en HCl (12 M, , 6227 mL,00 eq) a -5 ~ 0 °C. Se añadió agua adicional (800 mL) para

disolver el sólido formado, y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a 0 °C y se recogió la torta de filtro. La torta de filtro se diluyó con 10,0 l de agua y se extrajo con 20 l de EtOAc (10 l x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El producto crudo (1,2 kg) se utilizó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 235 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Síntesis de 5-(terc-butil) 3-etil 1-(4-bromo-3-fluoro-2-metoxifenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,5-dicarboxilato

[1819] A una solución de 3-(2-etoxi-2-oxoacetil)-4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo *(*1,50 kg, 5,01 mol, 1,00 eq) en THF (17,0 l) se añadió (4-bromo-3-fluoro-2-metoxi-fenil) hidrazina (1,20 kg, 4,42 mol, 0,882 equiv., sal de HCl) a -5 ~ 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó luego con 16,0 l de DCM y se filtró. El filtrado se recogió y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para proporcionar 5-(terc-butil) 3-etil 1-(4-bromo-3-fluoro-2-metoxifenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,5-dicarboxilato (1,30 kg) como un aceite rojo. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 500 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Síntesis de 1-(4-bromo-3-fluoro-2-metoxifenil)-3-(hidroximetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1820] Esta reacción se realizó en cuatro lotes paralelos. A una solución de 5-(terc-butil) 3-etil 1-(4-bromo-3-fluoro-2-metoxifenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,5-dicarboxilato (250 g, 501 mmol, 1,00 eq) en THF (1,25 l), se añadió gota a gota DIBAL-H (1 M, 1,66 L, 3,30 eq) en la reacción a -5 ~ 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C durante 0,5 h. Las cuatro mezclas de reacción paralelas se apagaron después mediante la adición de una solución saturada de tartrato de sodio de potasio (20,0 l) a 0 °C, se calentaron hasta rt y luego se extrajeron con EtOAc (10,0 l x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10,0

l), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para proporcionar 1-(4-bromo-3-fluoro-2-metoxifenil)-3-(hidroximetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*350 g) como un aceite marrón. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 456 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Síntesis de 1-(4-bromo-3-fluoro-2-metoxifenil)-3-((metilsulfonil)oxi)metil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1821] A una solución de 1-(4-bromo-3-fluoro-2-metoxifenil)-3-(hidroximetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*350 g, 767 mmol, 1,00 eq) en THF (1,80 l) se añadió TEA (194 g, 1,92 mol, 266 mL, 2,50 eq) a rt y Ms_2O (200 g, 1,15 mol, 1,50 eq) en THF (1,00 l) se añadió gota a gota a 0 °C durante 1 h. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, después de lo cual la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (10,0 l) a 0 °C, se calentó a temperatura ambiente y luego se diluyó con 4 l de EtOAc y se extrajo con 4 l de EtOAc (2,00 l * 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 l), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 1-(4-bromo-3-fluoro-2-metoxifenil)-3-(((metilsulfonil)oxi)metil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de *terc*-piridina (410 g) como un aceite marrón que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 534 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Síntesis de 1-(4-bromo-3-fluoro-2-metoxifenil)-3-(cianometil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1822] A la solución de 1-(4-bromo-3-fluoro-2-metoxifenil)-3-((metilsulfonil)oxi)metil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*410 g, 767 mmol, 1,00 eq) en THF (2,00 l) se añadió TMSCN (114 g, 1,15 mol, 143 mL, 1,50 eq) a rt, y se añadió TBAF (1 M, 1,15 L, 1,50 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después de lo

cual la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (9 l) a 0 °C, se calentó a temperatura ambiente y luego se diluyó con EtOAc 4 l y se extrajo con EtOAc 4 l (2 l * 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2,00 l), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 1-(4-bromo-3-fluoro-2-metoxifenil)-3-(cianometil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*360 g) como un aceite marrón negro que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 467 $[M+H]^+$.

*Etapa 6: Síntesis de ácido 2-(1-(4-bromo-3-fluoro-2-metoxifenil)-5-(terc-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)acético (**Int. L-A**)*

[1823] A la solución de terc-butil 1-(4-bromo-3-fluoro-2-metoxifenil)-3-(cianometil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato (360 g, 773 mmol, 1,00 eq) en 1,4-dioxano (1,80 l) se añadió NaOH (4 M, 3,60 L, 18,6 eq) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 110 °C durante 24 h, después de lo cual la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (9 l) a 0 °C, se calentó a rt y luego se diluyó con 2 l de EtOAc y se extrajo con 2 l de EtOAc (1 l * 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 l), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar ácido 2-(1-(4-bromo-3-fluoro-2-metoxifenil)-5-(terc-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)acético (368 g) como un aceite negro-marrón que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 484 $[M+H]^+$.

Etapa 7: Síntesis de 1-(4-bromo-3-fluoro-2-metoxifenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1824] A una solución de ácido 2-(1-(4-bromo-3-fluoro-2-metoxifenil)-5-(terc-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)acético (368 g, 759 mmol, 1,00 eq) en DMF (3,70 l) se añadió K_2CO_3 (210 g, 1,52 mol, 2,00 eq). Luego se añadió CH_3I (215 g, 1,52 mol, 94,6 mL, 2,00 eq) gota a gota a 0 ~ 10 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante

2 h, después de lo cual la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (10 l) a 0 °C, se calentó a temperatura ambiente y luego se diluyó con 4 l de EtOAc y se extrajo con 4 l de EtOAc (2 l x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (8 l), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 1-(4-bromo-3-fluoro-2-metoxifenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*376 g) como un aceite marrón negro que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 500 $[M+H]^+$.

Etapa 8: Síntesis de 1-(4-bromo-3-fluoro-2-metoxifenil)-4-ciano-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1825] A una solución de $CoCl_2$,$6H_2O$ (53,7 g, 225 mmol, 1,01 eq) en MeOH (600 mL) se añadió gota a gota 1-(4-bromo-3-fluoro-2-metoxifenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato (117 g, 223 mmol, 1,00 eq) en MeOH (1,30 l) a -15 ~ 0 °C, y luego se añadió $NaBH_4$ (42,6 g, 1,13 mol, 5,04 eq) en porciones -20 °C. La mezcla resultante se agitó a -20 °C durante 2 h, después de lo cual la mezcla de reacción se apagó a 0 ~ 10 °C con 6 l de H_2O. Después de la adición, la mezcla resultante se dejó calentar hasta rt, se filtró y el filtrado se extrajo con 4 l de EtOAc (2 l x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 2 L de $NaHCO_3$ (ac., sat.) y 2 L de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El producto crudo se purificó por HPLC de fase inversa (Columna: Phenomenex luna c18 250 mm*100 mm*10um; fase móvil: [agua (TFA)-ACN]; gradiente: 38%-68% B durante 23 min) para proporcionar 1-(4-bromo-3-fluoro-2-metoxifenil)-4-ciano-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato (30,0 g) como un sólido blancuzco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 529 $[M+H]^+$.

*Etapa 9: Síntesis de 2-(4-bromo-3-fluoro-2-metoxifenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo (**Int. L-B**)*

[1826] A una solución de 1-(4-bromo-3-fluoro-2-metoxifenil)-4-ciano-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-

1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*30,0 g, 56,8 mmol, 1,00 eq) en MeOH (1,50 l) se añadió Na_2CO_3 (18,0 g, 170 mmol, 3,00 eq). La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h, después de lo cual la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con 500 mL H_2O y se extrajo con 300 mL EtOAc (150 mLx 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 100 mL salmuera, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El producto crudo se purificó por HPLC de fase inversa (Columna: Phenomenex luna C18 (250*70 mm, 10 um); fase móvil: [agua (TFA)-ACN];gradiente:34%-64% B durante 5 min) para proporcionar *2*-(4-bromo-3-fluoro-2-metoxifenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5-carboxilato (19,5 g) fue como un sólido amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 495 $[M+H]^+$.

*Etapa 10: Síntesis de 2-(4-bromo-3-fluoro-2-hidroxifenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo (**Int. L-C**)*

[1827] A una solución de 2-(4-bromo-3-fluoro-2-metoxifenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo *(*1,05 g, 1 equiv., 2,12 mmol) en DCE a 0 °C (10 mL) se añadió BBr_3 (2,66 g, 10,6 mL, 1 molar, 5 equiv., 10,6 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h, después de lo cual la mezcla se vertió en una solución de TEA (4,29 g, 5,91 mL, 20 equiv., 42,4 mmol) en MeOH (20 mL). Luego se añadió Boc_2O (1,39 g, 1,46 mL, 3 equiv., 6,36 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h, después de lo cual la mezcla de reacción se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, elución con MeOH/DCM (1:10) para proporcionar 2-(4-bromo-3-fluoro-2-hidroxifenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5-carboxilato de *terc*-butilo (750 mg) como un aceite incoloro. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 481 $[M+H]^+$.

*Etapa 11: Síntesis de 2-(4-ciclopropil-3-fluoro-2-hidroxifenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo **(Int. L-E**)*

[1828] A una solución de 2-(4-bromo-3-fluoro-2-hidroxifenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-

5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo *(*710 mg, 1 equiv., 1,48 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se añadió K_3PO_4 (939 mg, 3 equiv., 4,43 mmol), ácido ciclopropilborónico (380 mg, 3 equiv., 4,43 mmol) y Pd(dppf)Cl_2 · DCM (120 mg, 0,1 equiv., 148 µmol). El sistema de reacción se evacuó y se rellenó con nitrógeno (x 3). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a 90 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó luego con agua helada (20 mL) y EA (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EA/PE (1:5) para proporcionar 2-(4-ciclopropil-3-fluoro-2-hidroxifenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5-carboxilato de *terc*-butilo (630 mg) como un sólido amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 443 $[M+H]^+$.

Etapa 12: Síntesis de 2-(4-ciclopropil-3-fluoro-2-hidroxifenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo

[1829] A una solución de 2-(4-ciclopropil-3-fluoro-2-hidroxifenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo *(*600 mg, 1 equiv., 1,36 mmol) en tolueno (10 mL) se añadió cloruro de níquel (59,6 mg, 0,2 equiv., 271 µmol) y fenilsilano (587 mg, 672 µl, 4 equiv., 5,42 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla se diluyó luego con agua helada (10 mL) y DCM (10 mL), y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (Columna: columna C18; Gradiente: MeCN en agua con 0,2% NH_4HCO_3) para proporcionar 2-(4-ciclopropil-3-fluoro-2-hidroxifenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5-carboxilato de *terc*-butilo (507 mg) como un aceite verde oscuro. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 429 $[M+H]^+$.

Etapa 13: Síntesis del 7-acriloil-2-(4-ciclopropil-3-fluoro-2-hidroxifenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-

5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo

[1830] A una solución de 2-(4-ciclopropil-3-fluoro-2-hidroxifenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo *(*490 mg, 1 equiv., 1,14 mmol) en DMF (5 mL) se añadió DIEA (443 mg, 598 µl, 3 equiv., 3,43 mmol), ácido acrílico (98,9 mg, 94,1 µl, 1,2 equiv., 1,37 mmol) y anhídrido propilfosfónico (546 mg, 505 µl, 1,5 equiv., 1,72 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a 20 °C. La mezcla se diluyó luego con agua (20 mL) y EA (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0-20% MeOH en DCM) para proporcionar 7-acriloil-2-(4-ciclopropil-3-fluoro-2-hidroxifenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo *(*150 mg) como un aceite incoloro. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 483 $[M+H]^+$.

*Etapa 14: Síntesis de 1-(2-(4-ciclopropil-3-fluoro-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (**Int. L-D**)*

[1831] Una solución de 7-acriloil-2-(4-ciclopropil-3-fluoro-2-hidroxifenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo *(*110 mg, 1 equiv., 228 µmol) en TFA (0,5 mL) y DCM (1,5 mL) se agitó a 20 °C durante 2 h. El solvente se retiró después bajo presión reducida para proporcionar 1-(2-(4-ciclopropil-3-fluoro-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (87,2 mg) como un aceite amarillo crudo que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 383 $[M+H]^+$.

Etapa 15: (R o S)-1-(2-(4-ciclopropil-3-fluoro-2-hidroxifenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

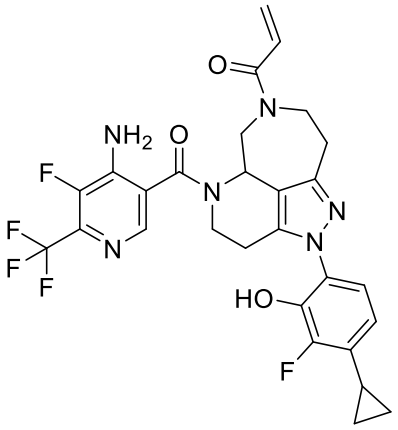
[1832] A una solución de 1-(2-(4-ciclopropil-3-fluoro-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-

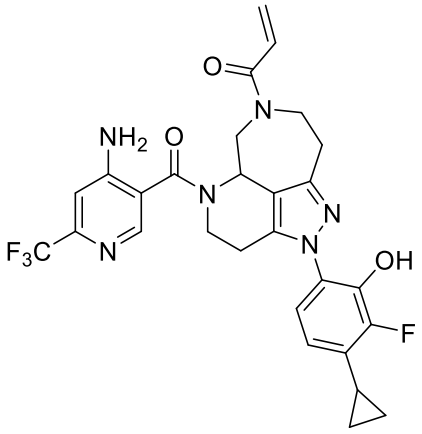
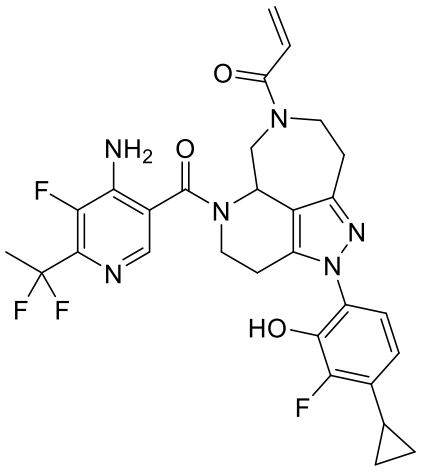
7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (87,2 mg, 1 equiv., 228 μmol) en DMF (1 mL) se añadieron ácido 5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinicotinico (118 mg, 2,5 equiv., 570 μmol), DIEA (177 mg, 238 μl, 6 equiv., 1,37 mmol) y HBTU (216 mg, 2,5 equiv., 570 μmol). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 1 h, después de lo cual la mezcla se diluyó con agua (5 mL) y EA (5 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (5 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por Prep-HPLC (Columna: Sunfire C18 5 m, 30 mm * 150 mm; Fase móvil A: agua (0,05%FA), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 35% B a 55% B en 10 min) para proporcionar el compuesto racémico final (8 mg, 6%) como un sólido blanco. La mezcla se purificó por Prep-CHIRAL-HPLC (Columna: Celulosa CHIRAL ART-SB, 3*25 cm, 5 μm; Fase móvil A: Hex(0,1%FA)---HPLC, Fase móvil B: IPA: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 40 mL/min; Gradiente: isocrático 35; Longitud de onda: UV 254/220 nm; RT1(min): 6,6; RT2(min): 10,0) para proporcionar (R o S)-1-(2-(4-ciclopropil-3-fluoro-2-hidroxifenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (3,0 mg) como el primer pico de elución como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 572 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, Cloroformo-d, *ppm*) δ 8,66 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,42 – 8,22 (m, 1H), 6,88 – 6,60 (m, 2H), 6,60 – 6,30 (m, 2H), 6,04 – 5,79 (m, 1H), 5,18 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,71 – 4,64 (m, 1H), 4,35 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,27 – 2,62 (m, 7H), 2,15 – 2,08 (m, 1H), 1,03 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 0,75 (s, 2H).

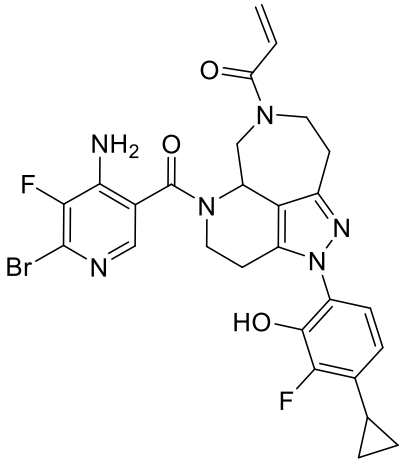
Tabla L1: El compuesto del **Ejemplo L-1-1** se preparó a partir de **Int. L-D** mediante el uso del ácido correspondiente. El compuesto racémico final se purificó por las siguientes condiciones: Celulosa CHIRAL ART-SB, 2*25 cm, 5 μm; Fase móvil A: MtBE(0,1%FA)--HPLC, Fase móvil B: EtOH; velocidad de flujo: 20 mL/min; gradiente: isocrático 10; longitud de onda: 220/254 nm; RT1(min): 5,5; RT2(min): 8,5 y el compuesto del ejemplo es el segundo pico de elución. El compuesto del **Ejemplo L-1-2** se preparó a partir de **Int. L-D** de una manera análoga al Ejemplo

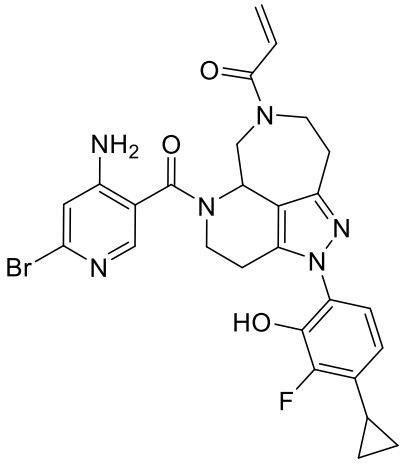
L-1, mediante el uso del ácido correspondiente. El compuesto racémico final se purificó por las siguientes condiciones: Columna: Celulosa CHIRAL ART-SC, 3*25 cm, 5 μm; Fase móvil A: MtBE(0,1%FA)--HPLC, Fase móvil B: ETOH; velocidad de flujo: 40 mL/min; gradiente: isocrático 10; longitud de onda: 210/252 nm; RT1(min): 7,6; RT2(min): 17 para proporcionar el compuesto del ejemplo como el segundo pico de elución. El compuesto del **Ejemplo L-1-3** se preparó a partir de **Int. L-D** de una manera análoga al **Ejemplo L-1**, mediante el uso del ácido correspondiente. El compuesto racémico final se purificó por las siguientes condiciones: REGIS (R,R) WHELK-O1 (250 mm × 25 mm, 10 um);Fase móvil: [CO_2-ACN/EtOH(0,1%NH_3H_2O)];B %:50%, modo de elución isocrática. Velocidad de flujo: 100 mL/min; Gradiente: isocrático 50; Longitud de onda: UV 254/220 nm; Solvente de Muestra: EtOH+ACN(DEA), y el compuesto del ejemplo es el segundo pico de elución (tiempo de retención = 1,6 min). Los compuestos de los **Ejemplos L-1-4** y **L-1-5** se prepararon de manera análoga al **Ejemplo L-1**, excepto que **Int. L-C** se protegió sobre el fenol con un grupo TIPS mediante el uso de condiciones estándar (TIPSCl, TEA en DCM a rt). El grupo TIPS se eliminó después de la etapa de acoplamiento de amida mediante el uso del ácido carboxílico correspondiente que emplea condiciones de desprotección estándar (KF en DMF en rt). El compuesto racémico final de **L-1-4** se separó por las siguientes condiciones: DAICEL CHIRALPAK IC (250 mm*30 mm, 10 um); fase móvil: [CO2-ACN/MeOH(0,1%NH_3 en H_2O)];B %:52%, modo de elución isocrática para proporcionar el compuesto del ejemplo como el segundo pico de elución. El compuesto final de **L-1-5** se purificó por las siguientes condiciones: DAICEL CHIRALPAK IC (250 mm*30 mm, 10 um); fase móvil: [CO2-ACN/MeOH(0,1%NH_3 en H_2O)];B %:65%, modo de elución isocrática para proporcionar el compuesto final como el segundo pico de elución. El compuesto del **Ejemplo L-1-6** se preparó de manera análoga al **Ejemplo L-1**, mediante el uso del ácido carboxílico descrito en el **Ejemplo L-3**. El compuesto racémico final se separó mediante el uso de las siguientes condiciones: DAICEL CHIRALPAK IK (250 mm × 30 mm, 10 um); fase móvil: [CO2-ACN/i-PrOH(0,1%NH_3 en agua)]; B %:45%, modo de elución isocrática. Velocidad de flujo: 120 mL/min; Gradiente: isocrático 45; para proporcionar el

compuesto del ejemplo como el segundo pico de elución (tiempo de retención = 1,1 min).

Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
L-1-1	 *(R o S)*-1-(5-(4-amino-5-fluoro-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-3-fluoro-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	589 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 8,17 (s, 1H), 7,55 – 7,30 (m, 1H), 6,84 – 6,72 (m, 1H), 6,84 – 6,72 (m, 1H), 6,45 – 6,35 (m, 1H), 5,96 – 5,75 (m, 1H), 5,61 – 5,29 (m, 3H), 4,99 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 4,64 – 4,43 (m, 1H), 4,32 – 4,06 (m, 1H), 3,40 – 3,18 (m, 2H), 3,15 – 3,01 (m, 3H), 2,88 – 2,72 (m, 2H), 2,20 – 2,07 (m, 1H), 1,42 – 1,25 (m, 1H), 1,10 – 0,99 (m, 2H), 0,79 – 0,67 (m, 2H).

Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
L-1-2	 *(R o S)*- 1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-3-fluoro-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	571 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10,24 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,76 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,59 – 6,31 (m, 2H), 5,95 – 5,76 (m, 1H), 5,71 – 5,20 (m, 3H), 5,02 – 4,94 (m, 1H), 4,59 – 4,42 (m, 1H), 4,33 – 4,13 (m, 1H), 3,46 – 2,66 (m, 7H), 2,18 – 2,07 (m, 1H), 1,07 – 0,99 (m, 2H), 0,78 – 0,71 (m, 2H).
L-1-3	 *(R o S)*-1-(5-(4-amino-6-(1,1-	585 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ = 10,49 - 10,05 (m, 1H), 8,17 - 8,09 (m, 1H), 7,49 - 7,32 (m, 1H), 6,85 - 6,71 (m, 1H), 6,61 - 6,46 (m, 1H), 6,45 - 6,35 (m, 1H), 5,95 - 5,75 (m, 1H), 5,49 - 5,29 (m, 3H), 5,07 - 4,93 (m,

Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
	difluoroetil)-5-fluoronicotinoil)-2-(4-ciclopropil-3-fluoro-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona		1H), 4,60 - 4,40 (m, 1H), 4,36 - 4,13 (m, 1H), 3,30 - 2,99 (m, 5H), 2,92 - 2,68 (m, 2H), 2,20 - 2,12 (m, 1H), 2,06 (t, *J* = 18,8 Hz, 3H), 1,10 - 0,99 (m, 2H), 0,81 - 0,70 (m, 2H).
L-1-4	 (*S o R*) 1-(5-(4-amino-6-bromo-5-fluoronicotinoil)-2-(4-ciclopropil-3-fluoro-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	601 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ = 10,37 - 9,89 (m, 1H), 7,88 - 7,72 (m, 1H), 7,61 - 7,40 (m, 1H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,73 (s, 2H), 6,49 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,36 - 6,19 (m, 1H), 5,90 - 5,63 (m, 1H), 5,29 - 5,00 (m, 1H), 4,73 - 4,59 (m, 1H), 4,52 - 4,25 (m, 1H), 3,71 (br s, 1H), 3,31 - 3,26 (m, 1H), 3,10 (br d, J = 9,6 Hz, 1H), 2,93 - 2,72 (m, 4H), 2,40 (br d, J = 15,2 Hz, 1H),

Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
			2,12 - 1,99 (m, 1H), 1,01 - 0,96 (m, 2H), 0,76 - 0,71 (m, 2H).
L-1-5	 (R o S) 1-(5-(4-amino-6-bromonicotinoil)-2-(4-ciclopropil-3-fluoro-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	583 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ10,18 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,63 - 7,36 (m, 1H), 7,04 - 6,98 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,56 - 6,45 (m, 3H), 6,35 - 6,22 (m, 1H), 5,84 - 5,71 (m, 1H), 5,20 - 5,02 (m, 1H), 4,70 - 4,57 (m, 1H), 4,46 - 4,27 (m, 1H), 3,80 - 3,60 (m, 1H), 3,33 - 3,28 (m, 1H), 3,10 - 3,05 (m, 1H), 2,87 - 2,77 (m, 3H), 2,49 - 2,35 (m, 2H), 2,09 - 2,02 (m, 1H), 1,02 - 0,96 (m, 2H), 0,78 - 0,68 (m, 2H).

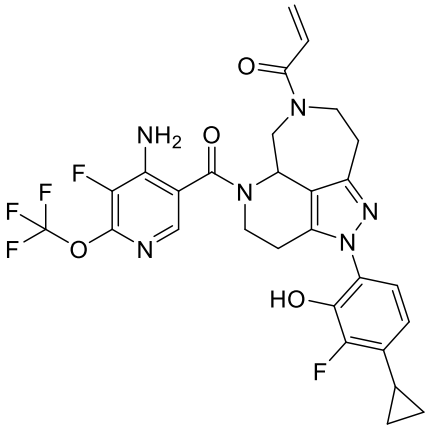
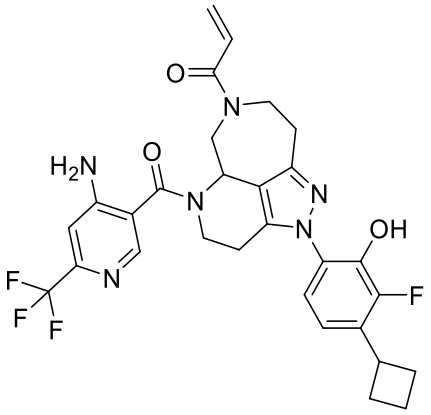
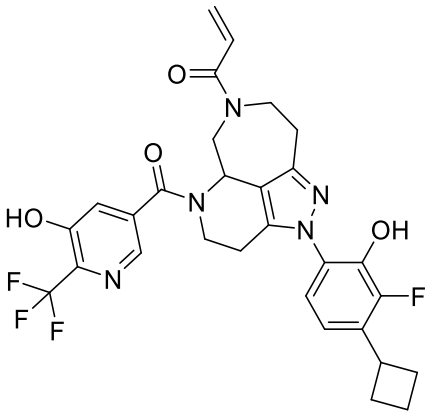
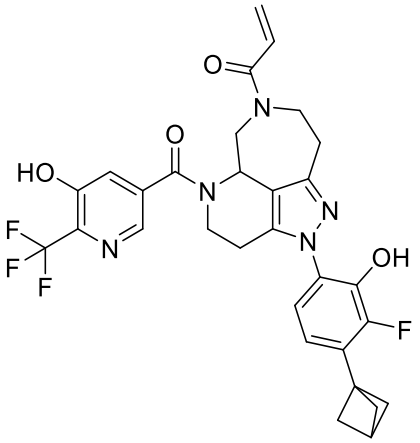
Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
L-1-6	 *(S o R)*- 1-(5-(4-amino-5-fluoro-6-(trifluorometoxi)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-3-fluoro-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	605 $[M+H]^+$	(400 MHz, Cloroformo, *ppm*) δ = 10,59 - 9,87 (m, 1H), 7,90 - 7,82 (m, 1H), 7,48 - 7,34 (m, 1H), 6,77 (br d,*J*= 8,8 Hz, 1H), 6,52 (br d,*J*= 16,8 Hz, 1H), 6,46 - 6,36 (m, 1H), 5,93 - 5,76 (m, 1H), 5,55 - 5,27 (m, 3H), 5,06 - 4,91 (m, 1H), 4,59 - 4,41 (m, 1H), 4,37 - 4,19 (m, 1H), 3,31 - 3,00 (m, 5H), 2,90 - 2,68 (m, 2H), 2,20 - 2,09 (m, 1H), 1,06 - 1,00 (m, 2H), 0,80 - 0,72 (m, 2H).

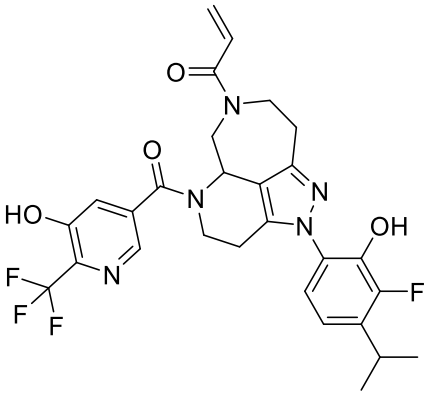
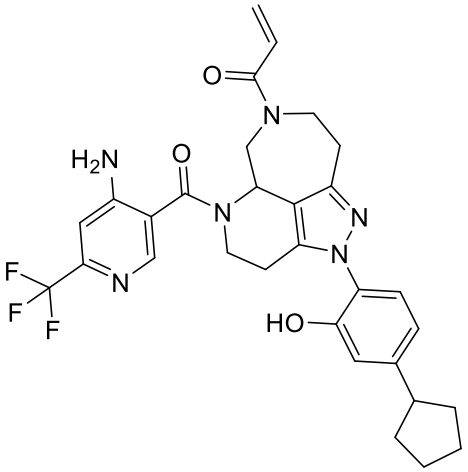
Tabla L2: Los compuestos de los **Ejemplos L-1-7, L-1-8** y **L-1-9** se prepararon de manera análoga al **Ejemplo L-1** que acopla los grupos correspondientes a **Int. L-C** y mediante el uso de los ácidos carboxílicos apropiados. El compuesto **L-1-9** se preparó como el racemato. El compuesto del **Ejemplo L-1-7** se separó en sus enantiómeros constitutivos por las siguientes condiciones: Columna - CHIRALPAK-IC 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX (0,1%FA), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: isocrático 40; Longitud de onda: UV 254/220 nm; RT1(min): 7,6; RT2(min): 9,2 para proporcionar el compuesto del ejemplo como

el segundo pico de elución. El compuesto del **Ejemplo L-1-8** se separó en sus enantiómeros constitutivos por las siguientes condiciones: Columna - Celulosa CHIRAL ART-SB 3*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX(0,1%FA), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 40 mL/min; Gradiente: isocrático 25; Longitud de onda: UV 254/220 nm; RT1(min): 7,2; RT2(min): 12,0 para proporcionar el compuesto del ejemplo como el primer pico de elución. El compuesto del **Ejemplo L-1-10** se preparó de manera análoga al **Ejemplo L-1**, excepto que el grupo isopropenilo se acopló en **Int. L-A.** El grupo se redujo entonces al grupo isopropilo, y las etapas posteriores se continuaron de manera análoga al Ejemplo L-1, mediante el uso del ácido carboxílico correspondiente. El compuesto final se separó en sus enantiómeros constitutivos por las siguientes condiciones: Columna - Celulosa CHIRAL ART-SB 3*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX(0,1%FA), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 40 mL/min; Gradiente: isocrático 20; Longitud de onda: UV 254/220 nm; RT1(min): 9,8; RT2(min): 23 para proporcionar el compuesto del ejemplo como el primer pico de elución. El compuesto del **Ejemplo L-1-11** se preparó de manera análoga al **Ejemplo L-1** a partir de la 4-bromo-2-metoxianilina en lugar de la 4-bromo-3-fluoro-2-metoxianilina. En este caso, la separación quiral con enantiómeros constitutivos se realizó en la versión des-F de **Int. L-E**. (Columna: DAICEL CHIRALPAK AS (250 mm*30 mm,10 µm);Fase móvil: [CO2-MeOH(0,1%NH3H2O)];B %:40%, modo de elución isocrática). El primer pico de elución se llevó al compuesto del ejemplo.

Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
L-1-7		585 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) *δ* 10,20 (s, 1H), 8,38 – 8,20 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,84 –

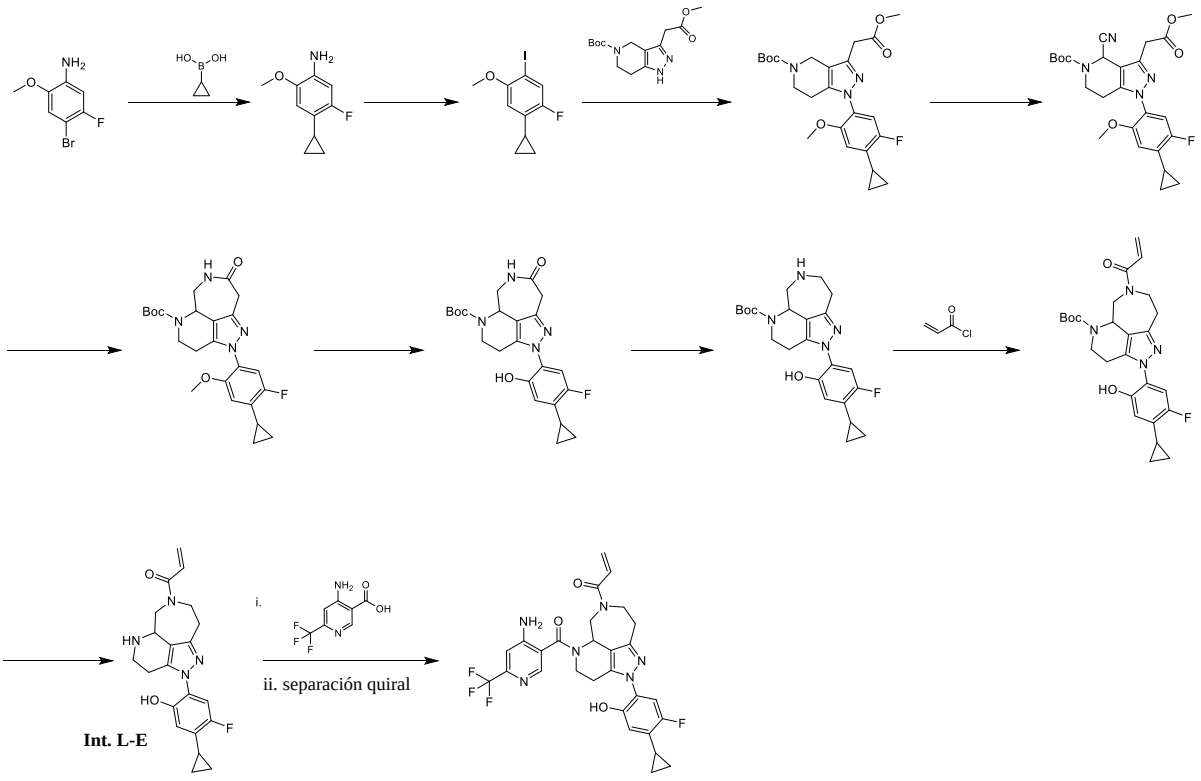
Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
	 *(R o S)*-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclobutil-3-fluoro-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona		6,75 (m, 2H), 6,59 – 6,35 (m, 1H), 5,92 – 5,76 (m, 1H), 5,68 – 5,30 (m, 3H), 5,03 – 4,82 (m, 1H), 4,80 – 4,42 (m, 1H), 4,34 – 4,18 (m, 1H), 3,82 – 3,69 (m, 1H), 3,30 – 3,00 (m, 5H), 2,88 – 2,70 (m, 2H), 2,44 – 2,32 (m, 2H), 2,25 – 2,00 (m, 3H), 1,94 – 1,83 (m, 1H).
L-1-8	 *(S o R)*-1-(2-(4-ciclobutil-3-fluoro-2-hidroxifenil)-5-(5-hidroxi-6-	586 $[M+H]^+$	^{1}H NMR(400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 10,16 (s, 1H), 8,76 – 8,44 (m, 1H), 8,39 – 8,17 (m, 1H), 7,67 – 7,29 (m, 1H), 6,91 – 6,60 (m, 2H), 6,56 – 6,38 (m, 1H), 5,97 – 5,76 (m, 1H), 5,37 – 5,08 (m, 1H), 5,00 –

Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
	(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona		4,81 (m, 1H), 4,73 – 4,42 (m, 1H), 4,40 – 4,26 (m, 1H), 3,96 – 3,67 (m, 2H), 3,28 – 2,68 (m, 7H), 2,43 – 1,82 (m, 5H), 1,31 – 1,19 (m, 1H).
L-1-9	 (R y S)-1-(2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-fluoro-2-hidroxifenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	598 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 10,21 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,42 – 8,24 (m, 1H), 6,88 – 6,41 (m, 3H), 6,00 – 5,78 (m, 1H), 5,22 – 5,14 (m, 1H), 4,90 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,72 – 4,65 (m, 1H), 4,41 – 4,27 (m, 1H), 3,32 – 2,99 (m, 4H), 2,99 – 2,65 (m, 3H), 2,65 – 2,54 (m, 1H), 2,23 – 2,12 (m, 6H).

Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
L-1-10	 *(S o R)*-1-(2-(3-fluoro-2-hidroxi-4-isopropilfenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	574 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) *δ* 10,90-9,01 (m, 1H), 8,60 – 8,35 (m, 1H), 8,32-7,28 (m, 1H), 6,97 – 6,57 (m, 3H), 6,50 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 6,04 – 5,78 (m, 1H), 5,43 – 5,05 (m, 1H), 4,91 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,69 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 4,35 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 3,28 – 3,04 (m, 5H), 2,91-2,70 (m, 3H), 1,26 (t, *J* = 8,6 Hz, 6H).
L-1-11	 *(R o S)*-1-(5-(4-amino-6-	581 $[M+1]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, *ppm*) δ 9,97 (br s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,66 - 7,38 (m, 1H), 7,18 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,75 - 6,57 (m, 2H),

Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
	(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopentil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona		6,38 - 6,22 (m, 1H), 5,93 - 5,64 (m, 1H), 5,28 - 4,94 (m, 1H), 4,76 - 4,58 (m, 1H), 4,51 - 4,27 (m, 1H), 3,77 - 3,60 (m, 1H), 3,57 - 3,41 (m, 1H), 3,18 - 3,10 (m, 1H), 2,96 - 2,79 (m, 5H), 2,41 (d, J = 16 Hz, 1H), 2,05 - 1,98 (m, 2H), 1,79 - 1,72 (m, 2H), 1,68 - 1,61 (m, 2H), 1,55 - 1,46 (m, 2H).

Ejemplo L-2: Preparación de *(R o S)*-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-5-fluoro-2-hidroxifenil)-4,5,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7(3H)-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de 4-ciclopropil-5-fluoro-2-metoxi-anilina

[1833] A una solución agitada de 4-bromo-5-fluoro-2-metoxi-anilina (10 g, 1 equiv., 45,5 mmol) y ácido ciclopropilborónico (11,7 g, 3 equiv., 136 mmol) en dioxano (160 mL) y H_2O (16 mL) se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (4,99 g, 0,15 equiv., 6,82 mmol) y K_3PO_4 (28,9 g, 3 equiv., 136 mmol), la solución de reacción se agitó a 100 °C durante 1 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se concentró y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (1:4) para proporcionar 4-ciclopropil-5-fluoro-2-metoxi-aniline (6 g) como un aceite amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*):182 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Síntesis de 1-ciclopropil-2-fluoro-4-yodo-5-metoxibenceno

[1834] A una solución agitada de 4-ciclopropil-5-fluoro-2-metoxi-anilina (6 g, 1 equiv., 33,11 mmol) en HCl (48 mL) (6 mol·L^{-1} en H_2O) se añadió $NaNO_2$ (3,43 g, 1,5 equiv., 49,67 mmol) a 0 °C, la solución de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 h, luego la mezcla se añadió KI (27,5 g, 5 equiv., 166 mmol) en H_2O (30 mL) y se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La mezcla se vertió en agua (100 mL), el pH de la mezcla se ajustó a 7 mediante el uso de bicarbonato de sodio acuoso

saturado, la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 70 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (1:9) para proporcionar 1-ciclopropil-2-fluoro-4-iodo-5-metoxibenzene (6,6 g) como un aceite marrón.

Etapa 3: Síntesis de 3-(4-ciclopropil-5-fluoro-2-metoxi-fenil)-11-oxo-2,3,7,10-tetrazatriciclo[6.4.1.0^{4,13}]trideca-1,4(13)-dieno-7-carboxilato de terc-butilo

[1835] A una solución agitada de *11-oxo-2,3,7,10-tetrazatriciclo[6.4.1.04,13]trideca-1,4(13)-dieno-7-carboxilato de terc-butilo (*0,7 g, 1 equiv., 2,39 mmol) y 1-ciclopropilo-2-fluoro-4-iodo-5-metoxibenceno (1,40 g, 2 equiv., 4,79 mmol) en dioxano (15 mL) se añadió N1-(2-metilnaftalen-1-il)-N2-(piridin-2-ilmetil)oxalamida (765 mg, 1 equiv., 2,39 mmol), CuI (228 mg, 0,5 equiv., 1,20 mmol) y Cs_2CO_3 (2,34 g, 3 equiv., 7,18 mmol), la solución de reacción se agitó a 100 °C durante 12 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se filtró por papel de filtro, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por ultrarrápida de fase inversa: (Phenomenex Gemini C18 (150 x 25 mm, 10 um); velocidad de flujo: 50 mL/min; gradiente: 65% – 85% B durante 10 min; fase móvil A: 0,05% FA, fase móvil B: acetonitrilo). La solución obtenida se liofilizó para dar 3-(4-ciclopropil-5-fluoro-2-metoxi-fenil)-11-oxo-2,3,7,10-tetrazatriciclo[6.4.1.0^{4,13}]trideca-1,4(13)-dieno-7-carboxilato de terc-butilo *(*0.3 g) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*):457 $[M+H]^+$.

Etapa 4: 3-(4-ciclopropil-5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-11-oxo-2,3,7,10-tetrazatriciclo[6.4.1.0^{4,13}]trideca-1,4(13)-dieno-7-carboxilato de terc-butilo

[1836] A una solución agitada de 3-(4-ciclopropil-5-fluoro-2-metoxi-fenil)-11-oxo-2,3,7,10-tetrazatriciclo[6,4.1.0^{4,13}]trideca-1,4(13)-dieno-7-carboxilato de terc-butilo *(*0,3 g, 1 equiv., 657,16 µmol) en DCM (7 mL) se añadió BCl_3 (1 M, 2,63 mL, 4 equiv.) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se inactivó con H_2O (2 mL), la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se ajustó pH = 6-7 por Na_2CO_3 (780 mg, 11,2 equiv., 7,36

mmol) en H_2O (2 mL) a 0 °C, y luego se añadió Boc_2O (287 mg, 2 equiv., 1,31 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con DCM/MeOH =10/1, 30 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 40mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, luego la solución obtenida se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 3-(4-ciclopropil-5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-11-oxo-2,3,7,10-tetrazatriciclo[6.4.1.$0^{4,13}$]trideca-1,4(13)-dieno-7-carboxilato de terc-butilo *(*290 mg) como un aceite amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*):443 $[M+H]^+$.

Etapa 5: 3-(2-terc-butoxicarboniloxi-4-ciclopropilo-5-fluoro-fenil)-11-oxo-2,3,7,10-tetrazatriciclo[6.4.1.$0^{4,13}$]trideca-1,4(13)-dieno-7-carboxilato de terc-butilo

[1837] A una solución agitada de 3-(4-ciclopropil-5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-11-oxo-2,3,7,10-tetrazatriciclo[6.4.1.$0^{4,13}$]trideca-1,4(13)-dieno-7-carboxilato de terc-butilo *(*290 mg, 1 equiv., 655.39 µmol) en MeCN (4 mL) se añadió Boc_2O (172 mg, 1.2 equiv., 786.47 µmol) y Na_2CO_3 (139 mg, 2 equiv., 1.31 mmol), la solución de reacción se agitó a 80 °C durante 0.5 h. La mezcla se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (4:1) para proporcionar 3-(2-*terc*-butoxicarboniloxi-4-ciclopropil-5-fluoro-fenilo)-11-oxo-2,3,7,10-tetrazatriciclo[6.4.1.$0^{4,13}$]trideca-1,4(13)-dieno-7-carboxilato de terc-butilo *(*210 mg) como un sólido amarillo claro. **LCMS**: (ESI, *m/z*):543 $[M+H]^+$.

Etapa 6: 3-(2-terc-butoxicarboniloxi-4-ciclopropil-5-fluoro-fenilo)-2,3,7,10-tetrazatriciclo[6.4.1.$0^{4,13}$]trideca-1,4(13)-dieno-7-carboxilato de terc-butilo

[1838] A una solución agitada de 3-(2-terc-butoxicarboniloxi-4-ciclopropil-5-fluoro-fenilo)-11-oxo-2,3,7,10-tetrazatriciclo[6,4.1.$0^{4,13}$]trideca-1,4(13)-dieno-7-carboxilato de terc-butilo *(*210 mg, 1 equiv.,387.03 µmol) en THF (5 mL) se añadió BH_3·THF (1 M, 1,55 mL, 4 equiv.) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego, la mezcla de reacción se agitó a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 1 h. La solución de reacción se sometió a mecha y se añadió MeOH (5ml) a 25 °C, y luego la mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h, luego la mezcla se concentró bajo presión reducida para dar 3-(2-terc-butoxicarboniloxi-4-ciclopropil-5-fluoro-fenil)-

Se obtuvo 2,3,7,10-tetrazatriciclo[6.4.1.$0^{4,13}$]trideca-1,4(13)-dieno-7-carboxilato (200 mg) como goma amarilla. **LCMS**: (ESI, *m/z*):529 $[M+H]^+$.

Etapa 7: tert-butil 3-(2-tert-butoxicarboniloxi-4-ciclopropil-5-fluoro-fenil)-10-prop-2-enoil-2,3,7,10-tetrazatriciclo[6.4.1.04,13]trideca-1,4(13)-dieno-7-carboxilato

[1839] A una solución agitada de 3-(2-*terc*-butoxicarboniloxi-4-ciclopropilo-5-fluoro-fenil)-2,3,7,10-tetrazatriciclo[6,4.1.$0^{4,13}$]trideca-1,4(13)-dieno-7-carboxilato de terc-butilo *(*0,2 g, 1 equiv., 378,35 µmol) y TEA (76,6 mg, 2 equiv., 757 µmol, 105,32 µl) en DCM (3 mL) se añadió cloruro de prop-2-enoilo (34,24 mg, 1 equiv., 378,35 µmol, 30,74 µl) a 0 °C Bajo una atmósfera de nitrógeno, la solución de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h.. La mezcla se añadió agua (20 mL). La mezcla resultante se transfirió a un embudo separador, y la mezcla de capa acuosa se extrajo con DCM (20 mLx 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 3-(2-*terc*-butoxicarboniloxi-4-ciclopropil-5-fluoro-fenil)-10-prop-2-enoil-2,3,7,10-tetrazatriciclo[6.4.1.$0^{4,13}$]trideca-1,4(13)-dieno-7-carboxilato de terc-butilo *(*220 mg) como un sólido amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*):583 $[M+H]^+$.

*Etapa 8: 1-[3-(4-ciclopropil-5-fluoro-2-hidroxifenil)-2,3,7,10-tetrazatriciclo[6.4.1.$0^{4,13}$]trideca-1,4(13)-dien-10-il]prop-2-en-1-ona (**Int. L-E**)*

[1840] A una solución agitada de 3-(2-*terc*-butoxicarboniloxi-4-ciclopropil-5-fluoro-fenil)-10-prop-2-enoil-2,3,7,10-tetrazatriciclo[6.4.1.$0^{4,13}$]trideca-1,4(13)-dieno-7-carboxilato de terc-butilo *(*220 mg, 1 equiv., 378 µmol) en DCM (3 mL) se añadió TFA (1,54 g, 13,46 mmol, 1 mL), la solución de reacción se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La mezcla se inactivó mediante la adición lenta de bicarbonato de sodio acuoso saturado (15 mL). La mezcla resultante se transfirió a un embudo separador, y la mezcla de capa acuosa se extrajo con DCM (10 mLx 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó ultrarrápida de fase inversa: (Phenomenex Gemini C18 (150 × 25 mm, 10 um); velocidad de flujo:

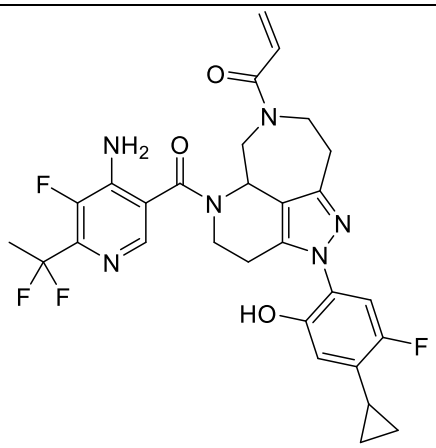
50 mL/min; gradiente: 40% – 60% B durante 10 min; fase móvil A: 0,05% NH_4HCO_3, fase móvil B: acetonitrilo). La solución obtenida se liofilizó para dar 1-[3-(4-ciclopropil-5-fluoro-2-hidroxifenil)-2,3,7,10-tetrazatriciclo[6.4.1.$0^{4,13}$]trideca-1,4(13)-dien-10-il]prop-2-en-1-ona (50 mg) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*):383 $[M+H]^+$.

Etapa 9: Síntesis de (S o R)-1-[7-[4-amino-6-(trifluorometil)piridina-3-carbonil]-3-(4-ciclopropil-5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-2,3,7,10-tetrazatriciclo[6,4.1.$0^{4,13}$]trideca-1,4(13)-dien-10-il]prop-2-en-1-ona

[1841] A una solución agitada de ácido 1-[3-(4-ciclopropil-5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-2,3,7,10-tetrazatriciclo[6,4.1.$0^{4,13}$]trideca-1,4(13)-dien-10-il]prop-2-en-1-ona (40 mg, 1 equiv., 105 µmol) y ácido 4-amino-6-(trifluorometil)piridina-3-carboxílico **(Int. C**)(28,0 mg, 1,3 equiv., 136 µmol) en DCE (4 mL) se añadió CMPI (32,1 mg, 1,2 equiv., 125,51 µmol), la solución de reacción se agitó a 60 °C durante 12 h. La solución de reacción se concentró para eliminar DCE. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (1:0) para proporcionar 1-[7-[4-amino-6-(trifluorometil)piridina-3-carbonil]-3-(4-ciclopropil-5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-2,3,7,10-tetrazatriciclo[6.4.1.$0^{4,13}$]trideca-1,4(13)-dien-10-il]prop-2-en-1-ona (38 mg) como un sólido blanco. El racémico 1-[7-[4-amino-6-(trifluorometil)piridina-3-carbonil]-3-(4-ciclopropil-5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-2,3,7,10-tetrazatriciclo[6.4.1.$0^{4,13}$]trideca-1,4(13)-dien-10-il]prop-2-en-1-ona (38 mg) se purificó por SFC (Columna: IK DAICEL CHIRALPAK (250 mm*30 mm,10 µm);fase móvil: [CO_2-*i*-PrOH(0,1%NH_3H_2O)];B %:43%, modo de elución isocrática; RT1(min): 2.1; RT2(min): 2.4) para dar (S o R) 1-[7-[4-amino-6-(trifluorometil)piridina-3-carbonil]-3-(4-ciclopropil-5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-2,3,7,10-tetrazatriciclo[6.4.1.$0^{4,13}$]trideca-1,4(13)-dien-10-il]prop-2-en-1-ona (5,69 mg, tiempo de retención 2,4 min) como el segundo pico de elución como un sólido blancuzco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 571 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,03 - 9,85 (m, 1H), 8,24 - 8,13 (m, 1H), 7,59 - 7,43 (m, 1H), 7,13 - 7,04 (m, 2H), 6,72 (br s, 2H), 6,53 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,29 (br d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 5,88 - 5,70 (m, 1H), 5,25 - 5,10 (m, 1H), 4,67 (br d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,53 - 4,35 (m, 1H), 3,66 (br dd, J_1= 1,2, J_2=8,8 Hz, 1H), 3,37 (br s, 1H), 3,12 (br t, *J* = 10,4 Hz, 1H), 2,91 - 2,75 (m, 4H), 2,42 (br d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 2,06 - 1,95 (m, 1H), 1,03 - 0,96 (m,

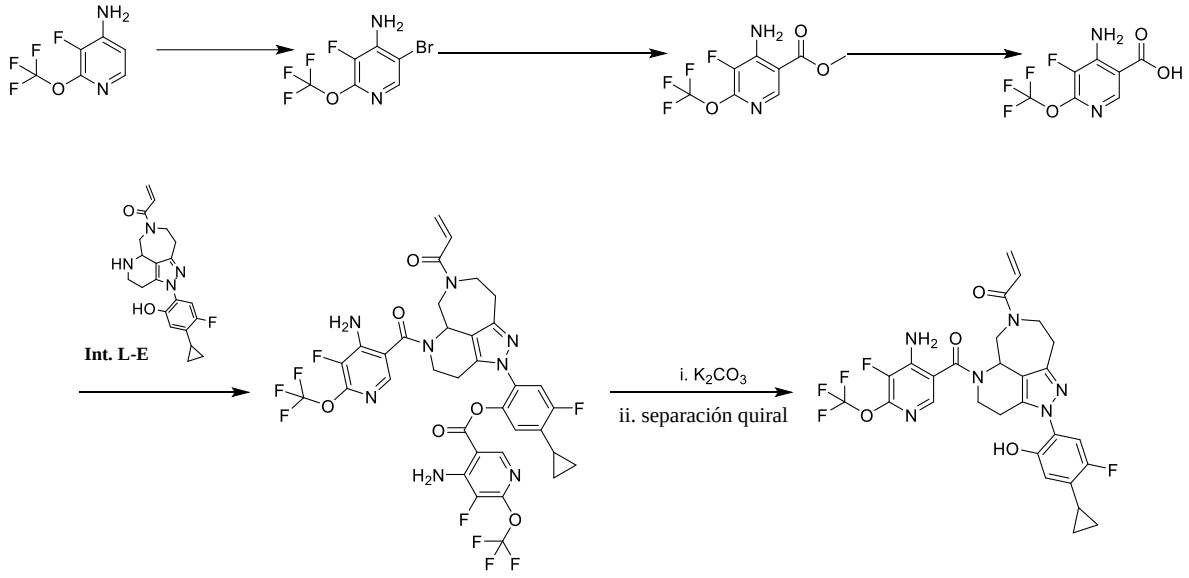
2H), 0,72 - 0,61 (m, 2H).

Tabla L3: El compuesto del **Ejemplo L-2-1** se preparó de manera análoga al **Ejemplo L-2** mediante el uso del ácido carboxílico descrito en el **Ejemplo A-12**. El compuesto racémico final se separó mediante el uso de las siguientes condiciones: columna (s,s) WHELK-O1 (250 mm*30 mm,10 um); fase móvil: [CO2-ACN/i-PrOH(0,1%NH_3 en agua)];B %:60%, modo de elución isocrática para proporcionar el compuesto del ejemplo como el segundo pico de elución.

Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*) $[M+1]^+$	NMR
L-2-1	 (*S o R*) 1-[7-[4-amino-6-(1,1-difluoroetil)-5-fluoro-piridina-3-carbonil]-3-(4-ciclopropil-5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-2,3,7,10-tetrazatriciclo[6.4.1.04,13]trideca-1,4(13)-dien-10-il]prop-2-en-1-ona	585 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 9,98 - 9,93 (m, 1H), 7,98 - 7,92 (m, 1H), 7,62 - 7,40 (m, 1H), 7,08 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 6,70 - 6,61 (m, 2H), 6,57 - 6,51 (m, 1H), 6,36 - 6,25 (m, 1H), 5,83 - 5,71 (m, 1H), 5,20 - 5,08 (m, 1H), 4,72 - 4,62 (m, 1H), 4,53 - 4,41 (m, 1H), 3,76 - 3,62 (m, 1H), 3,16 - 3,09 (m, 1H), 2,91 - 2,78 (m, 4H), 2,42 (br d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 2,05 - 1,94 (m, 5H), 1,00 (dd, J_1 = 2,0Hz , J_2= 8,4 Hz, 2H), 0,70 - 0,66 (m, 2H).

Ejemplo L-3: Preparación de *(R o S)*-1-(5-(4-amino-5-fluoro-6-(trifluorometoxi)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-5-fluoro-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-

tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de 5-bromo-3-fluoro-2-(trifluorometoxi)piridin-4-amina

[1842] A una solución de 3-fluoro-2-(trifluorometoxi)piridin-4-amina (1,6 g, 8,16 mmol, 1 eq) en THF (15 mL) se añadió NBS (1,9 g, 10,6 mmol, 1,3 eq) y la mezcla se agitó a 45 °C durante 2 h. La solución de reacción se extinguió con solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio (50 mL) y luego se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por columna (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo = 1:0 a 3:1) para proporcionar 5-bromo-3-fluoro-2-(trifluorometoxi)piridin-4-amina (1,4 g) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 275 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Síntesis de 4-amino-5-fluoro-6-(trifluorometoxi)piridina-3-carboxilato de metilo

[1843] A una solución de 5-bromo-3-fluoro-2-(trifluorometoxi)piridin-4-amina (2,73 g, 9,93 mmol, 1 eq) en MeOH (20 mL) se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (726,39 mg, 992,73 µmol, 0,1 eq) y TEA (3,01 g, 29,78 mmol, 4,15 mL, 3 eq) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h bajo una atmósfera de CO (50 psi). La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo = 1:0 a 3:1) para proporcionar metil 4-amino-5-fluoro-6-(trifluorometoxi)piridina-3-carboxilato (2,16 g) como un

sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 255 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Síntesis de ácido 4-amino-5-fluoro-6-(trifluorometoxi)piridina-3-carboxílico

[1844] A una solución de metilo 4-amino-5-fluoro-6-(trifluorometoxi)piridina-3-carboxilato (2,16 g, 8,50 mmol, 1 eq) en THF (20 mL) y H_2O (10 mL) se añadió $LiOH.H_2O$ (534,99 mg, 12,75 mmol, 1,5 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida, después de lo cual se añadió una solución de HCl 1M para ajustar el pH = 5. Se forma un precipitado blanco. Luego la mezcla se filtró y la torta de filtro se recogió y se secó para proporcionar ácido 4-amino-5-fluoro-6-(trifluorometoxi)piridina-3-carboxílico (1,92 g, 7,92 mmol, 93,13% rendimiento, 99,25% pureza) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 241 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Síntesis de [2-[7-[4-amino-5-fluoro-6-(trifluorometoxi)piridina-3-carbonil]-10-prop-2-enoil-2,3,7,10-tetrazatriciclo[6.4.1.0^{4,13}]trideca-1,4(13)-dien-3-il]-5-ciclopropil-4-fluoro-fenil] 4-amino-5-fluoro-6-(trifluorometoxi)piridina-3-carboxilato

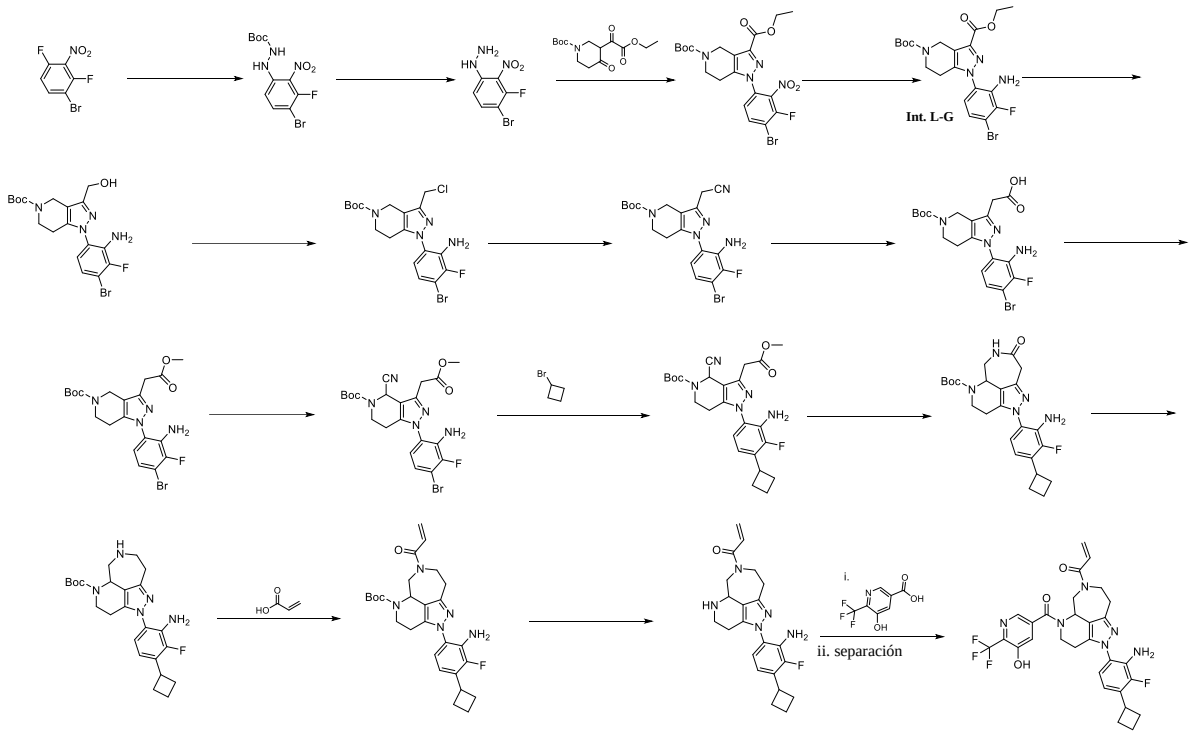
[1845] A una solución de **Int. L-E** (45 mg, 118 µmol, 1 equiv), 4-amino-5-fluoro-6-(trifluorometoxi)piridina-3-carboxílico ácido (85 mg, 353 µmol, 3 equiv) y DIEA (45,6 mg, 353 µmol, 61,5 µl, 3 equiv) en DMF (3 mL) se añadió HATU (89,5 mg, 235 µmol, 2 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h, después de lo cual la mezcla se diluyó con agua (5 mL), y luego se extrajo con EA (2 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (2:1) para proporcionar [2-[7-[4-amino-5-fluoro-6-(trifluorometoxi)piridina-3-carbonil]-10-prop-2-enoil-2,3,7,10-tetrazatriciclo[6.4.1.04,13]trideca-1,4(13)-dien-3-il]-5-ciclopropil-4-fluoro-fenil] 4-amino-5-fluoro-6-(trifluorometoxi)piridina-3-carboxilato (62 mg, 75.00 µmol, 44,27% rendimiento) como un aceite incoloroso. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 827 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Síntesis de (R o S)-1-[7-[4-amino-5-fluoro-6-(trifluorometoxi)piridina-3-carbonil]-3-(4-ciclopropil-5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-2,3,7,10-tetrazatriciclo[6.4.1.04,13]trideca-1,4(13)-dien-10-

il]prop-2-en-1-ona

[1846] A una solución de [2-[7-[4-amino-5-fluoro-6-(trifluorometoxi)piridina-3-carbonil]-10-prop-2-enoil-2,3,7,10-tetrazatriciclo[6.4.1.04,13]trideca-1,4(13)-dien-3-il]-5-ciclopropil-4-fluoro-fenil] 4-amino-5-fluoro-6-(trifluorometoxi)piridina-3-carboxilato (62 mg, 75 µmol, 1 equiv) en MeOH (1 mL) se añadió K_2CO_3 (20,7 mg, 150 µmol, 2 equiv). La mezcla se agitó a rt durante 0,3 h. Luego se filtró la mezcla, y el filtrado se purificó por HPLC preparativa: (Phenomenex luna C18 150*25 mm* 10 um;velocidad de flujo: 25 mL/min; gradiente: 40-60%B durante 10 min; fase móvil A:0,1% bicarbonato de amonio acuoso, fase móvil B: acetonitrilo) para proporcionar 1-[7-[4-amino-5-fluoro-6-(trifluorometoxi)piridina-3-carbonil]-3-(4-ciclopropil-5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-2,3,7,10-tetrazatriciclo[6.4.1.04,13]trideca-1,4(13)-dien-10-il]prop-2-en-1-ona racémica (40 mg). El producto racémico se purificó por separación SFC:(Columna: DAICEL CHIRALPAK IK(250 mm*30 mm,10 um);fase móvil: [CO2-i-PrOH(0,1%NH3H2O)];B %:42%, modo de elución isocrática) para proporcionar (*S o R*) 1-[7-[4-amino-5-fluoro-6-(trifluorometoxi)piridina-3-carbonil]-3-(4-ciclopropil-5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-2,3,7,10-tetrazatriciclo[6.4.1.04,13]trideca-1,4(13-dien-10-il]prop-2-en-1-ona como el segundo pico de elución (16 mg) como un sólido blancuzco. **LCMS**: (ESI, *m/z*):605 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR**:(400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 9,98 - 9,91 (m, 1H), 7,77 - 7,70 (m, 1H), 7,58 - 7,42 (m, 1H), 7,07 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 6,86 (s, 2H), 6,54 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,37 - 6,22 (m, 1H), 5,83 - 5,69 (m, 1H), 5,17 - 5,07 (m, 1H), 4,73 - 4,59 (m, 1H), 4,56 - 4,38 (m, 1H), 3,80 - 3,61 (m, 1H), 3,16 - 3,04 (m, 1H), 2,92 - 2,75 (m, 4H), 2,45 - 2,37 (m, 2H), 2,04 - 1,98 (m, 1H), 1,03 - 0,97 (m, 2H), 0,70 - 0,64 (m, 2H).

Ejemplo L-4: Preparación de *(R o S)*-1-(2-(2-amino-4-ciclobutil-3-fluorofenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de 2-(4-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil)hidrazina-1-carboxilato de terc-butilo

[1847] A una solución de 1-bromo-2,4-difluoro-3-nitrobenceno (40 g, 1 equiv., 0,17 mol) en DMSO (400 mL) se añadió gota a gota *terc*-butilhidrazinacarboxilato (24 g, 1,1 equiv., 0,18 mol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Luego, la mezcla se diluyó con agua (1000 mL), se extrajo con EA (300 mL x 2) y se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EA/PE (1:10) para proporcionar 2-(4-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil)hidrazina-1-carboxilato de terc-butilo *(*30 g) como sólido amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 350 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Síntesis de (4-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil)hidrazina (sal de hidrocloruro)

[1848] A una solución de 2-(4-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil)hidrazina-1-carboxilato de terc-butilo *(*30 g, 1 equiv., 86 mmol) en 1,4-dioxano (300 mL) se añadió HCl (3,1 g, 1 equiv., 86 mmol), y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se concentró después bajo presión reducida para proporcionar (4-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil)hidrazina (25 g) como la sal de hidrocloruro como un sólido amarillo que se usó en la siguiente etapa directamente sin

purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 250 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Síntesis de 5-(terc-butil) 3-etil 1-(4-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,5-dicarboxilato

[1849] A una solución de sal de hidrocloruro de hidrazina (4-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil) (24 g, 1 equiv., 84 mmol, crudo de la etapa anterior) en EtOH (480 mL) se añadió 3-(2-etoxi-2-oxoacetil)-4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo *(*32 g, 85 % en peso, 1,1 equiv., 92 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Luego, la mezcla se diluyó con agua (1000 mL), se extrajo con EA (500 mL x 2), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL x 3), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con PE:EA(4:1) para proporcionar 5-(*terc*-butil) 3-etil 1-(4-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-3,5-dicarboxilato (19 g) como un sólido amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 513 $[M+H]^+$.

*Etapa 4: Síntesis de proporcionar 5-(terc-butil) 3-etil 1-(2-amino-4-bromo-3-fluorofenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,5-dicarboxilato (**Int. L-G**)*

[1850] A una solución de 5-(*terc*-butil) 3-etil 1-(4-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-3,5-dicarboxilato (19 g, 1 equiv., 37 mmol) en DMF (300 mL) se añadió ácido hipodibórico (10 g, 3 equiv., 0,11 mol), la mezcla se enfrió hasta 0 °C. A esta mezcla se le añadió 4,4′-bipiridina (2,9 g, 0,5 equiv., 19 mmol) gota a gota a 0 °C, y luego la mezcla se dejó reposar y se agitó durante 20 min. Luego, la mezcla se diluyó EA (500 mL) y agua (1000 mL), y se extrajo con EA (300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL x 3), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EA/PE (1:4) para proporcionar 5-(*terc*-butil) 3-etil 1-(2-amino-4-bromo-3-fluorofenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-3,5-dicarboxilato (**Int. L-G**) (17 g) como aceite amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 483 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Síntesis de 1-(2-amino-4-bromo-3-fluorofenil)-3-(hidroximetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1851] A una solución de 5-(*terc*-butil) 3-etil 1-(2-amino-4-bromo-3-fluorofenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-3,5-dicarboxilato (15 g, 1 equiv., 31 mmol) en THF (150 mL) se añadió $LiBH_4$ (1,0 g, 23 mL, 2 molar, 1,5 equiv., 47 mmol), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió después hasta rt, se diluyó con agua (400 mL), se extrajo con EA (150 mLx 2), y la capa orgánica se lavó con salmuera (200 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 1-(2-amino-4-bromo-3-fluorofenil)-3-(hidroximetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato de *terc*-butilo (12 g) como un sólido amarillo que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 441 $[M+H]^+$.

Etapa 6: Síntesis de 1-(2-amino-4-bromo-3-fluorofenil)-3-(clorometil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1852] A una solución agitada de 1-(2-amino-4-bromo-3-fluorofenil)-3-(hidroximetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*12 g, 1 equiv., 27 mmol) en DCM (120 mL) a 0 °C se añadió $SOCl_2$ (3,4 g, 12,1 mL,05 equiv., 29 mmol) gota a gota, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se ajustó entonces a pH = 8 con la adición de $NaHCO_3$ (saturado, acuoso) (300 mL) a 0 °C y se extrajo con EA (100 mLx 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL) y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 1-(2-amino-4-bromo-3-fluorofenil)-3-(clorometil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*10 g) como un sólido amarillo. El crudo fue el producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 459 $[M+H]^+$.

Etapa 7: Síntesis de 1-(2-amino-4-bromo-3-fluorofenil)-3-(cianometil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1853] A una solución de 1-(2-amino-4-bromo-3-fluorofenil)-3-(clorometil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*10 g, 1 equiv., 22 mmol) en MeCN (100 mL) se añadió TMS-CN (6,5 g65 mL, 1 molar, 3 equiv., 65 mmol) y TBAF (11 g, 2 equiv., 44 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Luego, la mezcla se diluyó con agua (300 mL), se extrajo con EA (100 mL x 2), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL x 3) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con PE:EA (4:1) para proporcionar 1-(2-amino-4-bromo-3-fluorofenil)-3-(cianometil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*7 g) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 448 $[M+H]^+$.

Etapa 8: Síntesis de ácido 2-(1-(2-amino-4-bromo-3-fluorofenil)-5-(terc-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)acético

[1854] A una solución de 1-(2-amino-4-bromo-3-fluorofenil)-3-(cianometil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*7 g, 1 equiv., 0,02 mol) en MeOH (70 mL) se añadió NaOH (11 g, 70 mL4 molar, 0,28 mol), y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió entonces hasta 0 °C, se acidificó a pH = 5 con HCl (1 mol/l100 mL), se extrajo con EA(50 mLx 2), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL) y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar ácido 2-(1-(2-amino-4-bromo-3-fluorofenil)-5-(*terc*-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)acético (7 g, 0,01 mol, 80 %, 88% de pureza) como un sólido amarillo, el crudo fue el producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 469 $[M+H]^+$.

Etapa 9: Síntesis de 1-(2-amino-4-bromo-3-fluorofenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1855] A una solución de ácido 2-(1-(2-amino-4-bromo-3-fluorofenil)-5-(*terc*-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)acético (7 g, 1 equiv., 0,01 mol) en DMF (70 mL) se añadió K_2CO_3 (4 g, 2 equiv., 0,03 mol) y CH_3I (2 g, 1,1 equiv., 0,02 mol). La mezcla se agitó a

rt durante 1 h. Luego, la mezcla se diluyó con agua (150 mL), se extrajo con EA (50 mL x 2), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con PE:EA(3:1) para proporcionar 1-(2-amino-4-bromo-3-fluorofenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*5 g) como un sólido amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 483 $[M+H]^+$.

Etapa 10: Síntesis de 1-(2-amino-4-bromo-3-fluorofenil)-4-ciano-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1856] A una solución de 1-(2-amino-4-bromo-3-fluorofenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*2 g, 1 equiv., 4 mmol) en MeCN (20 mL) se añadió TEMPO, BF_4 (2 g, 2 equiv., 8 mmol) y AcOH (00,5 mL,5 g, 2 equiv., 8 mmol), y la mezcla se purgó con burbujeo de nitrógeno durante 2 min. Luego, la mezcla se enfrió con agitación a 0 °C, después de lo cual se añadió gota a gota TMS-CN (1 g, 2 mL, 3 equiv., 0,01 mol). Se dejó que la mezcla llegara a rt y se agitó durante toda la noche, después de lo cual la mezcla se diluyó con agua (50 mL), se extrajo con EA (20 mLx 2), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL), y se secó el Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con PE:EA(4:1) para proporcionar 1-(2-amino-4-bromo-3-fluorofenil)-4-ciano-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato de *terc*-butilo (1,2 g) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 508 $[M+H]^+$.

Etapa 11: Síntesis de 1-(2-amino-4-ciclobutil-3-fluorofenil)-4-ciano-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1857] A una solución de 1-(2-amino-4-bromo-3-fluorofenil)-4-ciano-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*1,2 g, 1 equiv., 2,4 mmol) en DMA (120 mL) se añadió picolinimidamida, HCl (0,37 g, 1 equiv., 2,4 mmol), bromociclobutano

(1,6 g, 5 equiv., 12 mmol), $NiCl_2$ (92 mg, 0,3 equiv., 0,71 mmol), TBAI (0,87 g, 1 equiv., 2,4 mmol) y Mn (0,39 g, 3 equiv., 7,1 mmol). La mezcla resultante se purgó con nitrógeno durante 2 min, después de lo cual la mezcla se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 3 h. La mezcla se enfrió hasta rt, se filtró para eliminar sólidos insolubles, se diluyó con agua (50 mL), y se extrajo con EA(20 mLx 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera(40 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EA/PE (1:4) para proporcionar 1-(2-amino-4-ciclobutil-3-fluorofenil)-4-ciano-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 484 $[M+H]^+$.

Etapa 12: Síntesis de 2-(2-amino-4-ciclobutil-3-fluorofenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo

[1858] A una solución de 1-(2-amino-4-ciclobutil-3-fluorofenil)-4-ciano-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*300 mg, 1 equivalente, 620 µmol) en MeOH (8 mL) se añadió níquel Raney (300 mg, 50%peso). La mezcla se purgó con nitrógeno (x 3) y luego se presurizaron 4,0 MPa con hidrógeno. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió luego hasta rt y la mezcla se filtró y se enjuagó con EA (5 x 10 mL). El filtrado combinado se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa con estas condiciones: Columna - C18; fase móvil, agua (1φ NH_4HCO_3) y ACN (gradiente de 20% B a 70% B en 10 min para proporcionar 2-(2-amino-4-ciclobutil-3-fluorofenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo *(*230 mg) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 456 $[M+H]^+$.

Etapa 13: Síntesis de 2-(2-amino-4-ciclobutil-3-fluorofenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo

[1859] A una solución de 2-(2-amino-4-ciclobutil-3-fluorofenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-

5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo *(*200 mg, 1 equiv., 439 µmol) en THF (4 mL) se añadió BH_3.THF (151 mg, 1,76 mL, 1 molar, 4 equiv., 1,76 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h, después de lo cual la mezcla de reacción se sació con MeOH y se concentró para proporcionar 2-(2-amino-4-ciclobutil-3-fluorofenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo *(*200 mg) como un sólido amarillo que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

Etapa 14: Síntesis de 7-acriloil-2-(2-amino-4-ciclobutil-3-fluorofenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo

[1860] A una solución de 2-(2-amino-4-ciclobutil-3-fluorofenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo *(*100 mg, 1 equiv., 226 µmol) en DMF (1 mL) se añadió ácido acrílico (16,3 mg, 15,5 µl, 1 equiv., 226 µmol), T3P (216 mg, 200 µl, 50%*peso*, 1,5 equiv., 340 µmol) y DIEA (87,8 mg, 118 µl, 3 equiv., 679 µmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después de lo cual la mezcla se diluyó con agua (20 mL) y EA (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa con estas condiciones: Columna: C18; fase móvil, NH_4HCO_3 en agua con un gradiente de MeCN 30% a 80% en 10 min; detector, UV 254 nm; para proporcionar 7-acriloil-2-(2-amino-4-ciclobutil-3-fluorofenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo *(*30 mg) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 496 $[M+H]^+$.

Etapa 15: Síntesis de 1-(2-(2-amino-4-ciclobutil-3-fluorofenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1861] La solución de *7*-acriloil-2-(2-amino-4-ciclobutil-3-fluorofenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 1 equiv., 61 µmol) en

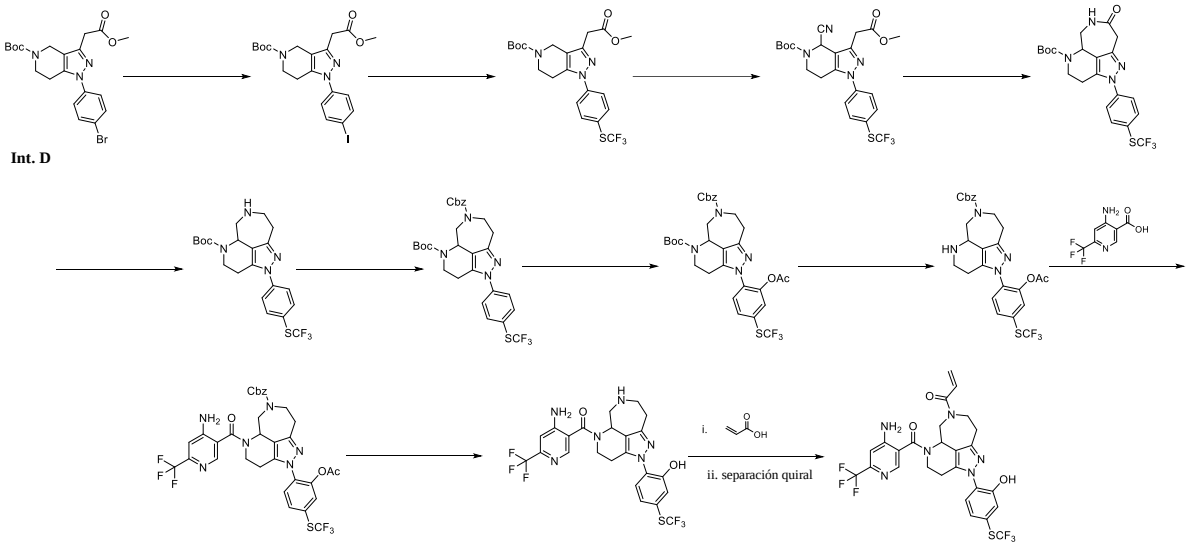
TFA (0,15 mL) y DCM (0,3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El solvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar 1-(2-(2-amino-4-ciclobutil-3-fluorofenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (30 mg) como un aceite amarillo crudo que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 396 $[M+H]^+$.

Etapa 16: Síntesis de (R o S)-1-(2-(2-amino-4-ciclobutil-3-fluorofenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1862] A una solución de 1-(2-(2-amino-4-ciclobutil-3-fluorofenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (25 mg, 1 equiv., 63 µmol) en DMF (1 mL) se añadieron HATU (36 mg, 1,5 equiv., 95 µmol), ácido 5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinico (10 mg, 0,8 equiv., 51 µmol) y DIEA (25 mg, 33 µl, 3 equiv., 0,19 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después de lo cual la mezcla se diluyó con agua (20 mL) y EA (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por Prep-HPLC (Columna: XBridge BEH Shield RP18 5 m, 30 mm *150 mm; Fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 25% B a 45% B en 10 min; Longitud de onda: UV 254 nm/220 nm) para proporcionar 1-(2-(2-amino-4-ciclobutil-3-fluorofenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona racémica (6 mg). El compuesto racémico se purificó por Prep-HPLC quiral con las siguientes condiciones: (Columna: celulosa CHIRAL ART-SC, 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: Hex(0,1%FA)--HPLC, Fase móvil B: EtOH: DCM = 1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: isocrático 35; Longitud de onda: UV 254/220 nm; RT1(min): 6,6; RT2(min): 10) para proporcionar (R o S)-1-(2-(2-amino-4-ciclobutil-3-fluorofenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-

2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona () como el segundo pico de elución (1 mg) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 585 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 8,66 – 7,80 (m, 2H), 7,69-7,33 (m, 1H), 6,82 – 6,43 (m, 4H), 6,06-5,72 (m, 1H), 5,34 – 5,04 (m, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,75 – 4,20 (m, 4H), 3,84 – 3,66 (m, 1H), 3,20 – 2,67 (m, 6H), 2,45 – 2,02 (m, 6H).

Ejemplo L-5: Preparación de *(R o S)*-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(2-hidroxi-4-((trifluorometil)tio)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de 1-(4-iodofenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1863] A una solución de 1-(4-bromofenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*10 g, 1 equiv., 22 mmol) en 1,4-dioxano (200 mL) se añadió NaI (10 g, 3 equiv., 67 mmol), DMEDA (1,4 g, 0,7 equiv., 16 mmol) y CuI (1,7 g, 0,4 equiv., 8,9 mmol). El recipiente de reacción se lazó bajo una presión positiva de nitrógeno y se sometió a tres ciclos de rellenado bajo alto vacío. La mezcla resultante se agitó durante 24 h a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, después de lo cual se enfrió hasta rt. La reacción se

inactivó con agua (500 mL) y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 500 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con PE: EA=4:1 para dar 1-(4-iodofenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (9,5 g) como un sólido amarillo claro. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 498 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Síntesis de 3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1-(4-((trifluorometil)tio)fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1864] En cuatro 30 mL viales se añadió una solución dividida de 1-(4-yodofenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (4 g, 1 equiv., 8 mmol), 2,2'-bipiridina (2 g2 mL, 1,5 equiv., 0,01 mol) y $CuSCF_3$ (2 g, 1,5 equiv., 0,01 mol) en MeCN (40 mL). Las cuatro mezclas de reacción se evacuaron y se rellenaron con argón (x 3) y luego se irradiaron con radiación con microondas durante 4 horas a 140 °C. Las mezclas de reacción se apagaron con agua (100 mL) y se combinaron. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EA (2 x 100 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 200 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El producto crudo se purificó mediante elución por cromatografía en gel de sílice con PE: EA=3:1 para dar 3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1-(4-((trifluorometil)tio)fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (2,8 g) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 472 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Síntesis de 4-ciano-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1-(4-((trifluorometil)tio)fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1865] A una solución de 3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1-(4-((trifluorometil)tio)fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*2,8 g, 1 equiv., 5,9 mmol) en MeCN (28 mL) se añadieron AcOH (0,71 g, 0,68 mL, 2 equiv., 12 mmol), $TEMPO{\cdot}BF_4$ (4,3 g, 3 equiv., 18 mmol) y TMSCN (1,8 g, 2,2 mL3 equiv., 18 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó con la mitad de

la solución saturada de $NaHCO_3$ (200 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 500 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice, elución con PE: EA=3:1 para dar 4-ciano-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1-(4-((trifluorometil)tio)fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (2,6 g) como un sólido amarillo claro. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 497 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Síntesis de 8-oxo-2-(4-((trifluorometil)tio)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo

[1866] Se cargó un reactor de tanque de 300 mL presión con 4-ciano-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1-(4-((trifluorometil)tio)fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*2,6 g, 1 equiv., 5,2 mmol) en MeOH (52 mL) y NH_3 en MeOH (7mol/l, 5,2 mL)) y Raney Ni (2,6 g, 50 % en peso, 4,2 equiv., 22 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 50 °C bajo una atmósfera de hidrógeno de 4 MPa. Luego la mezcla se enfrió hasta rt y se filtró, y la torta de filtro se lavó con DCM (3 x 200 mL). El filtrado combinado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, elución con 100% EA para dar 8-oxo-2-(4-((trifluorometil)tio)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (1,5 g) como un sólido blanco.

Etapa 5: 2-(4-((trifluorometil)tio)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo

[1867] A una solución de terc-butil 8-oxo-2-(4-((trifluorometil)tio)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (1,5 g, 1 equiv., 3,2 mmol) en THF (15 mL) se añadió BH_3.THF (1,1 g, 4 equiv., 13 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 horas a 60 °C, después de lo cual la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó con MeOH (50 mL). La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar 2-(4-((trifluorometil)tio)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo *(*1,65 g, 3,63 mmol) como un sólido crudo que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación

adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 455 $[M+H]^+$.

Etapa 6: Síntesis de 7-bencil 5-(terc-butil) 2-(4-((trifluorometil)tio)fenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato

[1868] A una solución de 2-(4-((trifluorometil)tio)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo *(*1,5 g, 1 equiv., 3,3 mmol) en DCM (30 mL) se añadieron TEA (34,6 mL,3 g, 10 equiv., 33 mmol) y Cbz-Osu (4,1 g, 5 equiv., 17 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 40 °C, después de lo cual la reacción se enfrió hasta rt y se inactivó con agua (100 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (200 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un residuo. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice, elución con PE: EA=4:1 para dar 7-bencil 5-(terc-butil) 2-(4-((trifluorometil)tio)fenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato (1,3 g) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 589 $[M+H]^+$.

Etapa 7: Síntesis de 7-bencil 5-(terc-butil) 2-(2-acetoxi-4-((trifluorometil)tio)fenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato

[1869] A una solución de 7-bencil 5-(terc-butil) 2-(4-((trifluorometil)tio)fenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato (1,1 g, 1 equiv., 1,9 mmol) en AcOH (5,5 mL) y MeCN (5,5 mL) se añadieron $Pd(OAc)_2$ (63 mg, 0,15 equiv., 0,28 mmol) y PIDA (0,90 g, 1,5 equiv., 2,8 mmol). El recipiente de reacción se colocó bajo una presión positiva de nitrógeno y se sometió a tres ciclos de rellenado bajo alto vacío. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 90 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, después de lo cual la reacción se enfrió hasta rt y se inactivó con saturación. $NaHCO_3$ (50 mL). La capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un residuo. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice, elución con PE: EA=3:1 para dar 7-bencil 5-(terc-butil) 2-(2-acetoxi-4-((trifluorometil)tio)fenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-

tetraazabenzo[cd]azulen-5,7-dicarboxilato (200 mg) como un sólido amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 647 $[M+H]^+$.

Etapa 8: Síntesis de 2-(2-acetoxi-4-((trifluorometil)tio)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-carboxilato de bencilo

[1870] Una solución de 7-bencil 5-(terc-butil) 2-(2-acetoxi-4-((trifluorometil)tio)fenil)-3,4,5a,6,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5,7-dicarboxilato (170 mg, 1 equivalente, 263 µmol) en DCM (3 mL) y TFA (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, después de lo cual el solvente se retiró bajo presión reducida para proporcionar bencilo 2-(2-acetoxi-4-((trifluorometil)tio)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-7-carboxilato (200 mg, crudo) como un aceite amarillo crudo que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 547 $[M+H]^+$.

Etapa 9: Síncil 2-(2-acetoxi-4-((trifluorometil)tio)fenil)-5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-carboxilato

[1871] A una solución de bencil 2-(2-acetoxi-4-((trifluorometil)tio)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-carboxilato (200 mg, 1 equiv., 366 µmol) en DMA (4 mL) se añadieron CMPI (187 mg, 2 equiv., 732 µmol), DIEA (236 mg, 319 µl, 5 equiv., 1,83 mmol) y ácido 4-amino-6-(trifluorometil)nicotinico (151 mg, 2 equiv., 732 µmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después de lo cual la reacción se inactivó con agua (20 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 20 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, elución con PE: EA=1:20 para dar 2-(2-acetoxi-4-((trifluorometil)tio)fenil)-5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-carboxilato de bencilo (130 mg) como un sólido amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 735 $[M+H]^+$.

Etapa 10: Síntesis de (4-amino-6-(trifluorometil)piridin-3-il)(2-(2-hidroxi-4-((trifluorometil)tio)fenil)-

2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-il)metanona

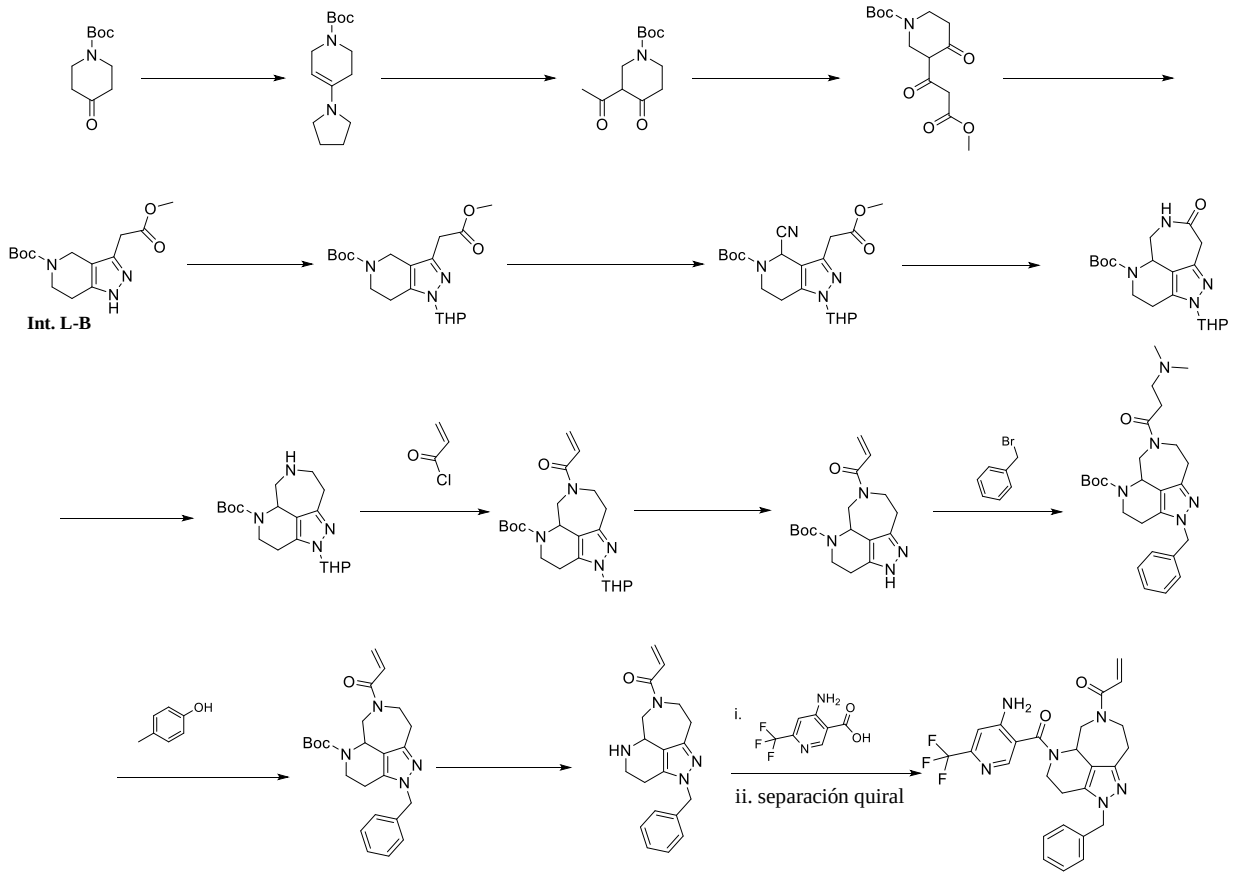
[1872] A una solución de 2-(2-acetoxi-4-((trifluorometil)tio)fenil)-5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-carboxilato de bencilo (120 mg, 1 equiv., 163 µmol) se añadió HBr (1,2 mL) a 0 °C. La mezcla se calentó y se agitó a 40 °C durante 0,5 h, después de lo cual la reacción se enfrió y se sació con saturación. $NaHCO_3$ (20mL) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa con las siguientes condiciones: columna, gel de sílice C18; fase móvil, Agua (0,1%NH_4HCO_3) en ACN, 10% a 95% gradiente en 20 min; detector, UV 254 nm para proporcionar (4-amino-6-(trifluorometil)piridin-3-il)(2-(2-hidroxi-4-((trifluorometil)tio)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-il)metanona (30 mg) como un sólido amarillo claro. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 559 $[M+H]^+$.

Etapa 11: Síntesis de (R o S)-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(2-hidroxi-4-((trifluorometil)tio)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1873] A una solución de (4-amino-6-(trifluorometil)piridin-3-il)(2-(2-hidroxi-4-((trifluorometil)tio)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-il)metanona (28 mg, 1 equiv., 50 µmol) en DMA (0,56 mL) se añadió T3P (32 mg, 2 equiv., 0,10 mmol), DIEA (19 mg, 26 µl, 3 equiv., 0,15 mmol) y ácido acrílico (4,3 mg, 1,2 equiv., 60 µmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después de lo cual la reacción se inactivó con agua (10 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por Prep-HPLC (Columna: YMC-Actus Triart C18 ExRS 30*250 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (10 mmol/l NH_4HCO_3), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min ml/min; Gradiente: 5% B a 5% B

en 1 min, 5% B a 40% B en 2 min, 40% a 60% B en 11 min) para proporcionar 1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(2-hidroxi-4-((trifluorometil)tio)feni)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona racémica (10 mg). El compuesto racémico se separó por las siguientes condiciones: (Columna: CHIRALPAK IA, 3*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: Hex(0,1%FA)--HPLC, Fase móvil B: EtOH; Velocidad de flujo: 40 mL/min; Gradiente: isocrático 20; Longitud de onda: 202/220 nm; RT1(min): 9,5; RT2(min): 14) para proporcionar *(R o S)*-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(2-hidroxi-4-((trifluorometil)tio)fenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona como segundo pico de elución. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 613 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10,74 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,44-7,25 (m, 1H), 7,22 – 7,16 (m, 1H), 7,14 – 7,08 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,98-6,75 (m, 1H), 6,68-6,48 (m, 1H), 6,00-5,80 (m, 1H), 5,39 (s, 3H), 5,05 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 4,65-4,63 (m, 1H), 4,50-4,10 (m, 1H), 3,29 – 3,05 (m, 5H), 3,05-2,85 (m, 1H), 2,83-2,68 (m, 1H).

Ejemplo L-6: Preparación de *(R o S)*-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-bencil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Preparación de 4-(pirrolidin-1-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

[1874] A una solución agitada de 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (100 g, 1 equiv., 502 mmol) en tolueno (1 l) se añadió pirrolidina (78,5 g91,5 mL, 2,2 equiv., 1,10 mol) y ácido p-toluenoesulfónico (259 mg, 233 µl, 0,003 equiv., 1,51 mmol) a 120 °C y la reacción se agitó durante 12 h. La reacción se concentró después bajo presión reducida para proporcionar 4-(pirrolidin-1-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (120 g) como un aceite amarillo que se usó directamente en la siguiente reacción.

Etapa 2: Síntesis de 3-acetil-4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[1875] A una solución agitada de 4-(pirrolidin-1-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (120 g, 1 equiv., 476 mmol) en dioxano (250 mL) se añadió Ac_2O (107 g, 98,7 mL, 2,2 equiv., 1,05 mol) y la mezcla resultante se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó luego mediante la adición de agua (100 mL) a rt seguido de agitación a 120

°C durante 1 h. La mezcla resultante se enfrió hasta rt y se extrajo con EA (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EA/PE (1:7) para proporcionar 3-acetil-4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (56 g) como un aceite amarillo claro. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 198 $[M\text{-}CH_3CO]^+$.

Etapa 3: Síntesis de 3-(3-metoxi-3-oxopropanoil)-4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[1876] A una solución de 3-acetil-4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (45 g, 1 equiv., 0,19 mol) en THF (900 mL) se añadió litio bis(trimetilsilil)amida (94 g, 24 mL, 3 equiv., 0,56 mol) a -78 °C. La mezcla se agitó durante 1 h, después de lo cual se añadió dimetilcarbonato (18 g, 1,1 equiv., 0,21 mol). La mezcla se calentó hasta -10 °C y se agitó durante 1 h, después de lo cual la mezcla se diluyó con cloruro de amonio saturado (1000 mL) y EA (1000 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 2000 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 2000 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EA/PE (1:5) para proporcionar 3-(3-metoxi-3-oxopropanoil)-4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (21,7 g) como un sólido amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 300 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Síntesis de 3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1877] A una solución de hidrato de hidrazina (4,6 g, 80 % en peso, 1,1 equiv., 73 mmol) en EtOH (4 mL) se añadió 3-(3-metoxi-3-oxopropanoil)-4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (20 g, 1 equiv., 67 mmol) a 0 °C. La mezcla se calentó hasta rt y se agitó durante 1 h, después de lo cual la mezcla se diluyó con agua helada (20 mL) y EA (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EA/PE (2:1) para

proporcionar 3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (19 g) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 296 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Síntesis de 3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1878] A una solución de 3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (18 g, 1 equiv., 61 mmol) en DCM (360 mL) se añadió TFA (0,69 g, 0,47 mL, 0,01 equiv., 6,1 mmol) y DHP (31 g, 33 mL, 3 equiv., 0,37 mol). La mezcla se calentó hasta 40 °C y se agitó durante 12 h, después de lo cual la mezcla se diluyó con agua helada (400 mL) y EA (400 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 400 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 400 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EA/PE (1:5) para proporcionar 3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (20,5 g) como un sólido amarillo claro.

Etapa 6: Síntesis de 4-ciano-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1879] A una solución de 3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (20,5 g, 1 equiv., 54,0 mmol) en MeCN (20 mL) se añadió AcOH (9,73 g, 9,28 mL, 3 equiv., 162 mmol), TEMPO (33,8 g, 4 equiv., 216 mmol) y TMS·CN (2127,0 mL,4 g, 4 equiv., 216 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, después de lo cual la mezcla se diluyó con agua helada (40 mL) y EA (40 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 40 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EA/PE (1:5) para proporcionar 4-ciano-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 405 $[M+H]^+$.

Etapa 7: Síntesis de 8-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo

[1880] A una solución de 4-ciano-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (12 g, 1 equiv., 30 mmol) en MeOH (240 mL) y NH_3 en MeOH (7mol/l, 48 mL) se añadió níquel Raney (12 g, 50 % en peso, 3,4 equiv., 0,10 mol). La mezcla se purgó con nitrógeno (x 3) y luego se presurizaron a 4,0 MPa con hidrógeno a 60 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió luego hasta rt, y la mezcla se filtró y se enjuagó con EA (5 x 50 mL). Los filtrados combinados se concentraron al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Columna: columna C18; Gradiente: MeCN en agua con ácido 0,1%fórmico) proporcionó terc-butilo 8-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5-carboxilato (5 g) como un sólido amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 377 $[M+H]^+$.

Etapa 8: Síntesis de 2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo

[1881] A una solución de terc-butil 8-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (490 mg, 1 equiv., 1,30 mmol) en THF (5 mL) se añadió BH_3.THF (447 mg, 5,21 mL, 1 molar, 4 equiv., 5,21 mmol). La mezcla se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 1 h, después de lo cual la mezcla se diluyó con agua helada (20 mL) y EA (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EA/PE (1:5) para proporcionar 2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5-carboxilato de terc-butilo (220 mg) como un sólido amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 363 $[M+H]^+$.

Etapa 9: Síntesis de 7-acriloil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo

[1882] A una solución agitada de 2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 1 equiv., 552 µmol) en DCM (2 mL) se añadió TEA (168 mg, 231 µl, 3 equiv., 1,66 mmol) y cloruro de acriloilo (75 mg, 1,5 equiv., 830 µmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La reacción se inactivó luego mediante la adición de agua (10 mL) a rt. La mezcla resultante se extrajo con EA (2 x 5 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EA/PE (1:1) para proporcionar 7-acriloil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (105 mg) como un sólido amarillo claro. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 417 $[M+H]^+$.

Etapa 10: Síntesis de 7-acriloil-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo

[1883] A una solución de 7-acriloil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo (430 mg, 1 equiv., 1,03 mmol) en MeOH (4,3 mL) se añadió monohidrato de p-toluenosulfonicaácido (589 mg, 475 µl, 3 Eq, 3,10 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a rt. La reacción se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida de fase inversa con las siguientes condiciones: columna, gel de sílice C18; fase móvil, NH4HCO3 en ACN,3% para 40% gradiente en 20 min; detector, UV 254 nm para proporcionar 7-acriloil-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5-carboxilato de terc-blancuzco (180 mg) como sólido blancuzco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 333 $[M+H]^+$.

Etapa 11: Síntesis de 2-bencil-7-(3-(dimetilamino)propanoil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo

[1884] A una solución agitada de 7-acriloil-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo (155 mg, 1 equiv., 466 µmol) en DMF (4 mL) se añadió hidruro de sodio (28,0 mg, 60 % en peso, 1,5 equiv., 699 µmol) en porciones a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C. A la mezcla anterior se añadió

(bromometil)benceno (87,7 mg, 1,1 equiv., 513 µmol) en porciones durante 0,5 h a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h adicional a temperatura ambiente, después de lo cual la reacción se inactivó con agua (5 mL) a 0 °C. Se añadió agua adicional (10 mL) y la mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3x10 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo (160 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 468 $[M+H]^+$.

Etapa 12: Síntesis de 7-acriloil-2-bencil-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo

[1885] Una solución de 2-bencil-7-(3-(dimetilamino)propanoil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo (145 mg, 1 equiv., 310 µmol) y anhídrido acético (34,8 mg, 1,1 equiv., 341 µmol) en tolueno (3 mL) se agitó durante 1 h a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla resultante anterior se añadió p-cresol (671 µg, 0,02 equiv., 6,20 µmol) y trietilamina (31,4 mg, 1 equiv., 310 µmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h adicional a 110 °C. Luego la mezcla se enfrió hasta rt y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con [PE/EA] (1/1) para proporcionar 7-acriloil-2-bencil-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo (60 mg) como un aceite incoloro. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 423 $[M+H]^+$.

Etapa 13: Síntesis de 1-(2-bencil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

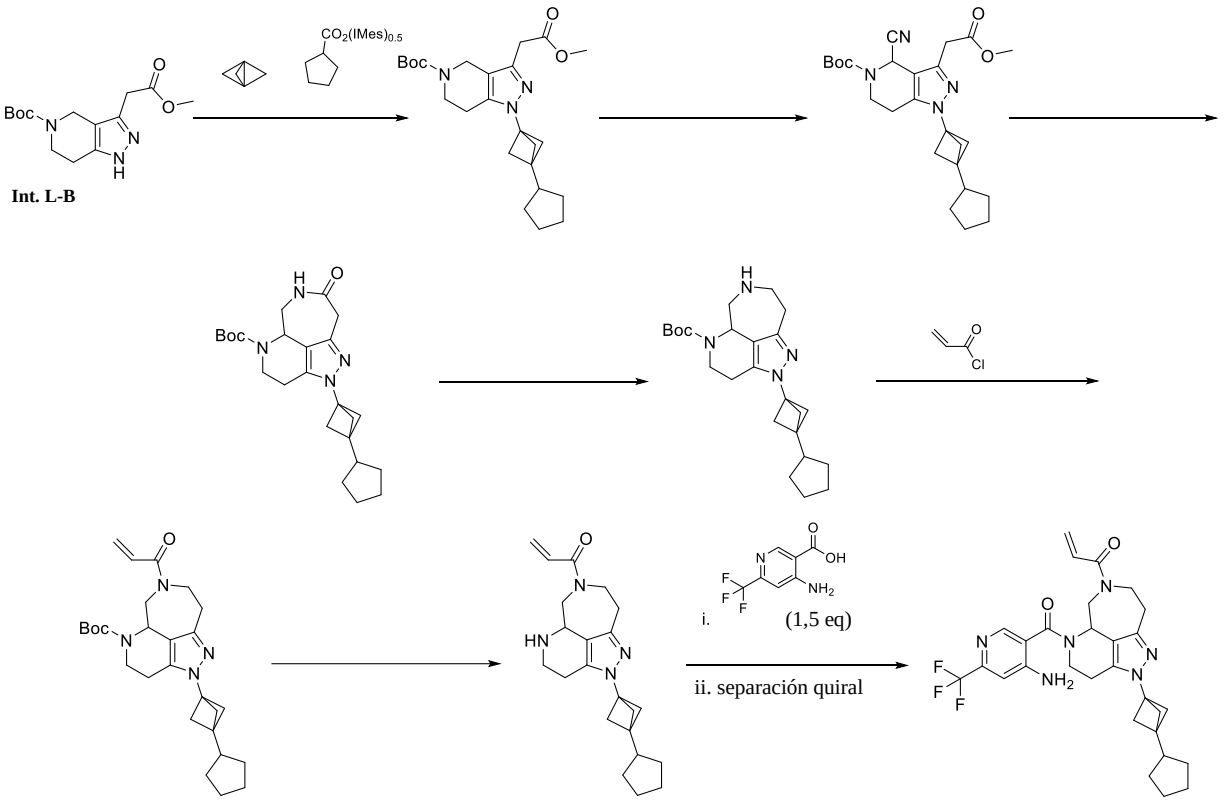
[1886] Una solución de 7-acriloil-2-bencil-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 1 equiv., 0,12 mmol) y TFA (13 mg, 0,5 mL1 equiv., 0,12 mmol) en DCM (1,5 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo (40 mg) que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*):

323 $[M+H]^+$.

Etapa 14: Síntesis de (S)-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-bencil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

Una solución de 1-(2-bencil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (45 mg, 1 equiv., 0,14 mmol), ácido 4-amino-6-(trifluorometil)nicotinico (29 mg, 1,2 equiv., 0,14 mmol), DIEA (54 mg, 73 µl, 6 equiv., 0,42 mmol) y HATU (64 mg, 1,2 equiv., 0,17 mmol) en DMA (4 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente de nitrógeno. Luego, la mezcla de reacción se extinguió con agua saturada (10 mL) y se extrajo con EA (2 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El producto crudo (50 mg) se purificó por Prep-HPLC con las siguientes condiciones (Columna: Celulosa CHIRAL ART-SB, 3*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: MtBE(0,1%FA)-HPLC, Fase móvil B: ETOH; Velocidad de flujo: 40 mL/min; Gradiente: isocrático 10; Longitud de onda: 208/240 nm) para proporcionar 1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-bencil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)propil-2-en-1-ona racémica (20 mg). El compuesto racémico se purificó por HPLC Prep-Ciral con las siguientes condiciones (Columna: celulosa CHIRAL ART-SB, 3*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: MtBE(0,1%FA)-HPLC, Fase móvil B: ETOH; Velocidad de flujo: 40 mL/min; Gradiente: isocrático 10; Longitud de onda: 208/240 nm; RT1(min): 7,7; RT2(min): 9,5) para proporcionar R o S)-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-bencil-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (4,6 mg) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 511 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,31 – 7,94 (m, 1H), 7,46 – 7,27 (m, 3H), 7,17 – 7,10 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,76 – 6,32 (m, 1H), 5,89 – 5,64 (m, 1H), 5,45 – 5,05 (m, 5H), 5,05 – 4,82 (m, 1H), 4,67 – 3,92 (m, 2H), 3,32 – 2,38 (m, 7H).

Ejemplo L-7: Preparación de *(R o S)*-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(3-ciclopentilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de 1-(3-ciclopentilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1887] A una solución de terc-butilo 3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato (1,5 g, 1 equivalente, 5,1 mmol), mesitil-l3-yodanediil diciclopentanocarboxilato (6,0 g, 2,5 equiv., 13 mmol), 2-(terc-butilo)-1,1,3,3-tetrametilguanidina (2,6 g, 3 equiv., 15 mmol), acetilacetonato de cobre (II) (0,80 g, 0,6 equiv., 3,0 mmol) en 1,4-dioxano (150 ml) se agregaron triciclo[1.1.1.01,3]pentano (0,50 g, 9,9 mL, 0,77 molar, 1,5 equiv., 7,6 mmol) y tris[2-(2-piridil)fenil]iridio (67 mg, 0,02 equiv., 0,10 mmol). El sistema de reacción se evacúó y se rellenó con nitrógeno (x 3). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente bajo luces LED azules. La reacción se llevó a cabo en 15 reacciones paralelas. La reacción se apagó mediante la adición de agua (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se

concentró bajo presurización reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0-100% EtOAc en PE) para proporcionar 1-(3-ciclopentilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de sílice (1 g) como un sólido verde. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 430 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Síntesis de 4-ciano-1-(3-ciclopentilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

Una solución de 1-(3-ciclopentilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (900 mg, 1 equiv., 2,10 mmol) en MeCN (30 mL) se enfrió hasta 0 °C, y luego TMS-CN (520 mg, 655 µl, 2,5 equiv., 5,24 mmol), AcOH (315 mg, 300 µl, 2,5 equiv., 5,24 mmol) y $TEMPO^+BF_4^-$ (1,02 g, 2 equiv., 4,19 mmol) se añadió lentamente a 0 °C . La mezcla se calentó hasta rt y se agitó durante 12 h, después de lo cual se inactivó la reacción con la adición de medio carbonato de sodio saturado (50 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EA/PE (35:65) para proporcionar 4-ciano-1-(3-ciclopentilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato (600 mg) como un semisólido amarillo. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 455 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Síntesis de 2-(3-ciclopentilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo

[1888] A una solución de 4-ciano-1-(3-ciclopentilbiciclo[1.1.1]pentano-1-il)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (550 mg, 1 equiv., 1,21 mmol) en MeOH (15 mL) se añadieron en amoniaco en metanol (0,09 g, 0,75 mL,7 molar, 0,6 equiv., 0,7 mmol) y níquel Raney (550 mg, 50 % en peso). La mezcla se purgó con nitrógeno (x 3) y luego se presurizaron 4,0 MPa con hidrógeno y se agitó a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt y se filtró y se enjuagó con MeOH (20 mL). El filtrado se concentró

al vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice, elución con EA/PE (85:15) para proporcionar 2-(3-ciclopentilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo (300 mg) como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 427 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Síntesis de 2-(3-ciclopentilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo

[1889] Una solución de 2-(3-ciclopentilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo (280 mg, 1 equiv., 656 µmol) en THF (9 mL) se enfrió hasta 0 °C , luego se añadió BH_3.THF (226 mg, 2,63 mL1 molar, 4 equiv., 2,63 mmol) lentamente a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 2 h, y la mezcla de reacción se inactivó con MeOH (5 mL) a 0 °C. El solvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar 2-(3-ciclopentilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo (280 mg) como un aceite crudo incoloro que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 413 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Síntesis de 7-acriloil-2-(3-ciclopentilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo

[1890] Una solución de 2-(3-ciclopentilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo (280 mg, 1 equiv., 679 µmol) en DCM (6 mL) se enfrió hasta 0 °C, y luego se añadió TEA (343 mg, 473 µl, 5 equiv., 3,39 mmol), y se añadió lentamente cloruro de acriloilo (123 mg, 2 equiv., 1,36 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó hasta rt y se agitó durante 2 h. La mezcla se inactivó con agua helada (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro

y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, eluyendo con EA/PE (7:3) para proporcionar 7 -acriloil-2-(3-ciclopentilbiciclo[1.1.1]pentano-1-il)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5-carboxilato (90 mg) como un aceite amarillo claro. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 467 $[M+H]^+$.

Etapa 6: Síntesis de 1-(2-(3-ciclopentilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1891] Una solución de 7-acriloil-2-(3-ciclopentilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 1 equiv., 0,17 mmol) en DCM (2 mL) y TFA (0,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El solvente se retiró después bajo presión reducida para proporcionar 1-(2-(3-ciclopentilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (90 mg) como un aceite amarillo crudo que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 367 $[M+H]^+$.

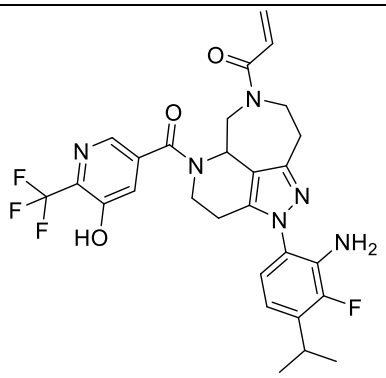
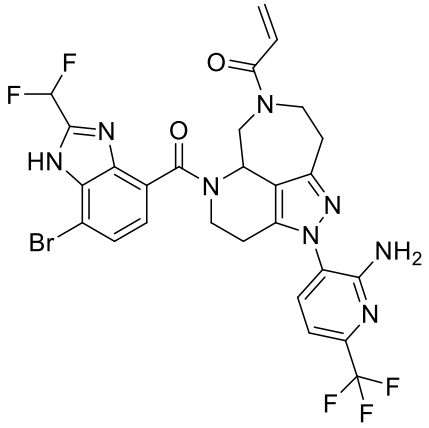
Etapa 7: Síntesis de 1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(3-ciclopentilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

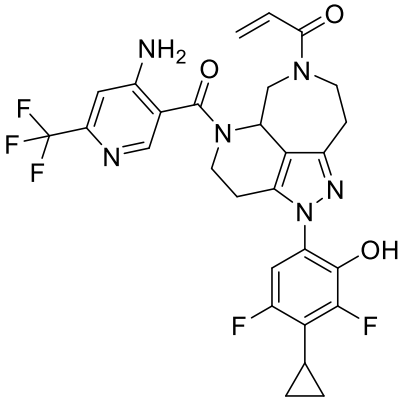
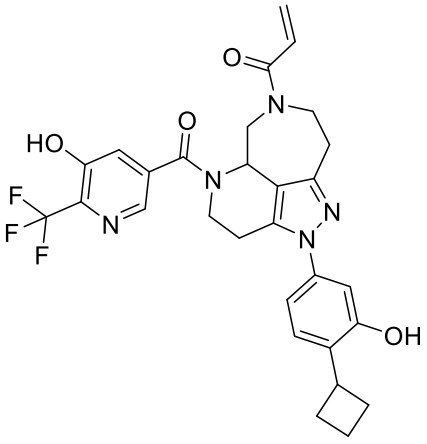
[1892] A una solución de 1-(2-(3-ciclopentilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (80 mg, 1 equiv., 0,22 mmol) en THF (3 mL) se añadieron DIEA (0,14 g, 0,19 mL,5 equiv., 1,1 mmol), EDCI (63 mg, 1,5 equiv., 0,33 mmol), HOBt (50 mg, 1,5 equiv., 0,33 mmol) y ácido 4-amino-6-(trifluorometil)nicotínico (67 mg, 1,5 equiv., 0,33 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, después de lo cual la reacción se apagó mediante la adición de agua (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 20 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con MeOH/DCM (1:9) para proporcionar 1-(5-(4-amino-6-

(trifluorometil)nicotinoil)-2-(3-ciclopentilbiciclo[1.1.1]pentano-1-il)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (80 mg). El producto se purificó adicionalmente por HPLC (Columna: Columna XBridge Prep Phenyl OBD Column 19*250 mm, 5 µm; Fase móvil A: Agua (10 mmol/l NH_4HCO_3), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min ml/min; Gradiente: 5% B a 5% B en 1 min, 5% B a 37% B en 2 min, 37% a 57% B en 10 min) al compuesto racémico final. El compuesto racémico se separó por separación quiral-HPLC (Columna: ID de CHIRALPAK, 3*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: MtBE(0,1%FA)--HPLC, Fase móvil B: ETOH; Velocidad de flujo: 40 mL/min; Gradiente: isocrático 5; Longitud de onda: 250/208 nm; RT1(min): 12,1; RT2(min): 17,9) para proporcionar (S o R)-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(3-ciclopentilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (17,9 mg) como el primer pico de elución como un sólido blanco. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 555 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, Cloroformo -d) δ 8,31 (s, 1H), 7,45 – 7,30 (m, 1H), 7,05 – 7,00 (m, 1H), 6,73 – 6,36 (m, 1H), 5,89 – 5,69 (m, 1H), 5,54 – 5,15 (m, 3H), 5,03 – 4,69 (m, 1H), 4,52 – 4,02 (m, 2H), 3,34 – 2,47 (m, 7H), 2,17 – 2,05 (m, 7H), 1,34 – 1,07 (m, 3H) (algunos picos oscuros por el pico del solvente).

Tabla L4: El compuesto del **Ejemplo L-8** se preparó de manera análoga al **Ejemplo L-4**, excepto que el grupo isopropilo se añadió después de la formación de **Int. L-G,** acoplar primero con éster de ácido pinacol isopropenil borónico en condiciones de acoplamiento Suzuki estándar y luego hidrogenación con Pd/C. Las etapas restantes del **Ejemplo L-4** se realizaron de manera análoga para proporcionar el compuesto racémico final. El compuesto del **Ejemplo L-9** se preparó de manera análoga al **Ejemplo L-4**, excepto que se usó 2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-amina en lugar de 1-bromo-2,4-difluoro-3-nitrobenceno, y se añadió Boc-NH_2 en la 2-cloropiridina después de la etapa análoga 3. El resto de las etapas continuaron de manera análoga, con la anilina protegida con un segundo grupo Boc después de la etapa análoga 9, y todos los grupos Boc se eliminaron simultáneamente en la etapa análoga 15. El compuesto racémico final se separó en

sus enantiómeros constitutivos mediante el uso de las siguientes condiciones: Columna - CHIRALPAK-IC, 2*25 cm, 5 μm; Fase móvil A: Hex(0,1%FA)--HPLC, Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: isocrático 55; Longitud de onda: UV 254/220 nm; RT1(min): 5,0; RT2(min): 6,7; para proporcionar el compuesto del ejemplo como el segundo pico de elución. El compuesto del **Ejemplo L-9-1** se preparó de manera análoga al **Ejemplo L-4**, mediante el uso de (4-bromo-3,5-difluoro-2-metoxifenil)hidrazina (preparada a partir de 4-bromo-3,5-difluoro-2-metoxianilina mediante el tratamiento con nitrito de sodio, seguido de cloruro de estaño). El metoxi fenol se desprotegió después de la etapa análoga 12 del **Ejemplo L-4** mediante tratamiento con BBr_3, y se protegió posteriormente con un grupo Boc. El grupo Boc se eliminó durante la etapa análoga 15 del **Ejemplo L-4**. El compuesto racémico final se separó en sus enantiómeros constitutivos mediante el uso de las siguientes condiciones: Columna - CHIRALPAK-IK, 3*25 mm, 5 μm; Fase móvil A: MtBE(0,1%FA)--HPLC, Fase móvil B: ETOH; velocidad de flujo: 40 mL/min; gradiente: isocrático 10; longitud de onda: 254/210 nm; RT1(min): 4,8; RT2(min): 9,1; para proporcionar el compuesto del ejemplo como el segundo pico de elución. El compuesto del **Ejemplo L-9-2** se preparó de manera análoga al **Ejemplo L-9-2** mediante el uso de (4-bromo-3-metoxifenil)hidrazina. En este caso, el fenol no estaba protegido por un grupo Boc y se portaba como el fenol libre a través del resto de la vía sintética análoga. El compuesto racémico final se separó en sus enantiómeros constitutivos mediante el uso de las siguientes condiciones: Columna - Celulosa CHIRAL ART-SB, 2*25 cm, 5 μm; Fase móvil A: Hex(0,1%FA)-HPLC, Fase móvil B: ETOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: isocrático 25; Longitud de onda: 254/220 nm; RT1(min): 6,3; RT2(min): 9,2; para proporcionar el compuesto del ejemplo como el primer pico de elución.

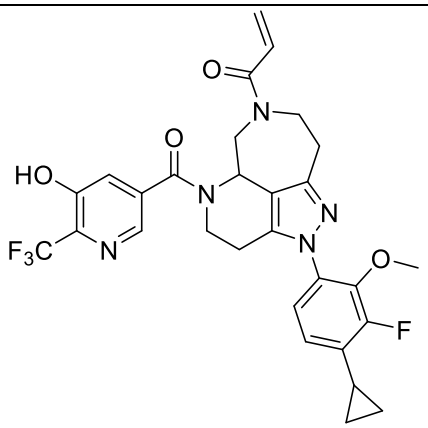
Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
L-8	 1-(2-(2-amino-3-fluoro-4-isopropilfenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	573 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 8,50 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,25 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 6,93-6,35 (m, 4H), 5,91 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,33-2,84 (m, 6H), 2,57 (s, 3H), 1,26 (s, 6H).
L-9	 *(R o S)*-1-(2-(2-amino-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-5-(7-bromo-2-(difluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carbonil)-	665 $[M+1]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*, *ppm*) δ 12,59 (s, 1H), 7,67 – 7,32 (m, 3H), 7,25 (s, 1H), 7,11 – 6,62 (m, 2H), 6,55 – 6,37 (m, 1H), 5,98 – 5,34 (m, 4H), 5,05 – 4,82 (m, 1H), 4,69 – 4,44 (m, 1H), 4,29 – 3,76 (m, 1H), 3,42 – 2,62 (m, 6H), 2,61 – 2,37 (m, 1H).

Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
	2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona		
L-9-1	 *(R o S)*-1-(5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-3,5-difluoro-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	589 $[M+1]^+$	
L-9-2		568 $[M+1]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 9,63 (brs, 1H), 8,27 (brs, 1H), 7,61 – 7,34 (m, 2H), 7,26 – 7,15 (m, 1H), 7,04 – 6,96 (m, 1H), 6,94 – 6,80 (m, 1H), 6,34 – 6,21 (m, 1H), 5,86 – 5,67 (m, 1H), 5,23 – 5,07 (m, 1H), 4,76 – 4,58 (m,

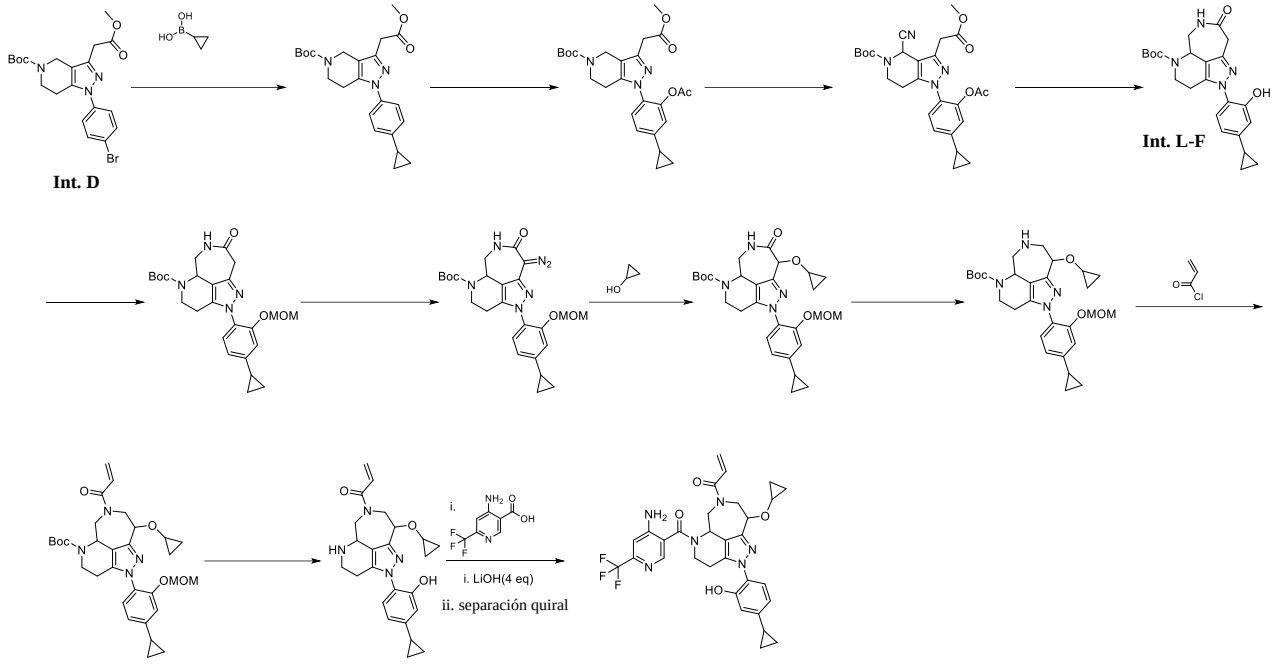
Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR
	(S o R)-1-(2-(4-ciclobutil-3-hidroxifenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[*cd*]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona		1H), 4,39 – 4,13 (m, 1H), 3,83 – 3,56 (m, 2H), 3,25 – 3,00 (m, 1H), 2,97 – 2,72 (m, 3H), 2,72 – 2,58 (m, 1H), 2,37 – 1,87 (m, 6H), 1,85 – 1,70 (m, 1H).

Tabla L5: El compuesto del **Ejemplo L-10** se preparó de manera análoga al **Ejemplo L-1**, excepto que no se realizó la etapa 10, y se llevó el **L-B** intermedio al acoplamiento de ácido ciclopropilborónico en la etapa 11 y al compuesto final, mediante el uso del ácido carboxílico correspondiente, del ejemplo como una mezcla racémica. El compuesto racémico se separó mediante el uso de las siguientes condiciones: Columna - Celulosa CHIRAL ART-SB 3*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX (0,1%FA), Fase móvil B: ETOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 40 mL/min; Gradiente: isocrático 20; Longitud de onda: 254/220 nm; RT1(min): 7,8; RT2(min): 11,7 para proporcionar el compuesto del ejemplo como el primer pico de elución.

Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	NMR

L-10	 *(R o S)*-1-(2-(4-ciclopropil-3-fluoro-2-metoxifenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona	586 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8,73 (br s, 1H), 8,61 – 8,13 (m, 1H), 7,62 – 7,35 (m, 1H), 7,18 – 6,97 (m, 1H), 6,81 – 6,29 (m, 3H), 5,98 – 5,77 (m, 1H), 5,51 – 5,05 (m, 1H), 5,05 – 4,80 (m, 1H), 4,80 – 4,43 (m, 1H), 4,43 – 4,20 (m, 1H), 3,79 – 3,62 (m, 3H), 3,35 – 2,69 (m, 6H), 2,52 – 2,25 (m, 1H), 2,17 – 2,09 (m, 1H), 1,10 – 1,01 (m, 2H), 0,78 – 0,72 (m, 2H).

Ejemplo L-11: Preparación de 1-((5a(S o R),9(S o R))-5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-9-ciclopropoxi-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Síntesis de 1-(4-ciclopropilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1893] Una solución de 1-(4-bromofenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(***Int. D**) (44 g, 1 equiv., 98 mmol), óxido de plata (I) (23 g, 3,2 mL, 1 equiv., 98 mmol), ácido ciclopropilborónico (16,8 g, 2 equiv., 196 mmol), Cs_2CO_3 (64 g, 2 equiv., 0,20 mol) y adducto de $PdCl_2$(dppf)-DCM (8,0 g, 0,1 equiv., 9,8 mmol) en tolueno (500 mL) se agitó durante 2 h a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego la mezcla resultante se enfrió hasta rt y se filtró, y la torta de filtro se lavó con EA (3 x 500 mL). El filtrado combinado se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EA/PE (1:2) para proporcionar 1-(4-ciclopropilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*40 g) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 412 $[M+1]^+$.

Etapa 2: Síntesis de 1-(2-acetiloxi-4-ciclopropilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1894] Una solución de 1-(4-ciclopropilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-

pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*26 g, 1 equiv., 63 mmol), $Pd(OAc)_2$ (4,2 g, 0,3 equiv., 18,9 mmol) y PIDA (41 g, 2 equiv., 0,13 mol) en ácido acético (300 mL) se agitó durante 2 h a 90 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (200 mL) a rt y la mezcla resultante se extrajo con EA (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 400 mL) y salmuera (1 x 400 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EA/PE (1:2) para proporcionar 1-(2-acetoxi-4-ciclopropilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de sílice (9 g) como un aceite amarillo. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 470 $[M+1]^+$.

Etapa 3: Síntesis de 1-(2-acetiloxi-4-ciclopropilfenil)-4-ciano-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[1895] Una solución de 1-(2-acetoxi-4-ciclopropilfenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*2 g, 1 equiv., 4 mmol), TEMPO, BF4 (3 g, 3 equiv., 0,01 mol), TMS-CN (1 g, 2 mL, 4 equiv., 0,01 mol) y AcOH (1 g, 1 mL, 4 equiv., 0,02 mol) en MeCN se agitó durante 2 h a rt. La mezcla se concentró después bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con [PE/EA] (2/1) para proporcionar 1-(2-acetiloxi-4-ciclopropilfenil)-4-ciano-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de *terc*-butilo (1,5 g) como un aceite amarillo. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 495 $[M+1]^+$.

*Etapa 4: Síntesis de 2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-8-oxo-2,3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo (**Int. L-F**)*

[1896] A una solución de 1-(2-acetiloxi-4-ciclopropilfenil)-4-ciano-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo *(*8,7 g, 1 equiv., 18 mmol) en NH_3 en MeOH (9 mL) y MeOH (180 mL) se añadió níquel (10 g1,2 mL, 10 equiv., 0,18 mol) en un recipiente de presión. La mezcla se purgó con nitrógeno (x 3) y luego se presurizaron hasta 4 Mpa con hidrógeno y se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt, se

filtró para eliminar sólidos insolubles y la torta de filtro se lavó con MeOH (3×200 mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con DCM/MeOH (10:1) para proporcionar 2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo *(***Int. L-F**) (4,7 g) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 425 $[M+1]^+$.

Etapa 5: Síntesis de 2-(4-ciclopropil-2-(metoximetoxi)fenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo

[1897] A una solución de 2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo *(*500 mg, 1 equiv., 1,18 mmol) en DCM (10 mL) se añadió DIEA (609 mg, 821 µl, 4 equiv., 4,71 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, y luego se añadió bromometil metil éter (221 mg, 144 µl, 1,5 equiv., 1,77 mmol) lentamente a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego, la mezcla se calentó hasta 30 °C y se agitó durante 12 h, después de lo cual se diluyó con agua helada (100 mL) y EA (100 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (2 x 100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EA/PE (1:1) para proporcionar 2-(4-ciclopropil-2-(metoximetoxi)fenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5-carboxilato de *terc*-butilo (440 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 469 $[M+1]^+$.

Etapa 6: Síntesis de 2-(4-ciclopropil-2-(metoximetoxi)fenil)-9-diazo-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo

[1898] A una solución de 2-(4-ciclopropil-2-(metoximetoxi)fenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo *(*2,35 g, 1 equiv., 5,02 mmol) en MeCN (5 mL) se añadió DBU (1,15 g, 1,13 mL1,5 equiv., 7,52 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, luego se añadió gota a gota 4-metilbencenosulfonil azida (2,97 g, 3 equiv., 15,0 mmol) a la mezcla anterior a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó hasta

rt y se agitó durante 2 h, después de lo cual se filtró y se enjuagó con MeCN (3 x 5 mL). El filtrado se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, elución con EA/PE (1:1) para proporcionar 2-(4-ciclopropil-2-(metoximetoxi)fenil)-9-diazo-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno-5-carboxilato de *terc*-butilo (1,6 g) como un sólido amarillo. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 495 $[M+1]^+$.

Etapa 7: Síntesis de 9-ciclopropoxi-2-(4-ciclopropil-2-(metoximetoxi)fenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo

[1899] Una solución de 2-(4-ciclopropil-2-(metoximetoxi)fenil)-9-diazo-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo *(*700 mg, 1 equiv., 1,42 mmol), ciclopropanol (247 mg, 3 equiv., 4,26 mmol) en DCM (15 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó luego mediante la adición de agua (50 mL), y la mezcla resultante se extrajo con EA (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 mL) y salmuera (1 x 50 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EA/PE (1:2) para proporcionar *terc*-butil 9-ciclopropoxi-2-(4-ciclopropil-2-(metoximetoxi)fenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (160 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 525 $[M+1]^+$.

Etapa 8: Síntesis de 9-ciclopropoxi-2-(4-ciclopropil-2-(metoximetoxi)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo

[1900] Una solución de *terc*-butil 9-ciclopropoxi-2-(4-ciclopropil-2-(metoximetoxi)fenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (50 mg, 1 equiv., 95 µmol), cloruro de zinc (32 mg, 15 µl, 2,5 equiv., 0,24 mmol) y $NaBH_4$ (9,0 mg, 2,5 equiv., 0,24 mmol) en THF (0,5 mL) se agitó durante 1 h a 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar 9-ciclopropoxi-2-(4-ciclopropil-2-(metoximetoxi)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

de terc-butilo (50 mg) como un aceite amarillo. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 511 $[M+1]^+$.

Etapa 9: Síntesis de 7-acriloil-9-ciclopropoxi-2-(4-ciclopropil-2-(metoximetoxi)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo

[1901] A una solución agitada de *terc*-butil 9-ciclopropoxi-2-(4-ciclopropil-2-(metoximetoxi)fenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (180 mg, 1 equiv., 343 µmol) y TEA (104 mg, 143 µl, 3 equiv., 1,03 mmol) en DCM (5 mL) se añadió cloruro de acriloilo (46,6 mg, 1,5 equiv., 515 µmol) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 h adicional a temperatura ambiente, después de lo cual la reacción se apagó mediante la adición de agua (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con DCM (2 x 20 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 20 mL) y salmuera (1 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EA/PE (2:1) para proporcionar 7-acriloil-9-ciclopropoxi-2-(4-ciclopropil-2-(metoximetoxi)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo *(*65 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 565 $[M+1]^+$.

Etapa 10: Síntesis de 1-(9-ciclopropoxi-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

[1902] Una solución de *7*-acriloil-9-ciclopropoxi-2-(4-ciclopropil-2-(metoximetoxi)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato de terc-butilo (55 mg, 1 equiv., 97 µmol) en DCM (1,2 mL) y TFA (0,6 g, 0,4 mL, 5 mmol) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró después bajo presión reducida para proporcionar 1-(9-ciclopropoxi-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (60 mg) como un aceite amarillo que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 421 $[M+1]^+$.

Etapa 11: Síntesis de 1-((5a(S o R),9(S o R))-5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-9-

ciclopropoxi-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona

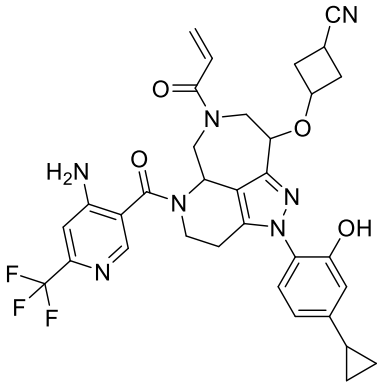
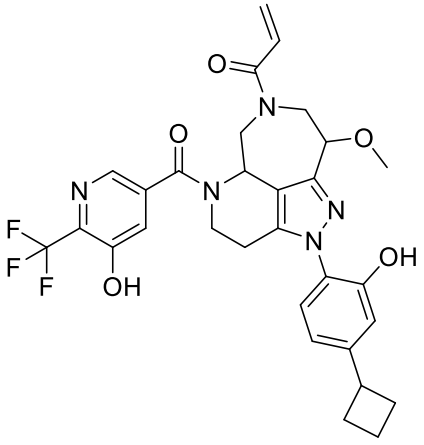
[1903] Una solución de 1-(9-ciclopropoxi-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (50 mg, 1 equiv., 0,12 mmol), HATU (90 mg, 2 equiv., 0,24 mmol), ácido 4-amino-6-(trifluorometil)nicotinicotinico (49 mg, 2 equiv., 0,24 mmol) y DIEA (46 mg, 62 µl, 3 equiv., 0,36 mmol) en DMA (2 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 mL) a rt y la mezcla se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 30 mL) y salmuera (1 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 2-(7-acriloil-5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-9-ciclopropoxi-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclopropilfenil 4-amino-6-(trifluorometil)nicotinato (80 mg) que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

[1904] Una solución de 2-(7-acriloil-5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-9-ciclopropoxi-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-2-il)-5-ciclopropilfenil 4-amino-6-(trifluorometil)nicotinato (70 mg, 1 equiv., 88 µmol), LiOH (8,4 mg, 4 equiv., 0,35 mmol) en THF (2 mL) y agua (2 mL) se agitó durante 1 h a 40 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió hasta rt y se inactivó con agua, luego se acidificó hasta pH = 3 con 1M (ac.) H_2SO_4. La mezcla resultante se extrajo con EA (2 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 10 mL) y salmuera (1 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa con las condiciones (Columna, gel de sílice C18; fase móvil, agua (0,1%FA) en MeCN, 10% para 100% gradienteizar en 15 min) para proporcionar el producto racémico (11 mg) como un sólido blanco. El racemato se separó en sus enantiómeros constitutivos mediante el uso de las siguientes condiciones: Columna - ID de CHIRALPAK, 3*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: MtBE(0,1%FA)--HPLC, Fase móvil B: ETOH; velocidad de flujo: 40

mL/min; gradiente: isocrático 10; longitud de onda: 208/254 nm; RT1(min): 5,1; RT2(mín): 8,3; para proporcionar 1-((5a(S o R),9(S o R))-5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-9-ciclopropoxi-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona (3,1 mg) como primer pico de elución. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 609 $[M+1]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,06 (s, 1H), 8,24 – 8,06 (m, 1H), 7,59 – 7,34 (m, 1H), 7,19 – 7,01 (m, 2H), 6,77 – 6,58 (m, 3H), 6,45 – 6,02 (m, 1H), 5,93 – 5,53 (m, 1H), 5,26 – 4,99 (m, 1H), 4,72 – 4,23 (m, 3H), 4,07 – 3,54 (m, 1H), 3,20 – 2,69 (m, 3H), 2,46 – 2,36 (m, 1H), 2,01 – 1,81 (m, 1H), 1,36 – 0,73 (m, 2H), 0,71 – 0,35 (m, 6H).

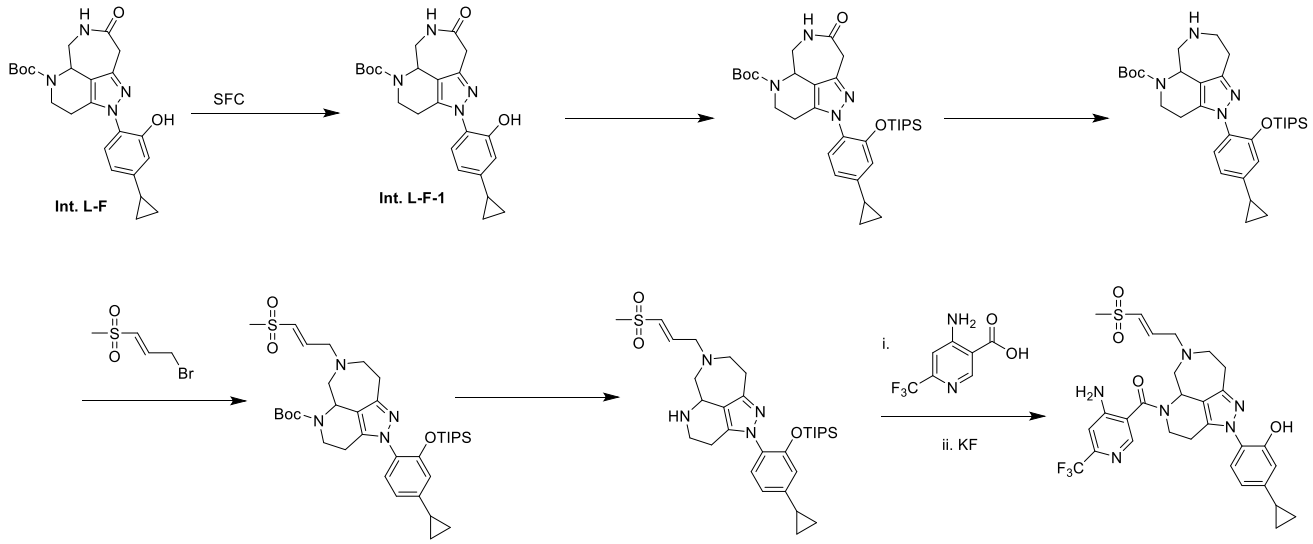
Tabla L6: El **Ejemplo L-11-1** se preparó de manera análoga al **Ejemplo L-11** mediante el uso del alcohol y ácido carboxílico correspondientes. El compuesto final se separó en sus isómeros constituyentes mediante HPLC quiral: Columna - ID de CHIRALPAK, 3*25 cm, 5 μm; Fase móvil A: MtBE(0,1%FA)--HPLC, Fase móvil B: ETOH; velocidad de flujo: 40 mL/min; gradiente: isocrático 10; longitud de onda: 254/206 nm; RT1(min): 4,7; RT2(min): 8,0; para proporcionar el compuesto del ejemplo como el primer pico de elución. El **Ejemplo L-11-2** se preparó de manera análoga al **Ejemplo L-11** mediante el uso de los intermedios ciclobutilo correspondientes descritos en la presente descripción y el alcohol y ácido carboxílico correspondientes. El compuesto racémico final se separó en sus isómeros constituyentes por HPLC quiral: columna - celulosa CHIRAL ART-SB 3*25 cm, 5 μm; Fase móvil A: HEX (0,1%FA), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 40 mL/min; Gradiente: isocrático 25; Longitud de onda: UV 254/220 nm; RT1(min): 6,8; RT2(min): 12,5; para proporcionar el compuesto del ejemplo como el primer pico de elución.

Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	^{1}H NMR
L-11-1		648 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,35 (s,

Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	^{1}H NMR
	 3-((5a(S o R),9(S o R))-7-acriloil-5-(4-amino-6-(trifluorometil)nicotinoil)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-9-il)oxi)ciclobutano-1-carbonitrilo		1H), 7,46 – 7,31 (m, 1H), 7,06 – 7,02 (m, 1H), 6,99 – 6,90 (m, 1H), 6,83 – 6,78 (m, 1H), 6,71 – 6,61 (m, 1H), 6,59 – 6,47 (m, 1H), 5,96 – 5,79 (m, 1H), 5,50 – 5,17 (m, 3H), 4,97 – 4,71 (m, 1H), 4,71 – 3,96 (m, 4H), 3,33 – 2,95 (m, 3H), 2,95 – 2,40 (m, 6H), 1,94 – 1,83 (m, 1H), 1,05 – 0,95 (m, 2H), 0,76 – 0,68 (m, 2H).
L-11-2		598 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 10,10 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,47 – 7,35 (m, 2H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,34 – 6,26

Ejemplo Nro.	Estructura y nombre	LCMS (ESI, *m/z*)	^{1}H NMR
	1-((5*a*(*R o S*),9(*R o S*))-2-(4-ciclobutil-2-hidroxifenil)-5-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinoil)-9-metoxi-2,3,4,5,5a,6,8,9-octahidro-7*H*-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-7-il)prop-2-en-1-ona		(m, 1H), 5,88 – 5,67 (m, 1H), 5,12 (d, 1H), 4,68 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,46 – 4,39 (m, 1H), 4,26 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,54 – 3,43 (m, 1H), 3,21 – 3,11 (m, 1H), 2,96 – 2,72 (m, 2H), 2,45 – 1,69 (m, 8H).

Ejemplo L-12: Preparación de ((*R o S*),E)-(4-amino-6-(trifluorometil)piridin-3-il)(2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-7-(3-(metilsulfonil)alil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5(5aH)-il)metanona



*Etapa 1: Síntesis de terc-butil (R o S)-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (**Int. L-F-1**)*

[1905] El **Int. L-F** racémico se purificó por HPLC Prep-quiral con las siguientes condiciones: columna - DAICEL CHIRALCEL OD(250 mm*30 mm,10 um);fase móvil: [CO2-MeOH(0,1%NH_3 en agua)];B %:25%, modo de elución isocrática; RT1(min) 1,5; RT2(min) 1,7) para proporcionar *terc-butil (R o S)*-2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (**Int. L-F-1**) (1,67 g) como primer pico de elución como un sólido amarillo. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 425 $[M+1]^+$.

Etapa 2: Síntesis de terc-butil (R o S)-2-(4-ciclopropil-2-((triisopropilsilil)oxi)fenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1906] A una solución de *terc*-butil (8(*R o S*))-3-(4-ciclopropil-2-hidroxi-fenil)-11-oxo-2,3,7,10-tetrazatriciclo[6.4.1.04,13]trideca-1,4(13)-dieno-7-carboxilato (0,600 g, 1 equiv, 1,41 mmol) en DCM (6 mL) se añadió TEA (0,286 g, 2 equiv, 2,83 mmol, 0,393 mL) y TIPSCl (300 mg, 1,1 equiv, 1,6 mmol, 0,33 mL) a rt. Luego la mezcla se agitó a 1 h, después de lo cual se inactivó mediante la adición de agua (60 mL) y se extrajo con DCM (60 mLx 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (45 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar *terc-butil (R o S)*-2-(4-ciclopropil-2-((triisopropilsilil)oxi)fenil)-8-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (0,79 g) como sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 581 $[M+1]^+$.

Etapa 3: Síntesis de terc-butil (R o S)-2-(4-ciclopropil-2-((triisopropilsilil)oxi)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1907] A una solución de *terc*-butil (8(*R o S*))-3-(4-ciclopropil-2-triisopropilsililoxi-fenil)-11-oxo-2,3,7,10-tetrazatriciclo[6.4.1.04,13]trideca-1,4(13)-dieno-7-carboxilato (0,75 g, 1 equiv, 1,29 mmol) en THF (7,5 mL) se añadió BH_3·THF (1M, 4 equiv, 5,17 mL) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó y se agitó a 60 °C durante 1 h. La solución de reacción se inactivó luego mediante la adición a gota de MeOH (20ml) a temperatura ambiente, y luego la mezcla se

calentó y se agitó a 70 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró después bajo presión reducida a *terc*-butil *(R o S)*-2-(4-ciclopropil-2-((triisopropilsilil)oxi)fenil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (1,1 g) como sólido amarillo que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 567 $[M+1]^+$.

Etapa 4: Síntesis de terc-butil ((R o S),E)-2-(4-ciclopropil-2-((triisopropilsilil)oxi)fenil)-7-(3-(metilsulfonil)alil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato

[1908] A una solución agitada de *terc*-butil (8(*R o S*))-3-(4-ciclopropil-2-triisopropilsililoxi-fenil)-2,3,7,10-tetrazatriciclo[6.4.1.04,13]trideca-1,4(13)-dieno-7-carboxilato (330 mg, 1 equiv., 583 µmol) y (E)-3-bromo-1-metilsulfonil-prop-1-eno (116 mg, 1 equiv., 582 µmol) en DCM (6 mL) se añadió DIEA (150 mg, 2 equiv., 1,16 mmol, 202,80 µl), y la solución de reacción se agitó a rt durante 2 h. La solución de reacción se concentró y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (4:1) a *terc*-butil ((*R o S*),E)-2-(4-ciclopropil-2-((triisopropilsilil)oxi)fenil)-7-(3-(metilsulfonil)alil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-carboxilato (250 mg) como un sólido amarillo claro. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 685 $[M+1]^+$.

Etapa 5: Síntesis de ((R o S),E)-2-(4-ciclopropil-2-((triisopropilsilil)oxi)fenil)-7-(3-(metilsulfonil)alil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno

[1909] A una solución agitada de *terc*-butil (8(*R o S*))-3-(4-ciclopropil-2-triisopropilsililoxi-fenil)-10-[(E)-3-metilsulfonilalil]-2,3,7,10-tetrazatriciclo[6.4.1.$0^{4,13}$]trideca-1,4(13)-dieno-7-carboxilato (210 mg, 1 equiv., 307 µmol) en DCM (4 mL) se añadió TFA (1,54 g, 1 mL), y la solución de reacción se agitó a rt durante 0,5 h. La mezcla se inactivó mediante la adición lenta de bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 mL), y la mezcla resultante se extrajo con DCM (10 mLx 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar ((*R o S*),E)-2-(4-ciclopropil-2-((triisopropilsilil)oxi)fenil)-7-(3-(metilsulfonil)alil)-3,4,5,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno (170 mg) como goma amarilla que se usó en la siguiente etapa sin

purificación adicional. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 585 $[M+1]^+$.

Etapa 5: Síntesis de [4-amino-6-(trifluorometil)-3-piridil]-[(8R)-3-(4-ciclopropil-2-triisopropilsililoxi-fenil)-10-[(E)-3-metilsulfonilalil]-2,3,7,10-tetrazatriciclo[6.4.1.0^{4,13}]trideca-1,4(13)-dien-7-il]metanona

[1910] A una solución agitada de ácido ((*R o S*),E)-2-(4-ciclopropil-2-((triisopropilsilil)oxi)fenil)-7-(3-(metilsulfonil)alil)-3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azuleno (170 mg, 1 equiv., 291 µmol) y 4-amino-6-(trifluorometil)piridina-3-carboxílico (83,9 mg, 1,4 equiv., 407 µmol) en DMF (3 mL) se añadió HATU (133 mg, 1,2 equiv., 349 µmol) y DIEA (113 mg, 3 equiv., 872 µmol, 151,88 µl), y la solución de reacción se agitó a rt durante 1 h. La mezcla se inactivó luego con agua (10 mL) y la mezcla resultante se extrajo con EAOAc (10 mLx 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, elución con EtOAc/PE (9:1) para proporcionar ((*R o S*),E)-(4-amino-6-(trifluorometil)piridin-3-il)(2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-7-(3-(metilsulfonil)alil)-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahidro-5H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5-il)metanona (150 mg) como un sólido amarillo claro. Este residuo (130 mg, 1 equiv., 168 µmol) se disolvió luego en DMF (2 mL) y se añadió KF (195 mg, 20 equiv., 3,36 mmol). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y luego se filtró por membrana de filtro, y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa: (CD01-Phenomenex luna C18 150*25*10um; velocidad de flujo: 15 mL/min; gradiente: 18% – 48% B durante 11 min; fase móvil A: FA 0,05% acuoso, fase móvil B: acetonitrilo), para proporcionar ((*R o S*),E)-(4-amino-6-(trifluorometil)piridin-3-il)(2-(4-ciclopropil-2-hidroxifenil)-7-(3-(metilsulfonil)alil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-1,2,5,7-tetraazabenzo[cd]azulen-5(5aH)-il)metanona (10,7 mg) como un sólido blanco. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 617 $[M+1]^+$. **^{1}H NMR**: (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,99 (s, 1H), 8,13 (br s, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,02 -6,89 (m, 1H), 6,77 (td, J_1 = 2,0, J_2 =3,6 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,66 - 6,54 (m, 3H), 5,56 - 5,27 (m, 1H), 3,73 - 3,54 (m, 2H), 3,38 - 3,33 (m, 1H), 3,30 - 3,20 (m, 1H), 3,06 (s, 5H), 3,01 - 2,91 (m, 1H), 2,90 - 2,77

(m, 1H), 2,75 - 2,56 (m, 3H), 2,39 (br d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 1,93 - 1,82 (m, 1H), 1,01 - 0,90 (m, 2H), 0,69 - 0,58 (m, 2H).

Ejemplo 2. Actividad biológica de los compuestos de la presente descripción

[1911] La actividad biológica de los compuestos de la presente descripción se determinó mediante el uso del ensayo descrito en la presente descripción.

Producción y purificación de proteínas

[1912] El constructo de helicasa Werner de longitud completa (Uniprot: Q14191) con una etiqueta FLAG-AVI-TEV N-terminal se expresó mediante el uso del sistema de expresión de células/baculovirus Sf9. El sedimento celular recolectado se resuspendió y se lisó en un homogeneizador de vidrio. Después de eliminar el material insoluble mediante centrifugación, la proteína helicasa se purificó primero con resina de afinidad FLAG y luego se purificó adicionalmente a través de una columna de cromatografía de exclusión por tamaño. Las fracciones máximas que contenían la proteína purificada se concentraron, se dividieron en alícuotas y se congelaron en nitrógeno líquido para descongelarse antes del uso.

Descripción del ensayo bioquímico (actividad de la ATPasa) – Formato A del ensayo

[1913] La actividad de WRN se midió mediante el uso de un ensayo de ATPasa. Se usó proteína WRN de longitud completa (aa 2-1432) (producción descrita por separado) para los ensayos de actividad bioquímica. El ADNmc de 39 mer “C6.18” (CAGCTATGGGACATTTGATACCGAGCAACAATTCACTGG) se compró a IDT y se usó como sustrato. La cuantificación de la hidrólisis de ATP se evaluó mediante el uso del kit de ensayo de ADP-Glo (Promega, Madison, WI).

[1914] Se realizó un curso de tiempo de titulación enzimática para determinar las condiciones óptimas del ensayo. En base a estos resultados, la configuración del ensayo incluyó proteína WRN 0,25 nM, ADNc C6.18 100nM y ATP 10 µM en el siguiente tampón de ensayo: HEPES 20mM, pH 7,5, KCl 100mM, $MgCl_2$ 1,5 mM, 3% 0,01%NP-40, glicerol, EGTA 5mM, DTT 0,5 mM, BSA 0,1mg/ml preparado en agua MilliQ. Para evaluar los efectos inhibidores de los compuestos,

se prepararon diluciones en serie de 3 veces de 11 puntos en DMSO. Se preincubaron 50nL de cada concentración por duplicado durante 30 minutos en una microplaca de 384 pocillos (Greiner #784075) con 5 µL de WRN 0,5 nM en tampón de ensayo. La reacción se inició mediante la adición de 5 µl de ADN de C6.18 200nM con ATP 20 µM y se dejó continuar durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con 10 µl de reactivo ADP-Glo durante 1 hora para eliminar el ATP sin reaccionar. Por último, se añadió 20 µl de reactivo de detección de ATP y se incubó durante 1 hora para generar la señal de luminiscencia. Los pocillos de control incluyeron “controles altos” sin inhibición (DMSO, sin compuesto) y “controles bajos” con inhibición máxima (sin WRN). La luminiscencia se registró en un PHERAstar (BMG Labtech, Ortenberg, Alemania).

[1915] Los datos se ajustaron mediante el uso del método “Smart Fit” dentro del software de cribado Genedata (Basel, Suiza) para obtener valores IC50 mediante el uso de ajustes de cuatro parámetros. Las IC50s son las medias geométricas de al menos dos ensayos independientes.

Descripción del ensayo bioquímico (actividad de la ATPasa) – Formato del ensayo B

[1916] La actividad de WRN se midió mediante el uso de un ensayo de ATPasa. Se usó proteína WRN de longitud completa (aa 2-1432) (producción descrita por separado) para los ensayos de actividad bioquímica. El ADNmc de 39 mer “C6.18” (CAGCTATGGGACATTTGATACCGAGCAACAATTCACTGG) se compró a IDT y se usó como sustrato. La cuantificación de la hidrólisis de ATP se evaluó mediante el uso del kit de ensayo de ADP-Glo (Promega, Madison, WI).

[1917] Se realizó un curso de tiempo de titulación enzimática para determinar las condiciones óptimas del ensayo. En base a estos resultados, la configuración del ensayo incluyó proteína WRN 0,25 nM, ADNc C6.18 100nM y ATP 100 µM en el siguiente tampón de ensayo: HEPES 20mM, pH 7,5, KCl 100mM, MgCl2 1,5 mM, 3% 0,01%NP-40, glicerol, EGTA 5mM, DTT 0,5 mM, BSA 0,1mg/ml preparado en agua MilliQ. Para evaluar los efectos inhibidores de los compuestos, se prepararon diluciones en serie de 3 veces de 11 puntos en DMSO. Se preincubaron 50nL de

cada concentración por duplicado durante 60 minutos en una microplaca de 384 pocillos (Revidad #6007299) con 5 µL de WRN 0,5 nM y ATP 200 µM en tampón de ensayo. La reacción se inició mediante la adición de 5 µl de ADN de C6.18 200nM y se dejó continuar durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con 10 µl de reactivo ADP-Glo durante 1 hora para eliminar el ATP sin reaccionar. Por último, se añadió 20 µl de reactivo de detección de ATP y se incubó durante 1 hora para generar la señal de luminiscencia. Los pocillos de control incluyeron “controles altos” sin inhibición (DMSO, sin compuesto) y “controles bajos” con inhibición máxima (sin WRN). La luminiscencia se registró en un lector de placas EnSight multimodal (Rev. # HH34000000).

[1337] Los datos se ajustaron mediante el uso del método “Smart Fit” dentro del software de cribado Genedata (Basel, Suiza) para obtener valores de IC50 mediante el uso de ajustes de cuatro parámetros. Las IC50s son las medias geométricas de al menos dos ensayos independientes.

Descripción del ensayo celular

[1918] Los compuestos se disolvieron en DMSO hasta una concentración de 10mM. Luego, los compuestos se diluyeron en serie en 10 etapas de 3 veces en DMSO mediante el uso de un EVO (Tecan). Las placas se hilaron después durante 1 minuto a 1000 RPM a temperatura ambiente. Se transfirieron 50nL de compuestos o DMSO a 384 placas blancas de fondo transparente (Corning #3765) mediante el uso de Echo665 (Beckman).

[1919] Las líneas de carcinoma de colon HCT116 (RRID: CVCL_0291) y HT29 (RRID: CVCL_0320) se obtuvieron de ATCC. Las células HCT116 y HT29 se cultivaron en medios de cultivo compuestos por medio 5A de McCoy (Thermo Fisher #16600082) con suero 10% fetal de ternera (Thermo Fisher #16000044). Todas las células se mantuvieron a 37 ^{o}C con incubadora de 5% CO2.

[1920] El día del ensayo, las células se recolectaron de matraces de cultivo mediante el uso de tripsina-EDTA (Thermo Fisher #25200056). Después de la cosecha, las células se hilaron durante

5 minutos a 1200 RPM. Las células se resuspendieron en medio 10 mL de cultivo y se contaron mediante el uso de Countess (Thermo Fisher). Las concentraciones de células se ajustaron a 50 células/pocillo para HCT116 y 500 células/pocillo para HT29. Se añadieron 50 ul de células diluidas a placas de 384 pocillos tratadas con compuesto mediante el uso de una pipeta manual electrónica (Integra) de 12 canales y 300 ul. Las placas tratadas con células se colocaron en 37C con incubadora de 5% CO2 durante 7 días.

[1921] Posteriormente, las células se retiraron de la incubadora y se equilibraron a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadieron 35 ul de reactivo CellTiter Glo (Promega #G7573) a cada pocillo mediante el uso de una pipeta manual electrónica (Integra) de 12 canales y 300 ul. Las placas se incubaron durante 20 minutos a temperatura ambiente. La cuantificación de la luminiscencia se realizó mediante el uso de Envision (PerkinElmer).

[1922] Para el análisis de datos, la señal de fondo del ensayo se determinó en pocillos que contenían medio, pero no células. Las potencias se calcularon mediante el ajuste lineal de mínimos cuadrados a la ecuación logística IC50 de cuatro parámetros. Los valores de IC50 notificados son la media geométrica de al menos 2 réplicas independientes.

[1923] Los valores de actividad IC_{50} de cada compuesto se muestran en la Tabla A a continuación.

[1924] Los valores de ATPase ADPGlo bioquímica – Formato de ensayo A y Formato B AC_{50} en la Tabla A se presentan en intervalos, en los que "+" < 0,0015 μM, 0,0015 μM ≤ "++" < 0,005 μM, 0,005 μM ≤ "+++" < 0,015 μM, 0,015 μM ≤ "++++" < 0,055 μM y 0,055 μM ≤ "+++++".

[1925] Los valores de viabilidad AC_{50} μ(M) HCT116 (MSI) en la Tabla A se presentan en rangos, en los que 0,001 μM ≤ "*" < 0,100 μM, 0,100 μM ≤ "**" < 0,250 μM, 0,250 μM ≤ "***" < 0,500 μM, 0,500 μM ≤ "****" < 1,000 μM y 1,000 μM ≤ "*****".

[1926] Los valores de viabilidad AC_{50} (μM) HT29 (MSS) en la Tabla A se presentan en intervalos, en los que < 1,00 μM "#", 1,00 μM ≤ "##" < 3,00 μM y 3,00 μM ≤ "###".

Tabla A:

ATPase ADPGlo AC50 (uM) – Formato de ensayo A	ATPase ADPGlo AC50 (uM) – Formato de ensayo B	Viabilidad de HCT116 (MSI) Abs AC50 de 7 días (uM)	Viabilidad de HT29 (MSS) CTGAbs AC50 de 7 días (uM)	Número de compuesto	Número de ejemplo
++	++++	**	###	1	A-4
+	+++	*	###	2	A-5
++	++++	*	###	3	A-6
+	++++	*	###	4	A-7
+	+++	*	###	5	A-8
++	++++	*	###	6	A-9
+	+++	*	###	7	B-2
+	+++	*	###	8	B-3
++	++++	*	###	9	B-4
+	++++	*	###	10	B-5
+++++		*****	###	11	B-6
+	++++	*	###	12	B-7
++	++++	**	###	13	B-8
++	++++	*	###	14	B-9
++++	+++++	***	###	15	B-10
+++++		*****	###	16	B-11
++++	+++++	*****	###	17	B-12
++	++++	*	###	18	B-13
++	++++	*	###	19	C-1

ATPase ADPGlo AC50 (uM) – Formato de ensayo A	ATPase ADPGlo AC50 (uM) – Formato de ensayo B	Viabilidad de HCT116 (MSI) Abs AC50 de 7 días (uM)	Viabilidad de HT29 (MSS) CTGAbs AC50 de 7 días (uM)	Número de compuesto	Número de ejemplo
+	+++	*	###	20	C-2
+	+++	*	###	21	C-3
++	++++	***	###	22	C-4
+	++	*	###	23	C-5
+	+++	*	###	24	C-6
+	+++	*	###	25	C-7
+	+++	*	###	26	C-8
+	++	*	###	27	C-9
+	++	*	##	28	C-10
++++	+++++	**	###	29	D-1
+	+++	*	###	30	D-2
++	++++	***	###	31	E-2
+	+++	*	###	32	E-1
++	+++	*	###	33	E-3
++	+++	***	###	34	E-4
+++		**	###	35	F-1
++++		****	###	36	F-2
++++		*****	###	37	F-3
+	+++	*	###	38	F-4
++	++++	*	###	39	K-3

ATPase ADPGlo AC50 (uM) – Formato de ensayo A	ATPase ADPGlo AC50 (uM) – Formato de ensayo B	Viabilidad de HCT116 (MSI) Abs AC50 de 7 días (uM)	Viabilidad de HT29 (MSS) CTGAbs AC50 de 7 días (uM)	Número de compuesto	Número de ejemplo
+	++++	*	###	40	K-4
++	++++	*	###	41	K-5
+	+++	*	###	42	K-6
+	+++	*	###	43	K-7
+	+++	*	###	44	K-8
++	++++	*****	###	45	K-9
++	++++	*	###	46	K-10
+++	+++++	*****	###	47	K-11
++		**	###	48	K-12
+	++++	*	###	49	K-13
++	++++	**	###	50	K-14
++++		*****	###	51	K-15
+++	+++++	***	###	52	K-16a
++++	+++++	****	###	53	K-16b
+	+++	*****	###	54	K-17a
+	++++	**	###	55	K-17b
++++		***	###	56	K-18
++	++++	**	###	57	L-8
++	++++	**	###	58	B-9-1
++	++++	**	###	59	B-9-3

ATPase ADPGlo AC50 (uM) – Formato de ensayo A	ATPase ADPGlo AC50 (uM) – Formato de ensayo B	Viabilidad de HCT116 (MSI) Abs AC50 de 7 días (uM)	Viabilidad de HT29 (MSS) CTGAbs AC50 de 7 días (uM)	Número de compuesto	Número de ejemplo
+++	+++++	*****	###	60	B-15
+++	+++++	***	###	61	B-9-2
++	+++++	**	###	62	C-6-9
++	++++	****	###	63	L-10
	++++	*	###	64	L-1-10
+	++++	*	###	65	B-9-4
+	+++	*	###	66	D-4
++	+++	*	###	67	A-4-1
+++++	+++++	*****	###	68	A-4-12
+++	++++	**	###	69	A-4-3
+++++	+++++	*****	###	70	A-4-6
	+++	*	###	71	L-4
+	++	*	###	72	L-11-2
++	++++	**	###	73	
+	+++	*	###	74	C-11-9
+	++	*	###	75	C-16
	+++	*	###	76	C-11-8
+++	+++++	****	###	82	
+++	+++++	****	###	83	
++	++++	*	###	84	D-3

ATPase ADPGlo AC50 (uM) – Formato de ensayo A	ATPase ADPGlo AC50 (uM) – Formato de ensayo B	Viabilidad de HCT116 (MSI) Abs AC50 de 7 días (uM)	Viabilidad de HT29 (MSS) CTGAbs AC50 de 7 días (uM)	Número de compuesto	Número de ejemplo
+	++++	***	###	86	F-5
+	++	*	###	87	C-6-1
	+++	*	###	88	C-31
+	++++	*	###	89	C-32
+	+++	*	###	90	C-6-2
+	+++	***	###	91	L-9-2
+	++++	*	###	92	A-29
+	+++	*	###	93	C-6-3
	++++	*	###	94	C-6-4
+	++	*	###	95	C-6-5
+	+++	*	###	96	C-6-6
+	+++	*	###	97	C-6-7
++++		***	###	98	A-4-23
++	++++	**	###	100	L-1
++	++++	**	###	101	L-1-9
+++	+++++	****	###	102	B-2-3
+	++++	*	###	103	K-19
+++	+++++	***	###	104	B-14
		*****	###	105	K-20
++	+++++	***	###	106	B-2-4

ATPase ADPGlo AC50 (uM) – Formato de ensayo A	ATPase ADPGlo AC50 (uM) – Formato de ensayo B	Viabilidad de HCT116 (MSI) Abs AC50 de 7 días (uM)	Viabilidad de HT29 (MSS) CTGAbs AC50 de 7 días (uM)	Número de compuesto	Número de ejemplo
+++	++++	**	###	107	C-6-8
+++				108	A-4-13
+++	++++	***	###	109	A-4-2
+++	+++++	**	###	110	A-4-10
++++				111	A-4-4
+++	+++++	**	###	112	A-4-9
+++				113	A-4-17
+++	+++++	***	###	114	A-4-15
++++		****	###	115	A-4-14
+++++		*****	###	116	A-4-5
++	+++	*	###	117	A-4-16
+++++		*****	###	118	A-4-19
++++		*****	###	119	A-4-22
++		*****	###	120	A-4-18
++++				121	A-4-11
++++		****	###	122	A-4-20
++++		***	###	123	A-4-21
++++				124	A-4-7
+++++				125	A-4-8
+++		***	###	126	A-4-24

ATPase ADPGlo AC50 (uM) – Formato de ensayo A	ATPase ADPGlo AC50 (uM) – Formato de ensayo B	Viabilidad de HCT116 (MSI) Abs AC50 de 7 días (uM)	Viabilidad de HT29 (MSS) CTGAbs AC50 de 7 días (uM)	Número de compuesto	Número de ejemplo
+	+++	*	###	128	A-4-25
+	++	*	##	129	C-22
+	+++	*	###	130	E-11
+	+++	*	###	131	A-34
	++	*	###	132	C-11
+	+++	*	###	133	A-7-1
+	++	*	###	134	C-11-1
+	+++	*	###	135	E-10
++	++++	**	###	136	L-9
+		*	###	137	C-11-10
+	+++	*	###	138	C-11-2
+	+++	*	###	139	L-1-7
	+++	*	###	140	C-11-3
+	+++	*	###	141	L-1-8
+	++++	*	###	142	C-11-4
+	+++	*	###	143	A-25
+	++	*	###	144	C-11-5
+	+++	*	###	145	C-12-1
+	+++	*	###	146	C-11-6
	+++	*	###	147	C-8-3

ATPase ADPGlo AC50 (uM) – Formato de ensayo A	ATPase ADPGlo AC50 (uM) – Formato de ensayo B	Viabilidad de HCT116 (MSI) Abs AC50 de 7 días (uM)	Viabilidad de HT29 (MSS) CTGAbs AC50 de 7 días (uM)	Número de compuesto	Número de ejemplo
+	+++	*	###	148	C-33
+	+++	***	###	149	C-11-7
+	+++	*	###	150	B-2-1
+		*	###	151	C-13
+	++++	*	###	152	A-7-2
+	++	*	###	153	C-14
+		*	###	154	C-34
+	+++	*	###	155	C-24
++	+++	*	###	156	C-22-2
+	+++	*	###	157	C-12-2
+	++	*	###	158	C-8-4
++	++++	*	###	159	C-11-12
+	++	*	###	160	C-27
+	+++	*	###	161	C-8-1
+	+++	*	###	162	A-4-32
+	+++	*	###	163	A-10
	++	*	###	164	C-11-11
	++++	*	###	165	C-15
+	+++	*	###	166	A-4-26
+	++++	*	###	167	A-4-27

ATPase ADPGlo AC50 (uM) – Formato de ensayo A	ATPase ADPGlo AC50 (uM) – Formato de ensayo B	Viabilidad de HCT116 (MSI) Abs AC50 de 7 días (uM)	Viabilidad de HT29 (MSS) CTGAbs AC50 de 7 días (uM)	Número de compuesto	Número de ejemplo
	+++	*	###	168	E-8
+	++++	*	###	169	C-26
+++++		*****	###	170	B-2-2
	++++	*	###	171	C-20
	+++	*	###	172	A-10-1
	+++	*	###	173	C-29
+	++	*	###	174	C-28
	++	**	###	175	A-25-1
	++	*	###	176	C-30
	+++	*	###	177	A-24
+	+++	*	###	178	A-4-29
	++++	**	###	179	A-33
	++++	*	###	180	A-5-1
+	++	*	###	181	A-4-28
+	++	*	###	182	A-4-30
+	++	*	###	183	A-14
+	+++	*	###	184	A-22
	++++	*	##	185	C-35
+	+++	*	###	186	A-16
+	+++	*	###	187	C-22-1

ATPase ADPGlo AC50 (uM) – Formato de ensayo A	ATPase ADPGlo AC50 (uM) – Formato de ensayo B	Viabilidad de HCT116 (MSI) Abs AC50 de 7 días (uM)	Viabilidad de HT29 (MSS) CTGAbs AC50 de 7 días (uM)	Número de compuesto	Número de ejemplo
	++	*	###	188	A-28
+	+++	*	###	189	E-6
	+++	*	###	190	E-7
	+++	*	###	191	A-10-2
+	+++	*	###	192	A-10-12
+	+++	*	###	193	A-10-3
++	+++	*	###	194	A-13
+	+++	*	###	195	E-5
+	+++	*	###	196	A-10-4
	+++	*	###	197	A-10-5
+	+++	*	###	198	C-25
+	+++	*	###	199	A-10-6
+	++++	*	###	200	A-26
+++++	+	*****	###	201	L-6
++	++	*	###	202	A-10-7
	+++	*	###	203	L-1-2
	++++	*	###	204	A-4-33
	+++	*	###	205	C-25-6
++	++	*	###	206	A-12
	+++	*	###	207	A-10-8

ATPase ADPGlo AC50 (uM) – Formato de ensayo A	ATPase ADPGlo AC50 (uM) – Formato de ensayo B	Viabilidad de HCT116 (MSI) Abs AC50 de 7 días (uM)	Viabilidad de HT29 (MSS) CTGAbs AC50 de 7 días (uM)	Número de compuesto	Número de ejemplo
	++	*	###	208	A-18
	++	*	###	209	A-27
	++	*	###	210	A-10-9
	++	*	###	211	A-17
	++	*	###	212	A-31
	+++	*	###	213	A-10-10
	+++	*	###	214	A-30
	++	*	###	215	L-1-5
	++	*	###	216	A-32
	++	*	###	217	L-1-11
	+++	*	###	218	L-1-1
	+++	*	###	219	L-7
	++	*	###	220	A-15
	+++	*	###	221	E-9
	++	*	###	222	L-11-1
	++	*	###	223	A-17-1
	+++	*	###	224	L-2
	++++	**	###	225	A-19
	+++	*	###	226	L-5
	+++	*	#	227	L-1-3

ATPase ADPGlo AC50 (uM) – Formato de ensayo A	ATPase ADPGlo AC50 (uM) – Formato de ensayo B	Viabilidad de HCT116 (MSI) Abs AC50 de 7 días (uM)	Viabilidad de HT29 (MSS) CTGAbs AC50 de 7 días (uM)	Número de compuesto	Número de ejemplo
	++	*	###	228	A-11
	++++	*	###	229	L-1-4
	++++	*	###	231	A-23
	+++	*	###	232	L-11
	+++++	**	###	233	
	++++	*	###	234	C-25-7
	+++++	**	###	235	C-25-8
	+++	*	###	236	C-8-2
	++	*	###	237	F-6
	+++	*	###	238	F-7
+++	+++++	**	###	239	C-17
+	++	*	###	240	C-19
+	+++	*	###	241	C-21
++	++++	*	###	242	C-23
++	++++	*	##	243	C-18
++	++++	*	###	244	L-9-1
+	+++	*	###	245	A-10-11
+	+++	*	###	246	C-25-5
++	+++	*	###	247	A-10-14
+	++	*	###	248	A-35

ATPase ADPGlo AC50 (uM) – Formato de ensayo A	ATPase ADPGlo AC50 (uM) – Formato de ensayo B	Viabilidad de HCT116 (MSI) Abs AC50 de 7 días (uM)	Viabilidad de HT29 (MSS) CTGAbs AC50 de 7 días (uM)	Número de compuesto	Número de ejemplo
+	++	*	###	249	C-25-3
+	+	*	###	250	C-25-1
+	+++	*	###	251	C-25-2
++	+++	*	###	252	A-20
	+++	*	###	253	L-2-1
	++++	*	###	254	L-3
+	+++	*	###	255	C-25-4
++++	+++++	***	###	256	A-21
+++++	+++++	*****	###	257	L-12
+++	++++	*	###	258	L-1-6
	++++	*	###	259	A-10-13
+	++	*	###	260	C-25-9

EQUIVALENTES

[1927] Los detalles de una o más modalidades de la descripción se exponen en la descripción adjunta anterior. Aunque cualquiera de los métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente descripción puede usarse en la práctica o prueba de la presente descripción, los métodos y materiales preferidos se describen ahora. Otras características, objetos y ventajas de la descripción serán evidentes a partir de la descripción y a partir de las reivindicaciones. En la descripción y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares incluyen

referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. A menos que se defina de cualquier otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente descripción tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta descripción. Todas las patentes y publicaciones citadas en esta descripción se incorporan como referencia.

[1928] La descripción anterior se ha presentado solo con fines ilustrativos y no pretende limitar la descripción a la forma precisa descrita, sino mediante las reivindicaciones adjuntas a la presente descripción.