

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 801 380**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.03.2016** **E 17196596 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2020** **EP 3321265**

54 Título: **Compuestos de 4,6-diamino-pirido [3,2-d] pirimidina y su utilización como moduladores de receptor de tipo toll**

30 Prioridad:

04.03.2015 US 201562128397 P
03.11.2015 US 201562250403 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.01.2021

73 Titular/es:

GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US

72 Inventor/es:

PYUN, HYUNG-JUNG;
ZABLOCKI, JEFF;
MACKMAN, RICHARD L.;
MISH, MICHAEL R.;
AKTOUDIANAKIS, EVANGELOS;
CHIN, GREGORY y
METOBO, SAMUEL, E.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 801 380 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos de 4,6-diamino-pirido [3,2-d] pirimidina y su utilización como moduladores de receptor de tipo toll

- 5 Esta solicitud reivindica prioridad a las Solicitudes Provisionales de EE.UU. N^{os} 62/128397, presentadas el 4 de marzo de 2015, y 62/250403, presentadas el 3 de noviembre de 2015.

Campo

- 10 Esta aplicación se refiere en general a compuestos moduladores del receptor tipo toll, incluidos los compuestos de diamino pirido[3,2 D]pirimidina, y composiciones farmacéuticas que, entre otras cosas, modulan los receptores tipo toll (p. ej., TLR-8), y métodos de fabricación y uso ellos.

Antecedentes

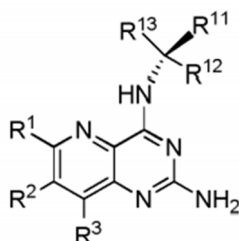
- 15 La familia de receptores tipo toll (TLR) juega un papel fundamental en el reconocimiento de patógenos y la activación de la inmunidad innata. El receptor 8 tipo toll (TLR-8) se expresa predominantemente por las células inmunes mieloides y la activación de este receptor estimula una respuesta inmunológica amplia. Los agonistas de TLR-8 activan células dendríticas mieloides, monocitos, células dendríticas derivadas de monocitos y células de Kupffer que conducen a la producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, como la interleucina-18 (IL-18), la interleucina-12 (IL-12), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interferón gamma (IFN- γ). Dichos agonistas también promueven el aumento de la expresión de moléculas coestimuladoras como las células CD8⁺, las principales moléculas del complejo de histocompatibilidad (células MAIT, NK) y los receptores de quimiocinas.
- 20
- 25 Colectivamente, la activación de estas respuestas inmunitarias innatas y adaptativas induce una respuesta inmune y proporciona un beneficio terapéutico en diversas afecciones que implican autoinmunidad, inflamación, alergia, asma, rechazo de injerto, enfermedad de injerto contra huésped (EICH), infección, cáncer e inmunodeficiencia. Por ejemplo, con respecto a la hepatitis B, la activación de TLR⁸ en células presentadoras de antígenos profesionales (pAPC) y otras células inmunes intrahepáticas se asocia con la inducción de IL-12 y citocinas proinflamatorias, que se espera que aumenten las respuestas de células T específicas de VHB, activen células NK intrahepáticas e impulsan la reconstitución de la inmunidad antiviral. Ver, p. ej., Wille-Reece, U. et al. J Exp Med **203**, 1249-1258 (2006); Peng, G. y col., Science **309**, 1380-1384 (2005); Jo, J. et al., PLoS Pathogens **10**, e1004210 (2014) y Watashi, K. et al., J Biol Chem **288**, 31715-31727 (2013). También se puede hacer referencia a los compuestos descritos en WO2012/156498 A1 y WO2014/076221 A1.
- 30
- 35

Dado el potencial para tratar una amplia gama de enfermedades, sigue existiendo la necesidad de nuevos moduladores de los receptores tipo toll, por ejemplo TLR-8. Los moduladores potentes y selectivos de TLR-8 que han reducido el potencial de responsabilidades fuera de diana son particularmente deseables.

Resumen

La presente descripción proporciona:

(1) un compuesto de Fórmula (IVa):



Formula (IVa)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 60 R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y C₁₋₃ alquilo, en donde el C₁₋₃ alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos halógeno;
 R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C₁₋₃ alquilo, CN y OR^a, en donde el C₁₋₃ alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos halógeno y R^a se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₃ alquilo;
 R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y C₁₋₃ alquilo;
 65 R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en C₁₋₂ alquilo y C₁₋₂ haloalquilo;
 R¹² es C₁₋₂ alquilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno,

-OH, -NH₂, -NHC(O)-C₁₋₃ alquilo, -NHS(O)₂-C₁₋₃ alquilo y C₁₋₃ haloalquilo; y
R¹³ es C₃₋₆ alquilo, opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y -OH.

(2) El compuesto de (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, flúor, cloro y CF₃;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, flúor, cloro, bromo, CF₃, CN, OH, OMe y OEt; y

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, flúor y cloro,

o en donde:

R¹ es hidrógeno;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y flúor; y

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

(3) El compuesto de (1) o (2), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹¹ es metilo.

(4) El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹² es metilo o etilo, cada uno opcionalmente sustituido con -OH o -NHC(O)CH₃,

o en donde R¹² se selecciona del grupo que consiste en CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH(Me)OH, CH(CH₂F)OH, CH(CHF₂)OH, CH(CF₃)OH, CF₃, CH₂NH₂, CH₂NHC(O)Me, CH(CH₂F)NHC(O)Me, CH₂NHS(O)₂Me,

o en donde R¹² se selecciona del grupo que consiste en CH₂OH, CH(Me)OH, CH(CH₂F)OH y CH₂NHC(O)Me,

o en donde R¹² es -CH₂OH o -CH₂NHC(O)CH₃,

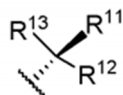
o en donde:

R¹¹ es metilo o CF₃;

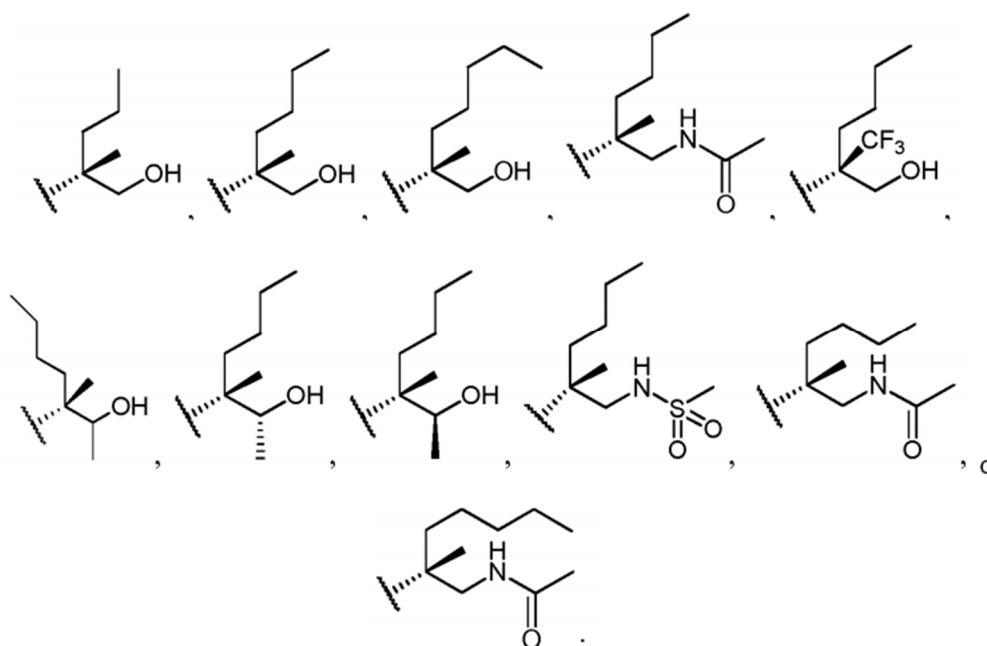
R¹² es -CH₂OH, -CH(Me)OH o -CH₂NHC(O)CH₃; y

R¹³ se selecciona del grupo que consiste en propilo, butilo y pentilo.

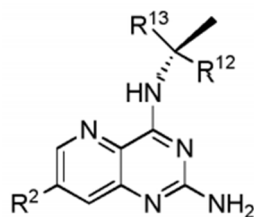
(5) El compuesto de (1) o (2), en donde el resto



es



(6) El compuesto de (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (IVc)



Formula (IVc)

en donde

R² es hidrógeno o flúor;

R¹² es metilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH y -NHC(O)Me; y

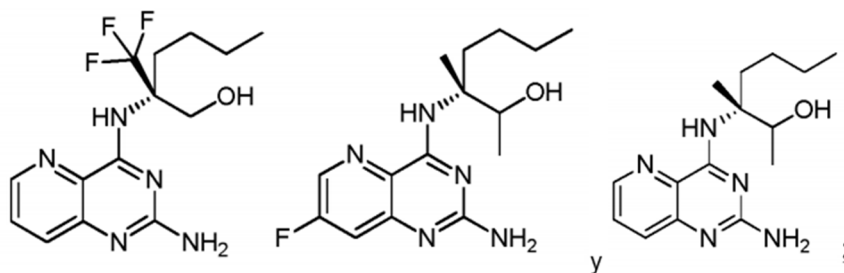
R¹³ se selecciona del grupo que consiste en propilo y butilo.

(7) El compuesto de (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es hidrógeno, Cl, CH₃ o CF₃.

(8) El compuesto de (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R² es hidrógeno, CH₃, -OH, -CF₃, -CH₂CH₃, F, Br, Cl o CN.

(9) El compuesto de (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R³ es hidrógeno, Cl o CH₃.

(10) El compuesto de (1), seleccionado de



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(11) Un compuesto de cualquiera de (1) a (10), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento o prevención de una infección viral de hepatitis B mediante la administración a un individuo.

(12) El compuesto para el uso de (11), comprendiendo el método además administrar uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de la polimerasa ADN del VHB, moduladores del receptor 7 tipo toll, moduladores del receptor 8 tipo toll, Moduladores de receptores 7 y 8 de tipo toll, moduladores de receptores 3 de tipo toll, ligandos alfa de interferón, inhibidores de HBsAg, compuestos dirigidos a HbcAg, inhibidores de ciclofilina, vacunas terapéuticas de VHB, vacunas profilácticas de VHB, inhibidores de entrada viral de VHB, inhibidores de NTCP, selección de oligonucleótidos antisentido ARNm viral, ARN interferentes cortos (ARNip), inhibidores del antígeno E del virus de la hepatitis B, inhibidores del HBx, inhibidores del ADNc, anticuerpos del VHB, incluidos los anticuerpos del VHB que se dirigen a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B, agonistas de la timosina, citocinas, inhibidores de la nucleoproteína (inhibidores de núcleo VHB o proteína de cápside), estimuladores del gen 1 inducible por ácido retinoico, estimuladores de inhibidores de la replicación del virus NOD2, timosina alfa-1 recombinante y hepatitis B, inhibidores de la secreción o ensamblaje del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), inhibidores de IDO y sus combinaciones, seleccionados del grupo que consiste en adefovir (Hepsera®), fumarato de tenofovir disoproxil + emtricitabina (Truvada®), fumarato de tenofovir disoproxil (Viread®), entecavir (Baraclude®), lamivudina (Epivir-VHB®), alafenamida de tenofovir, tenofovir, disoproxil de tenofovir, fumarato de hemifumarato de tenofovir alafenamida de alafenamida de tenofovir, telbivudina (TY-Zeka®), Clevudina®, emtricitabina®, emtricitabina, petricina -2b (PEG-Intron®), Multiferon®, interferón alfa 1b (Hapgen®), interferón alfa-2b (Intron A®), interferón pegilado alfa-2a (Pegasys®), interferón alfa-n1 (Humoferon®), ribavirina, interferón beta-1a (Avonex®), Bioferon, Ingaron, Inmutag (Inferon), Algeron, Roferon-A, Oligotide, Zutectra, Shaferon, interferon alfa-2b (Axxo), Alfaferone, interferon alfa-2b, Feron, interferon- alfa 2 (CJ), Bevac, Laferonum, Vipeg, Blauferon-B, BI auferon-A, Intermax Alfa, Realdiron, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B, alfainterferona 2b, Kalferon, Pegnano, Feronsure, PegiHep, Optipeg A, Realfa 2B, Reliferon, peginterferon alfa-2b, Reaferon-EC, Proquiferon, Uniferon, Urifron, interferón alfa-2b, Anterferon, Shanferon, MOR-22, interleucina-2 (IL-2), interleucina-2 humana recombinante (Shenzhen Neptunus), Layfferon, Ka Shu Ning, Shang Sheng Lei Tai, Intefen, Sinogen, Fukangtai, Alloferon y celmoleucina.

(13) Un compuesto de cualquiera de (1) a (10), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en un

método de tratamiento o prevención de una infección por VIH mediante la administración a un individuo.

(14) El compuesto para el uso de la reivindicación 13, comprendiendo el método administrar uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, inhibidores de la polimerización de la cápside y otros medicamentos para tratar o prevenir el VIH, y combinaciones de los mismos, seleccionados de Triumeq® (dolutegravir + abacavir + lamivudina), dolutegravir + sulfato de abacavir + lamivudina, raltegravir, Truvada® (fumarato de tenofovir disoproxil + emtricitabina, TDF + FTC), maraviroc, enfuvirtida, Epzicom® (Livexa®, sulfato de abacavir + lamivudina, ABC + 3TC®, Triv + 3TC®, Triv® 3iv®, Triv® sulfato de abacavir + zidovudina + lamivudina, ABC + AZT + 3TC), adefovir, dipivoxilo de adefovir, Stribild® (elvitegravir + cobicistat + disoproxil de tenofovir fumarate + emtricitabina), rilpivirina, hidrocloreto de rilpivirina, Complera® (Eviplera®, rilpivirina + fumarato de tenofovir disoproxil + emtricitabina), cobicistat, Atripla® (efavirenz + fumarato de tenofovir disoproxil + emtricitabina), atazanavir, sulfato de atazanavir, dolutegravir, elvitegravir, Aluvia®, (Kaletra®, lopinavir + ritonavir), ritonavir, emtricitabina, sulfato de atazanavir + ritonavir, darunavir, lamivudina, prolastina, fosamprenavir, fosamprenavir cálcico, efavirenz, Combivir® (zidovudina + lamivudina, AZT + 3TC), etravirina, nelfinavir, mesilato de nelfinavir, interferón, didanosina, estavudina, indinavir, sulfato de indinavir, tenofovir + lamivudina, zidovudina, nevirapina, saquinavir, mesilato de saquinavir, aldesleucina, zalcitabina, tipranavir, amprenavir, delavirdina, mesilato de delavirdina, Radha-108 (Receptol), Hlviral, lamivudina + fumarato de tenofovir disoproxil, efavirenz + lamivudina + fumarato de tenofovir disoproxil, fosfazida, lamivudina + nevirapina + zidovudina, (2R,5S,13aR)-N-(2,4-difluorobencilo)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida, (2S,5R,13aS)-N-(2,4-difluorobencilo)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida, (1S,4R,12aR)-N-(2,4-difluorobencilo)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida, (1R,4S,12aR)-7-hidroxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencilo)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida, (2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencilo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida y (1R,4S,12aR)-N-(2,4-difluorobencilo)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida, abacavir, sulfato de abacavir, tenofovir, disoproxil de tenofovir, fumarato de tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamida y hemifumarato de tenofovir alafenamida.

(15) Un compuesto de una cualquiera de (1) a (10), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa por administración a un individuo.

Descripción detallada

La descripción a continuación se hace con el entendimiento de que la presente descripción debe considerarse como un ejemplo de la materia reivindicada, y no pretende limitar las reivindicaciones a las realizaciones específicas ilustradas. Los títulos utilizados a lo largo de esta descripción se proporcionan por conveniencia y no deben interpretarse para limitar las reivindicaciones de ninguna manera. Las realizaciones ilustradas bajo cualquier encabezado pueden combinarse con realizaciones ilustradas bajo cualquier otro encabezado.

I. Definiciones

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el mismo significado que comúnmente entiende un experto en la materia. Un guión al frente o al final de un grupo químico es una cuestión de conveniencia para indicar el punto de unión a un resto parental; los grupos químicos pueden representarse con o sin uno o más guiones sin perder su significado ordinario. Un prefijo como "C_{u-v}" o (C_u-C_v) indica que el siguiente grupo tiene de u a v átomos de carbono, donde u y v son enteros. Por ejemplo, "C₁₋₆ alquilo" indica que el grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

"Alquilo" es un hidrocarburo monovalente saturado lineal o ramificado. Por ejemplo, un grupo alquilo puede tener de 1 a 10 átomos de carbono (es decir, (C₁₋₁₀)alquilo) o de 1 a 8 átomos de carbono (es decir, (C₁₋₈)alquilo) o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, (C₁₋₆)alquilo) o de 1 a 4 átomos de carbono (es decir, (C₁₋₄)alquilo). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (*n*-Pr, *n*-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (*i*-Pr, *i*-Propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo (*n*-Bu, *n*-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metilo-1-propilo (*i*-Bu, *i*-Butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (*s*-Bu, *s*-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metilo-2-propilo (*t*-Bu, *t*-Butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (*n*-pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metilo-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metilo-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metilo-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metilo-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metilo-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metilo-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metilo-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metilo-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metilo-3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃) y octilo (-CH₂)₇CH₃.

El término "halo" o "halógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a flúor (-F), cloro (-Cl), bromo (-Br)

y yodo (-I).

El término "haloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un alquilo como se define en el presente documento, en donde uno o más átomos de hidrógeno del alquilo se reemplazan independientemente por un sustituyente halo, que puede ser igual o diferente. Por ejemplo, el C₁₋₈ haloalquilo es un C₁₋₈ alquilo en donde uno o más de los átomos de hidrógeno del C₁₋₈ alquilo han sido reemplazados por un sustituyente halo. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, fluoroclorometilo, difluorometilo, difluoroclorometilo, trifluorometilo, 1,1,1-trifluoroetilo y pentafluoroetilo.

Como se usa en el presente documento, "tratamiento" o "tratar" es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados. Para los fines de la presente descripción, los resultados beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, alivio de un síntoma y/o disminución de la extensión de un síntoma y/o prevención de un empeoramiento de un síntoma asociado con una enfermedad o afección. En una realización, "tratamiento" o "tratar" incluye uno o más de los siguientes: a) inhibición de la enfermedad o afección (por ejemplo, disminución de uno o más síntomas resultantes de la enfermedad o afección, y/o disminución de la extensión de la enfermedad o condición); b) ralentizar o detener el desarrollo de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o afección (por ejemplo, estabilizar la enfermedad o afección, retrasar el empeoramiento o la progresión de la enfermedad o afección); y c) aliviar la enfermedad o afección, p. ej., causar la regresión de los síntomas clínicos, mejorar el estado de la enfermedad, retrasar la progresión de la enfermedad, aumentar la calidad de vida y/o prolongar la supervivencia.

Como se usa en este documento, "retrasar" el desarrollo de una enfermedad o afección significa diferir, dificultar, retrasar, ralentizar, estabilizar y/o posponer el desarrollo de la enfermedad o afección. Este retraso puede ser de diferentes períodos de tiempo, dependiendo de la historia de la enfermedad y/o del individuo que está siendo tratado. Como es evidente para un experto en la técnica, un retraso suficiente o significativo puede, en efecto, abarcar la prevención, ya que el individuo no desarrolla la enfermedad o afección. Por ejemplo, un método que "retrasa" el desarrollo del SIDA es un método que reduce la probabilidad de desarrollo de la enfermedad en un período de tiempo determinado y/o reduce la extensión de la enfermedad en un período de tiempo determinado, en comparación con no usar el método. Dichas comparaciones pueden basarse en estudios clínicos, utilizando un número estadísticamente significativo de sujetos. Por ejemplo, el desarrollo del SIDA puede detectarse utilizando métodos conocidos, como confirmar el estado VIH* de un individuo y evaluar el recuento de células T del individuo u otra indicación de desarrollo del SIDA, como fatiga extrema, pérdida de peso, diarrea persistente, fiebre alta, ganglios linfáticos inflamados en el cuello, las axilas o la ingle, o la presencia de una afección oportunista que se sabe que está asociada con el SIDA (p. ej., una afección que generalmente no está presente en individuos con sistemas inmunes funcionales, pero ocurre en pacientes con SIDA). El desarrollo también puede referirse a la progresión de la enfermedad que puede ser inicialmente indetectable e incluye aparición, recurrencia y aparición.

Como se usa en el presente documento, "prevención" o "prevenir" se refiere a un régimen que protege contra la aparición de la enfermedad o trastorno de tal manera que no se desarrollan los síntomas clínicos de la enfermedad. Por lo tanto, la "prevención" se refiere a la administración de una terapia (por ejemplo, la administración de una sustancia terapéutica) a un sujeto antes de que los signos de la enfermedad sean detectables en el sujeto (por ejemplo, la administración de una sustancia terapéutica a un sujeto en ausencia de infección infecciosa detectable) agente (p. ej., virus) en el sujeto). El sujeto puede ser un individuo en riesgo de desarrollar la enfermedad o trastorno, como un individuo que tiene uno o más factores de riesgo asociados con el desarrollo o inicio de la enfermedad o trastorno. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, el término "prevenir la infección por el VHB" se refiere a administrar a un sujeto que no tiene una infección detectable por el VHB una sustancia terapéutica anti-VHB. Se entiende que el sujeto para la terapia preventiva anti-VHB puede ser un individuo en riesgo de contraer el virus del VHB. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, el término "prevención de la infección por VIH" se refiere a administrar a un sujeto que no tiene una infección por VIH detectable una sustancia terapéutica anti-VIH. Se entiende que el sujeto para la terapia preventiva contra el VIH puede ser un individuo en riesgo de contraer el virus del VIH.

Como se usa en este documento, un individuo "en riesgo" es un individuo que está en riesgo de desarrollar una afección a tratar. Un individuo "en riesgo" puede o no tener una enfermedad o condición detectable, y puede o no haber mostrado una enfermedad detectable antes del tratamiento de los métodos descritos en este documento. "En riesgo" denota que un individuo tiene uno o más denominados factores de riesgo, que son parámetros medibles que se correlacionan con el desarrollo de una enfermedad o afección y son conocidos en la técnica. Un individuo que tiene uno o más de estos factores de riesgo tiene una mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad o afección que un individuo sin estos factores de riesgo. Por ejemplo, las personas con riesgo de SIDA son aquellas que tienen VIH.

Como se usa en el presente documento, el término "cantidad terapéuticamente efectiva" o "cantidad efectiva" se refiere a una cantidad que es efectiva para provocar la respuesta biológica o médica deseada, incluida la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad. La cantidad efectiva variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, etc., del sujeto a tratar. La cantidad efectiva puede incluir un rango de cantidades. Como se entiende en la técnica, una cantidad efectiva puede estar en una o más dosis, es decir, se puede requerir una dosis única o dosis múltiples para lograr el punto final del tratamiento deseado. Se puede considerar una cantidad efectiva en el contexto de la administración de uno o más agentes terapéuticos, y se puede considerar que un solo agente se

administra en una cantidad efectiva si, junto con uno o más de otros agentes, un resultado deseable o beneficioso puede conseguirse o se consigue. Las dosis adecuadas de cualquier compuesto coadministrado pueden reducirse opcionalmente debido a la acción combinada (por ejemplo, efectos aditivos o sinérgicos) de los compuestos.

Como se usa en el presente documento, un "agonista" es una sustancia que estimula a su compañero de unión, típicamente un receptor. La estimulación se define en el contexto del ensayo particular, o puede ser evidente en la literatura de una discusión en el presente documento que hace una comparación con un factor o sustancia que se acepta como un "agonista" o un "antagonista" del compañero de unión particular bajo circunstancias sustancialmente similares a las apreciadas por los expertos en la materia. La estimulación puede definirse con respecto a un aumento en un efecto o función particular que es inducida por la interacción del agonista o agonista parcial con un compañero de unión y puede incluir efectos alostéricos.

Como se usa en el presente documento, un "antagonista" es una sustancia que inhibe su compañero de unión, típicamente un receptor. La inhibición se define en el contexto del ensayo particular, o puede ser evidente en la literatura de una discusión en el presente documento que hace una comparación con un factor o sustancia que se acepta como un "agonista" o un "antagonista" del socio de unión particular bajo circunstancias sustancialmente similares a las apreciadas por los expertos en la materia. La inhibición puede definirse con respecto a una disminución en un efecto o función particular que es inducida por la interacción del antagonista con un compañero de unión, y puede incluir efectos alostéricos.

Como se usa en el presente documento, un "agonista parcial" o un "antagonista parcial" es una sustancia que proporciona un nivel de estimulación o inhibición, respectivamente, a su compañero de unión que no es total o completamente agonista o antagonista, respectivamente. Se reconocerá que la estimulación y, por lo tanto, la inhibición se definen intrínsecamente para cualquier sustancia o categoría de sustancias que se definan como agonistas, antagonistas o agonistas parciales.

Como se usa en el presente documento, "actividad intrínseca" o "eficacia" se refiere a alguna medida de la eficacia biológica del complejo asociado de unión. Con respecto a la farmacología del receptor, el contexto en donde debe definirse la actividad intrínseca o la eficacia dependerá del contexto del complejo de la pareja de unión (por ejemplo, receptor/ligando) y la consideración de una actividad relevante para un resultado biológico particular. Por ejemplo, en algunas circunstancias, la actividad intrínseca puede variar dependiendo del segundo sistema de mensajería involucrado. Donde tales evaluaciones contextualmente específicas son relevantes, y cómo podrían ser relevantes en el contexto de la presente descripción, serán evidentes para un experto en la materia.

"Excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye, sin limitación, cualquier adyuvante, vehículo, excipiente, deslizante, agente edulcorante, diluyente, conservante, colorante/tinte, potenciador del sabor, tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizador, agente isotónico, solvente o emulsionante que ha sido aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos como aceptable para uso en humanos o animales domésticos.

Como se usa en este documento, la modulación de un receptor incluye agonismo, agonismo parcial, antagonismo, antagonismo parcial o agonismo inverso de un receptor.

La nomenclatura utilizada en este documento para nombrar los compuestos en cuestión se ilustra en los Ejemplos y en otras partes del presente documento.

Como se usa en el presente documento, "administración conjunta" incluye la administración de dosis unitarias de los compuestos descritos aquí antes o después de la administración de dosis unitarias de uno o más agentes terapéuticos adicionales, *p. ej.*, la administración del compuesto descrito aquí en segundos, minutos u horas de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una dosis unitaria de un compuesto de la presente descripción se administra primero, seguido en segundos o minutos por la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Alternativamente, en otras realizaciones, se administra primero una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguido de la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la presente descripción en segundos o minutos. En algunas realizaciones, una dosis unitaria de un compuesto de la presente descripción se administra primero, seguido, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), por la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, se administra primero una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguido, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), por la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la presente descripción.

También se proporcionan sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, formas tautoméricas, polimorfos y profármacos de los compuestos descritos en el presente documento. "Farmacéuticamente aceptable" o "fisiológicamente aceptable" se refieren a compuestos, sales, composiciones, formas de dosificación y otros materiales que son útiles en la preparación de una composición farmacéutica que es adecuada para uso farmacéutico veterinario o humano.

Los compuestos descritos en este documento pueden prepararse y/o formularse como sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables son sales no tóxicas de una forma de base libre de un compuesto que posee la actividad farmacológica deseada de la base libre. Estas sales pueden derivarse de ácidos o bases inorgánicas u orgánicas. Por ejemplo, un compuesto que contiene un nitrógeno básico puede prepararse como una sal farmacéuticamente aceptable poniendo en contacto el compuesto con un ácido inorgánico u orgánico. Entre los ejemplos no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables se incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrógenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzolatos, metoxibenzolatos, ftalatos, sulfonatos, metilsulfonatos, propilsulfonatos, besilatos, xilenosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos y mandelatos. Las listas de otras sales farmacéuticamente aceptables adecuadas se encuentran en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª Edición, Lippincott Williams and Wilkins, Filadelfia, Pa., 2006.

Los ejemplos de "sales farmacéuticamente aceptables" de los compuestos descritos aquí también incluyen sales derivadas de una base apropiada, tal como un metal alcalino (por ejemplo, sodio, potasio), un metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio), amonio y NX_4^+ (en donde X es C₁-C₄ alquilo). También se incluyen sales de adición de bases, tales como sales de sodio o potasio.

También se proporcionan compuestos descritos en el presente documento o sales farmacéuticamente aceptables, isómeros o una mezcla de los mismos, en los que de 1 a n átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono pueden reemplazarse por un átomo de deuterio o D, en donde n es el número de átomos de hidrógeno en la molécula. Como se conoce en la técnica, el átomo de deuterio es un isótopo no radiactivo del átomo de hidrógeno. Dichos compuestos pueden aumentar la resistencia al metabolismo y, por lo tanto, pueden ser útiles para aumentar la vida media de los compuestos descritos en el presente documento o sales, isómeros o una mezcla farmacéuticamente aceptables de los mismos cuando se administran a un mamífero. Ver, *p. ej.*, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci., 5 (12): 524-527 (1984). Dichos compuestos se sintetizan por medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo empleando materiales de partida en los que uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por deuterio.

Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos descritos también incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, tales como ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ¹²³I y ¹²⁵I, respectivamente. La sustitución con isótopos emisores de positrones, como ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O y ¹³N, puede ser útil en estudios de topografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato. Los compuestos de Fórmula (I) marcados isotópicamente, generalmente pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos que se exponen a continuación usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del no reactivo marcado previamente empleado.

Los compuestos de las realizaciones descritas en el presente documento, o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)-o(s)-o, como (D)-o (L)-para aminoácidos. La presente descripción pretende incluir todos los isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (R) y(s), o (D)-y (L) se pueden preparar usando sintonones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver usando técnicas convencionales, *p. ej.*, cromatografía y cristalización fraccionada. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor o resolución ópticamente puro adecuado del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, *p. ej.*, cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC). Cuando los compuestos descritos en este documento contienen enlaces olefinicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan los isómeros geométricos E y Z. Asimismo, todas las formas tautoméricas también están destinadas a ser incluidas.

Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales, que no son intercambiables. La presente descripción contempla varios estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye "enantiómeros", que se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles entre sí.

Un "tautómero" se refiere a un cambio de protones de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. La presente descripción incluye tautómeros de cualquiera de dichos compuestos.

Un "solvato" se forma por la interacción de un disolvente y un compuesto. También se proporcionan solvatos de sales de los compuestos descritos en el presente documento. También se proporcionan hidratos de los compuestos descritos en el presente documento.

Un "profármaco" incluye cualquier compuesto que se convierte en un compuesto descrito aquí cuando se administra

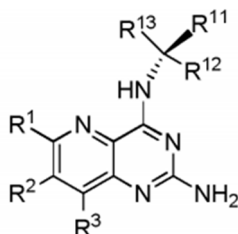
a un sujeto, *p. ej.*, tras el procesamiento metabólico del profármaco.

Los términos "terapia antirretroviral combinada" ("cART") se refieren a combinaciones o "cócteles" de medicamentos antirretrovirales utilizados para tratar infecciones virales humanas, incluidas las infecciones por VIH. Como se usa en el presente documento, los términos "terapia antirretroviral combinada" y "cART" incluyen combinaciones y regímenes a menudo denominados terapia antirretroviral altamente activa (TARAA). Las combinaciones y regímenes de TARAA y cART comúnmente incluyen múltiples, a menudo dos o más fármacos como inhibidores de la transcriptasa de nucleósido inverso (NRTI), inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI), inhibidores de la proteasa (PI), inhibidores de fusión, agonistas de CCR5 y/o inhibidores de la integrasa.

Los términos "reservorio de VIH latente", "reservorio latente de VIH", "reservorio de VIH", "reservorio latente" e "infección por VIH latente" se refieren a una condición en la cual los linfocitos T CD4+ en reposo u otras células están infectados con VIH pero no están infectados produciendo activamente el VIH. Las células infectadas por VIH actualmente inactivas se denominan "células infectadas de forma latente". La terapia antirretroviral (TAR) puede reducir el nivel de VIH en la sangre a un nivel indetectable, mientras que los reservorios latentes de VIH continúan sobreviviendo. Cuando una célula infectada de forma latente se reactiva, la célula comienza a producir VIH (Replicación del VIH).

II. Compuestos

La presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula (IVa):



Fórmula (IVa)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C₁₋₃ alquilo, en donde C₁₋₃ alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos halógeno;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C₁₋₃ alquilo, CN, y OR^a, en donde el C₁₋₃ alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos halógeno y R^a se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y C₁₋₃ alquilo;

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C₁₋₃ alquilo;

R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en C₁₋₂ alquilo y C₁₋₂ haloalquilo;

R¹² es C₁₋₂ alquilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, -OH, -NH₂, -NHC(-)C₁₋₃ alquilo, -NHS(O)₂-C₁₋₃ alquilo y C₁₋₃ haloalquilo; y

R¹³ es C₃₋₆ alquilo, opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno y -OH.

III. Composiciones

En ciertas realizaciones, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (IVa) o (IVc)), o una sal farmacéuticamente aceptable, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende uno o más agentes terapéuticos adicionales, como se expone más completamente a continuación.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos descritos en el presente documento, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden preparar con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden seleccionar de acuerdo con la práctica habitual. Las tabletas pueden contener excipientes que incluyen deslizantes, cargas, aglutinantes y similares. Las composiciones acuosas pueden prepararse en forma estéril, y

cuando están destinadas a ser administradas por otra vía que no sea la administración oral generalmente pueden ser isotónicas. Todas las composiciones pueden contener opcionalmente excipientes como los establecidos en Rowe et al, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6ª edición, American Pharmacists Association, 2009. Los excipientes pueden incluir ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes como EDTA, carbohidratos como la dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmethylcelulosa, ácido esteárico y similares. En ciertas realizaciones, la composición se proporciona como una forma de dosificación sólida, que incluye una forma de dosificación oral sólida.

Las composiciones incluyen las adecuadas para diversas vías de administración, incluida la administración oral. Las composiciones pueden presentarse en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Tales métodos incluyen el paso de asociar el ingrediente activo (por ejemplo, un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéutica del mismo) con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones pueden prepararse asociando de manera uniforme e íntima el ingrediente activo con excipientes líquidos o excipientes sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si es necesario, conformando el producto. Las técnicas y formulaciones generalmente se encuentran en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª Edición, Lippincott Williams and Wilkins, Filadelfia, Pa., 2006.

Las composiciones descritas en el presente documento que son adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas (una forma de dosificación unitaria) que incluyen, pero no se limitan a, cápsulas, sellos o tabletas que contienen cada una una cantidad predeterminada del ingrediente activo. En una realización, la composición farmacéutica es una tableta.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden uno o más compuestos descritos en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración pretendido. Cuando se usa para uso oral, *p. ej.*, se pueden preparar tabletas, grageas, pastillas, suspensiones acuosas o de aceite, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más excipientes que incluyen agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, para proporcionar una preparación de sabor agradable. Las tabletas que contienen el ingrediente activo mezclado con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de tabletas son aceptables. Estos excipientes pueden ser, *p. ej.*, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o sodio, lactosa, monohidrato de lactosa, croscarmelosa de sodio, povidona, fosfato de calcio o sodio; agentes de granulación y desintegración, tales como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas pueden no estar recubiertas o pueden estar recubiertas por técnicas conocidas que incluyen microencapsulación para retrasar la desintegración y adsorción en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con los ingredientes inactivos para producir una forma de dosificación puede variar dependiendo del sujeto de tratamiento pretendido y el modo particular de administración. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una forma de dosificación para administración oral a humanos puede contener aproximadamente 1 a 1000 mg de material activo formulado con una cantidad apropiada y conveniente de un excipiente farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, el excipiente farmacéuticamente aceptable varía de aproximadamente 5 a aproximadamente 95% de las composiciones totales (peso:peso).

En ciertas realizaciones, una composición que comprende un compuesto de la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (IVa) o (IVc)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una variación no contiene un agente que afecte la velocidad a la que se metaboliza el ingrediente activo. Por lo tanto, se entiende que las composiciones que comprenden un compuesto de la presente descripción en un aspecto no comprenden un agente que afectaría (por ejemplo, retrasar, dificultar o ralentizar) el metabolismo de un compuesto de la presente descripción o cualquier otro ingrediente activo administrado por separado, secuencial o simultáneamente con un compuesto de la presente descripción. También se entiende que cualquiera de los métodos, kits, artículos de fabricación y similares detallados en este documento en un aspecto no comprenden un agente que afectaría (por ejemplo, retrasar, dificultar o ralentizar) el metabolismo de un compuesto de la presente descripción o cualquier otro ingrediente activo administrado por separado, secuencial o simultáneamente con un compuesto de la presente descripción.

IV. MÉTODOS

La presente descripción proporciona métodos para tratar enfermedades o afecciones que responden a la modulación de los receptores tipo toll (por ejemplo, receptores TLR-8). Si bien no desean estar sujetos a ninguna teoría, se cree que los compuestos descritos actualmente modulan los receptores TLR-8 como agonistas. Como entienden los expertos en la materia, los moduladores de TLR-8 pueden, hasta cierto punto, modular otros receptores tipo toll (por ejemplo, TLR-7). Como tal, en ciertas realizaciones, los compuestos descritos en este documento también pueden

modular TLR-7 en un grado medible. En ciertas realizaciones, aquellos compuestos que modulan TLR-8 en un grado mayor que TLR-7 se consideran moduladores selectivos de TLR-8. Los ejemplos de métodos para medir la modulación respectiva de cada compuesto de TLR-7 y TLR-8 se describen en los ejemplos proporcionados en este documento. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en este documento son moduladores selectivos de TLR-8.

En ciertas realizaciones, se proporciona un método para modular TLR-8, que comprende administrar un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un individuo (por ejemplo, un humano).

En ciertas realizaciones, se proporciona un método para modular TLR-8 *in vitro*.

En ciertas realizaciones, la presente descripción proporciona un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar como una herramienta de investigación, *p. ej.*, para usar en la identificación de moduladores de TLR-8.

En ciertas realizaciones, la presente descripción proporciona métodos para el tratamiento o prevención de enfermedades o afecciones en un individuo (por ejemplo, un ser humano) que lo necesita, que comprende administrar un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, los métodos comprenden administrar uno o más agentes terapéuticos adicionales. El tratamiento con un compuesto de la presente descripción típicamente da como resultado la estimulación de una respuesta inmune a la enfermedad o afección particular que se está tratando. Las enfermedades o afecciones contempladas por la presente descripción incluyen aquellas afectadas por la modulación de receptores tipo toll (por ejemplo, TLR-8). En ciertas realizaciones, se proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad o afección que responde a la modulación de TLR-8, que comprende administrar a un humano una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Las enfermedades, trastornos y afecciones ejemplares incluyen, pero no se limitan a, afecciones que implican autoinmunidad, inflamación, alergia, asma, rechazo de injerto, enfermedad de injerto contra huésped (EICH), enfermedades infecciosas, cáncer e inmunodeficiencia.

En ciertas realizaciones, las enfermedades infecciosas incluyen enfermedades tales como hepatitis A, hepatitis B (VHB), hepatitis C (VHC), hepatitis D (HDV), VIH, virus del papiloma humano (VPH), virus sincitial respiratorio (VSR), síndrome respiratorio agudo severo (SARS), influenza, parainfluenza, citomegalovirus, dengue, herpes simplex virus-1, herpes simplex virus-2, infección por leishmania y virus respiratorio sincitial. En ciertas realizaciones, las enfermedades infecciosas incluyen enfermedades tales como hepatitis A, hepatitis B (VHB), hepatitis D (HDV), VIH, virus del papiloma humano (VPH), virus sincitial respiratorio (VSR), síndrome respiratorio agudo severo (SRAS), gripe, parainfluenza, citomegalovirus, dengue, herpes simplex virus-1, herpes simplex virus-2, infección por leishmania y virus respiratorio sincitial.

En ciertas realizaciones, se proporciona un método para tratar o prevenir una infección viral, que comprende administrar a un individuo (por ejemplo, un ser humano) una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, el método puede usarse para inducir una respuesta inmune contra múltiples epítomos de una infección viral en un humano. La inducción de una respuesta inmune contra la infección viral se puede evaluar utilizando cualquier técnica conocida por los expertos en la materia para determinar si se ha producido una respuesta inmune. Los métodos adecuados para detectar una respuesta inmune para la presente descripción incluyen, entre otros, detectar una disminución en la carga viral o antígeno en el suero de un sujeto, detección de células T específicas de péptido secretor de IFN-gamma y detección de niveles elevados de una o más enzimas hepáticas, como alanina transferasa (ALT) y aspartato transferasa (AST). En una realización, la detección de células T específicas de péptido secretor de gamma de IFN se lleva a cabo usando un ensayo ELISPOT. Otra realización incluye la reducción de la carga viral asociada con la infección por VHB, que incluye una reducción medida mediante pruebas de PCR.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para mejorar la eficacia de una vacuna coadministrando con la vacuna una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un individuo (por ejemplo, un humano). En ciertas realizaciones, el compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse conjuntamente con una vacuna para aumentar la respuesta inmune permitiendo la producción de una mayor cantidad de anticuerpos o permitiendo una protección más duradera. En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden usarse como adyuvantes de vacuna para aumentar la eficacia y la respuesta a la inmunización con un antígeno particular. En ciertas realizaciones, la administración conjunta de los compuestos de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, con una vacuna, puede influir en la forma en que se presenta el antígeno de una vacuna al sistema inmune y mejorar la eficacia de la vacuna.

En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia médica. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección sensible a la modulación de TLR-8. En ciertas realizaciones, la enfermedad o afección es

una infección viral como se establece en el presente documento.

En ciertas realizaciones, se proporciona el uso de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o afección sensible a la modulación de TLR-8.

En ciertas realizaciones, la presente descripción también proporciona métodos para tratar una infección viral de hepatitis B, que comprende administrar a un individuo (por ejemplo, un humano) infectado con el virus de la hepatitis B una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Típicamente, el individuo sufre de una infección crónica de hepatitis B, aunque está dentro del alcance de la presente descripción tratar a personas que están infectadas de manera aguda con el VHB.

La presente descripción también proporciona métodos para tratar una infección viral de hepatitis C, que comprende administrar a un individuo (por ejemplo, un humano) infectado con el virus de la hepatitis C una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Típicamente, el individuo sufre de una infección crónica de hepatitis C, aunque está dentro del alcance de la presente descripción tratar a personas que están infectadas de manera aguda con el VHC.

El tratamiento del VHB o VHC de acuerdo con la presente descripción típicamente da como resultado la estimulación de una respuesta inmune contra VHB o VHC en un individuo (por ejemplo, un ser humano) infectado con VHB o VHC, respectivamente, y una consiguiente reducción en la carga viral de VHB o VHC en el individuo infectado. Los ejemplos de respuestas inmunitarias incluyen la producción de anticuerpos (p. ej., anticuerpos IgG) y/o la producción de citocinas, como los interferones, que modulan la actividad del sistema inmunitario. La respuesta del sistema inmune puede ser una respuesta recién inducida, o puede aumentar la respuesta inmune existente. En particular, la respuesta del sistema inmune puede ser seroconversión contra uno o más antígenos de VHB o VHC.

Como se describe más completamente en este documento, los compuestos de la presente descripción se pueden administrar con uno o más agentes terapéuticos adicionales a un individuo (p. ej. un humano) infectado con VHB o VHC. Los agentes terapéuticos adicionales se pueden administrar al individuo infectado (p. ej. un humano) al mismo tiempo que un compuesto de la presente descripción o antes o después de la administración de un compuesto de la presente descripción. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, cuando se usa para tratar o prevenir el VHC, un compuesto de la presente descripción se puede administrar con uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en interferones, ribavirina o sus análogos, los inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores de la proteasa NS4 del VHC, inhibidores de la proteasa NS3/NS4 del VHC, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores de nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores de la NS5A del VHC, agonistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores de IRES del VHC, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para tratar el VHC, o mezclas de los mismos. Ejemplos específicos se describen más detalladamente a continuación.

Además, en ciertas realizaciones, cuando se usa para tratar o prevenir el VHB, un compuesto de la presente descripción puede administrarse con uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de la polimerasa ADN del VHB, moduladores del receptor 7 tipo toll, moduladores del receptor 8 tipo toll, moduladores del receptor 7 y 8 tipo toll, moduladores del receptor 3 tipo toll, ligandos de interferón alfa, inhibidores de HBsAg, compuestos dirigidos a HbcAg, inhibidores de ciclofilina, vacunas terapéuticas de VHB, vacunas profilácticas de VHB, inhibidores de entrada viral de VHB, Inhibidores NTCP, oligonucleótidos antisentido dirigidos al ARNm viral, ARN interferentes cortos (ARNip), inhibidores del antígeno E del virus de la hepatitis B, inhibidores del HBx, inhibidores del ADNc, anticuerpos contra el VHB, incluidos los anticuerpos contra el VHB dirigidos a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B, agonistas de timosina, citocinas, inhibidores de nucleoproteína (inhibidores de la proteína de la cápside o del núcleo del VHB), estimuladores del gen 1 inducible por ácido retinoico, estimuladores de NOD2, inhibidores de la replicación del virus recombinante timosina alfa-1 y hepatitis B, y combinaciones de los mismos. Ejemplos específicos se describen más detalladamente a continuación.

En ciertas realizaciones, la presente descripción proporciona un método para mejorar un síntoma asociado con una infección por VHB o infección por VHC, en donde el método comprende administrar a un individuo (por ejemplo, un humano) infectado con el virus de la hepatitis B o el virus de la hepatitis C una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la cantidad terapéuticamente efectiva es suficiente para mejorar un síntoma asociado con la infección por VHB o la infección por VHC. Tales síntomas incluyen la presencia de partículas del virus del VHB (o partículas del virus del VHC) en la sangre, inflamación del hígado, ictericia, dolores musculares, debilidad y cansancio.

En ciertas realizaciones, la presente descripción proporciona un método para reducir la tasa de progresión de una infección viral de hepatitis B o una infección por virus de hepatitis C, en un individuo (por ejemplo, un humano), en donde el método comprende administrar a un individuo (p. ej. un humano) infectado con el virus de la hepatitis B o el virus de la hepatitis C, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la cantidad terapéuticamente efectiva es suficiente para reducir la tasa de progresión de la infección viral de la hepatitis B o hepatitis C infección viral. La tasa de progresión de la

infección puede seguirse midiendo la cantidad de partículas de virus de VHB o partículas de virus de VHC en la sangre.

En ciertas realizaciones, la presente descripción proporciona un método para reducir la carga viral asociada con infección por VHB o infección por VHC, en donde el método comprende administrar a un individuo (por ejemplo, un humano) infectado con VHB o VHC una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de presente descripción, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde la cantidad terapéuticamente efectiva es suficiente para reducir la carga viral de VHB o la carga viral de VHC en el individuo.

En ciertas realizaciones, la presente descripción proporciona un método para inducir o estimular una respuesta inmune contra el virus de la hepatitis B o el virus de la hepatitis C en un individuo (p. ej. un humano), en donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el individuo, en donde se induce una nueva respuesta inmune contra el virus de la hepatitis B o el virus de la hepatitis C en el individuo, o se potencia una respuesta inmune preexistente contra el virus de la hepatitis B o el virus de la hepatitis C en el individuo. La seroconversión con respecto al VHB o VHC puede ser inducida en el individuo. Los ejemplos de respuestas inmunitarias incluyen la producción de anticuerpos, como las moléculas de anticuerpos IgG, y/o la producción de moléculas de citocinas que modulan la actividad de uno o más componentes del sistema inmunitario humano.

En ciertas realizaciones, se puede inducir una respuesta inmune contra uno o más antígenos de VHB o VHC. Por ejemplo, se puede inducir una respuesta inmune contra el antígeno de superficie del VHB (HBsAg), o contra la forma pequeña del antígeno de superficie del VHB (antígeno S pequeño), o contra la forma media del antígeno de superficie del VHB (antígeno medio S), o contra una combinación de los mismos. De nuevo a modo de ejemplo, se puede inducir una respuesta inmune contra el antígeno de superficie del VHB (HBsAg) y también contra otros antígenos derivados del VHB, como la polimerasa central o la proteína x.

La inducción de una respuesta inmune contra el VHC o el VHB se puede evaluar utilizando cualquier técnica conocida por los expertos en la materia para determinar si se ha producido una respuesta inmune. Los métodos adecuados para detectar una respuesta inmune para la presente descripción incluyen, entre otros, detectar una disminución en la carga viral en el suero de un individuo, tal como midiendo la cantidad de ADN de VHB o ADN de VHC en la sangre de un sujeto usando un ensayo de PCR, y/o midiendo la cantidad de anticuerpos anti-VHB, o anticuerpos anti-VHC, en la sangre del sujeto usando un método tal como un ELISA.

En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento o prevención de una infección por VHB. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento o prevención de una infección por VHC. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una infección por VHB. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una infección por VHC.

En ciertas realizaciones, la presente descripción también proporciona métodos para tratar una infección viral de *Retroviridae* (por ejemplo, una infección viral de VIH) en un individuo (por ejemplo, un humano), que comprende administrar un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al individuo.

En ciertas realizaciones, la presente descripción también proporciona métodos para tratar una infección por VIH (por ejemplo, una infección por VIH-1), que comprende administrar a un individuo (por ejemplo, un humano) infectado con el virus del VIH una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, el individuo que lo necesita es un humano que ha sido infectado con VIH. En ciertas realizaciones, el individuo que lo necesita es un ser humano que ha sido infectado con VIH pero que no ha desarrollado SIDA. En ciertas realizaciones, el individuo que lo necesita es un individuo en riesgo de desarrollar SIDA. En ciertas realizaciones, el individuo que lo necesita es un humano que ha sido infectado con VIH y que ha desarrollado SIDA.

En ciertas realizaciones, se proporciona un método para tratar o prevenir una infección viral por VIH en un individuo (por ejemplo, un humano), que comprende administrar un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al individuo.

En ciertas realizaciones, se proporciona un método para inhibir la replicación del virus del VIH, tratar el SIDA o retrasar la aparición del SIDA en un individuo (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al individuo.

En ciertas realizaciones, se proporciona un método para prevenir una infección por VIH en un individuo (por ejemplo, un humano), que comprende administrar un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al individuo. En ciertas realizaciones, el individuo está en riesgo de contraer el virus del VIH, tal como un individuo que tiene uno o más factores de riesgo asociados con la contracción del virus del VIH.

En ciertas realizaciones, se proporciona un método para tratar una infección por VIH en un individuo (por ejemplo, un humano), que comprende administrar un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al individuo.

En ciertas realizaciones, un método para tratar una infección por VIH en un individuo (por ejemplo, un humano), que comprende administrar al individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, inhibidores de la polimerización de la cápside y otros fármacos para tratar el VIH, y se proporcionan combinaciones de los mismos.

En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente invención se administra a un paciente en donde se ha suprimido la expresión activa del gen del VIH mediante la administración de terapia antirretroviral (que incluye la terapia antirretroviral combinada" o "cART").

En ciertas realizaciones, se proporciona un método para reducir el reservorio de VIH latente en un humano infectado con VIH, el método comprende administrar al humano una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción. En ciertas realizaciones, el método comprende además administrar uno o más agentes anti-VIH. En ciertas realizaciones, el método comprende además administrar terapia antirretroviral (incluyendo terapia antirretroviral combinada" o "cART"). En ciertas realizaciones, la expresión activa del gen del VIH en el ser humano se ha suprimido mediante la administración de terapia antirretroviral (incluyendo terapia antirretroviral combinada" o "cART").

En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en terapia médica de una infección viral por VIH (por ejemplo, VIH-1 o la replicación del virus de VIH (por ejemplo, VIH-1) o SIDA o retrasar el inicio del SIDA en un individuo (p. ej., un humano)).

En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en la fabricación de un medicamento para tratar una infección viral por VIH o la replicación del virus del VIH o SIDA o retrasar la aparición del SIDA en un individuo (por ejemplo, un humano). Una realización proporciona un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por VIH o SIDA o para usar en el tratamiento terapéutico o retrasar la aparición del SIDA.

En ciertas realizaciones, está provisto el uso de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para una infección por el virus del VIH en un individuo (por ejemplo, un humano). En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por el virus del VIH.

En ciertas realizaciones, en los métodos de uso, la administración es a un individuo (por ejemplo, un humano) que necesita el tratamiento. En ciertas realizaciones, en los métodos de uso, la administración es a un individuo (por ejemplo, un humano) que está en riesgo de desarrollar SIDA.

En el presente documento se proporciona un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia. En una realización, el compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es para usar en un método para tratar una infección viral por VIH o la replicación del virus del VIH o SIDA o retrasar la aparición del SIDA en un individuo (por ejemplo, un humano).

También se proporciona en el presente documento un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en un método de tratamiento o prevención del VIH en un individuo que lo necesite. En ciertas realizaciones, el individuo que lo necesita es un humano que ha sido infectado con VIH. En ciertas realizaciones, el individuo que lo necesita es un ser humano que ha sido infectado con VIH pero que no ha desarrollado SIDA. En ciertas realizaciones, el individuo que lo necesita es un individuo en riesgo de desarrollar SIDA. En ciertas realizaciones, el individuo que lo necesita es un humano que ha sido infectado con VIH y que ha desarrollado SIDA.

También se proporciona en el presente documento un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento terapéutico o retrasar la aparición del SIDA.

También se proporciona en el presente documento un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por

VIH.

En ciertas realizaciones, la infección por VIH es una infección por VIH-1.

Además, los compuestos de esta descripción son útiles en el tratamiento del cáncer o tumores (incluidas las displasias, tales como la displasia uterina). Estos incluyen neoplasias hematológicas, carcinomas orales (por ejemplo, labio, lengua o faringe), órganos digestivos (por ejemplo, esófago, estómago, intestino delgado, colon, intestino grueso o recto), peritoneo, hígado y vías biliares, páncreas, sistema respiratorio como laringe o pulmón (células pequeñas y no pequeñas), hueso, tejido conectivo, piel (p. ej., melanoma), mama, órganos reproductivos (trompa de Falopio, útero, cuello uterino, testículos, ovario o próstata), tracto urinario (p. ej., vejiga o riñón), el cerebro y las glándulas endocrinas, como la tiroides. En resumen, los compuestos de esta descripción se emplean para tratar cualquier neoplasia, que incluye no solo neoplasias hematológicas sino también tumores sólidos de todo tipo. En ciertas realizaciones, los compuestos son útiles para tratar una forma de cáncer seleccionado de cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, cáncer renal, cáncer de vejiga, cáncer hepatocelular y cáncer colorrectal.

Los tumores malignos hematológicos se definen ampliamente como trastornos proliferativos de las células sanguíneas y/o sus progenitores, en los que estas células proliferan de manera incontrolada. Anatómicamente, los tumores malignos hematológicos se dividen en dos grupos principales: linfomas (masas malignas de células linfoides, principalmente, pero no exclusivamente, en los ganglios linfáticos) y leucemias (neoplasias derivadas típicamente de células linfoides o mieloides y que afectan principalmente a la médula ósea y la sangre periférica). Los linfomas se pueden subdividir en enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin (NHL). El último grupo comprende varias entidades distintas, que pueden distinguirse clínicamente (por ejemplo, linfoma agresivo, linfoma indolente), histológicamente (por ejemplo, linfoma folicular, linfoma de células del manto) o según el origen de la célula maligna (por ejemplo, linfocitos B, linfocitos T). Las leucemias y neoplasias relacionadas incluyen leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia linfoblástica aguda (LLA) y leucemia linfocítica crónica (LLC). Otras neoplasias hematológicas incluyen las discrasias de células plasmáticas, incluido el mieloma múltiple, y los síndromes mielodisplásicos.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente descripción son útiles en el tratamiento del linfoma de células B, linfoma linfoplasmocitoide, cáncer de trompa de Falopio, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de ovario y cáncer peritoneal.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente descripción son útiles en el tratamiento de carcinoma hepatocelular, cáncer gástrico y/o cáncer colorrectal. En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente descripción son útiles en el tratamiento del cáncer de próstata, cáncer de mama y/o cáncer de ovario. En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente descripción son útiles en el tratamiento del carcinoma de células escamosas recurrente o metastásico.

En ciertas realizaciones, se proporciona un método para tratar una enfermedad hiperproliferativa, que comprende administrar a un individuo (por ejemplo, un ser humano) que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, la enfermedad hiperproliferativa es cáncer. En ciertas realizaciones, el cáncer es un tumor sólido. En ciertas realizaciones, el cáncer se selecciona de cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, cáncer renal, cáncer de vejiga, cáncer hepatocelular y cáncer colorrectal. En ciertas realizaciones, el cáncer es un linfoma. En ciertas realizaciones, el cáncer es el linfoma de Hodgkin. En ciertas realizaciones, el cáncer es linfoma no Hodgkin. En ciertas realizaciones, el cáncer es el linfoma de células B. En ciertas realizaciones, el cáncer se selecciona de linfoma de células B; cáncer de trompa de Falopio, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de ovario y cáncer peritoneal. En ciertas realizaciones, el método comprende además administrar uno o más agentes terapéuticos adicionales como se describe más completamente en este documento.

En ciertas realizaciones, el cáncer es cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, carcinoma hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer colorrectal y/o carcinoma escamoso recurrente o metastásico. En ciertos métodos, el cáncer es cáncer de próstata, cáncer de mama y/o cáncer de ovario. En ciertas realizaciones, el cáncer es carcinoma hepatocelular, cáncer gástrico y/o cáncer colorrectal. En ciertas realizaciones, el cáncer es carcinoma de células escamosas recurrente o metastásico.

V. Administración

Uno o más de los compuestos de la presente descripción (también referidos en el presente documento como los ingredientes activos), se pueden administrar por cualquier ruta apropiada para la afección a tratar. Las rutas adecuadas incluyen oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica, vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural) y similares. Se apreciará que la ruta preferida puede variar con, p. ej., la condición del destinatario. Una ventaja de ciertos compuestos descritos aquí es que están biodisponibles por vía oral y pueden dosificarse por vía oral.

Un compuesto de la presente descripción, tal como un compuesto de Fórmula (I), puede administrarse a un individuo

de acuerdo con un régimen de dosificación eficaz durante un período de tiempo o duración deseado, tal como al menos aproximadamente un mes, al menos aproximadamente 2 meses, al menos aproximadamente 3 meses, al menos aproximadamente 6 meses o al menos aproximadamente 12 meses o más. En una variación, el compuesto se administra en un horario diario o intermitente durante la vida del individuo.

La dosificación o frecuencia de dosificación de un compuesto de la presente descripción puede ajustarse a lo largo del curso del tratamiento, según el criterio del médico que lo administre.

El compuesto puede administrarse a un individuo (por ejemplo, un humano) en una cantidad efectiva. En ciertas realizaciones, el compuesto se administra una vez al día.

En ciertas realizaciones, se proporcionan métodos para tratar o prevenir una enfermedad o afección en un ser humano, que comprende administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, uno a tres o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales. Como los moduladores de TLR-8 pueden usarse en el tratamiento de diversas enfermedades o afecciones, la identidad particular de los agentes terapéuticos adicionales dependerá de la enfermedad o afección particular que se esté tratando.

El compuesto de Fórmula (IVa) o (IVc) se pueden administrar por cualquier vía y medio útil, como por vía oral o parenteral (p. ej., intravenosa). Cantidades terapéuticamente efectivas del compuesto de Fórmula (IVa) o (IVc) son de aproximadamente 0,00001 mg/kg de peso corporal por día a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día, tal como de aproximadamente 0,0001 mg/kg de peso corporal por día a aproximadamente 10 mg/kg peso corporal por día, o tal como de aproximadamente 0,001 mg/kg de peso corporal por día a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal por día, o tal como de aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal por día a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal por día, o tal como de aproximadamente 0,05 mg/kg de peso corporal por día a aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal por día, o tal como de aproximadamente 0,3 µg a aproximadamente 30 mg por día, o tal como de aproximadamente 30 µg a aproximadamente 300 µg por día.

Un compuesto de la presente descripción puede combinarse con uno o más agentes terapéuticos adicionales en cualquier cantidad de dosificación del compuesto de la presente descripción (por ejemplo, de 1 mg a 1000 mg de compuesto). Cantidades terapéuticamente efectivas del compuesto de Fórmula (IVa) o (IVc), son de aproximadamente 0,01 mg por dosis a aproximadamente 1000 mg por dosis, como de aproximadamente 0,01 mg por dosis a aproximadamente 100 mg por dosis, o como de aproximadamente 0,1 mg por dosis a aproximadamente 100 mg por dosis, o tal como de aproximadamente 1 mg por dosis a aproximadamente 100 mg por dosis, o tal como de aproximadamente 1 mg por dosis a aproximadamente 10 mg por dosis. Otras cantidades terapéuticamente efectivas del compuesto de Fórmula (IVa) o (IVc) son aproximadamente 1 mg por dosis, o aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, o aproximadamente 100 mg por dosis. Otras cantidades terapéuticamente efectivas del compuesto de Fórmula (IVa) o (IVc) son aproximadamente 100 mg por dosis, o aproximadamente 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 350, 400, 450 o aproximadamente 500 mg por dosis. Se puede administrar una dosis única por hora, día o semana. Por ejemplo, se puede administrar una dosis única una vez cada 1 hora, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16 o una vez cada 24 horas. También se puede administrar una dosis única una vez cada 1 día, 2, 3, 4, 5, 6 o una vez cada 7 días. También se puede administrar una dosis única una vez cada 1 semana, 2, 3 o una vez cada 4 semanas. En ciertas realizaciones, se puede administrar una dosis única una vez por semana. También se puede administrar una dosis única una vez al mes.

La frecuencia de dosificación del compuesto de Fórmula (IVa) o (IVc) será determinada por las necesidades del paciente individual y pueden ser, p. ej., una vez al día o dos veces, o más veces, por día. La administración del compuesto continúa durante el tiempo necesario para tratar la infección por VHB o VHC. Por ejemplo, el Compuesto I puede administrarse a un ser humano infectado con VHB o VHC por un período de 20 días a 180 días o, p. ej., por un período de 20 días a 90 días o, p. ej., por un período de 30 días a 60 días.

La administración puede ser intermitente, con un período de varios o más días durante el cual un paciente recibe una dosis diaria del compuesto de Fórmula (IVa) o (IVc), seguido de un período de varios o más días durante el cual un paciente no recibe una dosis diaria de compuesto. Por ejemplo, un paciente puede recibir una dosis del compuesto cada dos días, o tres veces por semana. De nuevo a modo de ejemplo, un paciente puede recibir una dosis del compuesto cada día durante un período de 1 a 14 días, seguido de un período de 7 a 21 días durante el cual el paciente no recibe una dosis del compuesto, seguido por un período posterior (por ejemplo, de 1 a 14 días) durante el cual el paciente recibe nuevamente una dosis diaria del compuesto. Los períodos alternos de administración del compuesto, seguidos de la no administración del compuesto, pueden repetirse según sea clínicamente necesario para tratar al paciente.

En una realización, se proporcionan las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, uno a tres o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una realización, se proporcionan kits que comprenden un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, uno a tres o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales.

En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con tres agentes terapéuticos adicionales. En realizaciones adicionales, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con cuatro agentes terapéuticos adicionales. El uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser diferentes agentes terapéuticos seleccionados de la misma clase de agentes terapéuticos, y/o pueden seleccionarse de diferentes clases de agentes terapéuticos.

En ciertas realizaciones, cuando un compuesto de la presente descripción se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales como se describe aquí, los componentes de la composición se administran como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones.

En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales en una forma de dosificación unitaria para administración simultánea a un paciente, *p. ej.*, como una forma de dosificación sólida para administración oral.

En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción se administra con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La administración conjunta de un compuesto de la presente descripción con uno o más agentes terapéuticos adicionales generalmente se refiere a la administración simultánea o secuencial de un compuesto de la presente descripción y uno o más agentes terapéuticos adicionales, de modo que cantidades terapéuticamente efectivas del compuesto divulgado en el presente documento y uno o más agentes terapéuticos adicionales están presentes en el cuerpo del paciente.

La coadministración incluye la administración de dosis unitarias de los compuestos descritos aquí antes o después de la administración de dosis unitarias de uno o más agentes terapéuticos adicionales, *p. ej.*, la administración del compuesto revelado aquí dentro de segundos, minutos u horas de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una dosis unitaria de un compuesto de la presente descripción se administra primero, seguido en segundos o minutos por la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Alternativamente, en otras realizaciones, se administra primero una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguido de la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la presente descripción en segundos o minutos. En algunas realizaciones, una dosis unitaria de un compuesto de la presente descripción se administra primero, seguido, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), por la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, se administra primero una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguido, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), por la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la presente descripción.

VI. Terapia combinada para el VHB

[0108] En ciertas realizaciones, se proporciona un método para tratar o prevenir una infección por VHB en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, que comprende administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, uno a tres o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales. En una realización, se proporciona un método para tratar una infección por VHB en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, que comprende administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, uno a tres o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales.

En ciertas realizaciones, la presente descripción proporciona un método para tratar una infección por VHB, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes terapéuticos adicionales que son adecuados para tratar una infección por VHB. En ciertas realizaciones, uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen, *p. ej.*, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, uno a tres o uno a cuatro agentes terapéuticos adicionales.

En las realizaciones anteriores, el agente terapéutico adicional puede ser un agente anti-VHB. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en fármacos de combinación de

VHB, inhibidores de la polimerasa ADN del VHB, inmunomoduladores, moduladores de receptores de tipo toll (moduladores de TLR-1, TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-5, TLR-6, TLR-7, TLR-8, TLR-9, TLR-10, TLR-11, TLR-12 y TLR-13), ligandos del receptor alfa de interferón, inhibidores de hialuronidasa, IL-7 recombinante, inhibidores del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), compuestos dirigidos al antígeno central de la hepatitis B (HbcAg), inhibidores de la ciclofilina, vacunas terapéuticas para el VHB, vacunas profilácticas para el VHB, inhibidores de la entrada viral del VHB, inhibidores NTCP (polipéptido de cotransporte de Na⁺-taurocolato), inhibidores del oligonucleótido antisentido dirigido a ARNm viral, ARN interferentes cortos (ARNip), agentes de terapia génica de ARNm, moduladores de endonucleasa, inhibidores de ribonucleótido reductasa, inhibidores de antígeno del virus de la hepatitis B, proteínas del receptor del secuestrador recombinante A (SRA), inhibidores de la quinasa src, inhibidores de HBx, inhibidores de ADNccc, ARN de horquilla sintética corta (ARNssh), anticuerpos contra el VHB, incluidos los anticuerpos contra el VHB que se dirigen a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B y anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a los anticuerpos" (como DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, derivados Fab), antagonistas de quimiocinas CCR2, agonistas de timosina, citocinas, inhibidores de nucleoproteína (inhibidores de la proteína de la cápside o del núcleo del VHB), estimuladores del gen 1 inducible por ácido retinoico, estimuladores de NOD2, estimuladores de NOD1, inhibidores de la arginasa 1, agonistas STING, inhibidores PI3K, activadores del receptor beta de linfotóxina, inhibidores del receptor 2B4 de la célula asesina natural, inhibidores del gen 3 de activación de linfocitos, inhibidores CD160, inhibidores de la proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos, inhibidores CD137, inhibidores de la subfamilia del receptor G de la subfamilia G del receptor 1 tipo lectina, inhibidores TIM-3, inhibidores de los atenuadores de linfocitos B y T, inhibidores de CD305, inhibidores de PD-1, inhibidores de PD-L1, PEG-interferón lambda, timosina alfa-1 recombinante, inhibidores BTK, moduladores de TIGIT, moduladores de CD47, moduladores de SIRPalfa, moduladores de ICOS, moduladores de CD27, moduladores de CD70, moduladores de OX40, moduladores de NKG2D, moduladores de Tim-4, moduladores de B7-H4, moduladores de B7-H3, moduladores de NKG2A, moduladores de GITR, moduladores de CD160, moduladores de HEVEM, moduladores de CD161, moduladores de Axl, moduladores de Mer, moduladores de Tyro, modificadores de genes o editores como CRISPR (incluido CRISPR Cas9), nucleasas de dedos de zinc o nucleasas sintéticas (TALEN), inhibidores de la replicación del virus de la hepatitis B, compuestos como los divulgados en la publicación de EE.UU. n.º 2010/0143301 (Gilead Sciences), publicación de EE.UU. n. (Gilead Sciences), Patente de EE.UU. N.º 8722054 (Gilead Sciences), Publicación de EE.UU. N.º 2014/0045849 (Janssen), Publicación de EE.UU. N.º 2014/0073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), Publicación de los Estados Unidos N.º 2014/0350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), publicación de EE.UU. N.º 2008/0234251 (Array Biopharma), publicación de EE.UU. N.º 2008/0306050 (Array Biopharma), publicación de EE.UU. N.º 2010/0029585 (Ventirx Pharma), publicación de EE.UU. N.º 2011/0092485 (Ventirx Pharma), US2011/0118235 (Ventirx Pharma), publicación de EE.UU. N.º 2012/0082658 (Ventirx Pharma), publicación de EE.UU. N.º 2012/0219615 (Ventirx Pharma), publicación de EE.UU. N.º 2014/0066432 (Ventirx Pharma), publicación de EE.UU. N.º 2014/0088085 (Ventirx Pharma), publicación de EE.UU. N.º 2014/0275167 (Novira Therapeutics), publicación de EE.UU. N.º 2013/0251673 (Novira Therapeutics), patente de EE.UU. N.º 8513184 (Gilead Sciences), publicación de EE.UU. N.º 2014/0030221 (Gilead Sciences), publicación de EE.UU. N.º 2013/0344030 (Gilead Sciences), publicación de EE.UU. N.º 2013/0344029 (Gilead Sciences), publicación de EE.UU. N.º 2014/0343032 (Roche), WO2014037480 (Roche), publicación de EE.UU. 2013/0267517 (Roche), WO2014131847 (Janssen), WO2014033176 (Janssen), WO2014033170 (Janssen), WO2014033167 (Janssen), publicación de EE.UU. N.º 2014/0330015 (Ono Pharmaceutical), publicación de EE.UU. N.º 2013/0079327 (Ono Pharmaceutical), la publicación de EE.UU. N.º 2013/0217880 (Ono Pharmaceutical) y otros medicamentos para tratar el VHB, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona adicionalmente de inhibidores de secreción o ensamblaje de antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg), anticuerpos de tipo TCR, inhibidores de IDO, modificadores epigenéticos de ADNc, inhibidores de IAP, miméticos de SMAC y compuestos tales como los descritos en el documento US20100015178 (Incyte),

En ciertas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en fármacos de combinación de VHB, inhibidores de la polimerasa ADN del VHB, moduladores del receptor 7 tipo toll, moduladores del receptor 8 tipo toll, moduladores del receptor 7 y 8 tipo toll, moduladores del receptor tipo toll 3, ligandos de receptor alfa de interferón, inhibidores de HBsAg, compuestos dirigidos a HbcAg, inhibidores de ciclofilina, vacunas terapéuticas de VHB, vacunas profilácticas de VHB, inhibidores de entrada viral de VHB, inhibidores de NTCP, oligonucleótidos antisentido dirigidos a ARNm viral, ARN de interferencia corta (ARNip), inhibidores de antígeno de virus E de la hepatitis B, inhibidores de HBx, inhibidores de ADNc, anticuerpos contra el VHB, incluidos los anticuerpos contra el VHB que se dirigen a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B, agonistas de timosina, citocinas, inhibidores de nucleoproteína (inhibidores de la proteína de la cápside o del núcleo del VHB), estimuladores del gen 1 inducible por ácido retinoico, estimuladores de NOD2, estimuladores de NOD1, timosina alfa-1 recombinante, inhibidores de BTK y replicación del virus de la hepatitis B en inhibidores, y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona de inhibidores de secreción o ensamblaje de antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg) e inhibidores de IDO.

En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción se formula como una tableta, que puede contener opcionalmente uno o más compuestos útiles para tratar el VHB. En ciertas realizaciones, la tableta puede contener otro ingrediente activo para tratar el VHB, como inhibidores de la polimerasa ADN del VHB, inmunomoduladores, moduladores de receptores de tipo toll (moduladores de TLR-1, TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-5, TLR-6, TLR-7, TLR-8, TLR-9, TLR-10, TLR-11, TLR-12 y TLR-13), moduladores de tIR⁷, moduladores de tIR⁸, moduladores de tIR⁷ y tIR⁸,

ligandos de receptores interferón alfa, inhibidores de hialuronidasa, inhibidores del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), compuestos dirigidos al antígeno central de la hepatitis B (HbcAg), inhibidores de la ciclofilina, inhibidores de la entrada viral del VHB, inhibidores NTCP (polipéptido cotransportador Na⁺-taurocolato), inhibidores de la endonucleasa, inhibidores de ribonucleótidos reductasa, inhibidores de antígeno E del virus de la hepatitis B, inhibidores de la quinasa src, inhibidores de HBx, inhibidores de ADNc, antagonistas de quimiocinas CCR2, agonistas de timosina, inhibidores de nucleoproteína (inhibidores de la proteína de la cápsida o del VHB), estimuladores del gen 1 inducible por ácido retinoico, estimuladores de NOD2, estimuladores de NOD1, inhibidores de la arginasa-1, agonistas STING, inhibidores de PI3K, activadores del receptor beta de linfotóxina, inhibidores del receptor 2B4 de células asesinas naturales, inhibidores del gen 3 de activación de linfocitos, inhibidores de CD160, inhibidores de la proteína 4 asociados a los linfocitos T citotóxicos, inhibidores de CD137, inhibidores del miembro 1 de la subfamilia de receptores tipo lectina de células asesinas, inhibidores de TIM-3, inhibidores de atenuadores de linfocitos B y T, inhibidores de CD305, inhibidores de PD-1, inhibidores de PD-L1, inhibidores de BTK, moduladores de TIGIT, moduladores de CD47, moduladores de SIRP alfa, moduladores de ICOS, moduladores de CD27, moduladores de CD70, moduladores de OX40, moduladores de NKG2D, moduladores de Tim-4, moduladores de B7-H4, moduladores de B7-H3, moduladores de NKG2A, moduladores de GITR, moduladores de CD160, moduladores de HEVEM, moduladores de CD161, moduladores de Axl, moduladores de Mer, moduladores de Tyro e inhibidores de replicación del virus de la hepatitis B y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, la tableta puede contener otro ingrediente activo para tratar el VHB, como los inhibidores de secreción o ensamblaje del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), modificadores epigenéticos de ADNc, inhibidores de IAP, miméticos de SMAC e inhibidores de IDO.

En ciertas realizaciones, tales tabletas son adecuadas para una dosificación diaria.

En ciertas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona de uno o más de:

- (1) Fármacos combinados seleccionados del grupo que consiste en fumarato de tenofovir disoproxilo + emtricitabina (TRUVADA®); adefovir+clevudina y GBV-015, así como medicamentos combinados seleccionados de ABX-203+lamivudina+PEG-IFNalfa, ABX-203+adefovir+PEG-IFNalfa e INO-9112+RG7944 (INO-1800);
- (2) Inhibidores de la polimerasa ADN del VHB seleccionados del grupo que consiste en besifovir, entecavir (Baraclude®), adefovir (Hepsera®), fumarato de tenofovir disoproxilo (Viread®), alafenamida de tenofovir, tenofovir, disoproxilo de tenofovir, fumarato de hemifumarato de tenofovir alafenamida de alafenamida de tenofovir, dipivoxilo de tenofovir, fumarato de dipivoxilo de tenofovir, éster de octadeciloxietilo de tenofovir, telbivudina (Tyzeka®), pradefovir, Clevudina, emtricitabina (Emtriva®), ribavirina, lamivudina (Epivir-HBV®), fosfazida, famciclovir, SNC-019754, FMCA, fusolin, AGX-1009 y metacavir, así como inhibidores de la polimerasa ADN del VHB seleccionados de AR-II-04-26 y HS-10234;
- (3) Inmunomoduladores seleccionados del grupo que consiste en rintatolimod, clorhidrato de imidol, ingaron, dermaVir, plaquenil (hidroxicloroquina), proleucina, hidroxiaurea, micofenolato mofetilo (MPA) y su derivado de éster micofenolato mofetilo (MMF), WF-10, ribavirina, IL-12, polímero de polietilenimina (PEI), Gepon, VGV-1, MOR-22, BMS-936559 e IR-103, así como inmunomoduladores seleccionados de INO-9112, polímero de polietilenimina (PEI), Gepon, VGV-1, MOR-22, BMS-936559, RO-7011785, RO-6871765 e IR-103;
- (4) Moduladores del receptor 7 tipo toll seleccionados del grupo que consiste en GS-9620, GSK-2245035, imiquimod, resiquimod, DSR-6434, DSP-3025, IMO-4200, MCT-465, 3M-051, SB-9922, 3M-052, Limtop, TMX-30X, TMX-202 RG-7863 y RG-7795;
- (5) Moduladores del receptor 8 tipo toll seleccionados del grupo que consiste en motolimod, resiquimod, 3M-051, 3M-052, MCT-465, IMO-4200, VTX-763, VTX-1463;
- (6) Moduladores del receptor 3 tipo toll seleccionados del grupo que consiste en rintatolimod, poli-ICLC, MCT-465, MCT-475, Riboxxon, Riboxxim y ND-1,1;
- (7) Ligandos del receptor alfa de interferón seleccionados del grupo que consiste en interferón alfa-2b (Intron A®), interferón pegilado alfa-2a (Pegasys®), interferón alfa 1b (Hapgen®), Veldona, Infradure, Roferon-A, YPEG-interferón alfa-2a (YPEG-rhIFNalfa-2a), P-1101, Algeron, Alfaferon, Ingaron (interferón gamma), rSIFN-co (interferón súper compuesto recombinante), Ypeginterferón alfa-2b (YPEG-rhIFNalfa-2b), MOR-22, peginterferón alfa-2b (PEG-Intron®), Bioferon, Novaferon, Inmutag (Inferon), Multiferon®, interferón alfa-n1 (Humoferon®), interferón beta-1a (Avonex®), Shaferon, interferón alfa-2b (AXXO), Alfaferona, interferón alfa-2b (BioGeneric Pharma), interferón-alfa 2 (CJ), Laferonum, VIPEG, BLAUFERON-B, BLAUFERON-A, Intermax Alfa, Realdiron, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B, PDferon-B, interferón alfa-2b (IFN, Laboratorios Bioprofarma), alfainterferona 2b, Kalferon, Pegnano, Feronasure, PegiHep, interferón alfa 2b (Zydus-Cadila), Optipeg A, Realfa 2B, Reliferon, interferón alfa-2b (Amega), interferón alfa-2b (Virchow), peginterferón alfa-2b (Amega), Reaferon-EC, Proquiferon, Uniferon, Urifron, interferón alfa-2b (Instituto Changchun de Productos Biológicos), Anterferon, Shanferon, Layfferon, Shang Sheng Lei Tai, INTEFEN, SINOGEN, Fukangtai, Pegstat, rHSA-IFN alfa-2b e Interapo (Interapa);
- (8) Inhibidores de hialuronidasa seleccionados del grupo que consiste en astodrímero;
- (9) Moduladores de IL-10;
- (10) Inhibidores de HBsAg seleccionados del grupo que consiste en HBF-0259, PBHBV-001, PBHBV-2-15, PBHBV-2-1, REP 9AC, REP-9C y REP 9AC', así como inhibidores de HBsAg seleccionados de REP-9, REP-2139, REP-2139-Ca, REP-2165, REP-2055, REP-2163, REP-2165, REP-2053, REP-2031 y REP-006 y REP-9AC'
- (11) Moduladores de receptor 9 tipo toll seleccionados de CYT003, así como moduladores de receptor 9 tipo toll seleccionados de CYT-003, IMO-2055, IMO-2125, IMO-3100, IMO-8400, IMO-9200, agatolimod, DIMS-9054, DV-

1179, AZD-1419, MGN-1703 y CYT-003-QbG10;

(12) Inhibidores de ciclofilina seleccionados del grupo que consiste en OCB-030, SCY-635 y NVP-018;

(13) Vacunas profilácticas contra el VHB seleccionadas del grupo formado por Hexaxim, Heplisav, Mosquirix, vacuna DTwP-VHB, Bio-Hep-B, D/T/P/VHB/M (LBVP-0101; LBVW-0101), Vacuna DTwP-Hepb-Hib-IPV, Heberpenta L, DTwP-HepB-Hib, V-419, CVI-VHB-001, Tetrabhay, vacuna profiláctica contra la hepatitis B (Advax Super D), Hepatrol-07, GSK-223192A, Engerix B®, vacuna recombinante contra la hepatitis B (intramuscular, Kangtai Biological Products), vacuna recombinante contra la hepatitis B (levadura polimorfa Hansensual, intramuscular, Hualan Biological Engineering), Bimmugen, Euforavac, Eutravac, anrix-DTaP-IPV-Hep B, Infanrix-DTaP-IPV-Hep B-Hib, Pentabio Vaksin DTP-HB-Hib, Comvac 4, Twinrix, Euvax-B, Tritanrix HB, Infanrix Hep B, Comvax, vacuna DTP-Hib-VHB, vacuna DTP-VHB, Yi Tai, Heberbiovac HB, Trivac HB, GerVax, vacuna DTwP-Hep B-Hib, Bilive, Hepavax-Gene, SUPERVAX, ComvaC5, Shanvac-B, Hebsulin, Recombivax HB, Revac B mcf, Revac B+, Fendrix, DTwP-HepB-Hib, DNA-001, Shan6, vacuna rhHBsAG y vacuna DTaP-rHB-Hib;

(14) Vacunas terapéuticas contra el VHB seleccionadas del grupo que consiste en el complejo HBsAG-HBIG, Bio-Hep-B, NASVAC, abi-HB (intravenoso), ABX-203, Tetrabhay, GX-110E, GS-4774, vacuna peptídica (epsilonPA-44), Hepatrol-07, NASVAC (NASTERAP), IMP-321, BEVAC, Revac B mcf, Revac B+, MGN-1333, KW-2, CVI-VHB-002, AltraHepB, VGX-6200, FP-02, TG-1050, NU-500, HBVax, vacuna im/TriGrid/antigen, vacuna con adyuvante Mega-CD40L, HepB-v, NO-1800, vacuna terapéutica recombinante basada en VLP (infección por VHB, VLP Biotech), AdTG-17909, AdTG-17910 AdTG-18202, ChronVac-B y Lm VHB, así como vacunas terapéuticas para VHB seleccionadas de FP-02,2 y RG7944 (INO-1800);

(15) inhibidor de entrada viral de VHB seleccionado del grupo que consiste en Myrcludex B;

(16) oligonucleótido antisentido dirigido a ARNm viral seleccionado del grupo que consiste en ISIS-HBVRx;

(17) ARN interferentes cortos (ARNip) seleccionados del grupo que consiste en TKM-VHB (TKM-HepB), ALN-VHB, SR-008, ddARNi y ARC-520;

(18) Moduladores de endonucleasa seleccionados del grupo que consiste en PGN-514;

(19) Inhibidores de ribonucleótido reductasa seleccionados del grupo que consiste en Trimidox;

(20) inhibidores del antígeno E del virus de la hepatitis B seleccionados del grupo que consiste en wogonina;

(21) Anticuerpos VHB dirigidos a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B seleccionados del grupo que consiste en GC-1102, XTL-17, XTL-19, XTL-001, KN-003 y terapia con anticuerpos monoclonales totalmente humanos (hepatitis B infección por virus, Humabs BioMed), así como anticuerpos contra el VHB dirigidos a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B seleccionados de Hepabulin SN IV;

(22) Anticuerpos contra el VHB, incluidos anticuerpos monoclonales y policlonales seleccionados del grupo formado por Zutectra, Shang Sheng Gan Di, Uman Big (Hepatitis B hiperimmune), Omri-Hep-B, Nabi-HB, Hepatect CP, HepaGam B, igantibe, Niuliva, CT-P24, inmunoglobulina contra la hepatitis B (intravenosa, pH₄, infección por VHB, productos de sangre RAAS de Shanghai) y Fovepta (BT-088);

(23) antagonistas de quimiocinas CCR2 seleccionados del grupo que consiste en propagermanio;

(24) Agonistas de timosina seleccionados del grupo que consiste en Thymalfasin;

(25) Citocinas seleccionadas del grupo que consiste en IL-7 recombinante, CYT-107, interleucina-2 (IL-2, Immunex); interleucina-2 humana recombinante (Shenzhen Neptunus) y celmoleucina, así como citocinas seleccionadas de IL-15, IL-21, IL-24;

(26) Inhibidores de nucleoproteína (inhibidores de la proteína de la cápsida o del núcleo del VHB) seleccionados del grupo que consiste en NVR-1221, NVR-3778, BAY 41-4109, mesilato de morfotiadina y DVR-23;

(27) Estimuladores del gen 1 inducible por ácido retinoico seleccionado del grupo que consiste en SB-9200, SB-40, SB-44, ORI-7246, ORI-9350, ORI-7537, ORI-9020, ORI-9198 y ORI-7170;

(28) Estimuladores de NOD2 seleccionados del grupo que consiste en SB-9200;

(29) Timosina alfa-1 recombinante seleccionada del grupo que consiste en NL-004 y timosina alfa 1 PEGilada;

(30) inhibidores de la replicación del virus de la hepatitis B seleccionados del grupo que consiste en isotiafludina, IQP-VHB, RM-5038 y Xingantie;

(31) inhibidores de PI3K seleccionados del grupo que consiste en idelalisib, AZD-8186, buparlisib, CLR-457, pictilisib, neratinib, rigosertib, rigosertib sódico, EN-3342, TGR-1202, alpelisib, duvelisib, UCB-5857, taselisib, XL-765, gedatolisib, VS-5584, copanlisib, orotato de CAI, perifosina, RG-7666, GSK-2636771, DS-7423, panulisib, GSK-2269557, GSK-2126458, CUDC-907, PQR-309, INCB-040093, pilaralisib, BAY-1082439, mesilato de puquitinib, SAR-245409, AMG-319, RP-6530, ZSTK-474, MLN-1117, SF-1126, RV-1729, sonolisib, LY-3023414, SAR-260301 y CLR-1401;

(32) inhibidores de ADNccc seleccionados del grupo que consiste en BSBI-25;

(33) inhibidores de PD-L1 seleccionados del grupo que consiste en MEDI-0680, RG-7446, durvalumab, KY-1003, KD-033, MSB-0010718C, TSR-042, ALN-PDL, STI-A1014 y BMS -936559;

(34) inhibidores de PD-1 seleccionados del grupo que consiste en nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, BGB-108 y mDX-400;

(35) Inhibidores de BTK seleccionados del grupo que consiste en ACP-196, dasatinib, ibrutinib, PRN-1008, SNS-062, ONO-4059, BGB-3111, MSC-2364447, X-022, spebrutinib, TP-4207, HM-71224, KBP-7536, AC-0025;

(36) Otros medicamentos para tratar el VHB seleccionados del grupo que consiste en gentiopiricina (gentiopicrosida), nitazoxanida, birinapant, NOV-205 (Molixan; BAM-205), oligotida, mivotilat, ferón, levamisol, Ka Shu Ning, Alloferon, WS-007, Y-101 (Ti Fen Tai), rSIFN-co, PEG-IIFNm, KW-3, BP-Inter-014, ácido oleanólico, HepB-nARN, cTP-5 (RTP-5), HSK-II -2, HEISCO-106-1, HEISCO-106, HepbaARN, IBPB-006IA, Hepuyinfe, Daskloster 0014-01, Jiangantai (Ganxikang), picrosida, GA5 NM-VHB, Daskloster-0039, heplulantai, IMB-2613, TCM- 800B y ZH-2N, así como otros medicamentos para tratar el VHB seleccionados de glutatión reducido, y RO-6864018; y

(37) Los compuestos descritos en US20100143301 (Gilead Sciences), US20110098248 (Gilead Sciences), US20090047249 (Gilead Sciences), US8722054 (Gilead Sciences), US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014/056953 (WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (VentirxPharma), US20140275167 (Novira therapeutics), US20130251673 (Novira therapeutics), US8513184 (Gilead Sciences), US20140030221 (Gilead Sciences), US20130344030 (Gilead Sciences), US20130344029 (Gilead Sciences), US20140343032 (Roche), WO2014037480 (Roche), US20130267517 (Roche), WO2014131847 (Janssen), WO2014033176 (Janssen), WO20140033170 (Janssen), WO2014033167 (Janssen), US20140330015 (Ono pharmaceutical), US20130079327 (Ono pharmaceutical) y US20130217880 (Ono pharmaceutical), y los compuestos descritos en US20100015178 (Incyte).

También se incluyen en la lista anterior:

(38) Inhibidores de IDO seleccionados del grupo que consiste en epacadostat (INCB24360), F-001287, resminostat (4SC-201), SN-35837, NLG-919, GDC-0919 e indoximod;
(39) Inhibidores de arginasa seleccionados de CB-1158, C-201 y resminostat; y
(40) Inhibidores de la proteína 4 citotóxica asociada a linfocitos T (ipi4) seleccionados entre ipilumimab, belatacept, PSI-001, PRS-010, tremelimumab y JHL-1155.

En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con tres agentes terapéuticos adicionales. En realizaciones adicionales, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con cuatro agentes terapéuticos adicionales. El uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser diferentes agentes terapéuticos seleccionados de la misma clase de agentes terapéuticos, y/o pueden seleccionarse de diferentes clases de agentes terapéuticos.

En una realización específica, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de la polimerasa ADN del VHB. En otra realización específica, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de la polimerasa ADN del VHB y al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: inmunomoduladores, moduladores de receptores de tipo toll (moduladores de TLR-1, TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-5, TLR-6, TLR-7, TLR-8, TLR-9, TLR-10, TLR-11, TLR-12 y TLR-13), ligandos de receptor alfa de interferón, inhibidores de hialuronidasa, IL-7 recombinante, inhibidores de HBsAg, compuestos dirigidos a HbcAg, inhibidores de ciclofilina, vacunas terapéuticas de VHB, vacunas profilácticas de VHB, inhibidores de entrada viral de VHB, inhibidores de NTCP, oligonucleótido antisentido dirigido a ARNm viral, interferencia corta ARN (ARNip), agentes de terapia génica de ARNm, moduladores de endonucleasa, inhibidores de la ribonucleótido reductasa, inhibidores del antígeno E del virus de la hepatitis B, proteínas del receptor A (SRA) recombinante, inhibidores de la quinasa src, inhibidores de HBx, inhibidores de ADNccc, ARN de horquilla sintética corta (ARNssh), anticuerpos contra el VHB, incluidos los anticuerpos contra el VHB dirigidos a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B y anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a los anticuerpos" (como DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, derivados Fab), antagonistas de quimiocinas CCR2, agonistas de timosina, citocinas, inhibidores de nucleoproteína (inhibidores de la proteína del núcleo o la cápside del VHB), estimuladores del gen 1 inducible por ácido retinoico, estimuladores de NOD2, estimuladores de NOD1, inhibidores de la arginasa-1, agonistas STING, inhibidores de PI3K, activadores del receptor beta de linfotóxina, inhibidores del receptor 2B4 de células asesinas naturales, inhibidores del gen 3 de activación de linfocitos, inhibidores de CD160, inhibidores de la proteína 4 asociados a linfocitos T citotóxicos, inhibidores de CD137, inhibidores de la subfamilia del receptor G de la subfamilia G del receptor 1 tipo lectina, inhibidores de TIM-3, inhibidores del atenuador de linfocitos T de banda, inhibidores CD305, inhibidores PD-1, inhibidores PD-L1, PEG-interferón lambda, timosina alfa-1 recombinante, inhibidores BTK, moduladores de TIGIT, moduladores de CD47, moduladores de SIRPalfa, moduladores de ICOS, moduladores de CD27, moduladores de CD70, moduladores de OX40, moduladores de NKG2D, moduladores de Tim-4, moduladores de B7-H3, moduladores de B7-H3, moduladores de NKG2A, moduladores de GITR, moduladores de CD160, moduladores de HEVEM, moduladores de CD161, moduladores de Axl, moduladores de Mer, moduladores de Tyro, modificadores de genes o editores como CRISPR (incluido CRISPR Cas9), nucleasas de dedos de zinc o sintéticos nucleasas (TALEN) e inhibidores de la replicación del virus de la hepatitis B. En ciertas realizaciones, al menos un agente terapéutico adicional se selecciona adicionalmente entre inhibidores de secreción o ensamblaje de antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg), anticuerpos de tipo TCR, modificadores epigenéticos de ADNc, inhibidores de IAP, miméticos de SMAC e inhibidores de IDO.

En otra realización específica, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de la polimerasa ADN del VHB y al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: inhibidores de la entrada viral del VHB, inhibidores de NTCP, inhibidores de

HBx, inhibidores de ADNccc, anticuerpos contra el VHB dirigidos a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B, ARN interferentes cortos (ARNip), agentes de terapia génica ARNm, ARN sintéticos cortos (ARNssh) e inhibidores de nucleoproteína (inhibidores de la proteína de la cápside o del núcleo del VHB).

En otra realización específica, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de la polimerasa ADN del VHB, uno o dos agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en: inmunomoduladores, moduladores de receptores de tipo toll (moduladores de TLR-1, TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-5, TLR-6, TLR-7, TLR-8, TLR-9, TLR-10, TLR-11, TLR-12 y TLR-13), inhibidores de HBsAg, vacunas terapéuticas contra el VHB, anticuerpos contra el VHB, incluidos los anticuerpos contra el VHB dirigidos a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B y anticuerpos bispecíficos y proteínas terapéuticas "similares a los anticuerpos" (como DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, derivados de Fab), inhibidores de ciclofilina, estimuladores del gen 1 inducible por ácido retinoico, inhibidores de PD-1, inhibidores de PD-L1, inhibidores de arginasa-1, inhibidores de PI3K y estimuladores de NOD2, y uno o dos agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en: inhibidores de entrada viral de VHB, inhibidores de NTCP, HBx en inhibidores de ADNc, inhibidores de ADNc, anticuerpos contra el VHB dirigidos a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B, ARN interferentes cortos (ARNip), agentes de terapia génica de ARNm, ARN sintéticos cortos (ARNsh) e inhibidores de nucleoproteína (inhibidores de la proteína de la cápside o del núcleo del VHB). En ciertas realizaciones, uno o dos agentes terapéuticos adicionales se seleccionan adicionalmente de inhibidores de secreción o ensamblaje de antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg), anticuerpos de tipo TCR e inhibidores de IDO.

En una realización particular, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de adefovir (Hepsera®), fumarato de tenofovir disoproxil + emtricitabina (TRUVADA®), fumarato de tenofovir disoproxil (Viread®), entecavir (Baraclude®), lamivudina (Epivir-VHB®), alafenamida de tenofovir, tenofovir, disoproxil de tenofovir, fumarato de hemifumarato de tenofovir alafenamida de alafenamida de tenofovir, tibevid®, telbivudina®, telbivudina (Emtriva®), peginterferón alfa-2b (PEG-Intron®), Multiferon®, interferón alfa 1b (Hapgen®), interferón alfa-2b (Intron A®), interferón pegilado alfa-2a (Pegasys®), interferón alfa-n1 (Humoferon®), ribavirina, interferón beta-1a (Avonex®), Bioferon, Ingaron, Inmutag (Inferon), Algeron, Roferon-A, Oligotide, Zutectra, Shaferon, interferón alfa-2b (AXXO), Alfaferon, interferón alfa-2b (BioGeneric Pharma), Ferón, interferón alfa 2 (CJ), BEVAC, Laferonum, VIEG, BLAUFERON-B, BLAUFERON-A, Intermax Alfa, Realdiron, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B, interferon alfa-2b (IFN, Laboratorios Bioprofarma), alfainterferona 2b, Kalferon, Pegnano, Feronsure, PegiHep, interferón alfa 2b (Zydus-Cadila), Optipeg A, Realfa 2B, Reliferon, interferón alfa-2b (Amega), interferón alfa-2b (Virchow), peginterferón alfa-2b (Amega), Reaferon-EC, Proquiferon, Uniferon, Urifron, interferón alfa-2b (Instituto Changchun de Productos Biológicos), Anterferon, Shanferon, MOR-22, interleucina-2 (IL-2, Immunex), interleucina-2 humana recombinante (Shenzhen Neptunus), Layfferon, Ka Shu Ning, Shang Sheng Lei Tai, INTEFEN, SINOGEN, Fukangtai, Alloferon y celmoleucina.

En una realización particular, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con entecavir (Baraclude®), adefovir (Hepsera®), fumarato de tenofovir disoproxil (Viread®), alafenamida de tenofovir, tenofovir, disoproxil de tenofovir, fumarato de hemifumarato de tenofovir alafenamida de alafenamida de tenofovir, telbivudina (TY-Zeka®) o lamivudina (Epivir-VHB®).

En una realización particular, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con entecavir (Baraclude®), adefovir (Hepsera®), fumarato de tenofovir disoproxil (Viread®), hemifumarato de tenofovir alafenamida, telbivudina (TY-Zeka®) o lamivudina (Epivir-VHB®).

En una realización particular, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de PD-1. En una realización particular, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de PD-L1. En una realización particular, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se combina con un inhibidor de IDO. En una realización particular, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de IDO y un inhibidor de PD-1. En una realización particular, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de IDO y un inhibidor de PD-L1. En una realización particular, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un modulador TLR⁷, tal como GS-9620.

En una realización particular, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un modulador TLR⁷ y un inhibidor de IDO. En una realización particular, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un modulador TLR⁷ tal como GS-9620 y un inhibidor de IDO tal como epacadostat.

En una realización particular, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con (4-amino-2-butoxi-8-((3-((pirrolidina-1-ilo)metilo)fenilo)metilo)-7,8-dihidropteridina-6(5H)-ona) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Como se usa en el presente documento, GS-9620 (4-amino-2-butoxi-8-({3-[(pirrolidina-1-ilo)metilo]fenilo}metilo)-7,8-dihidropteridina-6(5H)-ona), incluye sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. J. Med. Chem., **2013**, 56 (18), pp 7324-7333.

5 En una realización particular, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: entecavir (Baraclude®), adefovir (Hepsera®), fumarato de tenofovir disoproxil (Viread®), alafenamida de tenofovir, tenofovir, disoproxil de tenofovir, fumarato de hemifumarato de tenofovir alafenamida de alafenamida de tenofovir, telbivudina (TY-Zeka®) o lamivudina (Epivir-VHB®) y al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que
10 consiste en inmunomoduladores moduladores de receptores similares (moduladores de TLR-1, TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-5, TLR-6, TLR-7, TLR-8, TLR-9, TLR-10, TLR-11, TLR-12 y TLR-13), ligandos del receptor alfa de interferón, inhibidores de hialuronidasa, IL-7 recombinante, inhibidores de HBsAg, compuestos dirigidos a HbcAg, inhibidores de ciclofilina, vacunas terapéuticas de VHB, vacunas profilácticas de VHB, inhibidores de entrada viral de VHB, inhibidores de NTCP, ARNm viral de focalización de oligonucleótido antisentido, ARN interferentes cortos (ARNip),
15 agentes de terapia génica de ARNm, moduladores de endonucleasa, inhibidores de la ribonucleótido reductasa, inhibidores del antígeno del virus E de la hepatitis B, proteínas del receptor del secuestrante recombinante A (SRA), inhibidores de la src quinasa, inhibidores de HBx, inhibidores del ADNccc, ARN de horquilla sintética corta (ARNssh), anticuerpos contra el VHB, incluidos los anticuerpos contra el VHB que se dirigen a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B y anticuerpos bispecíficos y proteínas terapéuticas "similares a los anticuerpos" (como DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, Derivados Fab), antagonistas de quimiocinas CCR2, agonistas de timosina, citocinas, inhibidores de nucleoproteína (inhibidores de la proteína de la cápside o del núcleo del VHB),
20 estimuladores del gen 1 inducible por ácido retinoico, estimuladores de NOD2, estimuladores de NOD1, alfa-1 de timosina recombinante, inhibidores de arginasa-1, agonistas de STING, inhibidores de PI3K, activadores del receptor beta de linfotóxina, inhibidores del receptor 2B4 de células asesinas naturales, inhibidores del gen 3 de activación de linfocitos, inhibidores de CD160 tors, inhibidores de la proteína 4 citotóxicos asociados a linfocitos T, inhibidores de CD137, inhibidores de miembro 1 de subfamilia G de receptores de lectina similar a lectina, inhibidores de TIM-3, inhibidores de atenuadores de linfocitos B y T, inhibidores de CD305, inhibidores de PD-1, inhibidores de PD-L1, PEG-Interferón Lambda, inhibidores BTK, moduladores de TIGIT, moduladores de CD47, moduladores de SIRPalfa, moduladores de ICOS, moduladores de CD27, moduladores de CD70, moduladores de OX40, moduladores de NKG2D, moduladores de Tim-4, moduladores de B7-H4, moduladores de B7-H3, moduladores de NKG2A, moduladores de GITR, moduladores de CD160, moduladores de HEVEM, moduladores de CD161, moduladores de Axl, moduladores de Mer, moduladores de Tyro, modificadores genéticos o editores como CRISPR (incluido CRISPR Cas9), nucleasas de dedos de zinc o nucleasas sintéticas (TALEN), e inhibidores de la replicación del virus de la hepatitis B. En ciertas realizaciones, al menos un agente terapéutico adicional se selecciona adicionalmente de
25 inhibidores de secreción o ensamblaje de antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), anticuerpos tipo TCR, inhibidores deIDO, modificadores epigenéticos de ADNc, inhibidores de IAP y miméticos de SMAC.

En una realización particular, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: entecavir (Baraclude®), adefovir (Hepsera®), fumarato de tenofovir disoproxil (Viread®), alafenamida de tenofovir, tenofovir, disoproxil de tenofovir, fumarato de hemifumarato de tenofovir alafenamida de alafenamida de tenofovir, telbivudina (TY-Zeka®) o lamivudina (Epivir-VHB®) y al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo alfa-
40 peginter 2b (PEG-Intron®), Multiféron®, interferón alfa-1b (Hapgen®), interferón alfa-2b (Intron A®), interferón pegilado alfa-2a (Pegasys®), interferón alfa-n1 (Humoferon®), ribavirina, interferón beta-1a (Avonex®), Bioferon, Ingaron, Inmutag (Inferon), Algeron, Roferon-A, Oligotide, Zutectra, Shaferon, interferon alfa-2b (AXXO), Alfaferone, interferon alfa-2b (BioGeneric Pharma), Feron, interferón alfa 2 (CJ), BEVAC, Laferonum, VIEG, BLAUFERON-B, BLAUFERON-A, Intermax Alfa, Realdiron, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B, interferon alfa-2b (IFN, Laboratorios Bioprofarma), alfainterferona 2b, Kalferon, Pegnano, Feronure, PegiHep, interferon alfa 2b (Zydus-Cadila), Optipeg A, Realfa 2B, Reliferon, interferon alfa-2b (Amega), interferon alfa-2b (Virchow), peginterferon alfa-2b (Amega),
50 Reaferon-EC, Proquiferon, Uniferon, Urifron, interferon alfa-2b (Instituto Changchun de Productos Biológicos), Anterferon, Shanferon, MOR-22, interleucina-2 (IL-2, Immunex), interleucina-2 humana recombinante (Shenzhen Neptunus), Layfferon, Ka Shu Ning, Shang Sheng Lei Tai, INTEFEN, SINOGEN, Fukangtai, Alloferon y celmoileucina.

En una realización particular, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: entecavir (Baraclude®), adefovir (Hepsera®), fumarato de tenofovir disoproxil (Viread®), alafenamida de tenofovir, tenofovir, disoproxil de tenofovir, fumarato de hemifumarato de tenofovir alafenamida de alafenamida de tenofovir, telbivudina (TY-Zeka®) o lamivudina (Epivir-VHB®) y al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que
55 consiste en los inhibidores virales del VHB, inhibidores de NTCP, inhibidores de HBx, inhibidores de ADNccc, anticuerpos de VHB dirigidos a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B, ARN interferentes cortos (ARNip), agentes de terapia génica ARNm, ARN sintéticos cortos (ARNssh) e inhibidores de nucleoproteína (núcleo o cápside del VHB inhibidores de proteínas).

En una realización particular, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: entecavir (Baraclude®), adefovir (Hepsera®), fumarato de tenofovir disoproxil (Viread®), alafenamida de tenofovir, tenofovir,
65

disoproxilo de tenofovir, fumarato de hemifumarato de tenofovir alafenamida de alafenamida de tenofovir, telbivudina (TY-Zeka®) o lamivudina (Epivir-VHB®), uno o dos agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en: inmunomódulo -como moduladores de receptores (moduladores de TLR-1, TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-5, TLR-6, TLR-7, TLR-8, TLR-9, TLR-10, TLR-11, TLR-12 y TLR-13), inhibidores de HBsAg, vacunas terapéuticas contra el VHB, anticuerpos contra el VHB, incluidos los anticuerpos contra el VHB dirigidos a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B y anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a los anticuerpos" (como DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, derivados Fab), inhibidores de ciclofilina, estimuladores del gen 1 inducible por ácido retinoico, inhibidores de PD-1, inhibidores de PD-L1, inhibidores de arginasa-1, inhibidores de PI3K y estimuladores de NOD2, y uno o dos agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en: VHB viral inhibidores de entrada, inhibidores de NTCP, inhibidores de HBx, inhibidores de ADNccc, anticuerpos de VHB dirigidos a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B, ARN interferentes cortos (ARNip), agentes de terapia génica ARNm, ARN sintéticos cortos (ARNssh) e inhibidores de nucleoproteína (núcleo de VHB o inhibidores de la proteína de la cápsida). En ciertas realizaciones, el uno o dos agentes terapéuticos adicionales se seleccionan adicionalmente de inhibidores de secreción o ensamblaje de antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg), anticuerpos de tipo TCR e inhibidores de IDO.

En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 5-30 mg de fumarato de hemifumarato de tenofovir alafenamida de alafenamida de tenofovir o alafenamida de tenofovir. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 5-10; 5-15; 5-20; 5-25; 25-30; 20-30; 15-30; o 10-30 mg de fumarato de hemifumarato de tenofovir alafenamida de alafenamida de tenofovir o alafenamida de tenofovir. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 10 mg de fumarato de hemifumarato de tenofovir alafenamida de alafenamida de tenofovir o alafenamida de tenofovir. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 25 mg de fumarato de hemifumarato de tenofovir alafenamida de alafenamida de tenofovir o alafenamida de tenofovir. Un compuesto de la presente descripción se puede combinar con los agentes proporcionados en el presente documento en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 50 mg a 500 mg de compuesto) igual que si cada combinación de las dosis se enumeraron específica e individualmente. Un compuesto de la presente descripción puede combinarse con los agentes proporcionados en el presente documento en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 150 mg de compuesto) igual que si cada combinación de dosis se enumeró específica e individualmente.

En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 100-400 mg de fumarato de tenofovir disoproxilo, hemifumarato de tenofovir disoproxilo o disoproxilo de tenofovir. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 100-150; 100-200; 100-250; 100-300; 100-350; 150-200; 150-250; 150-300; 150-350; 150-400; 200-250; 200-300; 200-350; 200-400; 250-350; 250-400; 350-400 o 300-400 mg de fumarato de tenofovir disoproxilo, hemifumarato de tenofovir disoproxilo o disoproxilo de tenofovir. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 300 mg de fumarato de tenofovir disoproxilo, hemifumarato de tenofovir disoproxilo o disoproxilo de tenofovir. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 250 mg de fumarato de tenofovir disoproxilo, hemifumarato de tenofovir disoproxilo o disoproxilo de tenofovir. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 150 mg de fumarato de tenofovir disoproxilo, hemifumarato de tenofovir disoproxilo o disoproxilo de tenofovir. Un compuesto de la presente descripción se puede combinar con los agentes proporcionados en el presente documento en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 50 mg a 500 mg de compuesto) igual que si cada combinación de las dosis se enumeraron específica e individualmente. Un compuesto de la presente descripción puede combinarse con los agentes proporcionados en el presente documento en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 150 mg de compuesto) igual que si cada combinación de dosis se enumeró específica e individualmente.

También se proporciona en el presente documento un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más ingredientes activos adicionales para tratar el VHB, para usar en un método para tratar o prevenir el VHB.

También se proporciona en el presente documento un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en un método de tratamiento o prevención de VHB, en donde el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra simultáneamente, por separado o secuencialmente con uno o más agentes terapéuticos adicionales para tratar el VHB.

VII. Terapia combinada para el VHC

En ciertas realizaciones, se proporciona un método para tratar o prevenir una infección por VHC en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, que comprende administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales. En una realización, se proporciona un método para tratar una infección por VHC en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, que comprende administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales.

En ciertas realizaciones, la presente descripción proporciona un método para tratar una infección por VHC, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes terapéuticos adicionales que son adecuados para tratar una infección por VHC.

En las realizaciones anteriores, el agente terapéutico adicional puede ser un agente anti-VHC. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores de la proteasa NS4 del VHC, inhibidores de la proteasa NS3/NS4 del VHC, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores NS5A del VHC, agonistas TLR-7, inhibidores de la ciclofilina, inhibidores IRES del VHC y potenciadores farmacocinéticos, compuestos como los descritos en US2010/0310512, US2013/0102525 y WO2013/185093, o combinaciones de los mismos.

En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción se formula como una tableta, que puede contener opcionalmente uno o más de otros compuestos útiles para tratar el VHC. En ciertas realizaciones, la tableta puede contener otro ingrediente activo para tratar el VHC, como interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores de la proteasa NS4 del VHC, inhibidores de la proteasa NS3/NS4 del VHC, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, nucleósido o inhibidores nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores NS5A del VHC, agonistas de TLR-7, inhibidores de la ciclofilina, inhibidores IRES del VHC y potenciadores farmacocinéticos, o combinaciones de los mismos.

En ciertas realizaciones, tales tabletas son adecuadas para una dosificación diaria.

En ciertas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona de uno o más de:

(1) Interferones seleccionados del grupo que consiste en rIFN-alfa 2b pegilado (PEG-Intron), rIFN-alfa 2a pegilado (Pegasys), rIFN-alfa 2b (Intron A), rIFN-alfa 2a (Roferon-A), interferón alfa (MOR-22, OPC-18, Alfaferona, Alfanativo, Multiférón, subalina), interferón alfacon-1 (Infergen), interferón alfa-n1 (Wellferon), interferón alfa-n3 (Alferón), interferón-beta (Avonex, DL-8234), interferón-omega (omega DUROS, Biomed 510), albinterferón alfa-2b (Albuferon), IFN alfa XL, BLX-883 (Locteron), DA-3021, interferón glicosilado alfa-2b (AVI-005), PEG-Infergen, interferón lambda pegilado (IL-29 PEGilado), o belerofon, IFN alfa-2b XL, rIFN-alfa 2a, IFN alfa consenso, infergen, rebif, IFN-beta pegilado, interferón alfa oral, ferón, reaferón, intermax alfa, r-IFN-beta e infergen + actimmuneribavirina y análogos de ribavirina, *p. ej.*, rebetol, copegus, VX-497 y viramidina (taribavirina);

(2) Ribavirina y sus análogos seleccionados del grupo que consiste en ribavirina (Rebetol, Copegus) y taribavirina (Viramidina);

(3) Inhibidores de NS5A seleccionados del grupo que consiste en el Compuesto A,1 (descrito a continuación), el Compuesto A,2 (descrito a continuación), el Compuesto A,3 (descrito a continuación), ABT-267, el Compuesto A,4 (descrito a continuación), JNJ-47910382, daclatasvir (BMS-790052), ABT-267, Samatasvir, MK-8742, MK-8404, EDP-239, IDX-719, PPI-668, GSK-2336805, ACH-3102, A- 831, A-689, AZD-2836 (A-831), AZD-7295 (A-689) y BMS-790052;

(4) Inhibidores de la polimerasa NS5B seleccionados del grupo que consiste en sofosbuvir (GS-7977), Compuesto A,5 (descrito a continuación), Compuesto A,6 (descrito a continuación), ABT-333, Compuesto A,7 (descrito a continuación), ABT-072, Compuesto A,8 (descrito a continuación), tegobuvir (GS-9190), GS-9669, TMC647055, ABT-333, ABT-072, setrobuvir (ANA-598), IDX-21437, filibuvir (PF-868554), VX-222, IDX-375, IDX-184, IDX-102, BI-207127, valopicitabina (NM-283), PSI-6130 (R1656), PSI-7851, BCX-4678, nesbuvir (VHC- 796), BILB 1941, MK-0608, NM-107, R⁷128, VCH-759, GSK625433, XTL-2125, VCH-916, JTK-652, MK-3281, VBY-708, A848837, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, BMS-791325, BILB-1941, AL-335, AL-516 y ACH-3422;

(5) Inhibidores de la proteasa (NS3, NS3-NS4) seleccionados del grupo que consiste en el Compuesto A,9, el Compuesto A,10, el Compuesto A,11, ABT-450, el Compuesto A,12 (descrito a continuación), simeprevir (TMC-435), boceprevir (SCH-503034), narlaprevir (SCH-900518), vaniprevir (MK-7009), MK-5172, danoprevir (ITMN-191), sovalprevir (ACH-1625), neceprevir (ACH-2684), Telaprevir (VX-950), VX-813, VX-500, faldaprevir (BI-201335), asunaprevir (BMS-650032), BMS-605339, VBY-376, PHX-1766, YH5531, BILN-2065 y BILN-2061;

(6) Inhibidores de alfa-glucosidasa 1 seleccionados del grupo que consiste en celgosivir (MX-3253), Miglitol y UT-231B;

(7) Hepatoprotectores seleccionados del grupo que consiste en emericasan (IDN-6556), ME-3738, GS-9450 (LB-84451), silibilina y MitoQ;

(8) agonistas de TLR-7 seleccionados del grupo que consiste en imiquimod, 852A, GS-9524, ANA-773, ANA-975,

AZD-8848 (DSP-3025) y SM-360320;

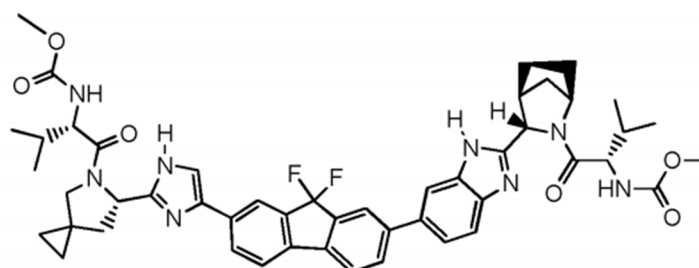
(9) Inhibidores de ciclofilina seleccionados del grupo que consiste en DEBIO-025, SCY-635 y NIM811;

(10) Inhibidores de IRES de VHC seleccionados del grupo que consiste en MCI-067;

(11) Potenciadores farmacocinéticos seleccionados del grupo que consiste en BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, GS-9350, GS-9585 y roxitromicina; y

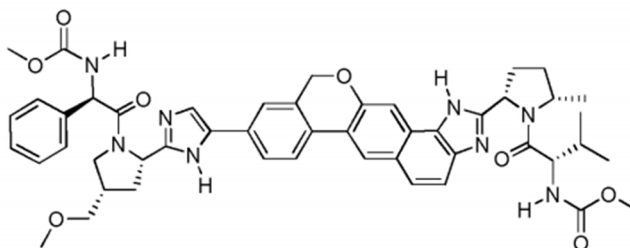
(12) Otros agentes anti-VHC seleccionados del grupo que consiste en timosina alfa 1 (Zadaxin), nitazoxanida (Alinea, NTZ), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG- 10101), GS-9525, KRN-7000, civacir, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, tarvacina, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, Bavituximab, MDX-1106 (ONO-4538), Oglufanida, VX-497 (merimepodib) NIM811, derivados de bencimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina, y derivados de fenilalanina;

El compuesto A,1 es un inhibidor de la proteína NS5A del VHC y está representado por la siguiente estructura química:

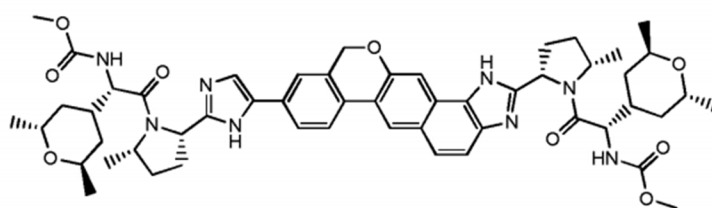


(ver, p. ej., Publicación de Solicitud de EE.UU. N° 20100310512 A1).

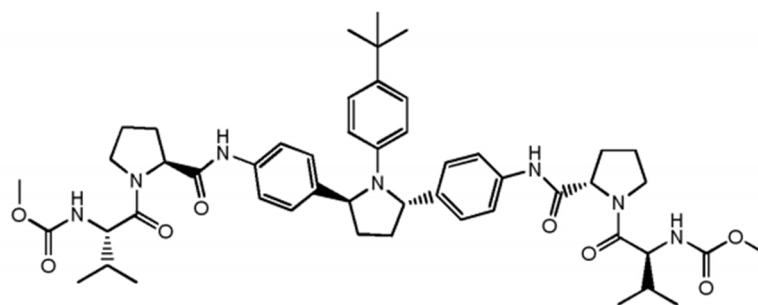
El compuesto A,2 es un inhibidor de NS5A y está representado por la siguiente estructura química:



El compuesto A,3 es un inhibidor de NS5A y está representado por la siguiente estructura química:

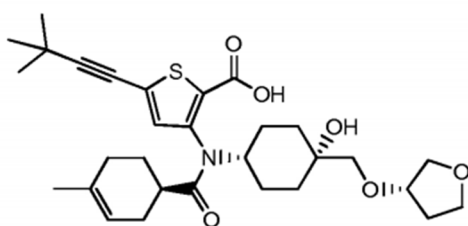


El compuesto A,4 es un inhibidor de NS5A y está representado por la siguiente estructura química:

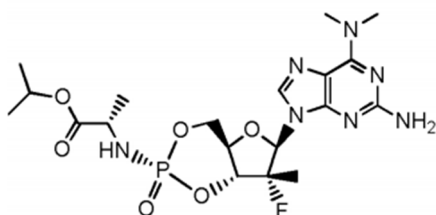


(vea la Publicación de la Solicitud de los Estados Unidos N° 2013/0102525 y las referencias en ella)

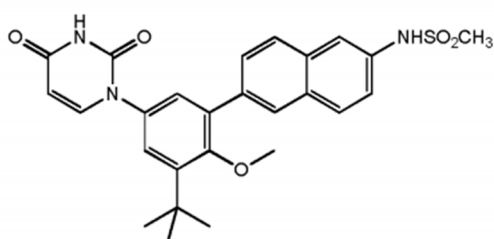
El compuesto A,5 es un inhibidor de la polimerasa Thumb II NS5B y está representado por la siguiente estructura química:



El compuesto A,6 es un profármaco inhibidor de nucleótidos diseñado para inhibir la replicación del ARN viral por la polimerasa NS5B del VHC, y está representado por la siguiente estructura química:

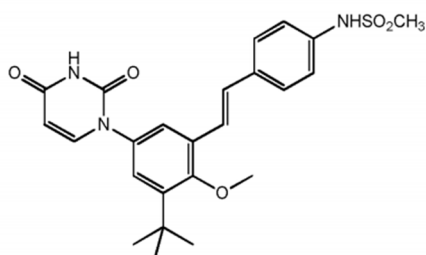


El compuesto A,7 es un inhibidor de la polimerasa del VHC y está representado por la siguiente estructura:



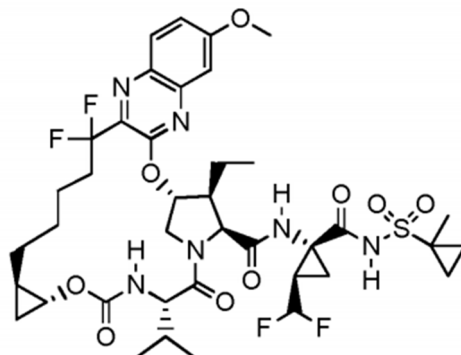
(vea la Publicación de la Solicitud de los Estados Unidos N° 2013/0102525 y las referencias en ella)

El compuesto A,8 es un inhibidor de la polimerasa del VHC y está representado por la siguiente estructura:

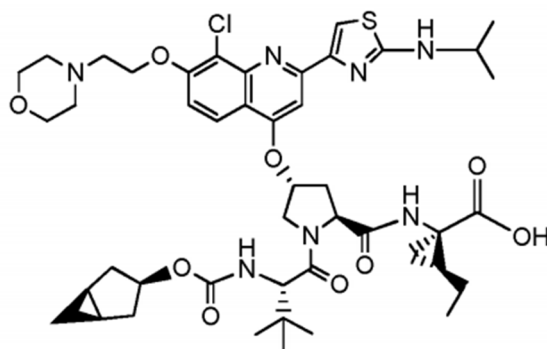


(vea la Publicación de la Solicitud de los Estados Unidos N° 2013/0102525 y las referencias en ella)

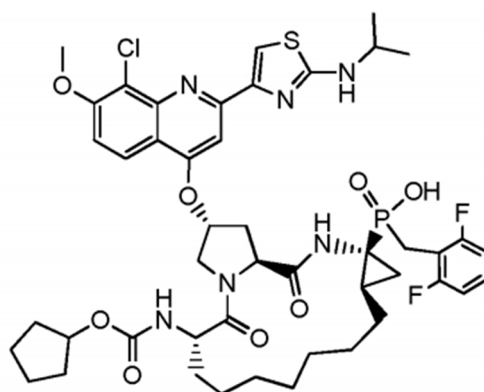
El compuesto A,9 es un inhibidor de la proteasa del VHC y está representado por la siguiente estructura química:



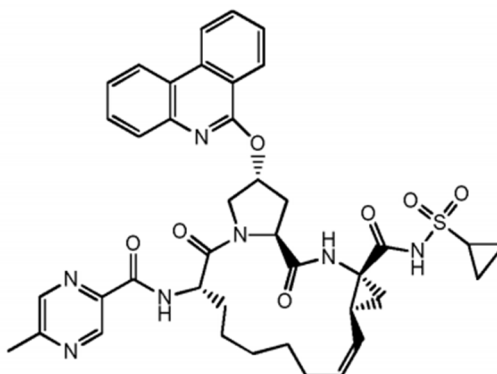
El compuesto A,10 es un inhibidor de la proteasa del VHC y está representado por la siguiente estructura química:



El compuesto A,11 es un inhibidor de la proteasa del VHC y está representado por la siguiente estructura química:

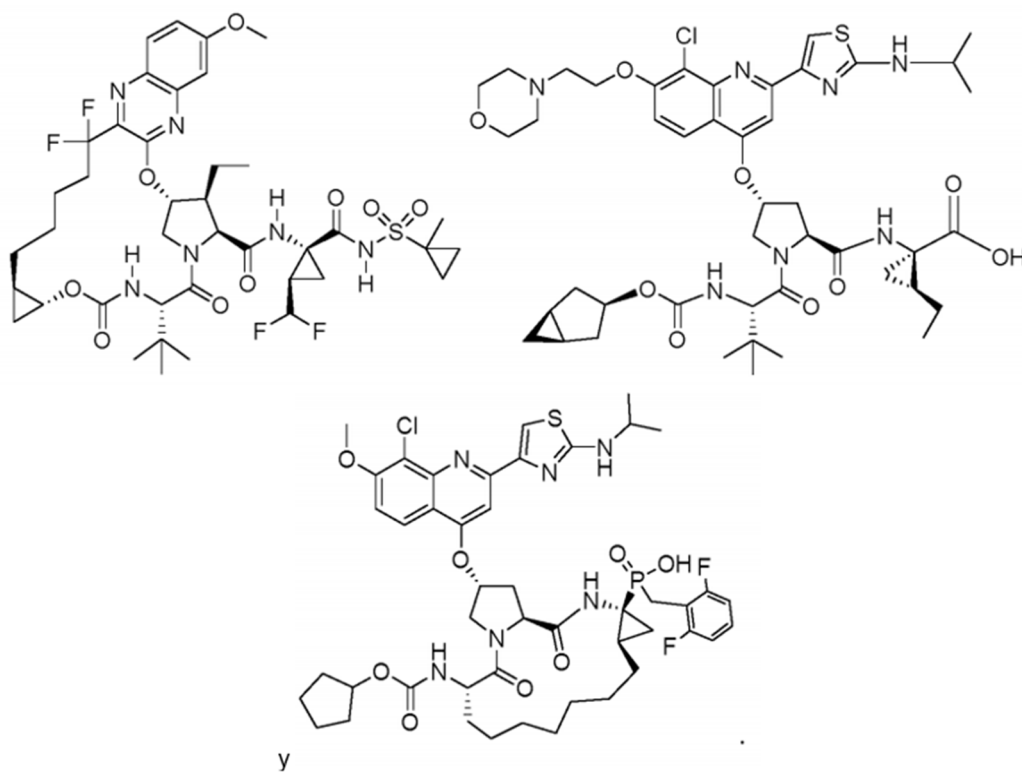


El compuesto A,12 es un inhibidor de la proteasa del VHC y está representado por la siguiente estructura química:

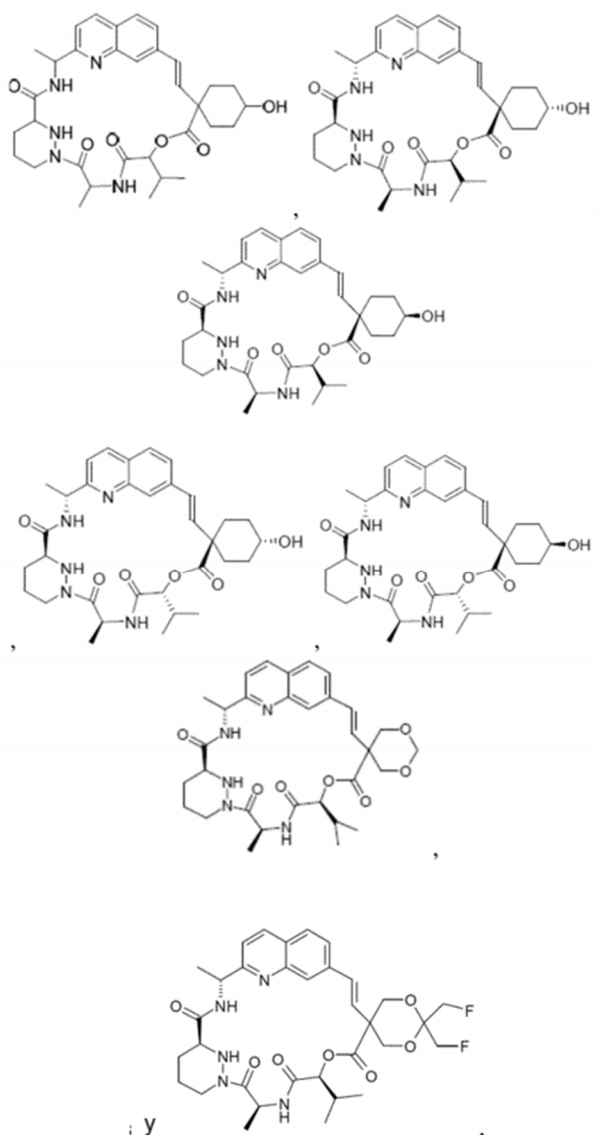


(vea la Publicación de la Solicitud de los Estados Unidos N° 2013/0102525 y las referencias en ella)

En una realización, el agente terapéutico adicional usado en combinación con las composiciones farmacéuticas como se describe en el presente documento es un inhibidor de la proteasa NS3 del VHC. Los ejemplos no limitantes incluyen lo siguiente:



En otra realización, el agente terapéutico adicional usado en combinación con las composiciones farmacéuticas como se describe en el presente documento es un inhibidor de ciclofilina, que incluye, *p. ej.*, un inhibidor de ciclofilina descrito en el documento WO2013/185093. Los ejemplos no limitantes además de los enumerados anteriormente incluyen los siguientes:



y estereoisómeros y mezclas de estereoisómeros de los mismos.

En una realización específica, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de la polimerasa NS5B del VHC. En una realización específica, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de la polimerasa NS5B del VHC y un inhibidor de la NS5A del VHC. En otra realización específica, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de polimerasa NS5B de VHC, un inhibidor de proteasa NS3 de VHC y un inhibidor de NS5A de VHC. En otra realización específica, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de la polimerasa NS5B del VHC, un inhibidor de la proteasa NS4 del VHC y un inhibidor de la NS5A del VHC. En otra realización específica, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de la polimerasa NS5B del VHC, un inhibidor de la proteasa NS3/NS4 del VHC y un inhibidor de la NS5A del VHC. En otra realización específica, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de la proteasa NS3 del VHC y un inhibidor de la NS5A del VHC. En otra realización específica, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de la proteasa NS4 del VHC y un inhibidor de la NS5A del VHC. En otra realización específica, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de la proteasa NS3 del VHC, un potenciador farmacocinético y un inhibidor de la NS5A del VHC. En otra realización específica, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de la proteasa NS4 del VHC, un potenciador farmacocinético y un inhibidor de la NS5A del VHC. En otra realización específica, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de la

proteasa NS3/NS4 del VHC, un potenciador farmacocinético y un inhibidor de la NS5A del VHC.

En una realización particular, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de simeprevir, MK-8742, MK-8408, MK-5172, ABT-450, ABT-267, ABT-333, sofosbuvir, sofosbuvir + ledipasvir, sofosbuvir + GS-5816, sofosbuvir + GS-9857 + ledipasvir, ABT-450 + ABT-267 + ritonavir, ABT-450 + ABT-267 + ribavirina + ritonavir, ABT-450 + ABT-267 + ribavirina + ABT-333 + ritonavir, ABT-530 + ABT-493, MK-8742 + MK-5172, MK-8408 + MK-3682 + MK-5172, MK-8742 + MK-3682 + MK-5172, daclatasvir, interferón, interferón pegilado, ribavirina, samatasvir, MK-3682, ACH-3422, AL-335, IDX-21437, IDX-21459, tegobuvir, setrobuvir, valopicitabina, boceprevir, narlaprevir, vaniprevir, danoprevir, sozaprevir, neceprevir, telaprevir, faldaprevir, asunaprevir, ledipasvir, GS-5816, GS-9857, ACH-3102, ACH-3422 + ACH-3102, ACH-3422 + sozaprevir + ACH-3102, asunaprevir, asunaprevir + daclatasvir, AL-516, y vedoprevir.

En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra conjuntamente con simeprevir. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra conjuntamente con MK-8742 o MK-8408. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra conjuntamente con MK-5172. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra conjuntamente con ABT-450, ABT-267 o ABT-333. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra conjuntamente con Viekirat (una combinación de ABT-450, ABT-267 y ritonavir). En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra conjuntamente con daclatasvir. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra conjuntamente con sofosbuvir. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra conjuntamente con Harvoni (sofosbuvir + ledipasvir). En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra conjuntamente con sofosbuvir y GS-5816. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra conjuntamente con sofosbuvir + GS-9857 + ledipasvir. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra conjuntamente con ABT-450 + ABT-267 + ribavirina + ritonavir. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra conjuntamente con ABT-450 + ABT-267 + ribavirina + ABT-333 + ritonavir. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra conjuntamente con ABT-530 + ABT-493. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra conjuntamente con MK-8408 + MK-3682 + MK-5172. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra conjuntamente con MK-8742 + MK-5172. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra conjuntamente con MK-3682. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra conjuntamente con ACH-3422. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra conjuntamente con AL-335. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra conjuntamente con ACH-3422 + ACH-3102. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra conjuntamente con ACH-3422 + sozaprevir + ACH-3102. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra conjuntamente con GS-5816. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra conjuntamente con GS-9857. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra conjuntamente con IDX-21459. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra conjuntamente con boceprevir. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra conjuntamente con ledipasvir. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra conjuntamente con AL-516.

En varios métodos, el Compuesto A,1 se administra en una cantidad que varía de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 200 mg/día. Por ejemplo, la cantidad del Compuesto A,1 puede ser de aproximadamente 30 mg/día, aproximadamente 45 mg/día, aproximadamente 60 mg/día, aproximadamente 90 mg/día, aproximadamente 120 mg/día, aproximadamente 135 mg/día, aproximadamente 150 mg/día, aproximadamente 180 mg/día. En algunos métodos, el Compuesto A,1 se administra a aproximadamente 90 mg/día. En varios métodos, el Compuesto A,2 se administra en una cantidad que varía de aproximadamente 50 mg/día a aproximadamente 800 mg/día. Por ejemplo, la cantidad del Compuesto A,2 puede ser de aproximadamente 100 mg/día, aproximadamente 200 mg/día o aproximadamente 400 mg/día. En algunos métodos, la cantidad de Compuesto A,3 es de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 200 mg/día. Por ejemplo, la cantidad del Compuesto A,3 puede ser de aproximadamente 25 mg/día, aproximadamente 50 mg/día, aproximadamente 75 mg/día o aproximadamente 100 mg/día.

En varios métodos, el sofosbuvir se administra en una cantidad que varía de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día. Por ejemplo, la cantidad de sofosbuvir puede ser de aproximadamente 100 mg/día, aproximadamente 200 mg/día, aproximadamente 300 mg/día, aproximadamente 400 mg/día, aproximadamente 500 mg/día, aproximadamente 600 mg/día, aproximadamente 700 mg/día, alrededor de 800 mg/día. En algunos métodos, el sofosbuvir se administra a aproximadamente 400 mg/día.

También se proporciona en el presente documento un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticos adicionales para tratar el VHC, para usar en un método para tratar o prevenir el VHC.

También se proporciona aquí un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en un método de tratamiento o prevención de VHC, en donde el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es administrado simultáneamente, por separado o secuencialmente con uno o más agentes terapéuticos adicionales para tratar el VHC.

VIII. Terapia combinada para el VIH

En ciertas realizaciones, se proporciona un método para tratar o prevenir una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, que comprende administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales. En una realización, se proporciona un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, que comprende administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales.

En ciertas realizaciones, la presente descripción proporciona un método para tratar una infección por VIH, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un agente terapéuticamente efectivo cantidad de uno o más agentes terapéuticos adicionales que son adecuados para tratar una infección por VIH. En ciertas realizaciones, uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen, *p. ej.*, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, uno a tres o uno a cuatro agentes terapéuticos adicionales.

En las realizaciones anteriores, el agente terapéutico adicional puede ser un agente anti-VIH. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, nucleósidos del VIH o inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de integrasa del sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, inhibidores de entrada de VIH (*p. ej.*, inhibidores CCR5, inhibidores de gp41 (es decir, inhibidores de fusión) e inhibidores de unión a CD4), inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de oxidasa G6PD y NADH, vacunas contra el VIH, inhibidores de la maduración del VIH, agentes de reversión de la latencia (*p. ej.*, inhibidores de histona desacetilasa, inhibidores del proteasoma, activadores de la proteína quinasa C (PKC) e inhibidores de BRD4), compuestos que se dirigen a la cápside del VIH ("inhibidores de la cápside"; por ejemplo, inhibidores de la polimerización de la cápside o compuestos disruptores de la cápside, Inhibidores de la nucleocápside p7 del VIH (NCp7), inhibidores de la proteína de la cápside del VIH p24), potenciadores farmacocinéticos, terapias inmunes (*p. ej.*, moduladores Pd-1, moduladores de Pd-L1, moduladores de receptores de tipo toll, agonistas de IL-15), anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a los anticuerpos" (*p. ej.*, DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, derivados Fab), incluidos los dirigidos a VIH gp120 o gp41, fármacos combinados para el VIH, inhibidores de la proteína de la matriz p17 del VIH, antagonistas de IL-13, moduladores de peptidIL-prolilo cis-trans isomerasa A, inhibidores de la proteína disulfuro isomerasa, antagonistas del receptor del complemento C5a, inhibidor de ADN metiltransferasa, moduladores del gen vif del VIH, inhibidores del factor de infecciosidad viral VIH-1, inhibidores de la proteína TAT, moduladores del VIH-1 Nef, moduladores de la tirosina quinasa Hck, inhibidores de la linasa mixta 3 (MLK-3), inhibidores de empalme del VIH-1, inhibidores de proteína Rev, antagonistas de la integridad, inhibidores de la nucleoproteína, moduladores del factor de empalme, moduladores de la proteína 1 que contienen el dominio COMM, inhibidores de la ribonucleasa H del VIH, moduladores de la retrociclina, inhibidores de CDK-9, inhibidores de agarre ICAM-3 dendríticos no inhibidores de la Intrina 1, HI Inhibidores de la proteína V GAG, inhibidores de la proteína POL del VIH, moduladores del factor H del complemento, inhibidores de la ubiquitina ligasa, inhibidores de la desoxicitidina quinasa, inhibidores de la quinasa dependientes de ciclina, estimuladores de la proteasa convertasa PC9, inhibidores de la ARN dependiente de ATP helicasa DDX3X, inhibidores del complejo de cebado de la transcriptasa inversa, compuestos inhibidores de PI3K como los descritos en WO 2013/006738 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (Universidad de Pensilvania), WO 2013/091096A1 (Boehringer Ingelheim), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), US20140221380 (Japan Tobacco), US20140221378 (Japan Tobacco), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO2012/003497 (Gilead Sciences), WO2014/100323 (Gilead Sciences), WO2012/145728 (Gilead Sciences), WO2013/159064 (Gilead Sciences) y WO 2012/003498 (Gilead Sciences) y WO 2013/006792 (Pharma Resources), y otros medicamentos para tratar el VIH, y combinaciones de los mismos. En

algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona adicionalmente de antagonistas de dimerización Vif y terapia génica del VIH.

En ciertas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa inversa, inhibidores nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, sitio no catalítico del VIH (o inhibidores de la integrasa alostéricos, potenciadores farmacocinéticos y combinaciones de los mismos.

En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción se formula como una tableta, que opcionalmente puede contener uno o más compuestos útiles para tratar el VIH. En ciertas realizaciones, la tableta puede contener otro ingrediente activo para tratar el VIH, tal como inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, nucleósidos del VIH o inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, VIH no inhibidores de la integrasa del sitio catalítico (o alostérico), potenciadores farmacocinéticos y combinaciones de los mismos.

En ciertas realizaciones, tales tabletas son adecuadas para una dosificación diaria.

En ciertas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona de uno o más de:

- (1) Fármacos combinados seleccionados del grupo que consiste en ATRIPLA® (efavirenz + fumarato de tenofovir disoproxilo + emtricitabina), COMPLERA® (EVIPLERA®, rilpivirina + fumarato de tenofovir disoproxilo + emtricitabina), STRIBILD® (elvitegravir + cobicistat + fumarato de tenofovir disoproxilo + emtricitabina), dolutegravir + sulfato de abacavir + lamivudina, TRIUMEQ® (dolutegravir + abacavir + lamivudina), lamivudina + nevirapina + zidovudina, dolutegravir + rilpivirina, sulfato de atazanavir + cobicistat, darunavir + cobicistat, efavirenz + lamivudina + fumarato de tenofovir disoproxilo, hemifumarato de tenofovir alafenamida + emtricitabina + cobicistat + elvitegravir, Vacc-4x + romidepsina, darunavir + hemifumarato de tenofovir alafenamida + emtricitabina + cobicistat, APH-0812, raltegravir + lamivudina, KALETRA® (ALUVIA®, lopinavir+ritonavir), sulfato de atazanavir + ritonavir, COMBIVIR® (zidovudina + lamivudina, AZT + 3TC), EPZICOM® (Livexa®, sulfato de abacavir + lamivudina, ABC+3TC), TRIZIVIR® (sulfato de abacavir + zidovudina + lamivudina, ABC+AZT+3TC), TRUVADA® (fumarato de tenofovir disoproxilo + emtricitabina, TDF + FTC), tenofovir + lamivudina y lamivudina + fumarato de tenofovir disoproxilo, así como combinaciones de medicamentos seleccionados de dolutegravir+hidrocloruro de rilpivirina, atazanavir + cobicistat, hemifumarato de tenofovir alafenamida + emtricitabina, alafenamida de tenofovir + emtricitabina, hemifumarato de tenofovir alafenamida + emtricitabina + rilpivirina, alafenamida de tenofovir + emtricitabina + rilpivirina, doravirina + lamivudina, fumarato de tenofovir disoproxilo, doravirina + lamivudina + disoproxilo de tenofovir;
- (2) Inhibidores de la proteasa del VIH seleccionados del grupo que consiste en amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, fosamprenavir calcio, indinavir, sulfato de indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, mesilato de nelfinavir, saquinavir, mesilato de saquinavir, tipranavir, brexanavir, darunavir, DG- 17, TMB-657 (PPL-100) y TMC-310911;
- (3) Inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa seleccionados del grupo que consiste en delavirdina, mesilato de delavirdina, nevirapina, etravirina, dapivirina, doravirina, rilpivirina, efavirenz, KM-023, VM-1500, lentinan y AIC-292;
- (4) Inhibidores nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa seleccionados del grupo que consiste en VIDEX® y VIDEX® EC (didanosina, ddl), zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, censavudina, abacavir, sulfato de abacavir, amdoxovir, elvicitabina, alovudina, fosfazida, tidoxilo de fozivudina, apricitabina, amdoxovir, KP-1461, tidoxilo de fosalvudina, tenofovir, disoproxilo de tenofovir, fumarato de tenofovir disoproxilo, hemifumarato de tenofovir disoproxilo, alafenamida de tenofovir, hemifumarato de tenofovir alafenamida, fumarato de tenofovir alafenamida, adefovir, dipivoxilo de adefovir y festinavir;
- (5) Inhibidores de la integrasa del VIH seleccionados del grupo que consiste en curcumina, derivados de la curcumina, ácido chicórico, derivados del ácido chicórico, ácido 3,5-dicaffeoilquínico, derivados del ácido 3,5-dicaffeoilquínico, ácido aurintricarboxílico, derivados de ácido aurintricarboxílico, fenetilo éster de ácido cafeico, derivados del fenetilo éster de ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, raltegravir, elvitegravir, dolutegravir y cabotegravir, así como inhibidores de la integrasa del VIH seleccionados de JTK-351;
- (6) Inhibidores de la integrasa (NCINI) del sitio no catalítico del VIH, o alostéricos, seleccionados del grupo que consiste en CX-05168, CX-05045 y CX-14442;
- (7) Inhibidores de la gp41 del VIH seleccionados del grupo que consiste en enfuvirtida, sifuvirtida y albuvirtida;
- (8) Inhibidores de entrada de VIH seleccionados del grupo que consiste en cenicriviroc;
- (9) Inhibidores de gp120 del VIH seleccionados del grupo que consiste en Radha-108 (Receptol) y BMS-663068;
- (10) Inhibidores de CCR5 seleccionados del grupo que consiste en aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, cenicriviroc, PRO-140, Adaptavir (RAP-101), TBR-220 (TAK-220), nifeviroc (TD-0232), TD- 0680 y vMIP (Haimipu);
- (11) Inhibidores de la unión a CD4 seleccionados del grupo que consiste en ibalizumab;
- (12) Inhibidores de CXCR4 seleccionados del grupo que consiste en plerixafor, ALT-1188, vMIP y Haimipu;
- (13) Potenciadores farmacocinéticos seleccionados del grupo que consiste en cobicistat y ritonavir;
- (14) Terapias inmunes seleccionadas del grupo que consiste en derma Vir, interleucina-7, plaquenilo (hidroxicloroquina), proleucina (aldesleukina, IL-2), interferón alfa, interferón alfa-2b, interferón alfa-n3, interferón alfa pegilado, interferón gamma, hidroxiurea, micofenolato mofetilo (MPA) y su derivado de éster micofenolato mofetilo (MMF), WF-10, ribavirina, IL-2, IL-12, polímero polietilenimina (PEI), Gepon, VGV-1, MOR-22, BMS-936559, moduladores de receptores tipo toll (TLR-1, TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-5, TLR-6, TLR-7, TLR-8, TLR-9, TLR-10, TLR-

11, TLR-12 y TLR-13), rintatolimod e IR-103;

(15) Vacunas contra el VIH seleccionadas del grupo que consiste en vacunas de péptidos, vacunas de proteínas de subunidades recombinantes, vacunas de vectores vivos, vacunas de ADN, vacunas de partículas similares a virus (vacuna de pseudovirión), vacunas de péptidos derivados de CD4, combinaciones de vacunas, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120)(RV144), Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), PEP-6409, Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, adenovirus-5 recombinante de ADN multiclade (RAd5), Pennvax-G, VRC-HIV MAB060-00-AB, AVX-101, vacuna Tat Oyi, AVX-201, VIH-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NACGM3/VSSP ISA-51, vacunas adyuvadas con poli-ICLC, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), AGS-004, gp140 [delta] V2.TV1 + MF-59, rVSVIN VIH-1 vacuna gag, vacuna SeV-Gag, AT-20, DNK-4, Ad35-GRIN/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, Vichrepol, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, ThV-01, TUTI-16, VGX-3300, TVI-HIV-1, Ad-4-(Ad4-env Clade C + Ad4-mGag), EN41-UGR⁷C, EN41-FPA2, PreVaxTat, TL-01, SAV-001, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, ETV-01 y DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505), así como vacunas contra el VIH seleccionadas del subtipo monomérico gp120 vacuna C de VIH-1 (Novartis), VIH-TriMix-ARNm, MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401 y rcAd26.MOS1.HIV-Env;

(16) Anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a los anticuerpos" (como DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, Derivados Fab), incluidos BMS-936559, TMB-360 y aquellos dirigidos VIH gp120 o gp41 seleccionados del grupo que consiste en bavituximab, UB-421, C2F5, C2G12, C4E10, C2F5 + C2G12 + C4E10, 3-bNC-117, PGT145, PGT121, MDX010 (ipilimumab), VRC01, A32E8, 7B2 y VRC07, así como anticuerpos contra el VIH tales como VRC-07-523;

(17) Agentes de inversión de latencia seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de histona desacetilasa tales como Romidepsina, vorinostat, panobinostat; inhibidores de proteasoma como Velcade; activadores de la proteína quinasa C (PKC) como Indolactam, Prostratin, Ingenol B y DAG-lactonas, Ionomicina, GSK-343, PMA, SAHA, inhibidores BRD4, IL-15, JQ1, disulfiram y anfotericina B;

(18) Inhibidores de la nucleocápside p7 del VIH (NCp7) seleccionados del grupo que consiste en azodicarbonamida;

(19) Inhibidores de la maduración del VIH seleccionados del grupo que consiste en BMS-955176 y GSK-2838232;

(20) Inhibidores de PI3K seleccionados del grupo que consiste en idelalisib, AZD-8186, buparlisib, CLR-457, pictilisib, neratinib, rigosertib, rigosertib sódico, EN-3342, TGR-1202, alpelisib, duvelisib, UCB-5857, taselisib, XL-765, gedatolisib, VS-5584, copanlisib, orotato de CAI, perifosina, RG-7666, GSK-2636771, DS-7423, panulisib, GSK-2269557, GSK-2126458, CUDC-907, PQR-309, INCB-040093, pilaralisib, BAY-1082439, mesilato de puqitininib, SAR-245409, AMG-319, RP-6530, ZSTK-474, MLN-1117, SF-1126, RV-1729, sonolisib, LY-3023414, SAR-260301 y CLR-1401;

(21) Los compuestos descritos en WO 2004/096286 (Gilead Sciences), WO 2006/110157 (Gilead Sciences), WO 2006/015261 (Gilead Sciences), WO 2013/006738 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (Universidad de Pensilvania), US20140221380 (Japan Tobacco), US20140221378 (Japan Tobacco), WO 2013/006792 (Pharma Resources), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/091096A1 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO2012/003497 (Gilead Sciences), WO2014/100323 (Gilead Sciences), WO2012/145728 (Gilead Sciences), WO2013/159064 (Gilead Sciences) y WO 2012/003498 (Gilead Sciences); y

(22) Otros medicamentos para tratar el VIH seleccionados del grupo que consiste en BanLec, MK-8507, AG-1105, TR-452, MK-8591, REP 9, CYT-107, alisporivir, NOV-205, IND-02, metencefalina, PGN-007, Acemannan, Gamimmune, Prolastin, ácido 1,5-dicaffeoilquinico, BIT-225, RPI-MN, VSSP, Hiviral, IMO-3100, SB-728-T, RPI-MN, VIR-576, HGTV-43, MK-1376, rHIV7-shI-TAR-CCR5RZ, terapia génica MazF, BlockAide, ABX-464, SCY-635, naltrexona y PA-1050040 (PA-040); y otros medicamentos para tratar el VIH seleccionados de la terapia génica AAV-eCD4-Ig, TEV-90110, TEV-90112, TEV-90111, TEV-90113, deferiprona y HS-10234.

En ciertas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un compuesto descrito en el documento US 2014-0221356 (Gilead Sciences, Inc.) por ejemplo (2R,5S,13aR)-N-(2,4-difluorobencilo)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida, (2S,5R,13aS)-N-(2,4-difluorobencilo)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida, (1S,4R,12aR)-N-(2,4-difluorobencilo)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida, (1R,4S,12aR)-7-hidroxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencilo)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida, (2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencilo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1,2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida y (1R,4S,12aR)-N-(2,4-difluorobencilo)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida, US2015-0018298 (Gilead Sciences, Inc.) y US2015-0018359 (Gilead Sciences, Inc.),

En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con tres agentes terapéuticos adicionales. En realizaciones adicionales, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con cuatro agentes terapéuticos adicionales. El uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser diferentes agentes terapéuticos seleccionados de la misma clase de agentes terapéuticos, y/o pueden seleccionarse de diferentes clases de agentes terapéuticos.

En una realización específica, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de nucleósido o nucleótido del VIH de la transcriptasa inversa y un inhibidor no nucleósido del VIH de la transcriptasa inversa. En otra realización específica, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de nucleótido de la transcriptasa inversa, y un compuesto inhibidor de la proteasa del VIH. En una realización adicional, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de nucleósido o nucleótido del VIH de la transcriptasa inversa, un inhibidor no nucleósido del VIH de la transcriptasa inversa y un potenciador farmacocinético. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre el inhibidor de nucleósidos de VIH de la transcriptasa inversa, un inhibidor de la integrasa y un potenciador farmacocinético. En otra realización, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos nucleósidos de VIH o inhibidores de nucleótidos de la transcriptasa inversa.

En una realización particular, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de Triumeq® (dolutegravir + abacavir + lamivudina), dolutegravir + sulfato de abacavir + lamivudina, raltegravir, Truvada® (fumarato de tenofovir disoproxil + emtricitabina, TDF + FTC), maraviroc, enfuvirtida, Epzicom® (Livexa®, sulfato de abacavir + lamivudina, ABC + 3TC), Trizivir® (sulfato de abacavir + zidovudina + lamivudina, ABC+AZT+3TC), adefovir, dipivoxilo de adefovir, Stribild® (elvitegravir + cobicistat + fumarato de tenofovir disoproxil + emtricitabina), rilpivirina, clorhidrato de rilpivirina, Complera® (Eviplera®, rilpivirina + fumarato de tenofovir disoproxil + emtricitabina), atazanavir, sulfato de atazanavir, dolutegravir, elvitegravir, Aluvia® (Kaletra®, lopinavir + ritonavir), ritonavir, emtricitabina, sulfato de atazanavir + ritonavir, darunavir, lamivudina, prolastina, fosamprenavir, calcio de fosamprenavir, efavirenz, Combivir® (zidovudina + lamivudina, AZT + 3TC), etravirina, nelfinavir, mesilato de nelfinavir, interferón, didanosina, estavudina, indinavir, sulfato de indinavir, tenofovir + lamivudina, zidovudina, nevirapina, saquinavir, mesilato de saquinavir, aldesleucina, zalcitabina, tipranavir, amprenavir, delavirdina, mesilato de delavirdina, Radha-108 (Receptol), Hlviral, lamivudina + fumarato de tenofovir disoproxil, efavirenz + lamivudina + fumarato de tenofovir disoproxil, fosfazida, lamivudina + nevirapina + zidovudina, abacavir, sulfato de abacavir, tenofovir, disoproxil de tenofovir, fumarato de tenofovir disoproxil, alafenamida de tenofovir y hemifumarato de tenofovir alafenamida. En ciertas realizaciones, el uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan adicionalmente de raltegravir + lamivudina, sulfato de atazanavir + cobicistat, atazanavir + cobicistat, darunavir + cobicistat, darunavir + cobicistat, sulfato de atazanavir + cobicistat, atazanavir + cobicistat.

En una realización particular, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de Triumeq® (dolutegravir + abacavir + lamivudina), dolutegravir + sulfato de abacavir + lamivudina, raltegravir, Truvada® (fumarato de tenofovir disoproxil + emtricitabina, TDF + FTC), maraviroc, enfuvirtida, Epzicom® (Livexa®, sulfato de abacavir + lamivudina, ABC + 3TC), Trizivir® (sulfato de abacavir + zidovudina, lamivudina, ABC + AZT + 3TC), adefovir, dipivoxilo de adefovir, Stribild® (elvitegravir + cobicistat + fumarato de tenofovir disoproxil + emtricitabina), rilpivirina, hidrocloreto de rilpivirina, Complera® (Eviplera®, rilpivirina + fumarato de tenofovir disoproxil + emtricitabina), cobicistat, Atripla® (efavirenz + fumarato de tenofovir disoproxil + emtricitabina), atazanavir, sulfato de atazanavir, dolutegravir, elvitegravir, Aluvia® (Kaletra®, lopinavir + ritonavir), ritonavir, emtricitabina, sulfato de atazanavir + ritonavir, darunavir, lamivudina, prolastina, fosamprenavir, calcio de fosamprenavir, efavirenz, Combivir® (zidovudina + lamivudina, AZT + 3TC), etravirina, nelfinavir, mesilato de nelfinavir, interferón, didanosina, estavudina, indinavir, sulfato de indinavir, tenofovir + lamivudina, zidovudina, nevirapina, saquinavir, mesilato de saquinavir, aldesleucina, zalcitabina, tipranavir, amprenavir, delavirdina, mesilato de delavirdina, Radha-108 (Receptol), Hlviral, lamivudina + fumarato de tenofovir disoproxil, efavirenz + lamivudina + fumarato de tenofovir disoproxil, fosfazida, lamivudina + nevirapina + zidovudina, (2R,5S,13aR)-N-(2,4-difluorobencilo)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida, (2S,5R,13aS)-N-(2,4-difluorobencilo)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1,2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida, (1S,4R,12aR)-N-(2,4-difluorobencilo)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1,2'-d]pirazina-9-carboxamida, (1R,4S,12aR)-7-hidroxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencilo)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida, (2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencilo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida y (1R,4S,12aR)-N-(2,4-difluorobencilo)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida abacavir, sulfato de abacavir, tenofovir, disoproxil de tenofovir, fumarato de tenofovir disoproxil, alafenamida de tenofovir y hemifumarato de tenofovir alafenamida.

En una realización particular, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con sulfato de abacavir, tenofovir, disoproxil de tenofovir, fumarato de tenofovir disoproxil, hemifumarato de tenofovir disoproxil, alafenamida de tenofovir o hemifumarato de tenofovir alafenamida.

En una realización particular, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo, se combina con tenofovir, disoproxilo de tenofovir, fumarato de tenofovir disoproxilo, alafenamida de tenofovir o hemifumarato de tenofovir alafenamida.

5 En una realización particular, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: sulfato de abacavir, tenofovir, disoproxilo de tenofovir, fumarato de tenofovir disoproxilo, alafenamida de tenofovir y hemifumarato de tenofovir alafenamida y un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en emtricitabina y lamivudina.

10 En una realización particular, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: tenofovir, disoproxilo de tenofovir, fumarato de tenofovir disoproxilo, alafenamida de tenofovir y hemifumarato de tenofovir alafenamida y un segundo agente terapéutico adicional, en donde el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina.

15 En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 5-30 mg de fumarato de hemifumarato de tenofovir alafenamida de alafenamida de tenofovir o alafenamida de tenofovir y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 5-10; 5-15; 5-20; 5-25; 25-30; 20-30; 15-30; o 10-30 mg de fumarato de hemifumarato de tenofovir alafenamida de alafenamida de tenofovir o alafenamida de tenofovir y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 10 mg de fumarato de hemifumarato de tenofovir alafenamida de alafenamida de tenofovir o alafenamida de tenofovir y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 25 mg de fumarato de hemifumarato de tenofovir alafenamida de alafenamida de tenofovir o alafenamida de tenofovir y 200 mg de emtricitabina. Un compuesto de la presente descripción puede combinarse con los agentes proporcionados en el presente documento en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 1 mg a 500 mg de compuesto) igual que si cada combinación de las dosis se enumeraron específica e individualmente.

30 En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 200-400 mg de fumarato de tenofovir disoproxilo, hemifumarato de tenofovir disoproxilo o disoproxilo de tenofovir y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 200-250; 200-300; 200-350; 250-350; 250-400; 350-400; 300-400; o 250-400 mg de fumarato de tenofovir disoproxilo, hemifumarato de tenofovir disoproxilo o disoproxilo de tenofovir y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 300 mg de fumarato de tenofovir disoproxilo, hemifumarato de tenofovir disoproxilo o disoproxilo de tenofovir y 200 mg de emtricitabina. Un compuesto de la presente descripción puede combinarse con los agentes proporcionados en el presente documento en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 50 mg a 500 mg de compuesto) igual que si cada combinación de las dosis se enumeraron específica e individualmente. Un compuesto de la presente descripción puede combinarse con los agentes proporcionados en el presente documento en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 150 mg de compuesto) igual que si cada combinación de dosis se enumeró específica e individualmente.

45 En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con (2R,5S,13aR)-N-(2,4-difluorobencilo)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida, (2S,5R,13aS)-N-(2,4-difluorobencilo)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida, (1S,4R,12aR)-N-(2,4-difluorobencilo)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1,2'-d]pirazina-9-carboxamida, (1R,4S,12aR)-7-hidroxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencilo)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro - 1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida, (2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencilo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1,2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida, o (1R,4S,12aR)-N-(2,4-difluorobencilo)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1,2'-d]pirazina-9-carboxamida.

55 También se proporciona en el presente documento un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticos adicionales para tratar el VIH, para usar en un método de tratamiento o prevención del VIH.

60 También se proporciona aquí un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en un método de tratamiento o prevención del VIH, en donde el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es administrado simultáneamente, por separado o secuencialmente con uno o más agentes terapéuticos adicionales para tratar el VIH.

65 En ciertas realizaciones, se proporciona un método para tratar trastornos hiperproliferativos como el cáncer en un ser humano, que comprende administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la

presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales. En una realización, se proporciona un método para tratar trastornos hiperproliferativos como el cáncer en un ser humano, que comprende administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales.

IX. TERAPIA DE COMBINACIÓN PARA EL CÁNCER

En ciertas realizaciones, la presente descripción proporciona un método para tratar trastornos hiperproliferativos como el cáncer, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes terapéuticos adicionales que son adecuados para tratar trastornos hiperproliferativos como el cáncer.

En las realizaciones anteriores, el agente terapéutico adicional puede ser un agente anticancerígeno. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en agentes quimioterapéuticos, agentes inmunoterapéuticos, agentes radioterapéuticos, agentes antineoplásicos, agentes antimormonales, agentes antiangiogénicos, agentes antifibróticos, anticuerpos terapéuticos, inhibidores de tirosina quinasa, inhibidores de JAK, inhibidores de Hedgehog, inhibidores de HDAC, inhibidores del receptor de dominio de Discoidina (DDR), inhibidores de MMP9, inhibidores de LOXL, inhibidores de ASK1, inhibidores de PI3K, inhibidores de BTK, inhibidores de SYK, inhibidores de mTOR, inhibidores de AKT, inhibidores de mitógeno o quinasa regulada extracelular (MEK), bloqueadores de quinasas Raf (Rafk), inhibidores de CDK, inhibidores de JNK, inhibidores de MAPK, inhibidores de Raf, inhibidores de ROCK, inhibidores de Tie2, inhibidores de señalización de mio-inositol, bloqueadores de fosfolipasa C, anticuerpos anti-CD19, anticuerpos anti-CD20, anticuerpos anti-MN-14, anticuerpos Anti-TRAIL DR4 y DR5, anticuerpos anti-CD74, vacunas contra el cáncer basadas en la composición genética de un individuo pa tumor del paciente, inhibidores de IDH1, inhibidores de BRD4, inhibidores de TPL2; Inhibidores de A2B; Inhibidores de TBK1; Inhibidores de IKK; Inhibidores de BCR, agentes que inhiben la vía RAS/RAF/ERK, moduladores de la proteína quinasa C (PKC), moduladores de los receptores del factor de crecimiento como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFr), receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFr), erbB2, erbB4, ret, receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFr), tirosina quinasa con dominios de homología del factor de crecimiento epidérmico y tipo inmunoglobulina (TIE-2), receptor del factor de crecimiento de insulina-I (IGFI), factor estimulante de colonias de macrófagos (cfms), BTK, ckit, cmet, receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), receptores Trk (TrkA, TrkB y TrkC), receptores de efrina (eph) y el protooncogen RET, moduladores de quinasas de tirosina, incluyendo cSrc, Lck, Fyn, Sí, cAbl, FAK (Focal quinasa de adhesión) y Bcr-Abl, moduladores de las quinasas de la familia PKB, moduladores de las quinasas del receptor beta de TGF, inhibidores del oncogén Ras, incluidos inhibidores de farnesiltransferasa, geranil-geranil transferasa y proteasas CAAX, oligonucleótidos antisentido, ribozimas, familia Bcl-2 proteína en inhibidores de proteasoma, inhibidores de la proteína de choque térmico HSP90, fármacos combinados e inmunoterapia, y otros fármacos para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos como el cáncer y combinaciones de los mismos.

En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción se formula como una tableta, que puede contener opcionalmente uno o más compuestos útiles para tratar el cáncer. En ciertas realizaciones, la tableta puede contener otro ingrediente activo para el tratamiento del cáncer, tal como agentes quimioterapéuticos, agentes inmunoterapéuticos, agentes radioterapéuticos, agentes antineoplásicos, agentes antifibróticos, agentes antimormonales, agentes antiangiogénicos, inhibidores de la tirosina quinasa, inhibidores de JAK, inhibidores de Hedgehog, inhibidores de HDAC, inhibidores del receptor de dominio de Discoidina (DDR), inhibidores de MMP9, inhibidores de LOXL, inhibidores de ASK1, inhibidores de PI3K, inhibidores de BTK, inhibidores de SYK, inhibidores de mTOR, inhibidores de AKT, inhibidores de mitógeno o quinasa regulada extracelular (MEK), bloqueadores de Raf quinasas (Rafk), inhibidores de CDK, inhibidores de JNK, inhibidores de MAPK, inhibidores de Raf, inhibidores de ROCK, inhibidores de Tie2, inhibidores de señalización de mioinositol, bloqueadores de fosfolipasa C, inhibidores de IDH1, inhibidores de BRD4, inhibidores de TPL2; inhibidores de A2B; inhibidores de TBK1; inhibidores de IKK; Inhibidores de BCR, agentes que inhiben la vía RAS/RAF/ERK, moduladores de la proteína quinasa C (PKC), moduladores de los receptores del factor de crecimiento como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFr), receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFr), erbB2, erbB4, ret, receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFr), tirosina quinasa con dominios de homología del factor de crecimiento epidérmico y tipo inmunoglobulina (TIE-2), receptor del factor de crecimiento de insulina -I (IGFI), factor estimulante de colonias de macrófagos (cfms), BTK, ckit, cmet, receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), receptores Trk (TrkA, TrkB y TrkC), receptores de efrina (eph) y el protooncogen RET, moduladores de quinasas de tirosina, incluyendo cSrc, Lck, Fyn, Yes, cAbl, FAK (quinasa de adhesión focal) y Bcr-Abl, moduladores de las quinasas de la familia PKB, moduladores de las quinasas del receptor beta de TGF, inhibidores del oncogén Ras, incluidos inhibidores de farnesiltransferasa, transferasa de geranilo-geranilo y proteasas CAAX, oligonucleótidos antisentido, ribozimas, familia Bcl-2 proteína en inhibidores de proteasoma, inhibidores de la proteína de choque térmico HSP90, fármacos combinados e inmunoterapia, y otros fármacos para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos como el cáncer y combinaciones de los mismos.

En ciertas realizaciones, tales tabletas son adecuadas para una dosificación diaria. En ciertas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona de uno o más de:

- 5 (1) Agentes quimioterapéuticos seleccionados del grupo que consiste en: antimetabolitos/agentes anticancerígenos, tales como análogos de pirimidina (floxuridina, capecitabina y citarabina); análogos de purina, antagonistas de folato e inhibidores relacionados, agentes antiproliferativos/antimitóticos que incluyen productos naturales como el alcaloide de la vinca (vinblastina, vincristina) y microtúbulos como el taxano (paclitaxel, docetaxel), vinblastina, nocodazol, epotilonas y navelbina, epididodofilotoxinas (etoposida, tenipósido); agentes dañinos para el ADN (actinomicina, amsacrina, busulfano, carboplatino, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, citoxano, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, ifosfamida, melfalan, merclorehtamina, mitomicina, mitoxantrona, nitrosourea, procarbazona, taxol, taxótero, tenipósido, etoposida, trietilenofofosforamida); antibióticos tales como dactinomicina (actinomicina D), daunorubicina, doxorubicina (adriamicina), idarubicina, antraciclinas, mitoxantrona, bleomicinas, plicamicina (mitramicina) y mitomicina; enzimas (L-asparaginasa que metaboliza sistémicamente la L-asparagina y priva a las células que no tienen la capacidad de sintetizar su propia asparagina); agentes antiplaquetarios; agentes alquilantes antiproliferativos/antimitóticos tales como mostazas nitrogenadas ciclofosfamida y análogos, melfalan, clorambucilo y (hexametilmelamina y tiotepa), alquilo nitrosoureas (BCNU) y análogos, estreptozocina, tracenodacarbazonina (DTIC); antimetabolitos antiproliferativos/antimitóticos tales como análogos de ácido fólico (metotrexato); complejos de coordinación de platino (cisplatino, oxiloplatino, carboplatino), procarbazona, hidroxiurea, mitotano, aminoglutetimida; hormonas, análogos hormonales (estrógenos, tamoxifeno, goserelina, bicalutamida, nilutamida) e inhibidores de la aromatasa (letrozol, anastrozol); anticoagulantes (heparina, sales de heparina sintéticas y otros inhibidores de trombina); agentes fibrinolíticos (tales como activador de plasminógeno tisular, estreptoquinasa y uroquinasa), aspirina, dipiridamol, ticlopidina, clopidogrel; agentes antimigratorios; agentes antisecretores (breveldin); inmunosupresores tacrolimus, sirolimus azatioprina, micofenolato; compuestos (TNP-470, genisteína) e inhibidores del factor de crecimiento (inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular, inhibidores del factor de crecimiento de fibroblastos); bloqueador del receptor de angiotensina, donantes de óxido nítrico; oligonucleótidos antisentido; inhibidores del ciclo celular e inductores de diferenciación (tretinoína); inhibidores, inhibidores de la topoisomerasa (doxorubicina (adriamicina), daunorubicina, dactinomicina, eniposida, epirubicina, idarubicina, irinotecán y mitoxantrona, topotecán, irinotecán), corticosteroides (cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisona, y prednisolona); inhibidores de la quinasa de transducción de señales del factor de crecimiento; inductores de disfunción, toxinas como la toxina del cólera, la ricina, la exotoxina de *Pseudomonas*, la toxina de adenilato de ciclase de *Bordetella pertussis* o la toxina de la difteria, y los activadores de caspasa, cromatina, agentes alquilantes como la tiotepa y la ciclofosfamida (Citoxano, Endoxano, Endoxana, Ciclostina), sulfonatos de alquilo tal como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas tales como benzodopa, carboquona, meturedopa y uredopa; emileruminas y memilamelaminas incluyendo alfetamina, triemilnomelamina, trietilenofosforamida, trietilenofosforamida y trimemilolomelamina; acetogeninas (especialmente bulatcina y bulatcinona); una camptotecina (incluyendo análogo sintético topotecan); briostatina; calistatino; CC-1065 (incluyendo sus análogos sintéticos de adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (articularmente criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluidos los análogos sintéticos, KW-2189 y CBI-TMI); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodicticina; espongiatrina; mostazas nitrogenadas tales como clorambucilo, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalan, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas tales como carmustina, clorozotocina, foremustina, lomustina, nimustina, ranimustina; antibióticos como los antibióticos enediino (p. ej., caliqueamicina, especialmente caliqueamicina gammall y caliqueamicina phil1, véase, p. ej., Agnew, Chem. Intl. Ed. Engl., 33:183-186 (1994); dinemicina, incluida la dinemicina A; bifosfonatos, tales como clodronato; una esperamicina; así como cromóforo neocarzinostatina y cromomoforos antibióticos de enediino de cromoproteína relacionados), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina (incluyendo morfolino-doxorrubicina, cianomorfolino-doxorrubicina, 2-pirrolino-doxorrubicina, doxorubicina liposomal PEGilada, y deoxidoxorrubicina), epirubicina, esorubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas tal como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; antimetabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico tales como demopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiampirina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestano, mepitioestano, testolactona; antiadrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; respondedor de ácido fólico tal como ácido frolínico; aceglatona; aldofosfamida glucósido; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; hestrabucil; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquna; elfornitina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxiurea; lentinano; leucovorina; lonidamina; maitansinoides tales como maytansina y ansamitocinas; mitoguaona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatino; phenamet; pirarubicina; losoxantrona; fluoropirimidina; ácido folínico; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; PSK(r); razoxano; rizoxina; sizofiran; espirogermanio; ácido tenuazónico; triaziquna; 2,2',2"-triclorotriemilamina; tricotecenos (especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazona; mannomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiopeta; taxoides, paclitaxel (Taxol) y docetaxel (Taxótero); clorambucilo; gemcitabina (Gemzar); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales

como cisplatino y carboplatino; platino; vanrofenoide; vanrocrina; mitrafeno; vinurobamina (Navelbina); novantrona; teniposida; edatrexato; daunomicina; aminopterina; xeoloda; ibandronato; CPT-11; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides como el ácido retinoico; capecitabina y FOLFIRI (fluorouracilo, leucovorina e irinotecan);

(2) Agentes anti-hormonales seleccionados del grupo que consiste en: antiestrógenos y moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM), que incluyen, *p. ej.*, tamoxifeno (incluido Nolvadex), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona y toremifeno; inhibidores de la enzima aromatasa, que regula la producción de estrógenos en las glándulas suprarrenales, como, *p. ej.*, 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, acetato de megestrol, exemestano, formestano, fadrozol, vorozol, letrozol y anastrozol, y antiandrógenos tal como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida y goserelina;

(3) Agentes antiangiogénicos seleccionados del grupo que consiste en: ácido retinoide y sus derivados, 2-metoxiestradiol, ANGIOSTATINA, ENDOSTATINA, suramina, escualamina, inhibidores tisulares de metaloproteinasas-1, inhibidores tisulares de metaloproteinasas-2, inhibidor de activador de plasminógeno-1, inhibidor de activador de plasminógeno-2, inhibidores derivados del cartílago, paclitaxel (nab-paclitaxel), factor de plaquetas 4, sulfato de protamina (clupeína), derivados de quitina sulfatada (preparados a partir de conchas de cangrejo real), complejo de peptidoglucano de polisacárido sulfatado (sp-pg), estaurosporina, moduladores del metabolismo de la matriz, incluidos, *p. ej.*, análogos de prolina ((ácido 1-azetidina-2-carboxílico (LACA), cishidroxiprolina, d,l-3,4-deshidroprolina, tiaprolina, .alfa.-dipiridilo, fumarato de beta-aminopropionitrilo, 4-propilo-5-(4-piridinilo)-2(3h)-oxazolona; metotrexato, mitoxantrona, heparina, interferones, 2 suero de macroglobulina, chimp-3, quimostatina, tetradecasulfato de beta-ciclodextrina, eponemicina; fumagilina, tiomato de sodio de oro, d-penicilamina (CDPT), suero beta-1-anticolagenasa, alfa-2-antiplasma, bisantreno, lobenzarit disódico, ácido n-2-carboxifenilo-4-cloroantronillico disódico o "CCA", talidomida; esteroide angiostático, carboxinaminoimidazol; inhibidores de metaloproteinasas como BB94, anticuerpos, preferiblemente anticuerpos monoclonales contra estos factores de crecimiento angiogénico: beta-FGF, alfa-FGF, FGF-5, isoformas de VEGF, VEGF-C, HGF/SF, Ang-1/Ang-2 y los compuestos divulgados en Ferrara N. y Alitalo, K. "Clinical application of angiogenic growth factors and their inhibitors" (1999) Nature Medicine 5:1359-1364;

(4) Agentes antifibróticos seleccionados del grupo que consiste en: beta-aminopropionitrilo (BAPN), aminas primarias que reaccionan con el grupo carbonilo del sitio activo de las lisilo oxidasas, y más particularmente aquellos que producen, después de unirse con los carbonilo, un producto estabilizado por resonancia, como las siguientes aminas primarias: emilemamina, hidrazina, fenilhidrazina y sus derivados, semicarbazida y derivados de urea, aminonitrilos, como beta-aminopropionitrilo (BAPN), o 2-nitroetilamina, haloaminas insaturadas o saturadas, tales como 2-bromoetilamina, 2-cloroetilamina, 2-trifluoroetilamina, 3-bromopropilamina, p-halobencilamina, selenohomocisteína lactona, agentes quelantes de cobre, inhibidores indirectos tales como compuestos que bloquean los derivados aldehídos procedentes de la desaminación oxidativa del lisilo y residuos de hidroxilisilo por las oxidasas de lisilo, como las tiolaminas, en particular D-penicilamina, o sus análogos como ácido 2-amino-5-mercapto-5-metilhexanoico, ácido D-2-amino-3-metilo-3-((2-acetamidoetilo)ditio)butanoico, ácido p-2-amino-3-metilo-3-((2-aminoetilo)ditio)butanoico, sodio-4-((p-1-dimetilo-2-amino-2-carboxietilo)ditio)butano sulfurato, 2-acetamidoetilo-2-acetamidoetanotiol sulfonato, sodio-4-mercaptobutanossulfonato trihidrato, los compuestos descritos en la patente de EE.UU. N° 4,965,288, la patente de EE.UU. N° 4,997,854, la patente de EE.UU. N° 4,943,593, la patente de EE.UU. N° 5,021,456; la patente de EE.UU. N° 5,505,714; la patente de EE.UU. N° 5,120,764; la patente de EE.UU. N° 5,182,297; la patente de EE.UU. N° 5,252,608 y la solicitud de patente de EE.UU. n° 2004/0248871;

(5) Anticuerpos terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en: abagovomab, adecatumumab, afutuzumab, alemtuzumab, altumomab, amatuximab, anatumomab, arcitumomab, bavituximab, bectumomab, bevacizumab, bivatuzumab, blinatumomab, brentuximab, cantuzumab, catumaxomab, cetuximab, citatuzumab, cixutumumab, clivatuzumab, conatumumab, daratumumab, drozitumab, duligotumab, dusigitumab, detumomab, dacetuzumab, dalotuzumab, ecomeximab, elotuzumab, ensituximab, ertumaxomab, etaracizumab, farietuzumab, ficlatuzumab, figitumumab, flinvotumab, futuximab, ganitumab, gemtuzumab, girentuximab, glembatumumab, ibritumomab, igovomab, imgatuzumab, indatuximab, inotuzumab, intetumumab, ipilimumab, iratumumab, labetuzumab, lexatumumab, lintuzumab, lorvotuzumab, lucatumumab, mapatumumab, matuzumab, milatuzumab, minretumomab, mitumomab, moxetumomab, narnatumab, naptumomab, necitumomab, nimotuzumab, nofetumomab, ocaratuzumab, ofatumumab, olaratumab, onartuzumab, oportuzumab, oregovomab, panitumumab, parsatuzumab, patritumab, pentumomab, pertuzumab, pintumomab, pritumumab, racotumomab, radretumab, rilatumumab, rituximab, robatumumab, satumomab, sibrotuzumab, siltuximab, simtuzumab, solitomab, tacatuzumab, taplitumomab, tenatumomab, teprotumumab, tigatuzumab, tositumomab, trastuzumab, tucotuzumab, ublituximab, veltuzumab, vorsetuzumab, votumumab, zalutumumab, alemtuzumab, veltuzumab, apolizumab, bevacizumab, epratuzumab, tositumomab, galiximab, ibritumomab, lumiliximab, milatuzumab, obinutuzumab, ofatumumab, CC49 y 3F8, en donde el anticuerpo puede ser etiquetado adicionalmente o combinado con una partícula de radioisotopo, tal como indio In 111, itrio Y 90, yodo I-131;

(6) Inhibidores de JAK seleccionados del grupo que consiste en: ruxolitinib, fedratinib, tofacitinib, baricitinib, lestauritinib, pacritinib, momelotinib, XL019, AZD1480, INCB039110, LY2784544, BMS911543 y NS018;

(7) Inhibidores de Hedgehog seleccionados del grupo que consiste en: saridegib;

(8) Inhibidores de desacetilasa de histona (HDAC) seleccionados del grupo que consiste en: pracinostat, romidepsina, vorinostat y panobinostat;

(9) Inhibidores de tirosina quinasa seleccionados del grupo que consiste en: lestauritinib, gefitinib, erlotinib y sunitinib;

(10) Inhibidores del receptor del dominio de discoidina (DDR) seleccionados del grupo que consiste en: los inhibidores descritos en los documentos US2009/0142345, US2011/0287011, WO2013/027802, WO2013/034933, y la Solicitud

Provisional de Estados Unidos N° 61/705.044;

(11) Inhibidores de MMP9 seleccionados del grupo que consiste en: marimastat (BB-2516), cipemastat (Ro 32-3555) y los inhibidores descritos en WO2012/027721;

(12) Inhibidores de LOXL seleccionados del grupo que consiste en: los anticuerpos descritos en WO2009/017833, los anticuerpos descritos en WO2009/017833, WO2009/035791 y WO/2011/097513;

(13) Inhibidores de ASK1 seleccionados del grupo que consiste en: los compuestos descritos en WO2011/008709 y WO/2013/112741;

(14) Inhibidores de PI3K seleccionados del grupo que consiste en: los compuestos descritos en la Patente de Estados Unidos N° 7,932,260, Solicitudes Provisionales de Estados Unidos N° 61/543,176; 61/581,528; 61/745,429; 61/745,437; y 61/835,333, PI3K II, TGR-1202, AMG-319, GSK2269557, X-339, X-414, RP5090, KAR⁴141, XL499, OX1111A, duvelisib, IPI-443, GSK2636771, BAY 10824391, TGX221, RG-7, CUDC-907, PQR-309, DS-7423, panulisib, AZD-8186, CLR-457, pictilisib, neratinib, rigosertib, rigosertib sódico, EN-3342, UCB-5857, taselisib, INCB-040093, pilaralisib, BAY- 1082439, mesilato de puquitinib, XL-765, gedatolisib, VS-5584, copanlisib, orotato CAI, alpelisib, buparlisib, BAY 80-6946, BYL719, PX-866, RG7604, MLN1117, WX-037, AEZS-129, PA799, ZSTK, RP-6530, AS252424, LY294002, TG100115, LY294002, BEZ235, XL147 (SAR²45408), SAR-245409, GDC-0941, BKM120, CH5132799, XL756, MLN-1117, SF-1126, RV-1729, sonolisib, GDC 0980, CLR-1401, perifosina y wortmanina;

(15) Inhibidores de BTK seleccionados del grupo que consiste en: ibrutinib, HM71224, ONO-4059 y CC-292;

(16) Inhibidores SYK seleccionados del grupo que consiste en: taminib (R406), fostamatinib (R788), PRT062607, BAY-61-3606, NVP-QAB 205 AA, R112, R343 y los compuestos descritos en la Patente de EE.UU. 8,450,321;

(17) Inhibidores de mTOR seleccionados del grupo que consiste en: temsirolimus, everolimus, ridaforolimus, deforolimus, OSI-027, AZD2014, CC-223, RAD001, LY294002, BEZ235, rapamicina, Ku-0063794 y PP242;

(18) Inhibidores de AKT seleccionados del grupo que consiste en: perifosina, MK-2206, GDC-0068 y GSK795;

(19) Inhibidores de MEK seleccionados del grupo que consiste en: trametinib, selumetinib, cobimetinib, MEK162, PD-325901, PD-035901, AZD6244 y CI-1040;

(20) Inhibidores de CDK seleccionados del grupo que consiste en: AT-7519, alvocidib, palbociclib y SNS-032;

(21) Inhibidores de JNK seleccionados del grupo que consiste en: CC-401;

(22) Inhibidores de MAPK seleccionados del grupo que consiste en: VX-702, SB203580 y SB202190;

(23) Inhibidores de Raf seleccionados del grupo que consiste en: PLX4720;

(24) Inhibidores de ROCK seleccionados del grupo que consiste en: Rho-15;

(25) Inhibidores de Tie2 seleccionados del grupo que consiste en: AMG-Tie2-1;

(26) Inhibidores de señalización de mioinositol como bloqueadores de fosfolipasa C y análogos de mioinositol descritos en Powis, G. y Kozikowski A., (1994) Nuevas dianas moleculares para la quimioterapia contra el cáncer ed., Paul Workman y David Kerr, prensa CRC 1994, Londres;

(27) Inhibidores de proteínas de la familia Bcl-2 seleccionados del grupo que consiste en: ABT-263, ABT-199 y ABT-737;

(28) Inhibidores de IKK seleccionados del grupo que consiste en: BMS-345541;

(29) Inhibidores de proteasoma seleccionados del grupo que consiste en: bortezomib;

(30) Inhibidores de la proteína quinasa C (PKC) seleccionados del grupo que consiste en: briostatina 1 y enzastaurina;

(31) Inhibidores de la proteína de choque térmico HSP90 seleccionados del grupo que consiste en: Geldanamicina;

(32) Fármacos combinados seleccionados del grupo que consiste en: FR (fludarabina, rituximab), FCR (fludarabina, ciclofosfamida, rituximab), R-CHOP (Rituximab más CHOP), R-CVP (Rituximab más CVP), R-FCM (Rituximab más FCM), R-ICE (Rituximab-ICE), CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona), CVP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona), FCM (fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrona), hiperCVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, dexametasona, metotrexato, citarabina), ICE (ifosfamida, carboplatino y etoposida), MCP (mitoxantrona, clorambucilo y prednisolona) y R MCP (R MCP); y

(33) Otros medicamentos para el tratamiento del cáncer seleccionados del grupo que consiste en aldesleucina, alvocidib, CHIR-12,12, ha20, tiuxetan, PRO131921, SGN-40, vacuna peptídica análoga WT-1, vacuna peptídica WT1 126-134, HSPPC-96 humano autólogo derivado del tumor, GTOP-99 (MyVax®), antineoplastón AS2-1, antineoplastón A10, globulina antitumoral, beta aletina, trióxido de arsénico, amifostina, aminocampotecina, lenalidomida, caspofungina, clofarabina, ixabepilona, cladribina, clorambucilo, Curcumina, vinorelbina, tipifarnib, tanespimicina, citrato de sildenafil, denileucina diftotox, simvastatina, epoetina alfa, fenretinida, filgrastim, mesna, mitoxantrona, lenalidomida, fludarabina, micofenolato mofetilo, nelarabina, octreotida, oxaliplatino, pegfilgrastim, interleucina recombinante-12, interleucina recombinante-11, ligando flt3 recombinante, trombopoyetina humana recombinante, sargramostim, células asesinas activadas por linfocinas, ácidos grasos omega-3, interferón alfa recombinante, linfocitos alogénicos terapéuticos y ciclos análogos de losporina.

En una realización particular, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de ibrutinib, aldesleucina, alvocidib, antineoplastón AS2-1, antineoplastón A10, anti-timocitos globulina, trihidrato de amifostina, aminocampotecina, trióxido de arsénico, beta aletina, ABT-263, ABT-199, ABT-737, BMS-345541, bortezomib, briostatina 1, busulfán, carboplatino, campath-1H, CC-5103, carmustina, acetato de caspofungina, clofarabina, cisplatino, cladribina (leustarina), clorambucilo (leukeran), curcumina, ciclosporina, ciclofosfamida (ciloxan, endoxan, endoxana, ciclostina), denileucina diftotox, dexametasona, DT PACE, docetaxel, dolastatina 10 doxorubicina, enzastaurina, epoetina alfa, etoposida, everolimus (RAD001), fenretinida, filgrastim, melfalan, mesna, flavopiridol, fludarabina (Fludara), geldanamicina (17 AAG), ifosfamida, clorhidrato de irinotec, ixabepilona, lenalidomida

- (Revlimid®), células asesinas activadas por linfocinas, melfalan, metotrexato, clorhidrato de mitoxantrona, motexafin gadolinio, micofenolato mofetil, nelarabina, oblimersen Obatoclast, oblimersen, acetato de octreipida, ácidos grasos de omega, oxa-ometa, acetato de octreipida, omega-ometa, ácidos grasos omega PD0332991, hidrocloreuro de doxorubicina liposomal pegilado, pegfilgrastim, pentostatina (Nipent), perifosina, prednisolona, prednisona, selicilib, interferón alfa recombinante, interleucina-12 recombinante, interleucina-11 recombinante, ligando flt3 recombinante, trombopoietina de trombocitos de silicio humano recombinante., simvastatina, sirolimus, estirilsulfonas, tacrolimus, tanespimicina, temsirolimus, talidomida, linfocitos alógenos terapéuticos, tiotepa, tipifarnib, vincristina, sulfato de vincristina, vinorelbina ditartrato, Vorinostat (SAHA), vorinostat, FR (fludarabina, rituximab), CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona), CVP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona), FCM (fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrona), FCR (fludarabina, ciclofosfamida, rituximab), hyperCVAD (ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, doxorubicina, dexametasona, metotrexato, citarabina), ICE (ifosfamida, carboplatino y etoposida), MCP (mitoxantrona, clorambucilo y prednisolona), R-CHOP (rituximab más CHOP), R-CVP (rituximab más CVP), R-FCM (rituximab más FCM), R-ICE (Rituximab-ICE) y R MCP (R MCP).
- Cualquiera de los métodos de tratamiento proporcionados puede usarse para tratar el cáncer en varias etapas. A modo de ejemplo, el estadio del cáncer incluye, entre otros, temprano, avanzado, localmente avanzado, remisión, refractario, recurrente después de la remisión y progresivo.
- Además, el sujeto puede ser un ser humano que se somete a una o más terapias estándar, como quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, cirugía o una combinación de las mismas. En consecuencia, uno o más agentes anticancerígenos pueden administrarse antes, durante o después de la administración de quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, cirugía o una combinación de las mismas.
- Los tratamientos terapéuticos pueden complementarse o combinarse con cualquiera de las terapias mencionadas anteriormente con trasplante o tratamiento con células madre. Un ejemplo de enfoque modificado es la radioinmunoterapia, en donde un anticuerpo monoclonal se combina con una partícula de radioisótopo, tal como indio In 111, itrio Y 90, yodo I-131. Los ejemplos de terapias combinadas incluyen, pero no se limitan a, yodo-131 tositumomab (Bexxar®), itrio-90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin®), Bexxar® con CHOP.
- Otros procedimientos terapéuticos incluyen el trasplante de células madre de sangre periférica, el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas, el trasplante autólogo de médula ósea, la terapia con anticuerpos, la terapia biológica, la terapia con inhibidores enzimáticos, la irradiación corporal total, la infusión de células madre, la ablación de la médula ósea con soporte de células madre, trasplante de células madre de sangre periférica tratada *in vitro*, trasplante de sangre del cordón umbilical, técnica de inmunoenzima, estudio farmacológico, terapia de rayos gamma de cobalto-60 de baja LET, bleomicina, cirugía convencional, radioterapia y trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas no mieloablativas.
- También se proporciona en el presente documento un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticos adicionales para tratar el cáncer, para usar en un método para tratar el cáncer.
- También se proporciona en el presente documento un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en un método de tratamiento del cáncer, en donde el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra simultáneamente, por separado o secuencialmente con uno o más agentes terapéuticos adicionales para tratar el cáncer.

X. KITS

- La presente descripción proporciona un kit que comprende un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El kit puede comprender además instrucciones de uso, *p. ej.*, para usar en la modulación de un receptor tipo toll (por ejemplo, TLR-8), tal como para usar en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección. En ciertas realizaciones, el uso es para tratar una infección por VIH, VHB o VHC. En ciertas realizaciones, el uso es para tratar una infección por VHB. Las instrucciones de uso son generalmente instrucciones escritas, aunque los medios de almacenamiento electrónico (por ejemplo, disquete magnético o disco óptico) también son aceptables.
- La presente descripción también proporciona un kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes que comprenden un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Opcionalmente asociado con dicho(s) contenedor(es) puede haber una notificación en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, notificación que refleja la aprobación de la agencia para la fabricación, uso o venta para administración humana. Cada componente (si hay más de un componente) puede empaquetarse en contenedores separados o algunos componentes pueden combinarse en un contenedor donde la reactividad cruzada y la vida útil lo permitan. Los kits pueden estar en formas de dosificación unitarias, paquetes a granel (por ejemplo, paquetes multidosis) o dosis subunitarias. Los kits también pueden incluir dosis unitarias múltiples de los compuestos e instrucciones de uso y empaquetarse en cantidades suficientes para su almacenamiento y uso en farmacias (por ejemplo, farmacias de hospitales y farmacias de compuestos).

XI. PREPARACIÓN COMPUESTA

También se proporcionan artículos de fabricación que comprenden una dosis unitaria de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en un envase adecuado para su uso en los métodos descritos en este documento. En la técnica se conocen envases adecuados e incluyen, *p. ej.*, viales, recipientes, ampollas, botellas, frascos, envases flexibles y similares. Un artículo de fabricación puede esterilizarse y/o sellarse adicionalmente.

Las realizaciones también están dirigidas a procesos e intermedios útiles para preparar los compuestos en cuestión o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Se encuentran disponibles muchas referencias generales que proporcionan esquemas químicos sintéticos conocidos y condiciones útiles para sintetizar los compuestos divulgados (ver, *p. ej.*, Smith, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 7ª edición, Wiley-Interscience, 2013).

Los compuestos como se describen en el presente documento pueden purificarse por cualquiera de los medios conocidos en la técnica, incluidos medios cromatográficos, tales como cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), cromatografía preparativa de capa fina, cromatografía de columna instantánea y cromatografía de intercambio iónico. Se puede utilizar cualquier fase estacionaria adecuada, incluidas las fases normales e inversas, así como las resinas iónicas. Más típicamente, los compuestos descritos se purifican mediante gel de sílice y/o cromatografía de alúmina. Véase, *p. ej.*, *Introduction to Modern Liquid Chromatography*, 2ª ed., Ed. L.R. Snyder y J.J. Kirkland, John Wiley and Sons, 1979; y *Thin Layer Chromatography*, E. Stahl (ed.), Springer-Verlag, Nueva York, 1969.

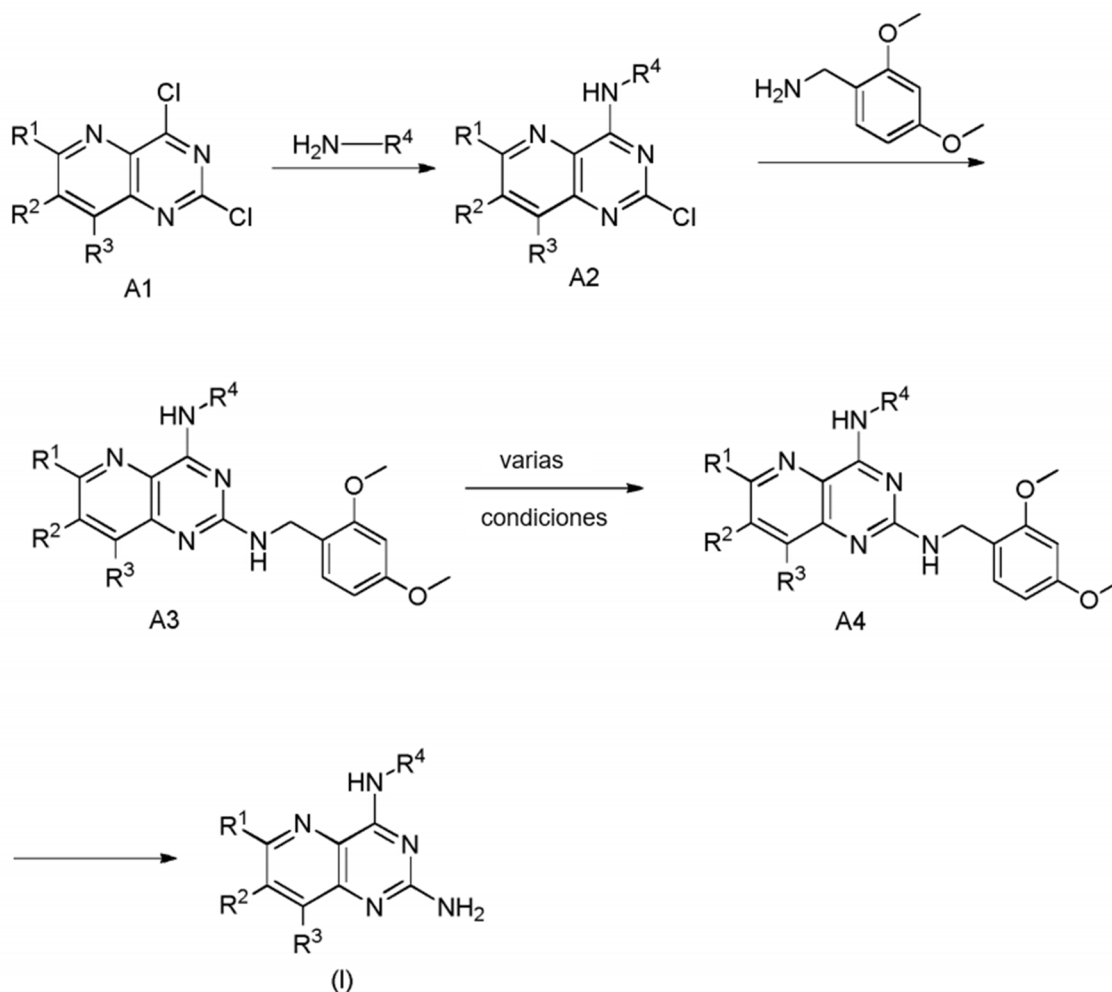
Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos en cuestión, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas en cuestión. Esto puede lograrse por medio de grupos protectores convencionales como se describe en trabajos estándar, tales como T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *"Protective Groups in Organic Synthesis"*, 4ª ed., Wiley, Nueva York 2006. Los grupos protectores pueden eliminarse en un momento conveniente etapa posterior usando métodos conocidos de la técnica.

XII. EJEMPLOS

Las entidades químicas ejemplares útiles en los métodos de las realizaciones se describirán ahora mediante referencia a esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general en el presente documento y los ejemplos específicos que siguen. Los artesanos reconocerán que, para obtener los diversos compuestos en el presente documento, los materiales de partida pueden seleccionarse adecuadamente para que los sustituyentes deseados en última instancia se lleven a través del esquema de reacción con o sin protección según sea apropiado para producir el producto deseado. Alternativamente, puede ser necesario o deseable emplear, en lugar del sustituyente finalmente deseado, un grupo adecuado que pueda llevarse a través del esquema de reacción y reemplazarse según sea apropiado con el sustituyente deseado. Además, un experto en la materia reconocerá que las transformaciones que se muestran en los esquemas a continuación pueden realizarse en cualquier orden que sea compatible con la funcionalidad de los grupos pendientes particulares. Cada una de las reacciones representadas en los esquemas generales se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente orgánico usado. A menos que se especifique lo contrario, las variables son como se definieron anteriormente en referencia a los compuestos de la presente descripción.

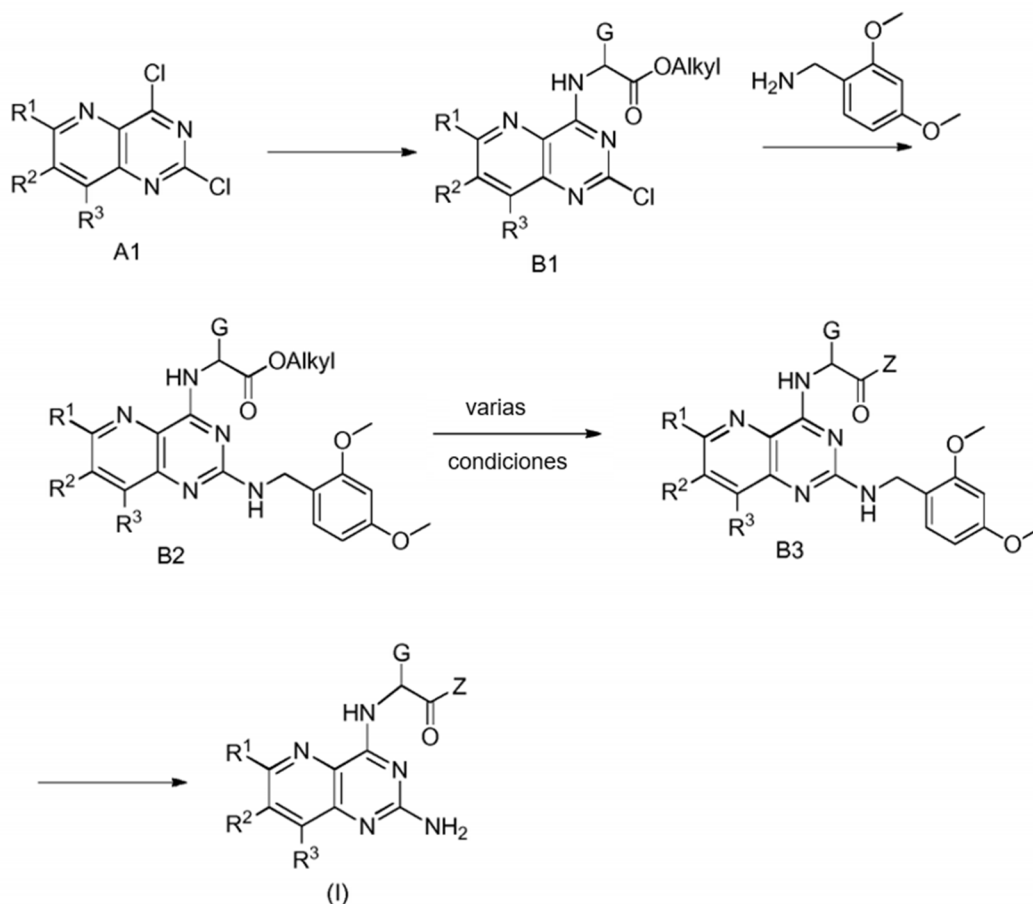
Las síntesis representativas de los compuestos de la presente descripción se describen en los esquemas a continuación, y los ejemplos particulares que siguen.

El esquema 1 muestra una síntesis representativa de los compuestos de las realizaciones. La metodología es compatible con una amplia variedad de funcionalidades.



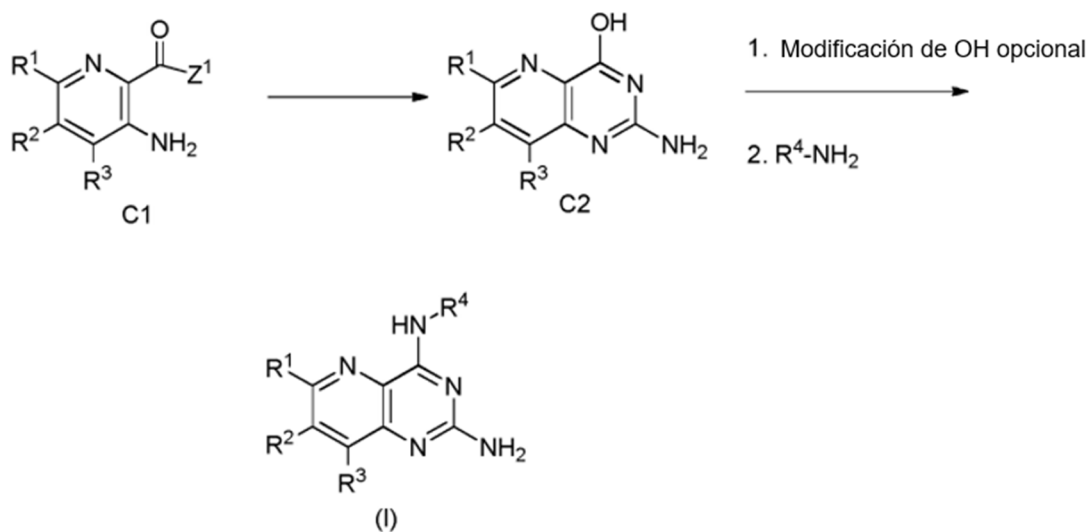
En el Esquema 1, los compuestos de fórmula A1 (donde R^1 , R^2 y R^3 son como se definen aquí o son derivados adecuadamente protegidos de R^1 , R^2 y R^3) se convierten en el correspondiente 4-amino, 2-cloro heterociclo por reacción con un nucleófilo amina en presencia de una base adecuada (como DIPEA) a temperatura ambiente. El compuesto de fórmula A2 se trata luego con 2,4-dimetoxibencilamina a temperatura elevada dando como resultado una 2,4-diaminopirimidina de fórmula A3. En los casos en que R^1 , R^2 y R^3 es un grupo químico diversificable como Cl o Br, reemplazo adicional de R^1 , R^2 y R^3 por una variedad de métodos que incluyen cianación, desplazamiento aromático nucleofílico y reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales, como acoplamientos Suzuki se lleva a cabo para proporcionar productos de fórmula A4. El tratamiento con un ácido adecuado (como el ácido trifluoroacético) conduce a ciertos compuestos de la presente descripción. Cuando sea adecuado, se pueden usar otros grupos salientes en lugar del (de los) grupo(s) Cl de A1.

El esquema 2 describe una ruta general que se usa para preparar ciertos compuestos de la presente descripción.



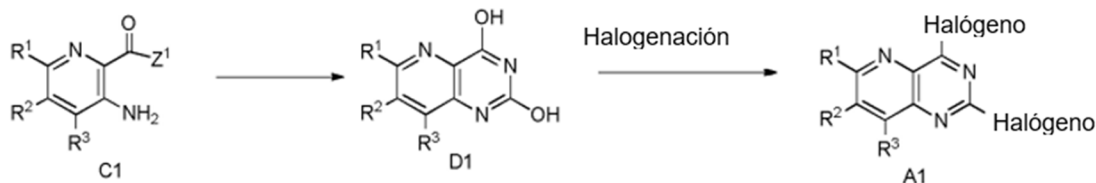
Las 2,4-dicloro pirido-pirimidinas de fórmula A1 (donde R¹, R² y R³ son como se definen aquí o son derivados adecuadamente protegidos de R¹, R² y R³) se convierten en el correspondiente heterociclo 4-amino,2-cloro por reacción con un éster de aminoácido (como el éster metílico de L-norvalina) en presencia de una base adecuada (como DIPEA) a temperatura ambiente para proporcionar un compuesto de fórmula B1, donde G es la cadena lateral del aminoácido. El compuesto de fórmula B1 se trata luego con 2,4-dimetoxibencilamina en un reactor de microondas a una temperatura adecuada (tal como aproximadamente 135°C), dando como resultado una 2,4-diaminopirimidina de fórmula B2. La hidrólisis del grupo éster mediante el tratamiento con una base adecuada (tal como KOH/THF acuoso) proporciona el producto de fórmula B3 donde Z es hidroxilo. La reacción adicional del ácido carboxílico resultante conduce a la modificación de Z mediante la formación de amida promovida por HATU con varias aminas. La eliminación del grupo protector con un ácido adecuado (como el ácido trifluoroacético) a temperatura ambiente conduce a ciertos compuestos de la presente descripción.

El esquema 3 muestra una síntesis representativa de los compuestos de las realizaciones. La metodología es compatible con una amplia variedad de funcionalidades.



Una amida de fórmula C1 (donde R¹, R² y R³ son como se definen aquí o son derivados adecuadamente protegidos de R¹, R² y R³, y Z¹ es NH₂ u O-alquilo) se convierte en un compuesto de fórmula C2, bajo reacción adecuada condiciones. Por ejemplo, el compuesto de fórmula C1 se pone en contacto con hidrocloreto de cloroformamidina en condiciones adecuadas para proporcionar C2. El grupo hidroxilo puede modificarse adicionalmente, por ejemplo introduciendo cualquier grupo saliente adecuado, tal como un grupo tosilo, antes de contactar con R⁴-NH₂. Alternativamente, R⁴-NH₂ puede acoplarse directamente a C2 en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, *p. ej.*, reactivo BOP, en condiciones adecuadas.

Además, se puede preparar un compuesto de Fórmula A1 (donde R¹, R² y R³ son como se definen en el presente documento o son derivados adecuadamente protegidos de R¹, R² y R³) como se describe en el esquema a continuación. Se entiende que A1 puede modificarse adicionalmente para preparar compuestos de Fórmula (I) como se describe más completamente en este documento.



Como se describió anteriormente, C₁ se pone en contacto con un agente adecuado, tal como trifosgeno y dioxano, para dar como resultado un compuesto de D1. El compuesto D1 se puede halogenar adicionalmente en condiciones adecuadas, tales como tratamiento con POCl₃ y PCl₅, para proporcionar un compuesto de fórmula A1.

En ciertos casos, los procesos anteriores implican además el paso de formar una sal de un compuesto de la presente descripción. Las realizaciones se dirigen a los otros procesos descritos en este documento; y al producto preparado por cualquiera de los procesos descritos en este documento.

Salvo que se indique lo contrario, los métodos y técnicas de las presentes realizaciones se realizan generalmente de acuerdo con métodos convencionales bien conocidos en la técnica y como se describe en varias referencias generales y más específicas que se citan y discuten a lo largo de la presente memoria descriptiva. Véase, *p. ej.*, Loudon, Organic Chemistry, 5ª edición, Nueva York: Oxford University Press, 2009; Smith, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, y Structure, 7ª edición, Wiley-Interscience, 2013.

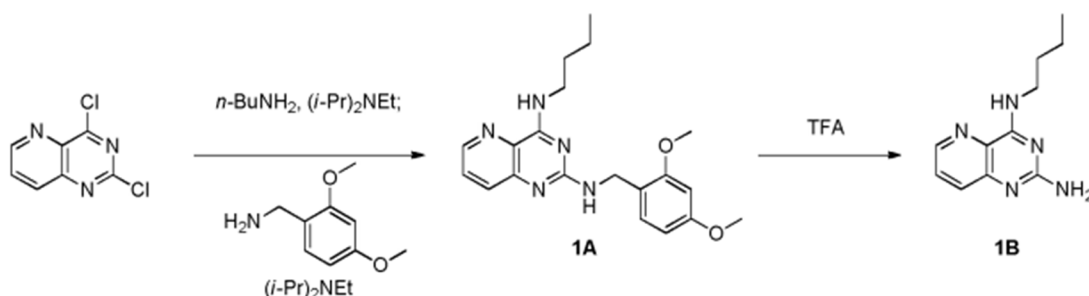
Los ejemplos proporcionados aquí describen la síntesis de los compuestos descritos aquí, así como los intermedios utilizados para preparar los compuestos. Debe entenderse que los pasos individuales descritos en este documento pueden combinarse. También debe entenderse que pueden combinarse lotes separados de un compuesto y luego llevarse a cabo en el siguiente paso sintético. En los Ejemplos proporcionados en este documento, los compuestos 53, 59-66, 80, 85, 92-98, 101, 111, 112, 114, 116 y 117 son compuestos de la invención y otros compuestos son para referencia.

En la siguiente descripción de los Ejemplos, se describen realizaciones específicas. Estas realizaciones se describen con suficiente detalle para permitir a los expertos en la técnica practicar ciertas realizaciones de la presente descripción. Se pueden utilizar otras realizaciones y lógicas y se pueden hacer otros cambios sin apartarse del alcance

de la descripción. Por lo tanto, la siguiente descripción no pretende limitar el alcance de la presente descripción.

Los métodos de la presente invención generalmente proporcionan un enantiómero o diastereómero específico como el producto deseado, aunque la estereoquímica del enantiómero o diastereómero no se determinó en todos los casos. Cuando no se determina la estereoquímica del estereocentro específico en el enantiómero o diastereómero, el compuesto se extrae sin mostrar ninguna estereoquímica en ese estereocentro específico aunque el compuesto puede ser sustancialmente enantiomérico o diastereoméricamente puro.

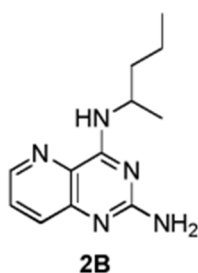
Ejemplo 1



Síntesis de *N*⁴-butilo-*N*²-(2,4-dimetoxibencilo)pirido[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamina (1A): A una solución de 2,4-dicloropirido[3,2-*d*]pirimidina (CAS n° 39551-54-7, suministrada por Astatech, Inc.) (50 mg, 0,25 mmol) en THF (2 mL) se añadió butan-1-amina (0,03 mL, 0,28 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,13 mL, 0,75 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadieron 2,4-dimetoxibencilamina (0,19 mL, 1,25 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,13 mL, 0,75 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C. Después de 16 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El producto (1A) se obtuvo después de la cromatografía flash. MS (*m/z*): 368,14 [*M*+H]⁺.

Síntesis de *N*⁴-butilopirido[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamina (1B): 1A se disolvió en ácido trifluoroacético (3 mL). Después de 30 minutos, la reacción se diluyó con agua y metanol. Después de 60 minutos, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se coevaporó luego con metanol tres veces y se filtró en metanol para proporcionar el producto del título 1B como una sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,59 (dd, *J* = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 3,66 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,78 - 1,62 (m, 2H), 1,43 (dq, *J* = 14,7, 7,4 Hz, 2H), 0,98 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). MS (*m/z*): 218,10 [*M*+H]⁺. ¹⁹F RMN (377 MHz, metanol-*d*₄) δ -77,6.

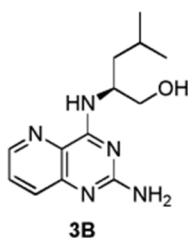
Ejemplo 2



Síntesis de *N*²-(2,4-dimetoxibencilo)-*N*⁴-(pentan-2-ilo)pirido[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamina (2A): 2A se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de 1A, reemplazando butan-1-amina con 2-aminopentano. MS (*m/z*) 382,17 [*M*+H]⁺.

Síntesis de *N*⁴-(pentan-2-ilo)pirido[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamina (2B): 2B se preparó siguiendo el procedimiento descrito para 1B para producir el compuesto del título (2B) como su sal de TFA. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,61 (dd, *J* = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,60 - 4,46 (m, 1H), 1,74 (dtd, *J* = 13,5, 8,3, 6,7 Hz, 1H), 1,68 - 1,55 (m, 1H), 1,44 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,32 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,95 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). MS (*m/z*) 232,11 [*M*+H]⁺. ¹⁹F RMN (377 MHz, metanol-*d*₄) δ -77,5.

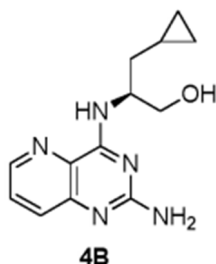
Ejemplo 3



Síntesis de (S)-2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-4-metilpentan-1-ol (3A): Se sintetizó **3A** siguiendo el procedimiento anterior para **1A**, reemplazando butan-1-amina con (S)-(+)-leucinol. MS (*m/z*) 412,19 [M+H]⁺.

Síntesis de (S)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-4-metilpentan-1-ol (3B): **3B** se sintetizó utilizando el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de **1B** para producir el compuesto del título (**3B**) como su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,62 (dd, *J* = 4,4, 1,3 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,74 - 4,58 (m, 1H), 3,71 (h, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,76-1,58 (m, 2H), 1,52 (tq, *J* = 10,6, 3,5 Hz, 1H), 0,98 (t, *J* = 6,4 Hz, 6H). MS (*m/z*) 262,15 [M+H]⁺. ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-*d*₄) δ -77,6

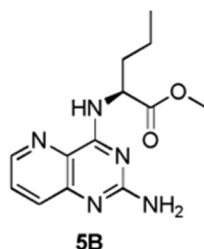
Ejemplo 4



Síntesis de (S)-3-ciclopropilo-2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)propan-1-ol (4A): **4A** se preparó usando el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de **1A**, reemplazando butan-1-amina con sal de HCl (2S)-2-amino-3-ciclopropilpropan-1-ol. MS (*m/z*) 410,20 [M+H]⁺

Síntesis de (S)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-3-ciclopropilpropan-1-ol (4B): **4B** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para **1B** para producir el compuesto del título (**4B**) como su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,62 (dd, *J* = 4,4, 1,3 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,63 (dq, *J* = 7,3, 5,5 Hz, 1H), 3,81 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 1,65 (h, *J* = 7,1 Hz, 2H), 0,78 (dddd, *J* = 15,0, 10,1, 5,1, 2,1 Hz, 1H), 0,45 (dddd, *J* = 11,1, 9,4, 7,9, 4,6 Hz, 2H), 0,19 - 0,07 (m, 2H). MS (*m/z*) 260,15 [M+H]⁺. ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-*d*₄) δ -77,6

Ejemplo 5

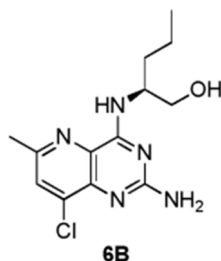


Síntesis de (S)-metilo 2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)pentanoato (5A): **5A** se preparó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente para **1A**, reemplazando butan-1-amina con (S)-metilo 2-aminopentanoato. MS (*m/z*) 426,19 [M+H]⁺.

Síntesis de (S)-metilo 2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)pentanoato (5B): se preparó **5B** siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para **1B** para producir el compuesto del título (**5B**) como su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,66 (dd, *J* = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 8,5, 4,4 Hz, 1H),

5,02 (dd, $J = 8,7, 5,3$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,13 - 1,92 (m, 2H), 1,56 - 1,39 (m, 2H), 0,99 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). MS (m/z) 276,13 $[M+H]^+$. ^{19}F RMN (377 MHz, Metanol- d_4) δ -77,8.

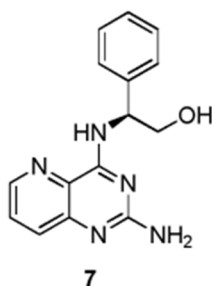
Ejemplo 6



Síntesis de (S)-2-((8-cloro-2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)-6-metilpirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)pentan-1-ol (6A): se preparó 6A siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para 1A, reemplazando butan-1-amina con (S)-metilo 2-aminopentanoato y en su lugar partiendo de 2,4,8-tricloro-6-metilpirido[3,2-d]pirimidina en lugar de 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina. MS (m/z) 446,20 $[M+H]^+$.

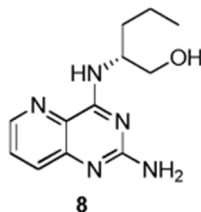
Síntesis de (S)-2-((2-amino-8-cloro-6-metilpirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)pentan-1-ol (6B): se preparó 6B después del procedimiento descrito anteriormente para que 1B produzca el compuesto del título (6B) como su sal TFA. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,84 (s, 1H), 4,55 (ddd, $J = 12,6, 7,2, 5,2$ Hz, 1H), 3,75 (d, $J = 5,3$ Hz, 3H), 1,79 - 1,67 (m, 3H), 1,51 - 1,35 (m, 3H), 0,98 (t, $J = 7,4$ Hz, 4H). MS (m/z) 296,18 $[M+H]^+$. ^{19}F RMN (377 MHz, Metanol- d_4) δ -77,6.

Ejemplo 7

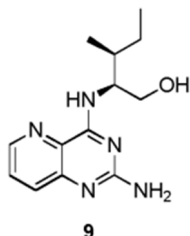


El compuesto **7**, (S)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-feniletanol, se preparó siguiendo el Procedimiento para el compuesto **1B** descrito anteriormente, en lugar de reemplazar butan-1-amina con (S)-2-amino-2-feniletanol para producir el compuesto del título (7) como su sal TFA. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,68 (dd, $J = 4,3, 1,5$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 8,5, 4,4$ Hz, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 2H), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 7,31 - 7,24 (m, 1H), 5,57 (dd, $J = 7,4, 4,8$ Hz, 1H), 4,12 - 3,93 (m, 2H). ^{19}F RMN (376 MHz, Metanol- d_4) δ -77,7. MS (m/z) 282,1 $[M+H]^+$.

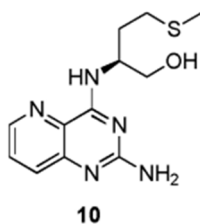
Ejemplo 8



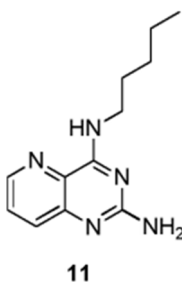
El compuesto **8**, (R)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)pentan-1-ol, se preparó siguiendo el procedimiento para la síntesis del compuesto **1B** descrito anteriormente, en su lugar reemplazando butan-1-amina con (R)-2-aminopentanoato para producir el compuesto del título (8) como su sal TFA. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,64 (dd, $J = 4,4, 1,4$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 8,5, 4,4$ Hz, 1H), 4,55 (dq, $J = 7,4, 5,4$ Hz, 1H), 3,78 - 3,69 (m, 2H), 1,77 - 1,65 (m, 2H), 1,52 - 1,36 (m, 2H), 0,98 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, Metanol- d_4) δ -77,56. MS (m/z) 248,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 9

El compuesto **9**, (2S,3S)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-3-metilpentan-1-ol, se preparó siguiendo el Procedimiento al compuesto **1B** descrito anteriormente, en lugar de reemplazar butan-1-amina con (2S,3S)-2-amino-3-metilpentan-1-ol para producir el compuesto del título (**9**) como su sal TFA. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,64 (dd, $J = 4,4, 1,4$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 8,5, 1,4$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 8,5, 4,4$ Hz, 1H), 4,39 (dt, $J = 8,1, 5,0$ Hz, 1H), 3,83 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), 1,97-1,82 (m, 1H), 1,58 (dddd, $J = 16,8, 11,2, 7,6, 3,8$ Hz, 1H), 1,33-1,16 (m, 2H), 1,03 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,94 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, Metanol- d_4) δ -77,71. MS (m/z) 262,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 10

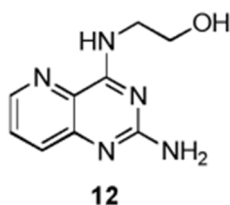
El compuesto **10**, (S)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-4-(metiltio)butan-1-ol, se preparó siguiendo el procedimiento de 2 pasos para el compuesto **1B** informado anteriormente, reemplazando butan-1-amina con (S)-2-amino-4-(metiltio)butan-1-ol para producir el compuesto del título (**10**) como su sal TFA. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,64 (dd, $J = 4,4, 1,4$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 8,5, 1,4$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 8,5, 4,4$ Hz, 1H), 4,66 (dq, $J = 8,1, 5,4$ Hz, 1H), 3,76 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 2,65-2,52 (m, 2H), 2,11-1,98 (m, 5H). ^{19}F RMN (376 MHz, Metanol- d_4) δ -77,63. MS (m/z) 280,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 11

El compuesto **11**, N^4 -pentilpirido[3,2-d]pirimidina-2,4-diamina, se preparó siguiendo el Procedimiento al compuesto **1B** descrito anteriormente, en lugar de reemplazar butan-1-amina con n-pentilamina para producir el compuesto del título (**11**) como su sal TFA. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,62 (dd, $J = 4,4, 1,4$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 8,5, 1,4$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 8,5, 4,4$ Hz, 1H), 3,67 (dd, $J = 7,8, 6,8$ Hz, 2H), 1,80-1,66 (m, 2H), 1,49-1,32 (m, 4H), 0,99-0,85 (m, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, Metanol- d_4) δ -77,58. MS (m/z) 232,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 12

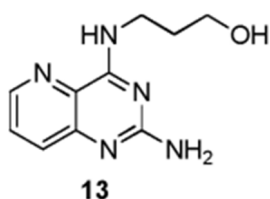
5



10 El compuesto 12, 2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)etanol, se preparó siguiendo el procedimiento para el compuesto 1B descrito anteriormente, en lugar de reemplazar la butan-1-amina con etanolamina para producir el compuesto del título (12) como su sal TFA. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,64 (dd, $J = 4,3, 1,5$ Hz, 1H), 7,88-7,72 (m, 2H), 3,82 (d, $J = 2,3$ Hz, 4H), ^{19}F RMN (376 MHz, Metanol- d_4) δ -77,58. MS (m/z) 206,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Ejemplo 13

20



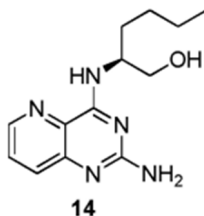
25

El compuesto 13, 3-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)propan-1-ol, se preparó siguiendo el procedimiento de 2 pasos para el compuesto 1B descrito anteriormente, en lugar de reemplazar el butan-1-amina con propanolamina para producir el compuesto del título (13) como su sal TFA. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,62 (td, $J = 4,6, 1,4$ Hz, 1H), 7,87-7,70 (m, 2H), 3,80 (dt, $J = 11,7, 6,8$ Hz, 2H), 3,70 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,00-1,88 (m, 2H). ^{19}F RMN (376 MHz, Metanol- d_4) δ -77,58. MS (m/z) 220,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

Ejemplo 14

35



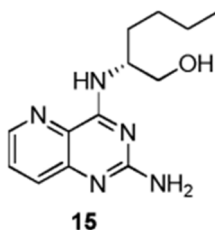
40

45 El compuesto 14, (S)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)hexano-1-ol, se preparó siguiendo el procedimiento para el compuesto 1B descrito anteriormente, en lugar de reemplazar butan-1-amina con (S)-2-aminohexan-1-ol para producir el compuesto del título (14) como su sal TFA. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,63 (dd, $J = 4,4, 1,4$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 8,5, 1,4$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 8,5, 4,4$ Hz, 1H), 4,53 (dq, $J = 8,6, 5,4$ Hz, 1H), 3,79-3,68 (m, 2H), 1,87-1,61 (m, 2H), 1,52-1,31 (m, 4H), 1,01-0,85 (m, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, Metanol- d_4) δ -77,63. MS (m/z) 262,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

50

Ejemplo 15

55

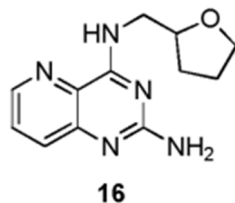


60

65

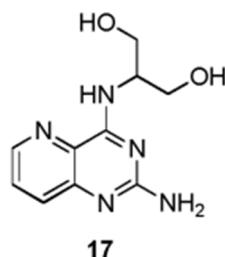
El compuesto **15**, (*R*)-2-((2-aminopirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)hexano-1-ol, se preparó siguiendo el procedimiento para el compuesto **1B** descrito anteriormente, en lugar de reemplazar butan-1-amina con (*R*)-2-aminohexano-1-ol para producir el compuesto del título (**15**) como su sal TFA. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,66-8,59 (m, 1H), 7,84 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,77 (td, J = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 4,59-4,42 (m, 1H), 3,81-3,68 (m, 2H), 1,90-1,65 (m, 2H), 1,49-1,35 (m, 4H), 1,03-0,82 (m, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, Metanol- d_4) δ -77,60. MS (m/z) 262,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 16



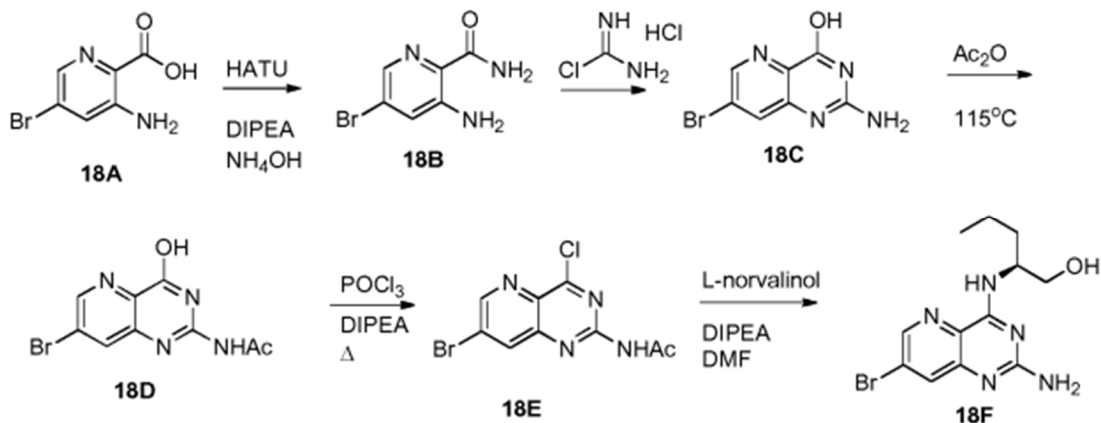
El compuesto **16**, N^4 -((tetrahydrofuran-2-ilo)metilo)pirido[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamina, se preparó siguiendo el procedimiento para el compuesto **1B** descrito anteriormente, en lugar de reemplazar butan-1-amina con (tetrahydrofuran-2-ilo)-metanamina para producir el compuesto del título (**16**) como su sal TFA. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,62 (dd, J = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,24 (qd, J = 6,8, 4,8 Hz, 1H), 3,93 (dt, J = 8,3, 6,5 Hz, 1H), 3,84-3,68 (m, 3H), 2,16-1,82 (m, 3H), 1,71 (ddt, J = 11,6, 8,0, 6,5 Hz, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, Metanol- d_4) δ -77,50. MS (m/z) 246,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 17



El compuesto **17**, 2-((2-aminopirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)propano-1,3-diol, se preparó siguiendo el procedimiento para el compuesto **1B** descrito anteriormente, en lugar de reemplazar el butan-1-amina con 2-aminopropano-1,3-diol para producir el compuesto del título (**17**) como su sal TFA. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,64 (dd, J = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,54 (p, J = 5,5 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 5,5 Hz, 4H). ^{19}F RMN (376 MHz, Metanol- d_4) δ -77,66. MS (m/z) 236,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 18



Síntesis de 3-amino-5-bromopicolinamida (18B): A una solución de ácido 3-amino-5-bromopicolínico **18A** (300 mg,

1,38 mmol, 1 equiv.) en DMF (11 ml, 0,1 M) se le añadió HATU (598 mg, 1,57 mmol, 1,1 equiv.) seguido de DIPEA (0,48 mL, 2,76 mmol, 2 equiv.) e hidróxido de amonio (0,8 mL, 5,55 mmol, 4 equiv.). La mezcla se dejó agitar durante la noche. Se añadió agua (50 ml) y luego la mezcla se extrajo con EtOAc (3 veces). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto (18B) se obtuvo después de la cromatografía flash. MS (*m/z*): 216,8 [M+H]⁺

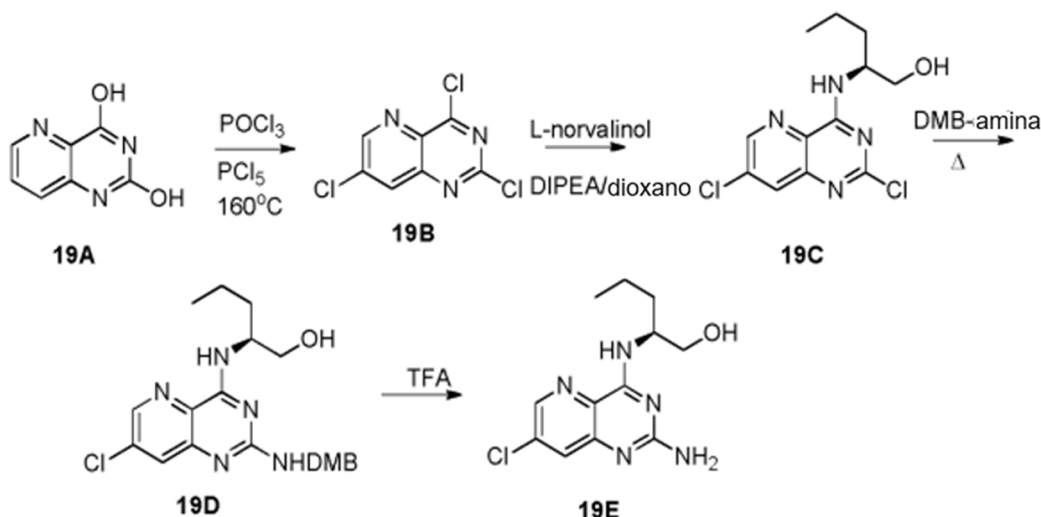
Síntesis de 2-amino-7-bromopirido[3,2-d]pirimidina-4-ol (18C): A un matraz que contiene 3-amino-5-bromopicolinamida (18B) (205 mg, 0,1 mmol, 1 equiv.) se añadió clorhidrato de cloroformamida (140 mg, 1,3 equiv.). La mezcla se calentó a 165°C durante la noche. Se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego se filtró y se lavó con agua y éter etílico. El residuo se dejó secar al aire para proporcionar 2-amino-7-bromopirido[3,2-d]pirimidina-4-ol (1C) que se usó sin purificación adicional. MS (*m/z*): 239,9 [M+H]⁺

Síntesis de N-(7-bromo-4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidina-2-ilo)acetamida (18D): A un matraz que contiene 2-amino-7-bromopirido[3,2-d]pirimidina-4-ol (1C) (155 mg, 0,64 mmol, 1 equiv.) se añadió anhídrido acético (3 ml). La mezcla se calentó a 115°C durante 4 h. Se concentró a presión reducida. Se filtró y se lavó con éter dietílico y hexano y se dejó secar al aire para obtener N-(7-bromo-4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidina-2-ilo)acetamida (18D). MS (*m/z*): 282,9 [M+H]⁺

Síntesis de N-(7-bromo-4-cloropirido[3,2-d]pirimidina-2-ilo)acetamida (18E): A una solución de N-(7-bromo-4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidina-2-ilo)acetamida (18D) (200 mg, 0,71 mmol, 1 equiv.) se añadió acetonitrilo (2 ml) y POCl₃ (1 ml) seguido de DIPEA (0,12 ml, 0,71 mmol, 1 equiv.). La mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. Se le añadió agua (20 ml) y luego se extrajo con EtOAc (3 veces). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto del título N-(7-bromo-4-cloropirido[3,2-d]pirimidina-2-ilo)acetamida (18E). MS (*m/z*): 298,9 [M+H]⁺

Síntesis de (S)-2-((2-amino-7-bromopirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)pentan-1-ol (18F): A una solución de N-(7-bromo-4-cloropirido[3,2-d]pirimidina-2-ilo)acetamida (18E) (215 mg, 0,71 mmol, 1 equiv.) se añadió DMF (1,5 ml) seguido de DIPEA (0,38 ml, 2,1 mmol, 3 equiv.) y (S)-(+)-2-Amino-1-pentanol (55 mg, 3,6 mmol, 5 equiv.). La reacción se dejó agitar durante la noche. Se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (18F) como su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,41 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,34 (dd, *J* = 8,5, 5,4 Hz, 1H), 3,65-3,53 (m, 3H), 1,67-1,49 (m, 3H), 1,41-1,24 (m, 3H), 0,86 (t, *J* = 7,4 Hz, 5H). ¹⁹F RMN (377 MHz, CD₃OD) δ -77,52. MS (*m/z*): 368,2 [M+H]⁺

Ejemplo 19



Síntesis de 2,4,7-tricloropirido[3,2-d]pirimidina (19B): En un vial de microondas se añadió pirido[3,2-d]pirimidina-2,4-diol (19A) (200 mg, 1,2 mmol, 1 equiv.) se agregó POCl₃ (2,5 mL) y PCl₅ (1,53 g, 7,4 mmol, 6 equiv.). La mezcla se calentó a 160°C durante 3 horas en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se repartió entre EtOAc y H₂O. Los orgánicos se separaron, se secaron y se eliminaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice para proporcionar el compuesto del título. MS (*m/z*): 236,6 [M+H]⁺

Síntesis de (S)-2-((2,7-dicloropirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)pentan-1-ol (19C): A una solución de 2,4,7-tricloropirido[3,2-d]pirimidina (19B) (160 mg, 0,68 mmol, 1 equiv.) se añadió dioxano (4 ml) seguido de DIPEA (0,18 ml, 1,2 mmol, 1,5 equiv.) y (S)-(+)-2-amino-1-pentanol (85 mg, 0,82 mmol, 1,1 equiv.). La reacción se dejó agitar durante una hora. Se concentró a presión reducida y se usó como está para proporcionar el compuesto del título. MS

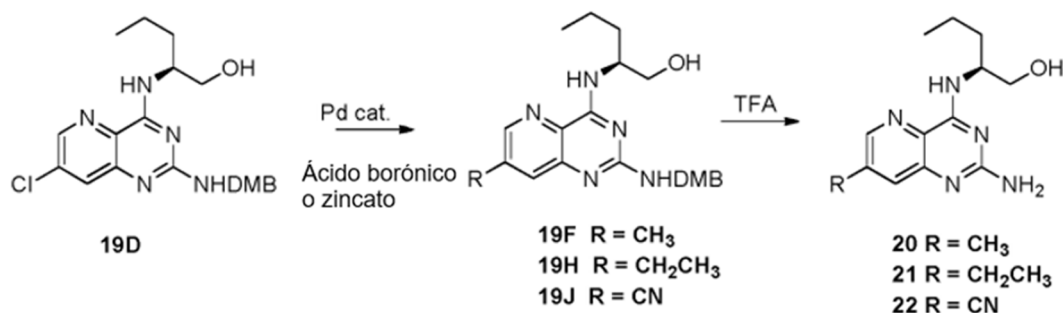
(*m/z*): 301,1 [M+H]⁺.

Síntesis de (S)-2-((7-cloro-2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)pentan-1-ol (19D):

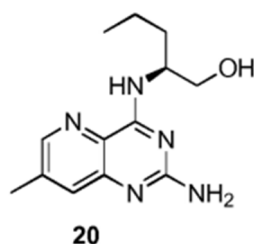
A una solución de (R)-2-((7,7-dicloropirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)pentan-1-ol (19C) (206 mg, 0,68 mmol, 1equiv.) se añadió dioxano (4 ml) seguido de DIPEA (0,24 ml, 1,4 mmol, 2 equiv.) y 2,4-dimetoxibencilamina (0,30 ml, 2,0 mmol, 3 equiv.). La reacción se dejó calentar a 120°C durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y H₂O. Los orgánicos se separaron, se secaron y se eliminaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice para proporcionar el compuesto del título. MS (*m/z*): 432,2 [M+H]⁺.

Síntesis de (S)-2-((2-amino-7-cloropirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)pentan-1-ol (19E): En una solución de (S)-2-((7-cloro-2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)pentan-1-ol (19D) (35 mg, 0,08 mmol, 1 equiv.) se añadió DCM (2 ml) y TFA (0,5 ml). Después de 3 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (19E) como su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,48 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 4,48 (dd, *J* = 8,6, 5,3 Hz, 1H), 3,93-3,74 (m, 2H), 3,71 (d, *J* = 5,2 Hz, 3H), 1,77-1,57 (m, 2H), 1,50-1,36 (m, 1H), 1,28 (s, 2H), 0,97 (t, *J* = 7,4 Hz, 4 H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-*d*₄) δ -77,59 (d, *J* = 80,2 Hz). MS (*m/z*): 282,1 [M+H]⁺.

Esquema general para los ejemplos 20-22



Ejemplo 20

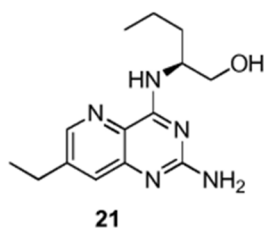


Síntesis de (S)-2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)-7-metilpirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)pentan-1-ol (19F):

En un vial que contiene (S)-2-((7-cloro-2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)pentan-1-ol (19D) (25 mg, 0,06 mmol, 1 equiv.) se añadió ácido metilborónico (8 mg, 0,14 mmol, 2,5 equiv.), fosfato de potasio tribásico (37 mg, 0,17 mmol, 3 equiv.), paladio(0)-tetraquis(trifenilfosfina) (7 mg, 0,006 mmol, 0,1 equiv.) junto con dioxano (2 ml) y agua (2 ml). La mezcla se calienta a 150°C durante 1 hora en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y H₂O. Los orgánicos se separaron, se secaron y se eliminaron al vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó directamente. MS (*m/z*): 474,3 [M+H]⁺.

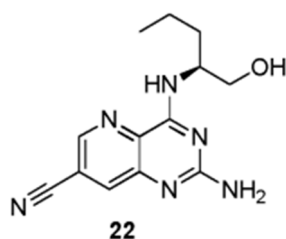
Síntesis de (S)-2-((2-amino-7-metilpirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)pentan-1-ol (20): En el matraz que contiene 19F se añadió THF (2 ml), agua (2 ml) seguido de 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (26 mg, 20,11 mmol, 2 equivalentes). Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y H₂O. Los orgánicos se separaron, se secaron y se eliminaron al vacío. La purificación se llevó a cabo usando cromatografía en columna instantánea para proporcionar el compuesto del título (20). ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,35 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,54-4,34 (m, 1H), 3,70 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 1,84-1,61 (m, 2H), 1,56-1,35 (m, 2H), 0,97 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). MS (*m/z*): 262,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 21



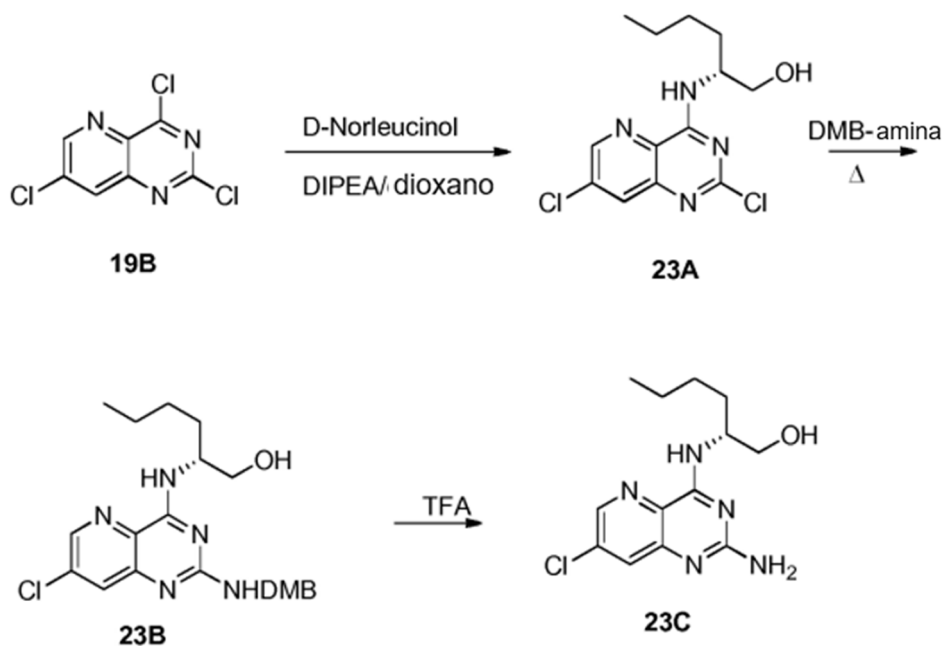
Síntesis de (S)-2-((2-amino-7-etilpirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)pentan-1-ol (21) se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para 20, en su lugar, usa ácido etilborónico en lugar de ácido metilborónico. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,65-8,30 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 4,61-4,38 (m, 1H), 3,80-3,64 (m, 2H), 2,84 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,71 (tdd, $J = 8,3, 6,5, 2,2$ Hz, 2H), 1,43 (dddd, $J = 12,4, 7,4, 5,1, 2,5$ Hz, 2H), 1,39-1,23 (m, 4H), 0,97 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). MS (m/z): 276,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 22



Síntesis de (S)-2-amino-4-((1-hidroxipentan-2-ilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrilo (22) se preparó de acuerdo con el procedimiento de dos pasos utilizado para 20, en lugar de usar Zn (CN) 2 en lugar de ácido metilborónico. ^1H RMN (400 MHz, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ 7,93 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 2,95-2,68 (m, 3H), 0,76 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 0,47 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 0,02 (t, $J = 7,4$ Hz, 4H). MS (m/z): 273,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 23

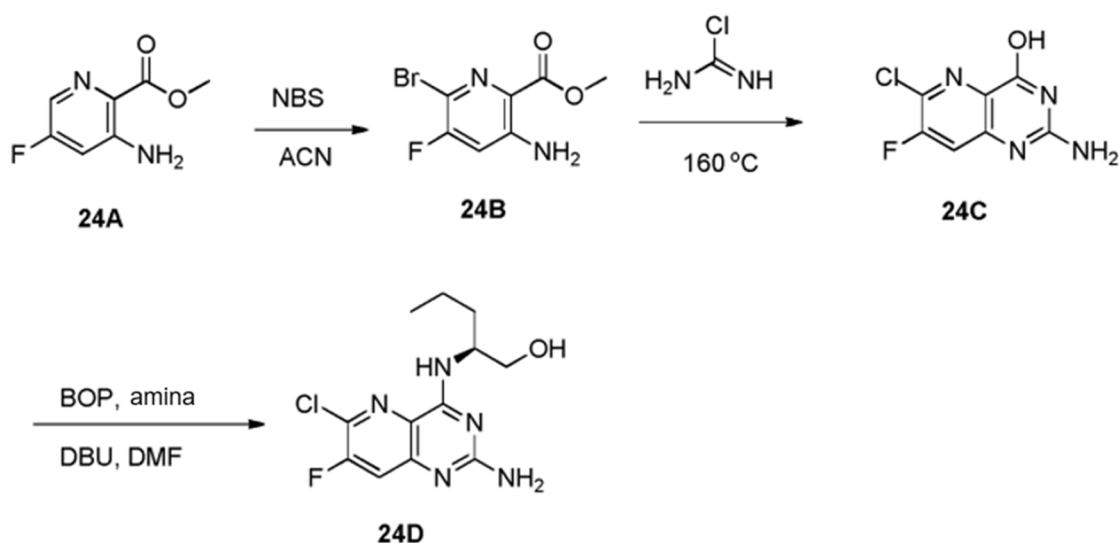


Síntesis de (R)-2-((2,7-dicloropirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)hexano-1-ol (23A): A una solución de 2,4,7-tricloropirido[3,2-d]pirimidina (19B) (45 mg, 0,19 mmol, 1 equiv.) se añadió dioxano (4 ml) seguido de DIPEA (41 μL , 0,23 mmol, 1,2 equiv.) y (R)-(-)-2-amino-1-hexanol 97% (24,7 mg, 0,21 mmol, 1,1 equiv.). La reacción se dejó agitar durante una hora. Se concentró a presión reducida y se usó como está para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 316,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis de (R)-2-((7-cloro-2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)hexano-1-ol (23B): A una solución de (R)-2-((2,7-dicloropirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)hexano-1-ol (23A) (60 mg, 0,19 mmol, 1 equiv.) se añadió dioxano (4 ml) seguido de DIPEA (68 µL, 0,38 mmol, 2 equiv.) y 2,4-dimetoxibencilamina (85 µL, 3,0 mmol, 3 equiv.). La reacción se dejó calentar a 120°C durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y H₂O. Los orgánicos se separaron, se secaron y se eliminaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice para proporcionar el compuesto del título. MS (*m/z*): 446,9 [M+H].⁺

Síntesis (R)-2-((2-amino-7-cloropirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)hexano-1-ol (23C): a una solución de (R)-2-((7-cloro-2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)hexano-1-ol (20B) (50 mg, 0,11 mmol, 1 equiv.) se añadió DCM (2 ml) y TFA (0,5 ml). Después de 3 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (23C) como su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,60 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 4,58-4,44 (m, 1H), 3,79-3,63 (m, 3H), 1,86-1,61 (m, 2H), 1,52-1,24 (m, 5H), 1,01-0,79 (m, 4H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-*d*₄) δ -77,61. MS (*m/z*): 296,2 [M+H].⁺

Ejemplo 24

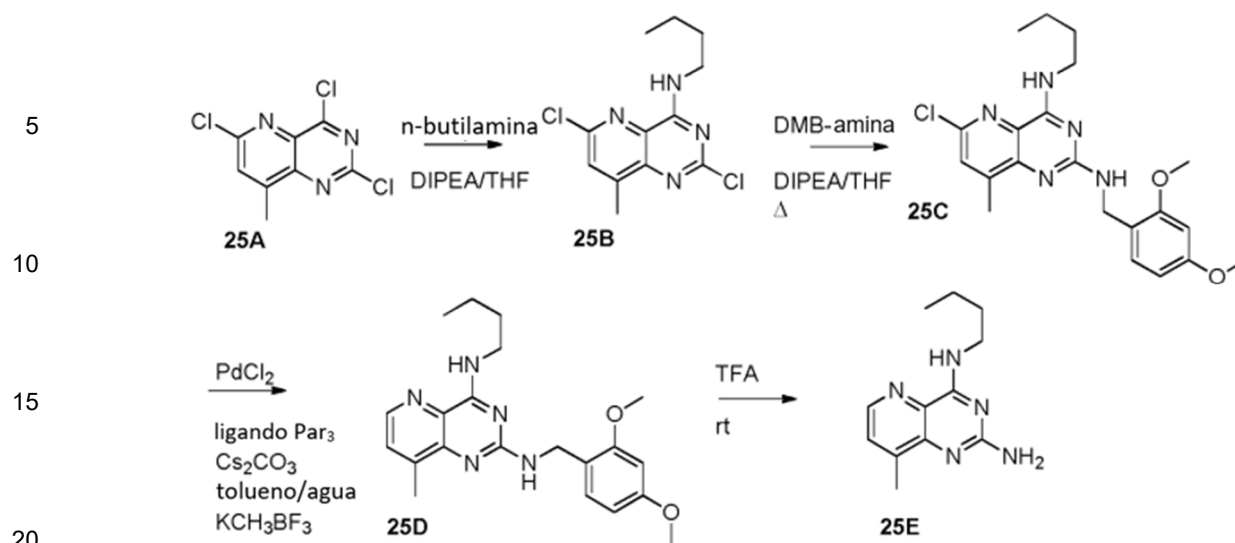


Síntesis de 3-amino-6-bromo-5-fluoropicolinato de metilo (24B): A una solución de 3-amino-5-fluoropicolinato de metilo (24A) (270 mg, 0,22 mmol, 1 equiv.) se le añadió acetonitrilo (5 ml) y *N*-bromosuccinimida (310 mg, 0,24 mmol, 1,1 equiv.). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y H₂O. Los orgánicos se separaron, se secaron y se eliminaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice para proporcionar el compuesto del título. MS (*m/z*): 250,2 [M+H].⁺

Síntesis de 2-amino-6-bromo-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidina-4-ol (24C): A un matraz que contiene 3-amino-6-bromo-5-fluoropicolinato de metilo (24B) (200 mg, 0,80 mmol, 1 equiv.) se añadió clorhidrato de cloroformamida (185 mg, 1,61 mmol, 2 equiv.). La mezcla se calentó a 165°C durante la noche. Se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con agua y éter etílico. El residuo se dejó secar al aire para proporcionar el compuesto del título (24C). Aproximadamente, el 25% del producto es el producto secundario correspondiente 2-amino-6-bromo-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidina-4-ol. El material se usó sin más purificación. MS (*m/z*): 260,0 [M+H].⁺

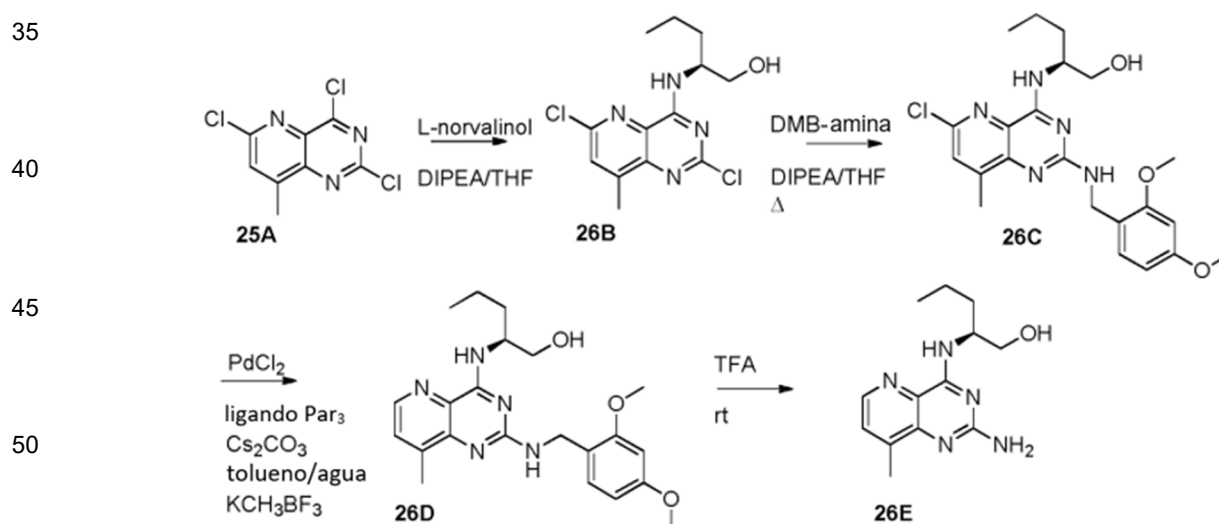
Síntesis de 2-amino-6-bromo-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidina-4-ol (24D): A un matraz de 2-amino-6-bromo-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidina-4-ol (24C) (50 mg, 0,23 mmol, 1 equiv.) se agrega hexafluorofosfato de (Benzotriazol-1-ilo)tris(dimetiloamino)fosfonio 97% (Reactivo BOP) (123 mg, 0,28 mmol, 1,2 equiv.), (S)-(+)-2-Amino-1-pentanol, 97% (48 mg, 0,47 mmol, 2 equiv.) y DBU (105 µL, 0,70 mmol, 3 equiv.) y DMF (3 ml). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (24D) como su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,86-7,63 (m, 1H), 4,64-4,47 (m, 1H), 3,72 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 1,82-1,61 (m, 3H), 1,56-1,35 (m, 2H), 0,97 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-*d*₄) δ -77,54, -110,63 (d, *J* = 8,2 Hz). MS (*m/z*): 300,2 [M+H].⁺

Ejemplo 25



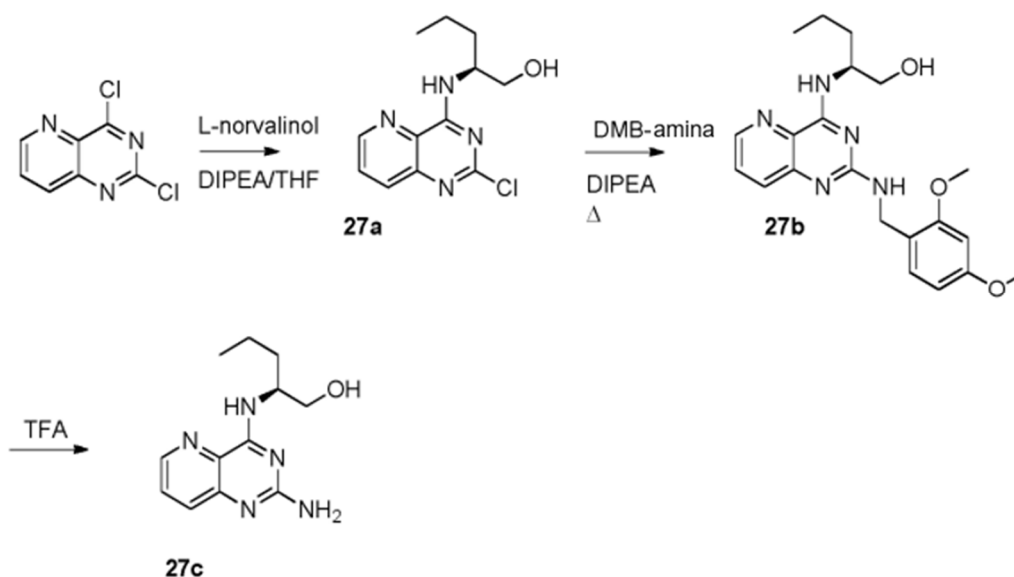
Síntesis de *N*⁴-butilo-8-metilpirido[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamina (25E). Comenzando desde el intermedio 25A, el tratamiento con 1,05 equiv butan-1-amina en THF/DIPEA a TA dio 25B, que se concentró hasta un residuo y se llevó directamente. El calentamiento con un exceso de 2,4-dimetoxibencilamina en THF/DIPEA condujo al compuesto 25C, con MS característica (*m/z*): 416,2 [M+H]⁺. Siguiendo el procedimiento informado por Hasník et. al en Synthesis, 2009, 1309-1317, en lugar de la 6-metilación esperada a través del trifluoroborato de metilo de potasio, la protonólisis del complejo intermedio heteroarilo-Pd condujo principalmente al aislamiento de 25D y finalmente a *N*⁴-butilo-8-metilpirido[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamina 25E tras el tratamiento de 25D en exceso de TFA y purificación final mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (25E) como su sal de TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,48 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 3,67 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,75-1,68 (m, 2H), 1,46-1,35 (m, 2H), 0,98 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-*d*₄) δ -77,6. MS (*m/z*): 232,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 26



Síntesis de (S)-2-((2-amino-8-metilpirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)pentan-1-ol (26E): Comenzando desde el intermedio 25A y siguiendo la secuencia sintética descrita anteriormente para la síntesis de 25E, pero en lugar de usar L-norvalinol en lugar de butan-1-amina, se obtuvo 26E como su sal de TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,50 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 7,63 (dq, *J* = 4,5, 0,8 Hz, 1H), 4,60-4,49 (m, 1H), 3,78-3,70 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,81-1,64 (m, 2H), 1,52-1,34 (m, 2H), 0,97 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-*d*₄) δ -77,7. MS (*m/z*): 262,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 27

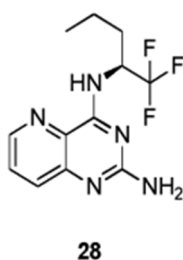


Síntesis de (S)-2-((2-cloropirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)pentan-1-ol (27A): A una solución de 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina (160 mg, 0,68 mmol, 1 equiv.) se añadió THF (4 ml) seguido de DIPEA (0,18 ml, 1,2 mmol, 1,5 equiv.) y (S)-(+)-2-amino-1-pentanol (85 mg, 0,82 mmol, 1,1 equiv.). La reacción se dejó agitar durante 1 h. La reacción se concentró a presión reducida y se usó como está para proporcionar 27A. MS (m/z): 267,1 $[M+H]^+$.

Síntesis de (S)-2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)pentan-1-ol (27B): A una solución (S)-2-((2-cloropirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)pentan-1-ol (27A) (206 mg, 0,68 mmol, 1 equiv.) se añadió THF (4 ml) seguido de DIPEA (0,24 mL, 1,4 mmol, 2 equiv.) y 2,4-dimetoxibencilamina (0,30 mL, 2,0 mmol, 3 equiv.). La reacción se calentó a 135°C mediante un reactor de microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y H₂O. Los orgánicos se separaron, se secaron y se eliminaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice para proporcionar 27B. MS (m/z): 398,2 $[M+H]^+$.

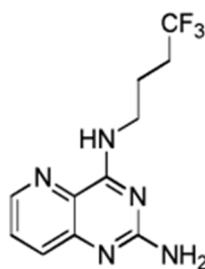
Síntesis de (S)-2-((2-amino-[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)pentan-1-ol (27C): A una solución de (S)-2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)pentan-1-ol (27B) (35 mg, 0,08 mmol, 1 equiv.) se añadió DCM (2 ml) y TFA (0,5 ml). Después de 3 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (27C) como su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,65 (dd, J = 4,3, 1,5 Hz, 1H), 7,85-7,73 (m, 2H), 4,55 (s, 1H), 3,76-3,70 (m, 2H), 1,77-1,66 (m, 2H), 1,44 (td, J = 7,3, 4,2 Hz, 2H), 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-*d*₄) δ -77,6. MS (m/z): 248,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 28

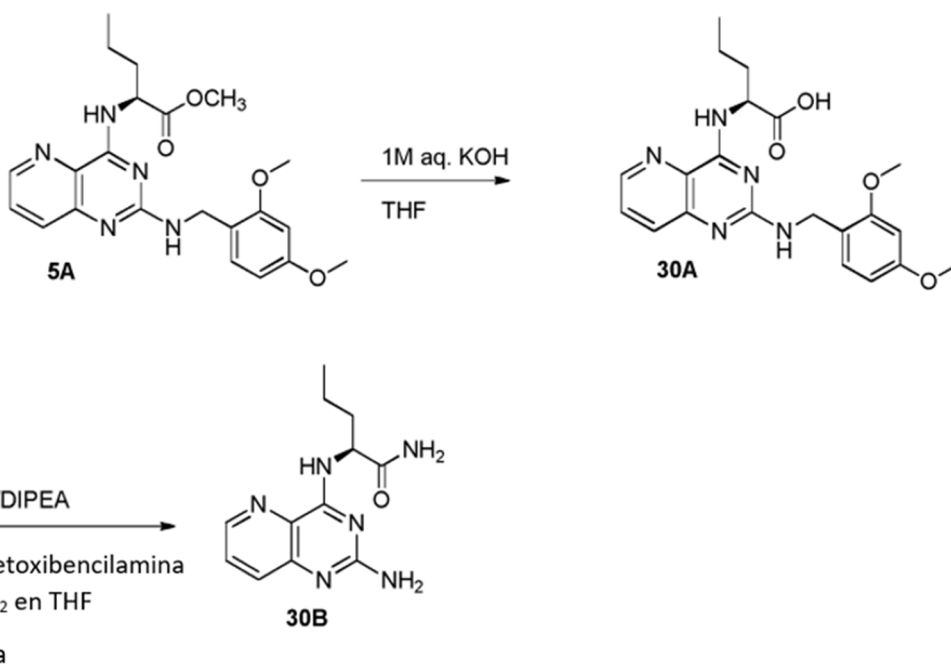


Siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente para la síntesis de 1B, se hizo reaccionar 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina con 1,1 equiv (S)-1,1,1-trifluoropentan-2-amina en lugar de 1-butan-amina y luego se llevaron a cabo los pasos descritos anteriormente en el Ejemplo 1 para proporcionar (S)-N⁴-((1,1,1-trifluoropentan-2-ilo)pirido[3,2-d]pirimidina-2,4-diamina (28). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,87 (s, 1H), 8,67 (dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 1H), 7,95-7,81 (m, 2H), 5,13 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 2,21-2,10 (m, 1H), 1,74 (dd, J = 12,1, 7,1 Hz, 1H), 1,44-1,36 (m, 1H), 1,27 (dq, J = 13,7, 7,1 Hz, 1H), 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-*d*₄) δ -73,9, -74,1. MS (m/z): 286,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 29

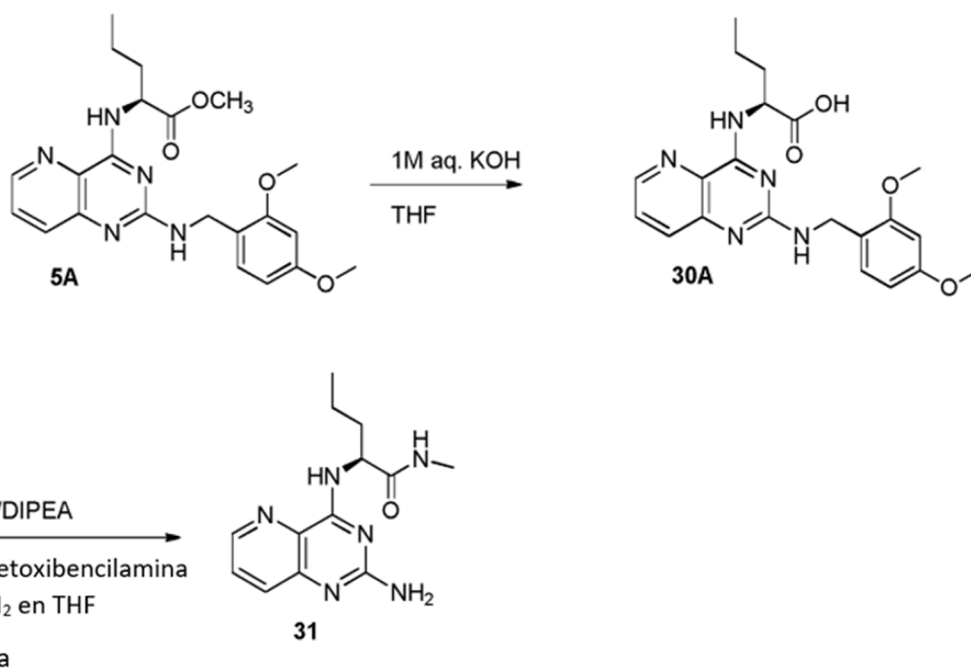
**29**

Siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente para la síntesis de **1B**, se hizo reaccionar 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina con 1,1 equiv 4,4,4-trifluorobutiloamina en lugar de 1-butan-amina y luego se llevó a cabo los pasos descritos anteriormente para el Ejemplo 1 para proporcionar *N*⁴-(4,4,4-trifluorobutyl)pirido[3,2-d]pirimidina-2,4-diamina (**29**) después de la purificación por HPLC como su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,74 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,63 (dd, *J* = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 8,18-7,50 (m, 2H), 3,62 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 2,39-2,27 (m, 1H), 1,93-1,84 (m, 1H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-*d*₄) δ -65,5, 75,6. MS (*m/z*): 272,1 [M+H]⁺

Ejemplo 30

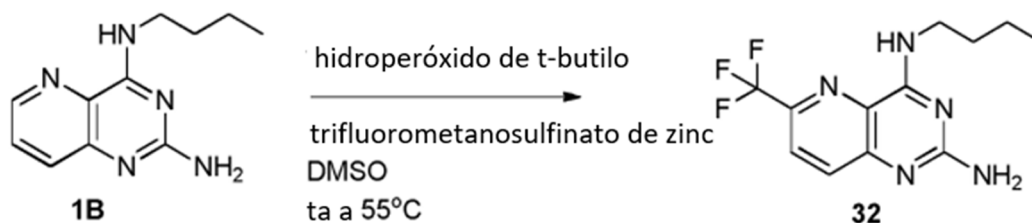
Síntesis de (S)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)pentanamida (30B). A partir de 50 mg del compuesto intermedio 5A descrito anteriormente, el tratamiento con 1 equiv. aq. KOH en THF/MeOH (4 ml) durante 1 h proporcionó, tras la eliminación del disolvente, el intermedio 30A, MS (*m/z*): 399,1 [M+H]⁺. Se trató 30A con 1,5 equiv. de HATU y 3 equiv. de DIPEA en 2 ml de DMF, con enfriamiento rápido en exceso de 2,4-dimetoxibencilamina (DMB) para proporcionar la amida intermedia. Después de la eliminación global de DMB mediante tratamiento con TFA, la purificación por HPLC del residuo del producto proporcionó el compuesto del título 30B como su sal de TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,67 (ddd, *J* = 9,2, 4,3, 1,5 Hz, 1H), 7,89-7,73 (m, 2H), 4,00-3,59 (m, 1H), 2,81 (s, 2H), 2,22-1,79 (m, 2H), 1,48 (tt, *J* = 9,8, 7,4 Hz, 2H), 0,99 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-*d*₄) δ -77,6. MS (*m/z*): 261,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 31



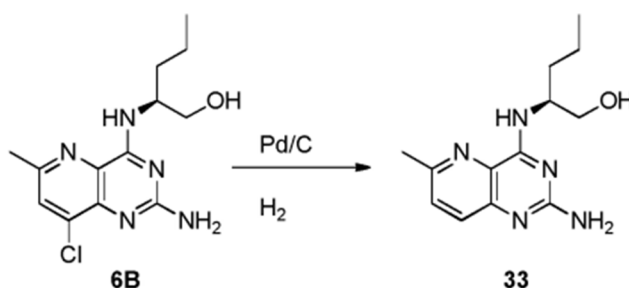
Síntesis de (S)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-N-metilpentanamida (31). Se trataron 50 mg de 30A con 1,5 equiv. de HATU y 3 equiv. de DIPEA en 2 ml de DMF, con enfriamiento rápido con metilamina 1,0 M en THF para proporcionar la metilamida intermedia. Después de la eliminación estándar de DMB mediante tratamiento con TFA, la purificación por HPLC del residuo del producto proporcionó el compuesto del título 31 como su sal de TFA. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,68 (dd, $J = 4,3, 1,5$ Hz, 1H), 7,89-7,76 (m, 2H), 4,85 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,08-1,85 (m, 2H), 1,45 (dddd, $J = 16,5, 13,8, 11,5, 7,4$ Hz, 2H), 0,98 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), ^{19}F RMN (377 MHz, Metanol- d_4) δ -77,9. MS (m/z): 275,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 32



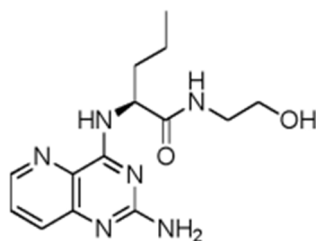
Síntesis de N⁴-butilo-6-(trifluorometilo)pirido[3,2-d]pirimidina-2,4-diamina (32). A partir de 10 mg de compuesto 1B, cuya síntesis se informa en el Ejemplo 1, y continuando con la química descrita por Yining et al. en *PNAS*, 2011, 108, 14411, 1B se calentó a 55°C en DMSO en presencia de solución ac. de 10 equivalentes de sulfato de trifluorometano de zinc y 10 equivalentes de hidroperóxido de t-butilo al 70%. Después de 24 h, la mezcla de reacción se inyectó directamente sobre HPLC para la purificación final para proporcionar el compuesto del título (32) como la sal de TFA correspondiente. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,15 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,01 (dd, $J = 8,8, 0,8$ Hz, 1H), 3,82-3,56 (m, 2H), 1,83-1,61 (m, 2H), 1,58-1,31 (m, 2H), 0,99 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). ^{19}F RMN (377 MHz, Metanol- d_4) δ -69,0, -77,6. MS (m/z): 286,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 33



Síntesis de (S)-2-((2-amino-6-metilpirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)pentan-1-ol (33). Se hicieron reaccionar 50 mg de compuesto 6B (0,11 mmol, 1 equiv.) en 10 ml (EtOH/EtOAc 1:1) con 28 mg de Pd/C al 5% a 70°C bajo 1 atm H₂. Después de una noche, la reacción se filtró para eliminar el catalizador y el producto se cromatografió en gel de sílice, eluyendo a 25% de MeOH/75% de EtOAc para proporcionar el compuesto del título (33) como su sal de TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,74 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,54 (ddd, *J* = 12,4, 7,3, 5,2 Hz, 1H), 3,75 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,73 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,44 (ddt, *J* = 14,6, 7,4, 4,2 Hz, 2H), 0,98 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-*d*₄) δ -77,7. MS (*m/z*) 262,14 [M+H]⁺.

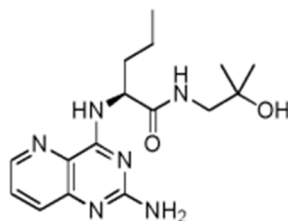
Ejemplo 34



34

Síntesis de (S)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-N-(2-hidroxietilo)pentanamida (34): El compuesto del título se sintetizó de manera similar a 30B como se informa en el Ejemplo 30, en lugar de reemplazar el amoníaco metanólico con etanolamina para proporcionar el compuesto del título (34) como su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,68 (dd, *J* = 4,3, 1,5 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,88 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,27-3,22 (m, 2H), 2,11-1,90 (m, 3H), 1,70-1,40 (m, 5H), 1,00 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-*d*₄) δ -77,5. MS (*m/z*) 305,21 [M+H]⁺.

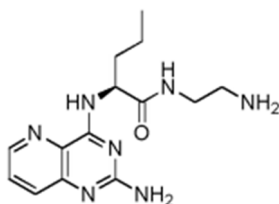
Ejemplo 35



35

Síntesis de (S)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-N-(2-hidroxi-2-metilpropilo)pentanamida (35): El compuesto (35) fue sintetizado de manera similar a 30B como se informó en el Ejemplo 30, en lugar de reemplazar el amoníaco metanólico con 1-amino-2-metilo-2-propanol para proporcionar el compuesto del título (35) como su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,67 (dd, *J* = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,84-4,78 (m, 1H), 3,61 (td, *J* = 5,9, 5,5, 1,5 Hz, 2H), 2,09-1,85 (m, 2H), 1,48 (dddd, *J* = 18,0, 13,7, 9,7, 7,3 Hz, 2H), 1,29 (s, 6H), 0,99 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-*d*₄) δ -77,5. MS (*m/z*) 333,25 [M+H]⁺.

Ejemplo 36

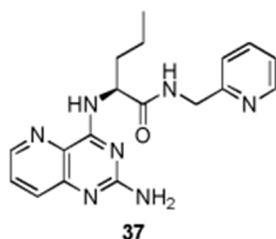


36

Síntesis de (S)-N-(2-aminoetilo)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)pentanamida (36): El Compuesto 36 se sintetizó de manera similar a 30B, en lugar de reemplazar el amoníaco metanólico con N-Boc-etilendiamina. La desprotección global con TFA proporcionó el compuesto del título (36) como su sal bis-TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,68 (dd, *J* = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 8,5, 4,3 Hz, 1H), 4,92 (dd, *J* =

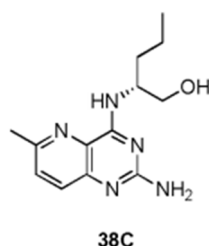
8,6, 5,1 Hz, 1H), 3,56 (ddd, $J = 13,9, 12,8, 6,7$ Hz, 1H), 3,45 (dt, $J = 14,3, 6,1$ Hz, 1H), 3,08 (hept, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,13-2,00 (m, 1H), 2,00-1,85 (m, 1H), 1,55-1,41 (m, 2H), 0,99 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). ^{19}F RMN (377 MHz, Metanol- d_4) δ -77,6. MS (m/z) 304,05 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Ejemplo 37



Síntesis de (S)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-N-(piridina-2-ilmetilo)pentanamida (37): el compuesto **37** se sintetizó en un producto similar hasta **30B**, en lugar de reemplazar el amoníaco metanólico con 2-picolilamina para proporcionar el compuesto del título (37) como la sal bis TFA. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,69 (dd, $J = 4,4, 1,5$ Hz, 1H), 8,65-8,62 (m, 1H), 8,22 (td, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J = 8,5, 1,4$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 8,5, 4,4$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 7,5, 5,7$ Hz, 1H), 4,93 (dd, $J = 8,8, 5,2$ Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 2,13-1,94 (m, 3H), 1,57-1,40 (m, 3H), 1,00 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). ^{19}F RMN (377 MHz, Metanol- d_4) δ -77,8. MS (m/z) 352,04 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 Ejemplo 38

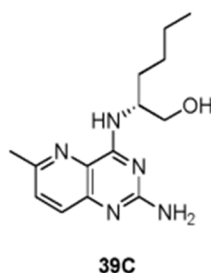


Síntesis de (R)-2-((8-cloro-2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)-6-metilpirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)pentan-1-ol (38A): **38A** se sintetizó de manera similar a **6A**, en lugar de reemplazar (S)-norvalinol con (R)-2-aminopentanol y 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina con 2,4,8-tricloro-6-metilpirido[3,2-d]pirimidina. MS (m/z) 446,24 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis de (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)-6-metilpirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)pentan-1-ol (38B): **38B** se sintetizó de manera similar a **6B**. MS (m/z) 412,22 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis de (R)-2-((2-amino-6-metilpirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)pentan-1-ol (38C): El Compuesto **38C** se sintetizó de manera similar a **33**, proporcionando el compuesto del título (38C) como su sal TFA. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,69 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,49 (qd, $J = 7,9, 6,9, 4,1$ Hz, 1H), 3,71 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,68 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,44-1,33 (m, 2H), 0,93 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). ^{19}F RMN (377 MHz, Metanol- d_4) δ -77,3. MS (m/z) 262,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

50 Ejemplo 39



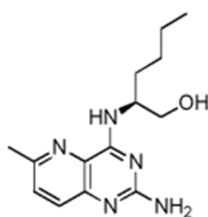
Síntesis de (R)-2-((8-cloro-2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)-6-metilpirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)hexano-1-ol (39A): **39A** se sintetizó de manera similar a **1A**, en lugar de reemplazar butan-1-amina con (R)-2-aminohexanol y

2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina con 2,4,8-tricloro-6-metilpirido[3,2-d]pirimidina. MS (m/z) 460,21 $[M+H]^+$.

Síntesis de (R)-2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)-6-metilpirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)hexano-1-ol (39B): 39B se sintetizó de manera similar a 33. MS (m/z) 426,24 $[M+H]^+$.

Síntesis de (R)-2-((2-amino-6-metilpirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)hexano-1-ol (39C): El Compuesto 39C se sintetizó de manera similar a 1B para proporcionar el compuesto del título (39C) como su sal TFA. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,72 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,50 (dt, $J = 8,4, 5,2$ Hz, 1H), 3,73 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,80-1,67 (m, 2H), 1,44-1,32 (m, 5H), 0,93-0,86 (m, 3H). ^{19}F RMN (377 MHz, Metanol- d_4) δ -77,3. MS (m/z) 276,17 $[M+H]^+$.

Ejemplo 40



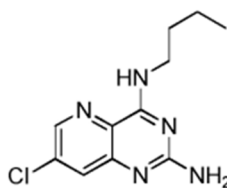
40C

Síntesis de (S)-2-((8-chloro-2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)-6-metilpirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)hexano-1-ol (40A): 40A se sintetizó de manera similar a 1A, reemplazando butan-1-amina con (S)-2-aminohehexanol y 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina con 2,4,8-tricloro-6-metilpirido[3,2-d]pirimidina. MS (m/z) 460,26 $[M+H]^+$.

Síntesis de (S)-2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)-6-metilpirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)hexano-1-ol (40b): 40b se sintetizó de manera similar a 33. MS (m/z) 426,24 $[M+H]^+$.

Síntesis de (S)-2-((2-amino-6-metilpirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)hexano-1-ol (40C): el Compuesto 40C se sintetizó de manera similar a 1B. Para proporcionar el compuesto del título (40C) como su sal TFA. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,73 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,51 (dq, $J = 8,5, 6,1, 5,4$ Hz, 1H), 3,75 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,84-1,65 (m, 3H), 1,38 (qd, $J = 8,0, 6,4, 2,9$ Hz, 5H), 0,95-0,87 (m, 4H). ^{19}F RMN (377 MHz, Metanol- d_4) δ -77,6. MS (m/z) 276,16 $[M+H]^+$.

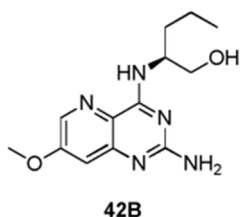
Ejemplo 41



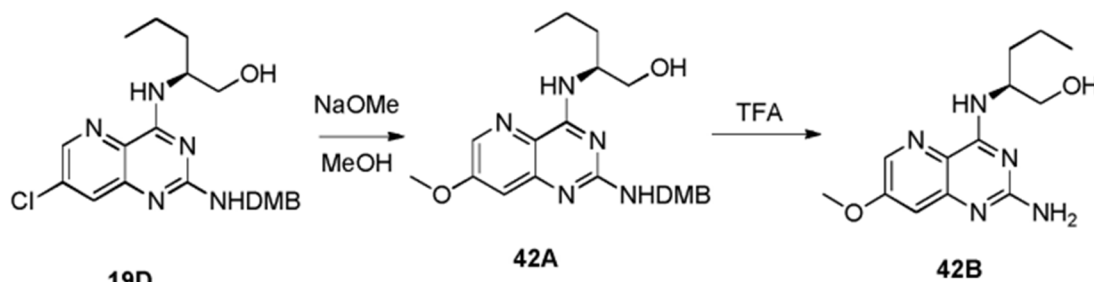
41

N⁴-butilo-7-cloropirido[3,2-d]pirimidina-2,4-diamina (41). El compuesto 41 se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de 19E, haciendo reaccionar el intermedio 19B con 1-butan-amina y procediendo con la secuencia informada para producir el compuesto del título (41) como la sal de TFA después de la purificación por HPLC final. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,56 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 3,66 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,76-1,64 (m, 2H), 1,59 (s, 0H), 1,43 (dq, $J = 14,7, 7,4$ Hz, 2H), 0,98 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, Metanol- d_4) δ -77,55. MS (m/z) 252,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 42



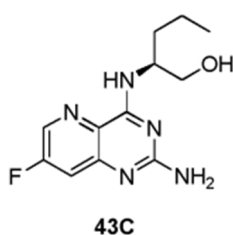
(S)-2-((2-amino-7-metoxipirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)pentan-1-ol (**42B**) se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



(S)-2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)-7-metoxipirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)pentan-1-ol (**42A**): En un vial que contiene (S)-2-((7-cloro-2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)pentan-1-ol (**19D**) (50 mg, 0,11 mmol, 1 equiv.) se añadió NaOMe (65 μ L, 1,1 mmol, 10 equiv.) y metanol (2 ml). La mezcla se calentó a 150°C durante 30 min. en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y H₂O. La capa orgánica se separó, se secó y se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice para proporcionar el compuesto del título. MS (*m/z*): 428,2 [M+H]⁺.

El compuesto **42B** se sintetizó a través del tratamiento con TFA de **42A** para producir el compuesto del título (**42B**) como la sal de TFA después de la purificación por HPLC final. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,32 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 4,57-4,45 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,77-3,67 (m, 2H), 1,80-1,63 (m, 2H), 1,50-1,39 (m, 2H), 0,97 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-*d*₄) δ -77,52. MS (*m/z*) 278,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 43



Síntesis de (S)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)pentan-1-ol (**43C**):

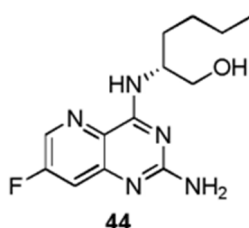


El 3-amino-5-fluoropicolinato de metilo (**43A**) (830 mg, 4,88 mmol), clorhidrato de cloroformamidina (1121,64 mg, 9,76 mmol), dimetilsulfona (4592,09 mg, 48,78 mmol) y una barra de agitación se cargaron en un tubo de presión sellado y calentado a 160°C durante 1 hora. En este momento, la reacción se dejó enfriar, se añadieron 50 ml de agua y la solución se agitó con calentamiento durante 30 minutos. Los precipitados se filtraron y las aguas madres se purificaron

por HPLC de fase inversa usando ACN/H₂O con TFA al 0,1% como eluyente en una columna Hidro-RP con un gradiente de ACN del 2 al 5%. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se hizo azeótropo 2 veces con metanol, 2 veces con DCM antes de sonicar en éter. Los precipitados se filtraron y se secaron al aire para proporcionar 210 mg (23,9%) de 2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidina-4-ol (**43B**) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,43 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 10,1, 2,5 Hz, 1H), 7,23 (s, 2H), 19F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -75,15, -119,96. MS (*m/z*) 181,0 [M+H]⁺.

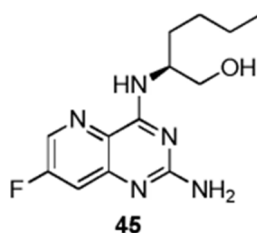
El compuesto **43C** se sintetizó mediante un acoplamiento promovido por BOP-Cl de **43B** con (*S*)-norvalinol, que proporcionó el compuesto del título (**43C**) como su sal TFA después de la purificación por HPLC final. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,56 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 4,56 (dq, *J* = 12,7, 6,4, 6,0 Hz, 1H), 3,80-3,69 (m, 2H), 1,78 (ddd, *J* = 18,8, 11,4, 3,7 Hz, 2H), 1,53-1,33 (m, 2H), 0,97 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-*d*₄) δ -77,64, -118,17 (d, *J* = 8,8 Hz). MS (*m/z*) 266,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 44



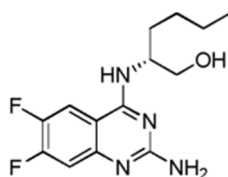
(*R*)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)hexano-1-ol (**44**). El compuesto **44** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de **43C**, haciendo reaccionar el intermedio **43B** con (*R*)-norleucinol y procediendo con la secuencia informada anteriormente para producir el compuesto del título (**44**) como la sal de TFA después de la purificación por HPLC final. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,57 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,53 (dq, *J* = 8,7, 5,6 Hz, 1H), 3,72 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,52-1,28 (m, 4H), 1,04-0,82 (m, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-*d*₄) δ -77,60, -118,13 (d, *J* = 8,6 Hz). MS (*m/z*) 280,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 45

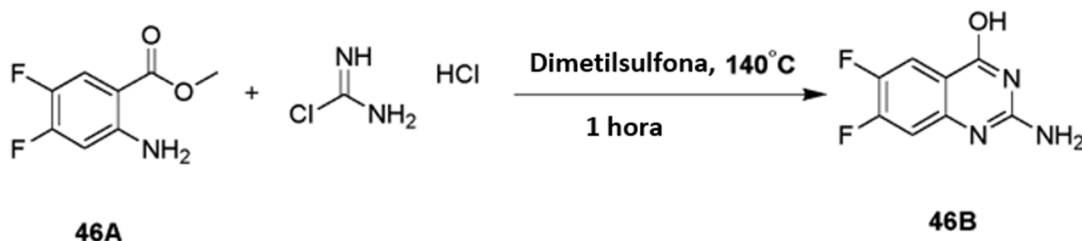


(*S*)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)hexano-1-ol (**45**). El compuesto **45** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de **43C**, haciendo reaccionar el intermedio **43B** con (*S*)-norleucinol y procediendo con la secuencia informada anteriormente para producir el compuesto del título (**45**) como la sal de TFA después de la purificación por HPLC final. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,57 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,53 (dq, *J* = 8,7, 5,6 Hz, 1H), 3,72 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,52-1,28 (m, 4H), 1,04-0,82 (m, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-*d*₄) δ -77,60, -118,13 (d, *J* = 8,6 Hz). MS (*m/z*) 280,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 46



46C

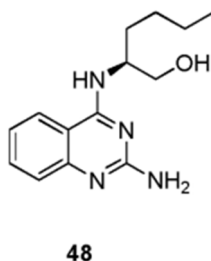
Síntesis de (*R*)-2-((2-amino-6,7-difluoroquinazolina-4-ilo)amino)hexano-1-ol (**46C**):

Se sintetizó 2-amino-6,7-difluoroquinazolina-4-ol (**46B**) siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de **43B**, en lugar de reaccionar el intermedio **46A** en lugar de **43A** y proceder con la secuencia informada anteriormente para producir el compuesto del título (**46C**) como la sal de TFA después de la purificación final por HPLC. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,83 (t, $J = 9,7$ Hz, 1H), 7,31-7,22 (m, 1H), 7,19 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -74,93, -128,78, -144,35. MS (m/z) 198,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

El compuesto (**46C**) se sintetizó a través de un acoplamiento promovido por BOP-Cl de **46B** con (*R*)-norleucinol, que proporcionó el compuesto del título (**46C**) como su sal de TFA después de la purificación por HPLC final. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,29 (dd, $J = 11,0, 7,9$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 10,6, 6,8$ Hz, 1H), 4,67-4,53 (m, 1H), 3,80-3,59 (m, 2H), 1,77-1,63 (m, 2H), 1,49-1,30 (m, 4H), 0,91 (td, $J = 7,0, 6,3, 2,2$ Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, Metanol- d_4) δ -77,71, -127,97 (ddd, $J = 21,5, 10,6, 7,9$ Hz), -142,27 (ddd, $J = 21,4, 11,0, 6,9$ Hz). MS (m/z) 297,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

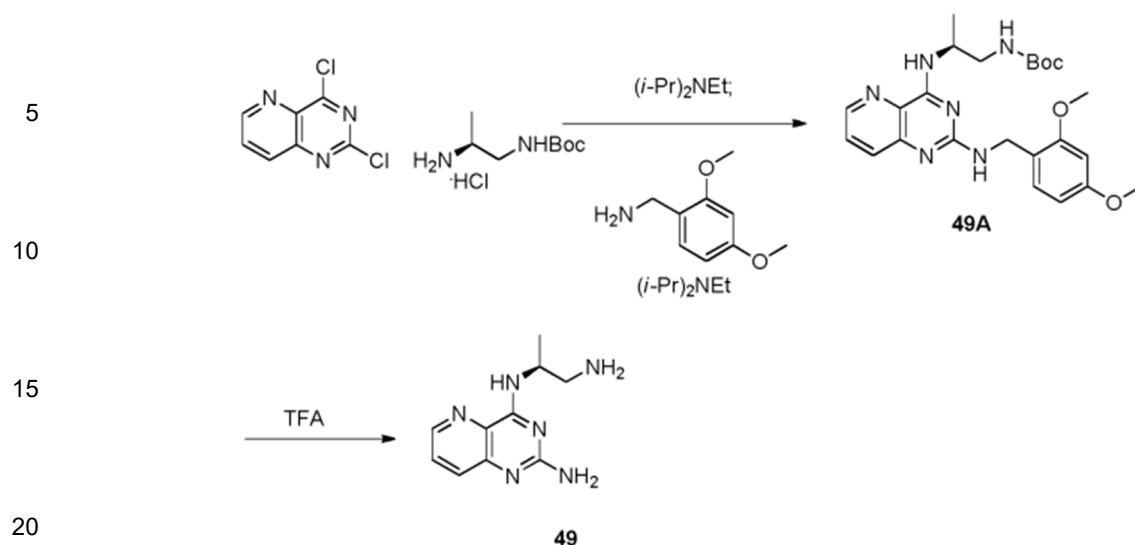
Ejemplo 47

R-2-((2-aminoquinazolina-4-ilo)amino)hexano-1-ol (**47B**) se sintetizó mediante un acoplamiento promovido por BOP-Cl de **47A** con (*R*)-norleucinol, que proporcionó el compuesto del título (**47B**) como su sal TFA después de la purificación final por HPLC. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,22 (ddd, $J = 8,3, 1,3, 0,6$ Hz, 1H), 7,78 (ddd, $J = 8,4, 7,3, 1,3$ Hz, 1H), 7,50-7,33 (m, 2H), 4,71-4,56 (m, 1H), 3,80-3,61 (m, 2H), 1,81-1,64 (m, 2H), 1,47-1,31 (m, 4H), 0,92 (h, $J = 3,2$ Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, Metanol- d_4) δ -77,69. MS (m/z) 261,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 48

La síntesis(s)-2-((2-aminoquinazolina-4-ilo)amino)hexano-1-ol (**48**) se preparó de manera similar a **47B**, en su lugar usando (*S*)-norleucinol en lugar de (*R*)-norleucinol. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,22 (ddd, $J = 8,3, 1,3, 0,6$ Hz, 1H), 7,78 (ddd, $J = 8,4, 7,3, 1,3$ Hz, 1H), 7,50-7,33 (m, 2H), 4,71-4,56 (m, 1H), 3,80-3,61 (m, 2H), 1,81-1,64 (m, 2H), 1,47-1,31 (m, 4H), 0,92 (h, $J = 3,2$ Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, Metanol- d_4) δ -77,69. MS (m/z) 261,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

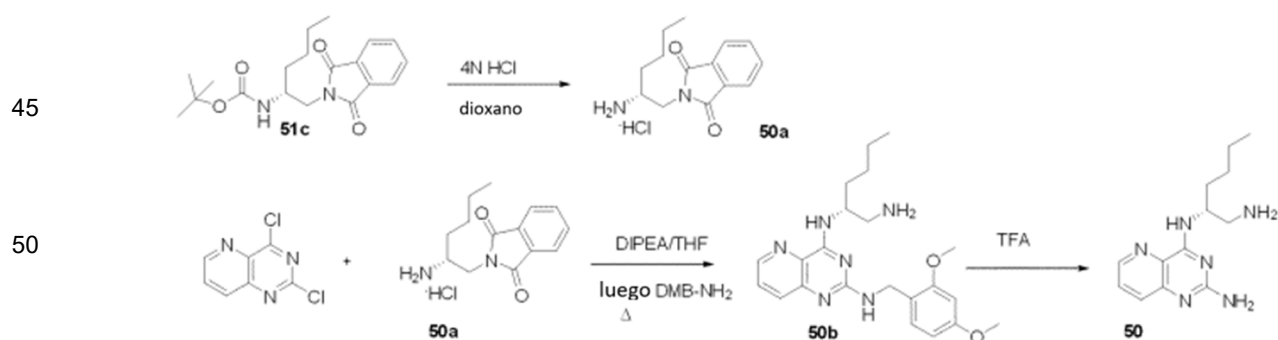
Ejemplo 49



Síntesis de (S)-terc-butilo (2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)propilo)carbamato (49A). Una solución de 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina (100 mg, 0,5 mmol) en THF (2 ml), se trató con clorhidrato de carbamato de (S)-terc-butilo (2-aminopropilo)butan-1-amina (CAS nº 959833-70-6, Fluorochem Ltd. UK), (0,03 mL, 0,56 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,25 mL, 1,15 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 30 minutos, se añadieron 2,4-dimetoxibencilamina (0,19 mL, 1,25 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,13 mL, 0,75 mmol), y la mezcla se calentó a 100°C. Después de 16 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100% en hexanos para proporcionar, después de la eliminación de los volátiles al vacío, el compuesto 49A. LCMS (*m/z*): 469,18 [M+H]⁺.

Síntesis de (S)-N⁴-(1-aminopropan-2-ilo)pirido[3,2-d]pirimidina-2,4-diamina (49). Se disolvió 49A (50 mg, 0,11 mmol) en TFA (3 mL). Después de 30 minutos, la reacción se diluyó con agua y metanol. Después de 60 minutos, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió luego en metanol y se filtró para proporcionar, después de la eliminación de los volátiles al vacío, el compuesto 49 como su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,67 (ddd, *J* = 9,0, 4,2, 1,6 Hz, 1H), 7,85-7,68 (m, 2H), 4,82 (m, 1H), 3,34 (d, 2H), 1,39 (d, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-*d*₄) δ -77,8. LCMS (*m/z*): 219,03 [M+H]⁺; t_R = 0,29 min. (LC/MS HPLC método B).

40 Ejemplo 50



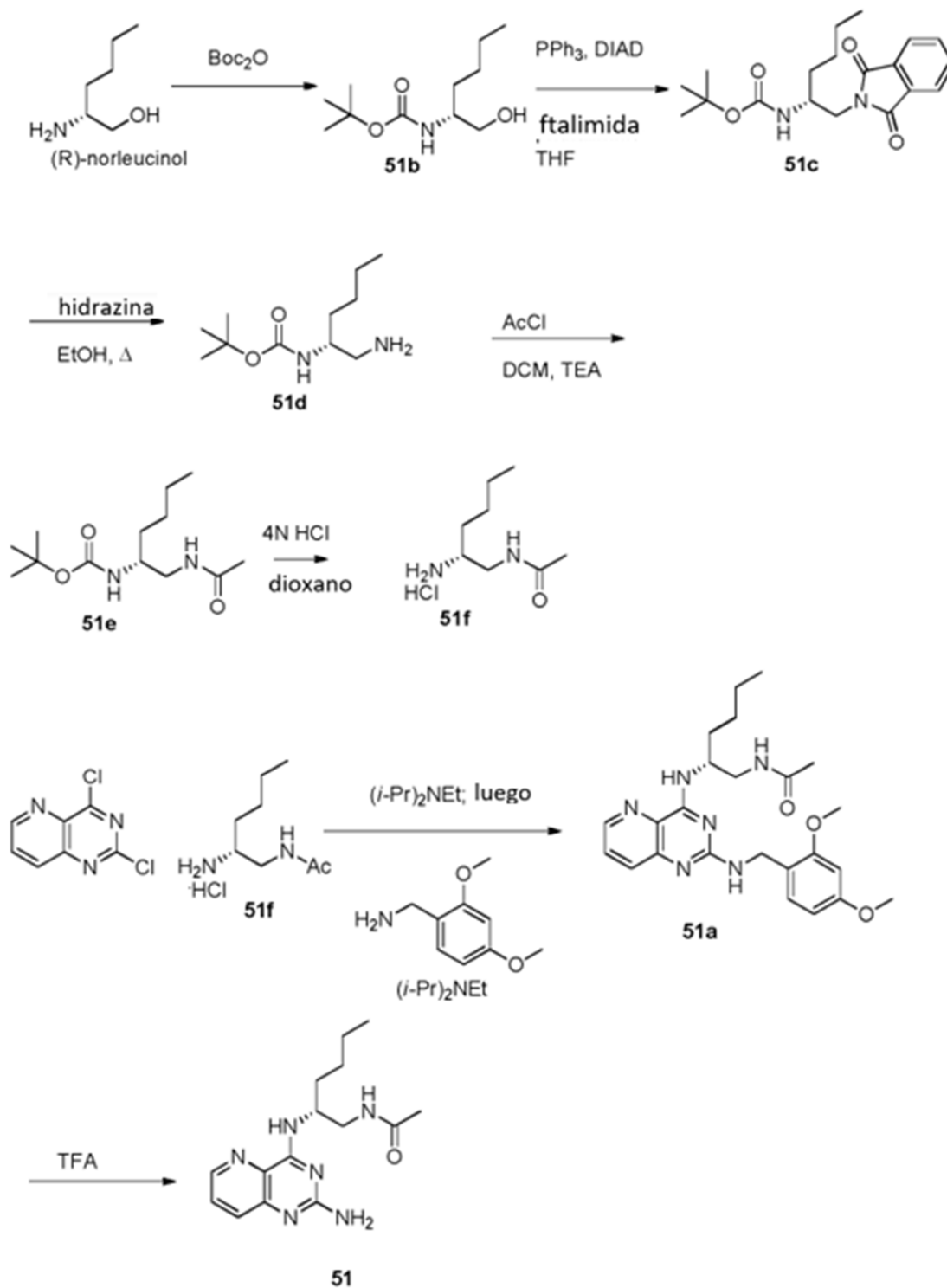
Síntesis de clorhidrato de (R)-2-(2-aminohexilo)isoindolina-1,3-diona (50a). A la ftalimida 51c (180 mg, 0,53 mmol) se añadió 4 N HCl en dioxano (20 mL). La reacción se agitó a ta durante 6 h y luego los volátiles se eliminaron al vacío para proporcionar 50a bruto que se llevó directamente al siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (*m/z*): 246,93 [M+H]⁺.

Síntesis de (R)-metilo 2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)hexanoato (50b). Una solución de 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina (100 mg, 0,5 mmol) en THF (2 mL) se trató con 50a, (150 mg, 0,53 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,25 mL, 1,15 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 30 minutos y se añadieron 2,4-dimetoxibencilamina (0,38 mL, 2,5 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,13 mL, 0,75 mmol) y la mezcla se calentó a 125°C. Después de 24 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (25 mL), salmuera (25 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100% en hexanos para dar, después de la eliminación de

los volátiles al vacío, el compuesto 50b.

Síntesis de (R)-N⁴-(1-aminohexan-2-ilo)pirido[3,2-d]pirimidina-2,4-diamina (50). Se disolvieron **50b** (15 mg, 0,04 mmol) en TFA (3 ml). Después de 60 minutos, la mezcla se concentró hasta un residuo al vacío seguido de una evaporación conjunta con MeOH, para proporcionar el compuesto del título **50** como su sal bis-TFA. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,68 (m, 1H), 7,81-7,83 (m, 2H), 4,89 (m, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,61 (m, 1H) 1,92-1,79 (m, 2H), 1,55-1,48 (m, 4H), 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 19F RMN (377 MHz, MeOH-d₄) δ -77,9. LCMS (m/z): 261,14 [M+H]⁺; tR = 0,30 min.

Ejemplo 51



El (*R*)-norleucinol (0,5 g, 4,3 mmol) se trató con BoC_2O (1,2 equiv, 5,2 mmol) y un exceso de *N,N*-diisopropiletilamina en DCM (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas y luego se filtró a través de un tapón de gel de sílice. La eliminación de los volátiles proporcionó **51b** como un residuo bruto que se usó sin purificación adicional. LCMS (m/z): 218,23 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

El compuesto **51b** (0,7 g, 3,22 mmol) se hizo reaccionar con PPh_3 (1,1 g, 3,9 mmol), ftalimida (573 mg, 3,9 mmol) y DIAD (810 mg, 4,0 mmol) en THF (30 ml). La mezcla se agitó durante 3 h, y luego se repartió entre EtOAc (200 ml) y agua (200 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0-100% de EtOAc en hexanos para proporcionar **51c**. LCMS (m/z): 347,24 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

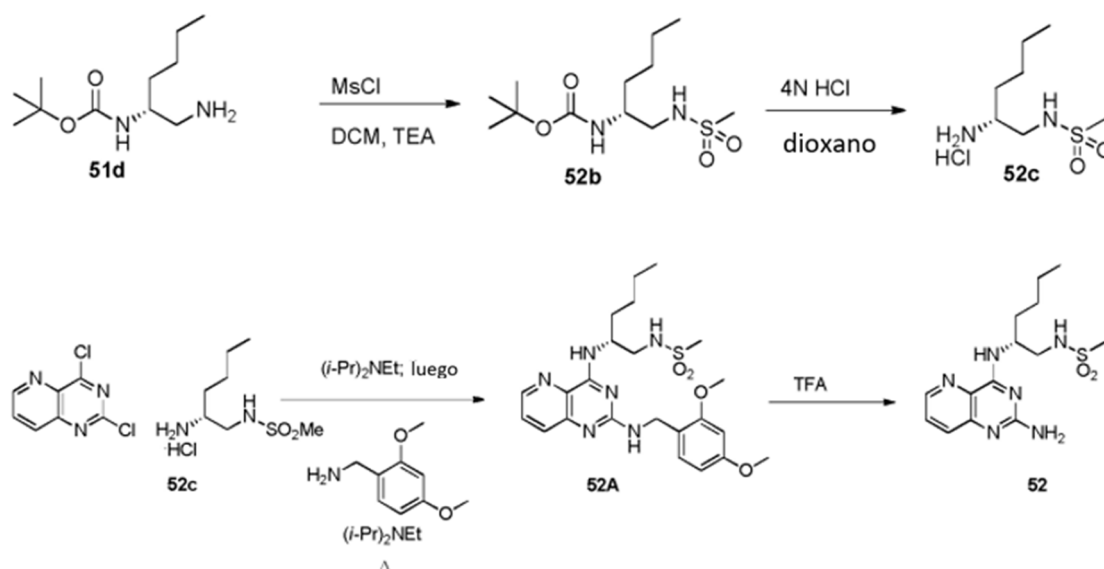
La imida **51c** (300 mg, 0,87 mmol) se trató con hidrato de hidrazina en exceso (0,2 ml, 6,25 mmol) en EtOH (30 ml) y se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el intermedio **51d** como un residuo bruto que se llevó directamente. El intermedio **51d** (0,87 mmol) se disolvió en DCM (10 ml) y se trató con AcCl (0,1 ml, 1,2 mmol), seguido de TEA (0,26 ml, 1,8 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h, y luego la reacción se diluyó con DCM (50 ml). La mezcla se lavó luego con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y luego se concentró a presión reducida para proporcionar **51e**. LCMS (m/z): 259,21 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

El producto intermedio **51e** (0,3 g) se trató con 4 N HCl en dioxanos (20 ml) y se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Los volátiles se eliminaron al vacío para proporcionar el hidrocloreto **51f** que se usó sin purificación adicional. LCMS (m/z): 159,45 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis de (*R*)-*N*-(2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)hexilo)acetamida (51a**).** Una solución de 2,4-dicloropirido[3,2-*d*]pirimidina (100 mg, 0,5 mmol) en THF (2 ml) se trató con **51f**, (200 mg, 0,53 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,25 ml, 1,15 mmol). Después de agitar la mezcla durante 30 minutos, se añadieron 2,4-dimetoxibencilamina (0,38 ml, 2,5 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,75 mmol), y la mezcla se calentó a 115°C. Después de calentar durante 16 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. sometido a cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con 0-100% de EtOAc en hexanos para proporcionar **51a**. LCMS (m/z): 453,33 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis de (*R*)-*N*-(2-((2-aminopirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)hexilo)acetamida (51**).** Se disolvió **51a** (60 mg, 0,133 mmol) en TFA (3 ml). Después de 60 minutos, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se recogió en MeOH, se filtró y se concentró al vacío, para dar el compuesto del título **51** como su sal TFA. ^1H RMN (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) 8,65 (dd, $J = 4,3, 1,5$ Hz, 1H), 7,86-7,73 (m, 2H), 4,68-4,55 (m, 4H), 3,59 (dd, $J = 13,9, 4,3$ Hz, 4H), 3,34-3,23 (m, 3H), 1,88 (s, 3H), 1,78-1,67 (m, 2H), 1,39 (ddd, $J = 7,7, 5, 1,2, 4$ Hz, 4H), 0,91 (ddt, $J = 8,3, 4,7, 3,0$ Hz, 3H). ^{19}F RMN (377 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ -77,7. LCMS (m/z): 303,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 0,68$ min. (LC/MS HPLC método B).

Ejemplo 52



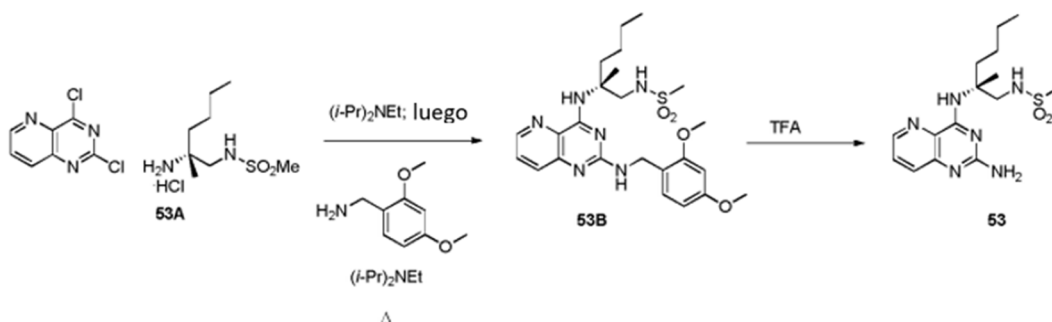
El intermedio **51d** protegido con N-Boc (188 mg, 0,87 mmol) se disolvió en DCM (10 ml) y se trató con cloruro de metanosulfonilo (0,78 μL , 114 mg, 1 mmol) y TEA (0,26 ml, 1,8 mmol). Después de 3 h, se añadió EtOAc (100 ml) y la mezcla resultante se lavó con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para proporcionar **52b**. LCMS (m/z): 295,24 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Después de la síntesis de **51f** a partir de **51e**, el intermedio **52b** (0,87 mmol) se convirtió en la sal de hidrocloreto cruda **52c** que luego se llevó a cabo sin purificación.

Síntesis de (R)-N-(2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)hexilo)metanosulfonamida (52A). Una solución de 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina (50 mg, 0,25 mmol) en THF (2 ml) se trató con **52c** crudo (85 mg, 0,43 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,25 ml, 1,15 mmol). La mezcla se agitó a *ta* durante 30 minutos, se añadieron 2,4-dimetoxibencilamina (0,19 ml, 1,25 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,75 mmol), y la mezcla se calentó a 115°C. Después de 16 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua desionizada (100 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100% en hexanos para proporcionar **52A**. LCMS (*m/z*): 489,25 [M+H]⁺.

Síntesis de (R)-N-(2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)hexilo)metanosulfonamida (52). Se disolvió **52A** (30 mg, 0,06 mmol) en TFA (3 ml). Después de 60 minutos, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó luego con MeOH, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto del título **52** como su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8,65 (dd, *J* = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,58 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,52-3,26 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 1,75 (dd, *J* = 9,6, 4,0 Hz, 2H), 1,39 (td, *J* = 8,5, 7,6, 3,5 Hz, 4H), 0,91 (m, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, MeOH-*d*₄) δ -77,7. LCMS (*m/z*): 339,21 [M+H]⁺; *t_R* = 0,83 min. (LC/MS HPLC método B).

Ejemplo 53

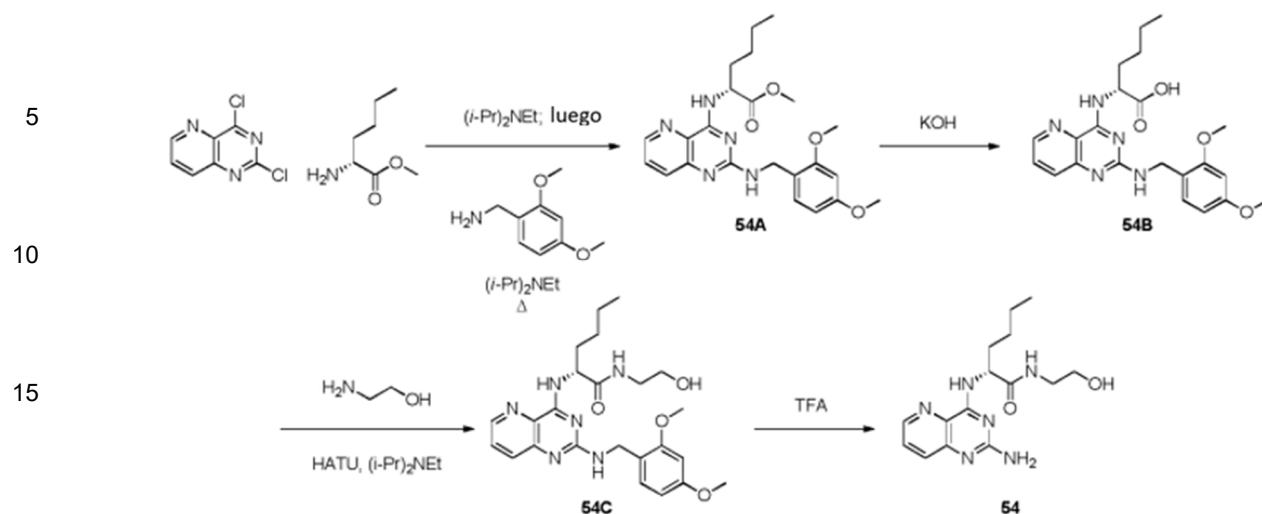


El compuesto **61C** (0,22 g, 0,69 mmol) se mesiló siguiendo el procedimiento para la formación de **61D**, pero en su lugar se reemplazó el cloruro de acetilo con cloruro de metanosulfonilo (0,06 ml, 0,8 mmol) para dar un rendimiento cuantitativo del intermedio mesilado correspondiente. La sulfonamida resultante se sometió luego a hidrogenación de Pd/C seguido de eliminación de N-BOC, como se describe en la preparación de **61E** a partir de **61D** para dar el producto crudo **53A** como su sal de hidrocloreto. LCMS (*m/z*): 209,1 [M+H]⁺.

Síntesis de (R)-N-(2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilhexilo)metanosulfonamida (53B). Una solución de 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina (100 mg, 0,5 mmol) en THF (4 ml) se trató con **53A** bruto (0,69 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,5 ml, 2,3 mmol). Después de calentar a 75°C durante 4 h, se añadieron 2,4-dimetoxibencilamina (0,4 ml, 2,5 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina adicional (0,26 ml, 1,5 mmol) y la mezcla se calentó a 115°C. Después de 16 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua desionizada (100 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100% para dar **53B**. LCMS (*m/z*): 503,28 [M+H]⁺.

Síntesis de (R)-N-(2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilhexilo)metanosulfonamida (53). Se disolvió **53B** (75 mg, 0,15 mmol) en TFA (3 ml). Después de 60 minutos, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH, se filtró y los volátiles se eliminaron al vacío para proporcionar el producto del título **53**, como su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8,63 (dd, *J* = 4,3, 1,4 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 3,78 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 1,82 (dd, *J* = 9,6, 4,0 Hz, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,37 (td, *J* = 8,4, 7,5, 3,4 Hz, 4H), 0,93 (m, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, MeOH-*d*₄) δ -77,6. LCMS (*m/z*): 353,18 [M+H]⁺; *t_R* = 0,83 min. (LC/MS HPLC método B).

Ejemplo 54



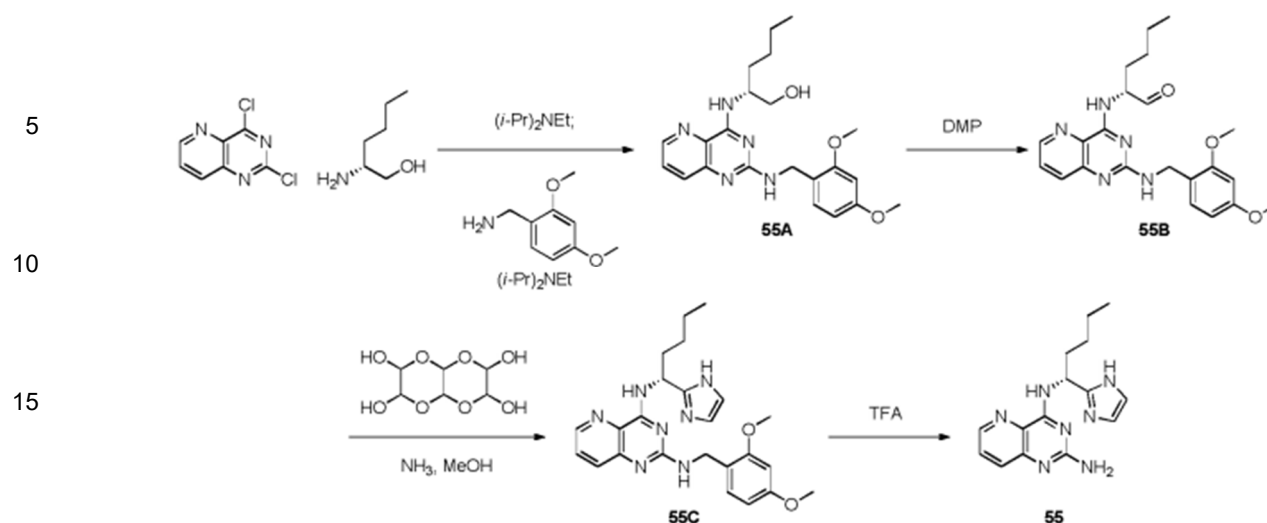
Síntesis de (R)-metilo 2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)hexanoato (54A). A una solución de 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina (CAS n° 39551-54-7, suministrada por Astatech, Inc.) (500 mg, 2,5 mmol) en THF (10 ml) se le añadió clorhidrato de éster metílico de D-norleucina (454 mg, 2,5 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,3 mL, 7,5 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadieron 2,4-dimetoxibencilamina (1,9 ml, 12,5 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,3 ml, 7,5 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C. Después de 16 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos-EtOAc para proporcionar **54A**. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,33 (dd, *J* = 4,2, 1,5 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 8,5, 4,2 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,46 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,41 (dd, *J* = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 4,88 (q, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,59 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,04-1,95 (m, 1H), 1,88 (dq, *J* = 14,8, 7,6 Hz, 1H), 1,40 (dddd, *J* = 26,8, 15,8, 6,9, 2,6 Hz, 5H), 0,91 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). LCMS (*m/z*): 440,49 [M+H]⁺; *t_R* = 0,77 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de ácido (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)hexanoico (54B). A una solución de **54A** (750,7 mg, 1,71 ml) en THF (3,6 ml) y MeOH (3,6 ml) se añadió 1N KOH(ac) (3,6 ml). Después de 4 h, la reacción se neutralizó a pH 7 usando 1 M HCl (acuoso). La concentración de la mezcla al vacío proporcionó el producto bruto **54B**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,34 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 8,5, 4,2 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,53 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,42 (dd, *J* = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 1,90 (s, 2H), 1,30 (s, 4H), 0,84 (s, 3H). LCMS (*m/z*): 426,16 [M+H]⁺; *t_R* = 0,67 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-N-(2-hidroxietilo)hexanamida (54C). A una solución de **54B** crudo (50 mg, 0,12 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,15 ml, 0,86 mmol) y 2-aminoetanol (0,05 ml, 0,59 mmol) en NMP (12 ml) se añadió HATU (96 mg, 0,25 mmol). Después de 16 h, la mezcla se sometió a HPLC preparativa (Synergi 4u Polar-RP 80A, Axia; acetonitrilo acuoso al 10%-acetonitrilo acuoso al 70% con TFA al 0,1%, gradiente de más de 20 minutos) para proporcionar **54C** como su sal TFA. LCMS (*m/z*): 469,23 [M+H]⁺; *t_R* = 0,70 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-N-(2-hidroxietilo)hexanamida (54). A **54C** (10 mg, 0,02 mmol) se añadió TFA (3 mL). Después de 4 h, se añadieron MeOH (2 ml) y agua (2 ml) a la mezcla. Después de 16 h, la mezcla se concentró al vacío y luego se evaporó conjuntamente con MeOH tres veces. El residuo se sometió a HPLC preparativa (Synergi 4u Polar-RP 80A, Axia; acetonitrilo acuoso al 10%-acetonitrilo acuoso al 60% con TFA al 0,1%, gradiente de más de 20 minutos) para dar **54** como una sal de TFA. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8,68 (dd, *J* = 4,4, 1,5 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,81 (dd, *J* = 8,2, 5,7 Hz, 1H), 3,66-3,56 (m, 2H), 3,43-3,32 (m, 2H), 2,12-1,90 (m, 2H), 1,49-1,36 (m, 4H), 0,98-0,89 (m, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, MeOH-*d*₄) δ -77,83. LCMS (*m/z*): 319,23 [M+H]⁺; *t_R* = 0,49 min. en LC/MS Método A.

Ejemplo 55



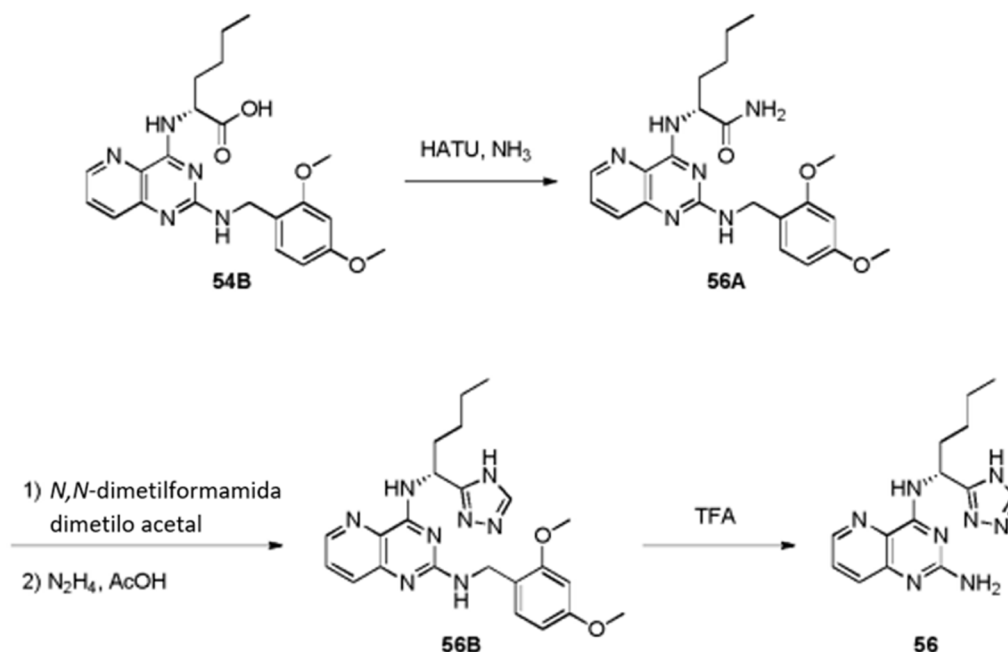
Síntesis de (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)hexano-1-ol (55A). A una solución de 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina (500 mg, 2,5 mmol) en THF (15 ml) se le añadió (R)-norleucinol (293 mg, 2,5 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,3 ml, 7,5 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadieron 2,4-dimetoxibencilamina (1,9 ml, 12,5 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,3 ml, 7,5 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C. Después de 16 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos-EtOAc para dar **55A**. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,32 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,49-6,37 (m, 3H), 4,60 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 3,86 (s, 5H), 3,79 (s, 5H), 1,55 (s, 2H), 1,45-1,33 (m, 6H), 0,91 (t, J = 7,0 Hz, 4H). LCMS (m/z): 412,20 [M+H]⁺; t_R = 0,89 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)hexanal (55B). A una solución de **55A** (100 mg, 0,24 mmol) en DCM (5 ml) a 0°C se añadió periodinano Dess-Martin (248 mg, 0,58 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. La reacción se diluyó con DCM (5 ml) y luego se inactivó con una mezcla de sat. Na₂S₂O₃ (ac.) (5 ml) y sat. NaHCO₃ (ac.) (5 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos-EtOAc para dar **55B**. LCMS (m/z): 410,19 [M+H]⁺; t_R = 0,97 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-N⁴-(1-(1H-imidazol-2-ilo)pentilo)-N²-(2,4-dimetoxibencil)pirido[3,2-d]pirimidina-2,4-diamina (55C). A una solución de **55B** (50 mg, 0,12 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió dihidrato de trómero giloxal (12 mg, 0,06 mg) y amoníaco en MeOH (2 M, 0,28 ml, 0,55 mmol). Después de 24 h, se añadieron dihidrato de trómero giloxal adicional (12 mg, 0,06 mg) y amoníaco en MeOH (2 M, 0,28 ml, 0,55 mmol). Después de 18 h, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 10 ml). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el **55C** crudo. LCMS (m/z): 448,15 [M+H]⁺; t_R = 0,62 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-N⁴-(1-(1H-imidazol-2-ilo)pentilo)pirido[3,2-d]pirimidina-2,4-diamina (55). A **55C** (50 mg, 0,11 mmol) se añadió TFA (2 ml). Después de 90 minutos, se añadieron MeOH (2 ml) y agua (2 ml) a la mezcla. Después de 16 h, la mezcla se concentró al vacío y se evaporó conjuntamente con MeOH (x 3). El residuo se sometió a HPLC preparativa (Synergi 4u Polar-RP 80A, Axia; acetonitrilo acuoso al 10%-acetonitrilo acuoso al 60% con TFA al 0,1%, gradiente durante 20 minutos) para dar **55** como una sal de TFA ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,70 (dd, J = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 7,52 (s, 2H), 5,92-5,71 (m, 1H), 2,30 (td, J = 9,3, 8,7, 4,3 Hz, 2H), 1,64-1,34 (m, 4H), 0,95 (t, J = 7,0 Hz, 3H) ¹⁹F RMN (377 MHz, MeOH-d₄) δ -77,73. LCMS (m/z): 298,05 [M+H]⁺; t_R = 0,46 min. en LC/MS Método A.

Ejemplo 56

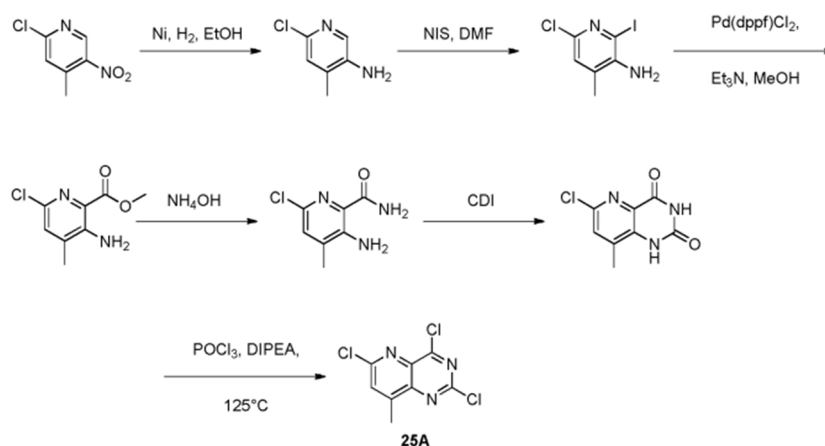


Síntesis de (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)hexanamida (56A). A una solución de **54B** (50 mg, 0,12 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,1 ml, 0,57 mmol) y amoníaco en dioxano (0,5 M, 1,2 ml, 0,59 mmol) en NMP (6 ml) se le añadió HATU (174 mg, 0,46 mmol). Después de 4 h, la mezcla se sometió a HPLC preparativa (Synergi 4u Polar-RP 80A, Axia; acetonitrilo acuoso al 10%-acetonitrilo acuoso al 70% con TFA al 0,1%, gradiente durante 20 minutos) para proporcionar **56A** como una sal de TFA. LCMS (m/z): 425,18 $[M+H]^+$; t_R = 0,69 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-*N*⁴-(1-(4H-1,2,4-triazol-3-ilo)pentilo)-*N*²-(2,4-dimetoxibencilo)pirido[3,2-d]pirimidina-2,4-diamina (56B). Una mezcla de **56A** (70 mg, 0,17 mmol) y *N,N*-dimetilformamida dimetilo acetal (2 ml, 16 mmol) se calentó a 120°C. Después de 2 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo bruto se disolvió en AcOH (2 ml) y se trató con monohidrato de hidrazina (0,02 ml, 0,42 mmol). La mezcla se calentó a 90°C durante 24 h. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el **56B** bruto que se usó sin purificación adicional. LCMS (m/z): 449,23 $[M+H]^+$; t_R = 0,83 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-*N*⁴-(1-(4H-1,2,4-triazol-3-ilo)pentilo)pirido[3,2-d]pirimidina-2,4-diamina (56). Al crudo **56B** se le añadió TFA (3 ml). Después de 60 minutos, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se diluyó con MeOH (3,5 ml) y agua (3,5 ml). Después de 90 minutos, la mezcla se concentró y luego se sometió a HPLC preparativa (Synergi 4u Polar-RP 80A, Axia; acetonitrilo acuoso al 10%-acetonitrilo acuoso al 60% con TFA al 0,1%, gradiente durante 20 minutos) para proporcionar **56** como una sal de TFA. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8,67 (dd, J = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,86 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 5,72 (dd, J = 8,4, 6,3 Hz, 1H), 2,30-2,09 (m, 2H), 1,49-1,34 (m, 4H), 0,96-0,89 (m, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, MeOH-*d*₄) δ -77,98. LCMS (m/z): 299,15 $[M+H]^+$; t_R = 0,62 min. en LC/MS Método A.

Ejemplo 57



Se disolvió 2-cloro-4-metilo-5-nitropiridina (10,0 g, 57,8 mmol) en EtOH (100 ml) y se añadió níquel Raney (3 g). La mezcla de reacción se agitó bajo H₂ durante la noche. La mezcla se filtró, se concentró al vacío y se lavó con éter de petróleo/EtOAc = 5:1 (50 ml) para dar 6-cloro-4-metilpiridina-3-amina en bruto.

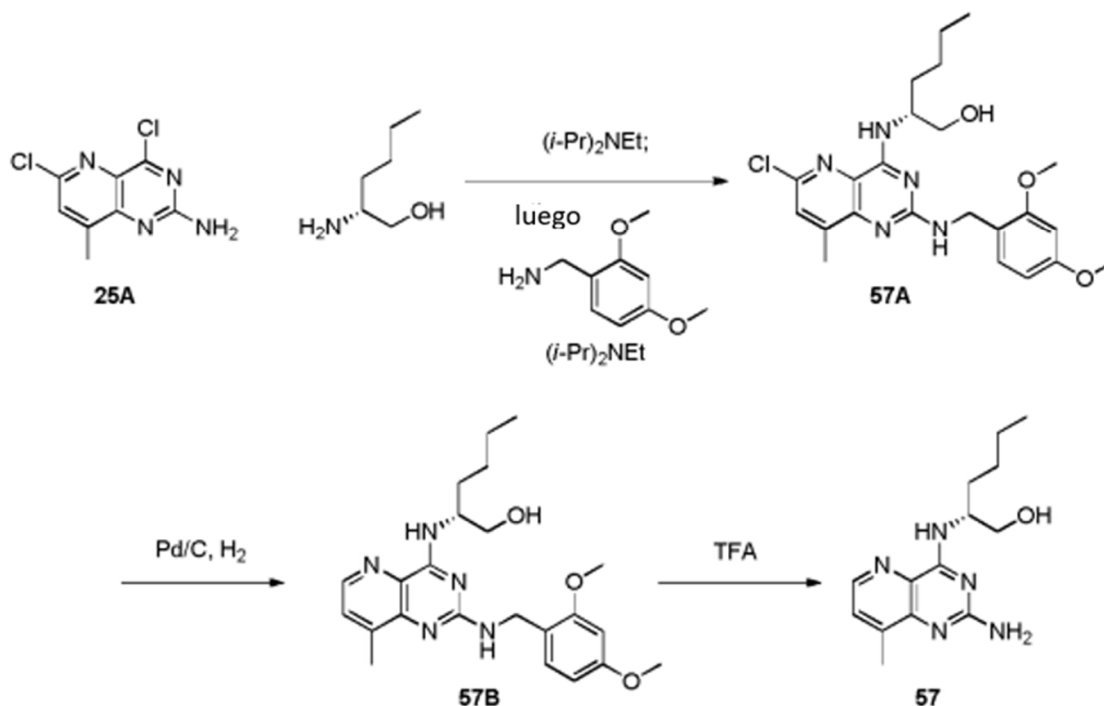
Se disolvió 6-cloro-4-metilpiridina-3-amina (22,0 g, 154,9 mmol) en DMF (150 ml) y se trató con NIS (41,8 g, 185,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche, luego se añadió agua (200 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Los orgánicos combinados se concentraron al vacío y el residuo se sometió a cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con Et₂O-EtOAc para dar 6-cloro-2-yodo-4-metilpiridina-3-amina. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 7,11 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 2,15 (s, 3H) ppm.

A una solución de 6-cloro-2-yodo-4-metilpiridina-3-amina (30,0 g, 111,7 mmol) en MeOH (200 mL) se le añadió Pd(dppf)Cl₂ (4,09 g, 5,5 mmol), Et₃N (45,1 g, 447 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con Et₂O-EtOAc para dar 6-cloro-2-yodo-4-metilpiridina-3-amina. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 7,33 (d, *J* = 0,8, 1H), 6,74 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,18 (d, *J* = 0,4, 3H) ppm.

A una solución de 6-cloro-2-yodo-4-metilpiridina-3-amina (18,8 g, 94 mmol) en NH₄OH (180 ml) se añadió MeOH (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla se filtró y el sólido recogido se lavó con éter de petróleo/EtOAc (5:1, 50 ml) para proporcionar 3-amino-6-cloro-4-metilpicolinamida. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 7,76 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,92 (s, 2H), 2,15 (s, 3H) ppm.

Una solución de 3-amino-6-cloro-4-metilpicolinamida (10 g, 54,1 mmol) y CDI (8,02 g; 27,02 mmol) en 1,4-dioxano (200 ml) se agitó a 110°C durante 30 minutos. La mezcla se filtró y los sólidos recogidos se lavaron con EtOAc (30 ml). Los orgánicos se concentraron al vacío para dar 6-cloro-8-metilpirido[3,2-*d*]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona en bruto. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,70 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 2,76 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H) ppm.

Síntesis de 2,4,6-tricloro-8-metilpirido[3,2-*d*]pirimidina (25A). Una solución de 6-cloro-8-metilpirido[3,2-*d*]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (32 g, 151,6 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (50 ml) en POCl₃ (320 mL) se agitó a 125°C durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se sometió a cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con Et₂O-EtOAc para dar **25A**. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,70 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 2,76 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H) ppm.



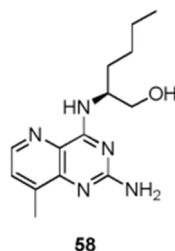
Síntesis de (R)-2-((6-cloro-2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-8-metilpirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)hexano-1-ol (57A). A una solución de **25A** (50 mg, 0,20 mmol) en THF (15 ml) se añadió D-norleucinol (24 mg, 0,20 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,1 ml, 6,0 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió 2,4-dimetoxibencilamina (0,2 ml, 1,1 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina adicional (0,26 ml, 1,5 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C. Después de 16 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto

se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos-EtOAc para proporcionar **57A**. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,75 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,41 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,57 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,85 (s, 4H), 3,81 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 3,79 (s, 4H), 3,68 (q, J = 7,7, 7,2 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,72-1,60 (m, 3H), 1,46-1,30 (m, 5H), 0,95-0,86 (m, 4H). LCMS (m/z): 460,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$; t_R = 1,26 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)-8-metilpirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)hexano-1-ol (57B). Una solución de **57A** (35 mg, 0,08 mmol) en EtOAc (4 ml) y EtOH (4 ml) se purgó con Ar, y luego se añadió Pd/C (Degussa 10% en peso, 25 mg). La mezcla se purgó luego con H_2 y se calentó a 70°C . Después de 1 h, la reacción se enfrió, se purgó con Ar, se filtró a través de Celite y el Celite se enjuagó con EtOAc. Los orgánicos se concentraron al vacío y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc-MeOH para proporcionar **57B**. LCMS (m/z): 426,16 $[\text{M}+\text{H}]^+$; t_R = 1,18 min. en LC/MS Método A.

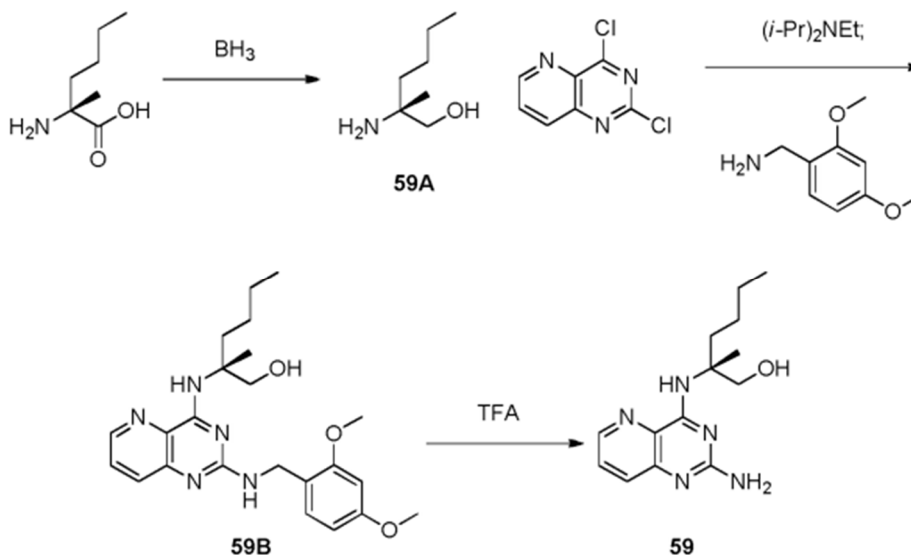
Síntesis de (R)-2-((2-amino-8-metilpirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)hexano-1-ol (57). A **57B** (21 mg, 0,05 mmol) se añadió TFA (3 ml). Después de 60 minutos, se añadieron MeOH (5 ml) y agua (5 ml) a la mezcla. Después de 4 h, la mezcla se concentró al vacío y se evaporó conjuntamente con MeOH (x 3). El residuo se sometió a HPLC preparativa (Synergi 4u Polar-RP 80A, Axia; acetonitrilo acuoso al 10%-acetonitrilo acuoso al 70% con TFA al 0,1%, gradiente de más de 20 minutos) para proporcionar **57** como una sal de TFA. ^1H RMN (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8,50 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 4,6, 1,0 Hz, 1H), 4,53 (dq, J = 8,6, 5,2 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 2,53 (d, J = 0,8 Hz, 4H), 1,83-1,64 (m, 3H), 1,45-1,33 (m, 5H), 0,97-0,87 (m, 4H). ^{19}F RMN (377 MHz, MeOH- d_4) δ -77,78. LCMS (m/z): 276,26 $[\text{M}+\text{H}]^+$; t_R = 0,88 min. en LC/MS Método A.

Ejemplo 58



Síntesis de (S)-2-((2-amino-8-metilpirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)hexano-1-ol (58). **58** se sintetizó en un procedimiento de 3 pasos similar al descrito para el Ejemplo **57**, en lugar de reemplazar D-norleucinol con L-norleucinol (24 mg, 0,204 mmol), proporcionando **58** como una sal de TFA. ^1H RMN (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8,48 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 4,6, 1,0 Hz, 1H), 4,52 (dq, J = 8,7, 5,4 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,52 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 1,86-1,61 (m, 3H), 1,47-1,32 (m, 5H), 0,95-0,86 (m, 4H). ^{19}F RMN (377 MHz, MeOH- d_4) δ -77,64. LCMS (m/z): 276,17 $[\text{M}+\text{H}]^+$; t_R = 0,88 min. en LC/MS Método A.

Ejemplo 59

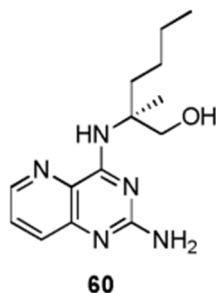


Síntesis de (R)-2-amino-2-metilhexan-1-ol (59A). Al clorhidrato de ácido (2R)-2-amino-2-metilhexanoico (250 mg, 1,4 mmol, suministrado por Astatech) en THF (5 ml) se añadió solución de complejo de borano-tetrahidrofurano en THF (1 M, 5,5 ml) gota a gota durante 5 minutos. Después de 24 h, la reacción se interrumpió con MeOH (1 ml) y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DCM, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar **59A** crudo que se llevó directamente al siguiente paso. LCMS (m/z): 131,92 $[M+H]^+$; t_R = 0,58 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilhexan-1-ol (59B). A una solución de 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina (50 mg, 0,25 mmol) en THF (10 ml) se le añadieron **59A** (50 mg, 0,38 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,75 mmol). Después de agitar a 80°C durante 18 h, se añadió 2,4-dimetoxibencilamina (0,19 ml, 1,25 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C. Después de 18 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , luego se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos-EtOAc para proporcionar **59B**. LCMS (m/z): 426,21 $[M+H]^+$; t_R = 0,91 min. en LC/MS Método A.

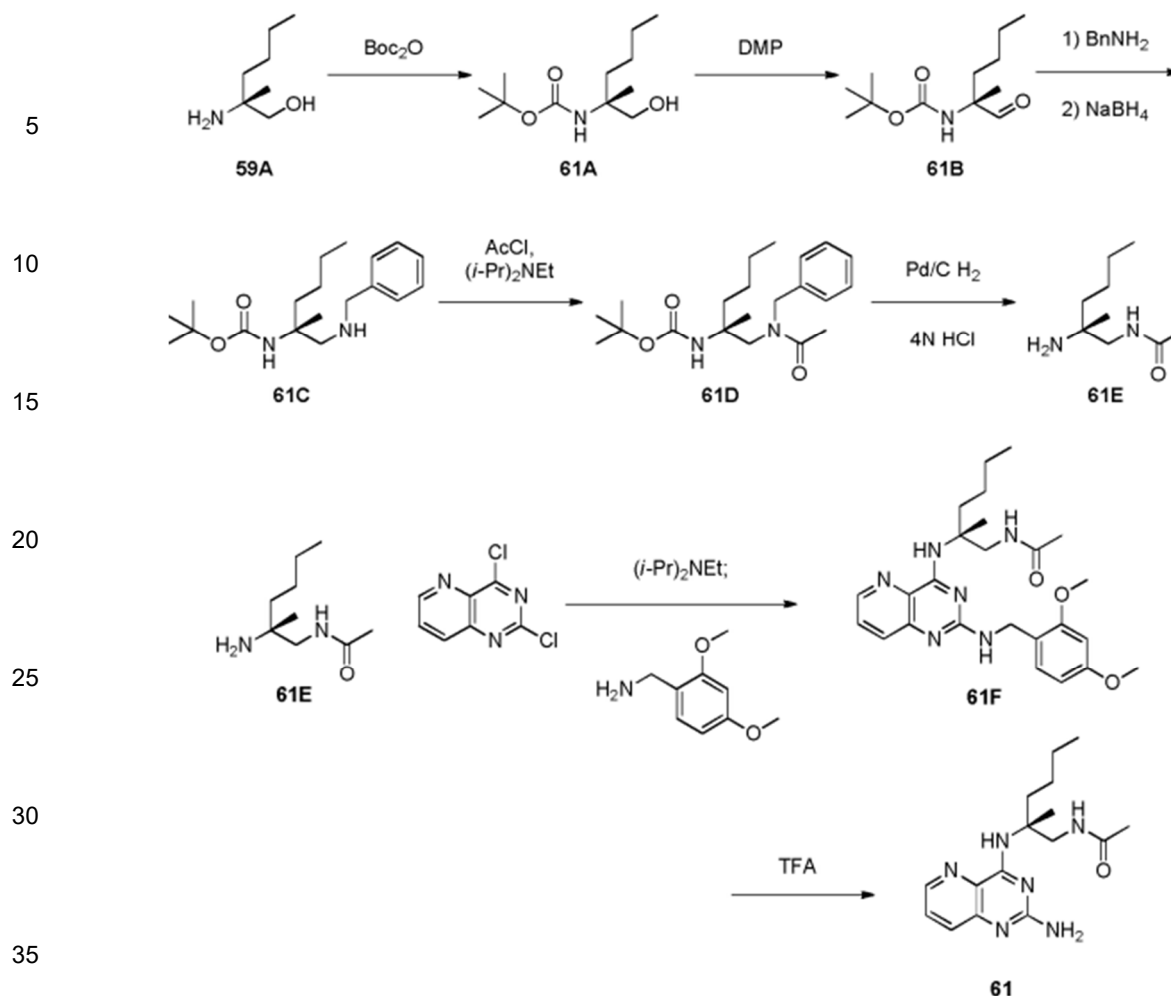
Síntesis de (R)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilhexan-1-ol (59). A **59B** se le añadió TFA (3 ml). Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se sometió a HPLC preparativa (Synergi 4u Polar-RP 80A, Axia; acetonitrilo acuoso al 10%-acetonitrilo acuoso al 70% con TFA al 0,1%, gradiente de más de 20 minutos) para proporcionar **59** como una sal de TFA. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,62 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,5, 4,2 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,18-2,03 (m, 1H), 1,99-1,86 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,41-1,30 (m, 4H), 0,92 (t, J = 6,9 Hz, 2H). ^{19}F RMN (377 MHz, MeOH- d_4) δ -77,98. LCMS (m/z): 276,13 $[M+H]^+$; t_R = 0,65 min. en LC/MS Método A.

Ejemplo 60



Síntesis de (S)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilhexan-1-ol (60) El compuesto **60** se sintetizó en un procedimiento similar al informado para **59**, reemplazando el hidrocloreto de ácido (2R)-2-amino-2-metilhexanoico con hidrocloreto de ácido (2S)-2-amino-2-metilhexanoico (250 mg, 1,38 mmol, suministrado por Astatech, Inc.). La purificación final con HPLC preparativa (Synergi 4u Polar-RP 80A, Axia; acetonitrilo acuoso al 10%-acetonitrilo acuoso al 70% con TFA al 0,1%, gradiente de más de 20 minutos) proporcionó **60** como una sal de TFA. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,63 (dd, J = 4,3, 1,5 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,5, 4,3 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,19-2,04 (m, 1H), 2,01-1,88 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,50-1,29 (m, 4H), 0,93 (t, J = 6,9 Hz, 3H). ^{19}F RMN (377 MHz, MeOH- d_4) δ -77,98. LCMS (m/z): 276,10 $[M+H]^+$; t_R = 0,65 min. en LC/MS Método A.

Ejemplo 61



Síntesis de (*R*)-*tert*-butilo (1-hidroxi-2-metilhexan-2-ilo)carbamato (61A**).** A una solución de **59A** (1 g, 7,6 mmol) en THF (35 ml) se añadió sat. NaHCO_3 (aq) (35 ml) seguido de dicarbonato de di-*tert*-butilo (3,33 g, 15,24 mmol). Después de 24 h, los disolventes orgánicos se eliminaron al vacío. La suspensión resultante se diluyó con agua (50 ml), se extrajo con EtOAc (100 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando un ELSD eluyendo con hexanos-EtOAc para proporcionar **61A**. LCMS (m/z): 231,61 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; t_R = 1,09 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (*R*)-*tert*-butilo (2-metilo-1-oxohexan-2-ilo)carbamato (61B**).** A una solución de **61A** (2,1 g, 9,0 mmol) en DCM (100 ml) se añadió periodinano Dess-Martin (5,7 g, 14 mmol). Después de 2 h, la reacción se interrumpió con sat. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (ac.) (75 ml). La mezcla se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (100 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , luego se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando un ELSD eluyendo con hexanos-EtOAc para proporcionar **61B**. LCMS (m/z): 173,75 [$\text{M}+\text{H}-(t\text{-Bu})$] $^+$; t_R = 1,18 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (*R*)-*tert*-butilo (1-(bencilamino)-2-metilhexan-2-ilo)carbamato (61C**).** A una solución de **61B** (1,9 g, 8,4 mmol) en MeOH seco (50 ml) se añadió bencilamina (1,0 ml, 8,35 mmol). Después de 18 h, se añadió en porciones borohidruro de sodio (500 mg, 13 mmol). A los 60 minutos, la mezcla se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en EtOAc (50 ml), se lavó con 1 M $\text{NaOH}_{(\text{ac})}$ (50 ml), solución acuosa de sal de Rochelle al 10% (50 ml, solución sólida suministrada por Sigma-Aldrich) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , luego se filtró y se concentró al vacío para proporcionar **61C**. LCMS (m/z): 321,03 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; t_R = 0,94 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (*R*)-*tert*-butilo (1-(*N*-bencilacetamido)-2-metilhexan-2-ilo)carbamato (61D**).** A una solución de **61C** (2,2 g, 6,9 mmol) en THF (50 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (2,4 ml, 14 mmol) seguido de cloruro de acetilo (0,75 ml, 11 mmol). Después de 60 minutos, la mezcla se diluyó con EtOAc (150 ml), se lavó con solución sat. NaHCO_3 (ac.) (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , luego se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos-EtOAc para proporcionar **61D**. LCMS (m/z): 362,82 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; t_R = 1,32 min. en LC/MS Método A.

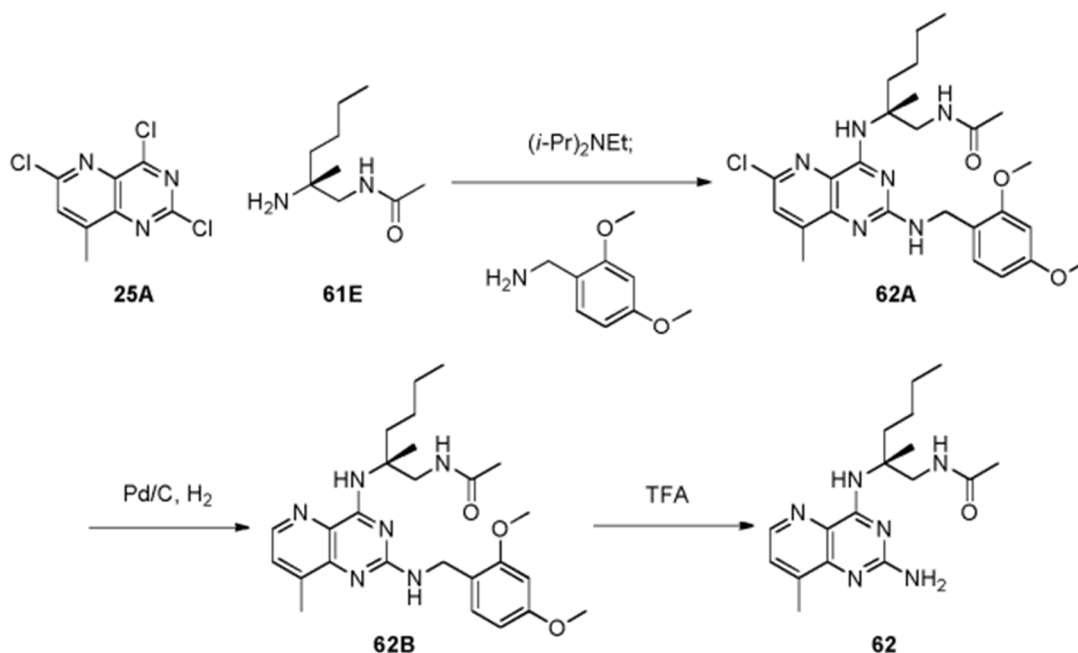
Síntesis de (*R*)-*N*-(2-amino-2-metilhexilo)acetamida (61E**).** A una solución de **61D** (2,0 g, 5,4 mmol) en EtOH (55

ml) y solución de ácido clorhídrico en dioxano (4 M, 2 ml) que se purgó con Ar, se añadió hidróxido de paladio sobre carbono (20% en peso, 2,0 g). La mezcla se purgó con H₂ y se calentó a 60°C. Después de 24 h, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se enjuagó con EtOAc y se concentró al vacío para proporcionar **61E** como una sal de HCl. LCMS (*m/z*): 172,92 [M+H]⁺; t_R = 0,50 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-N-(2-((2-(2,4-dimetoxibenzil)amino)-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilhexilo)acetamida (61F). A una solución de 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina (30 mg, 0,15 mmol) en THF (10 ml) se añadió **61E** (25 mg, 0,15 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,44 mmol). Después de agitar a 80°C durante 18 h, se añadió 2,4-dimetoxibencilamina (0,1 ml, 0,73 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C. Después de 18 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc-MeOH para proporcionar **61F**. ¹LCMS (*m/z*): 467,24 [M+H]⁺; t_R = 1,02 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-N-(2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilhexilo)acetamida (61). A **61F** (33 mg, 0,07 mmol) se le añadió TFA (3 mL). Después de 60 minutos, la mezcla se concentró al vacío y se evaporó conjuntamente con MeOH (x 3). El residuo se suspendió en MeOH, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar **61** como una sal de TFA. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,63 (dd, *J* = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 3,95 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 3,57 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 2,25-2,12 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,41-1,32 (m, 4H), 0,95-0,90 (m, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, MeOH-d₄) δ -77,77. LCMS (*m/z*): 317,24 [M+H]⁺; t_R = 0,71 min. en LC/MS Método A.

Ejemplo 62



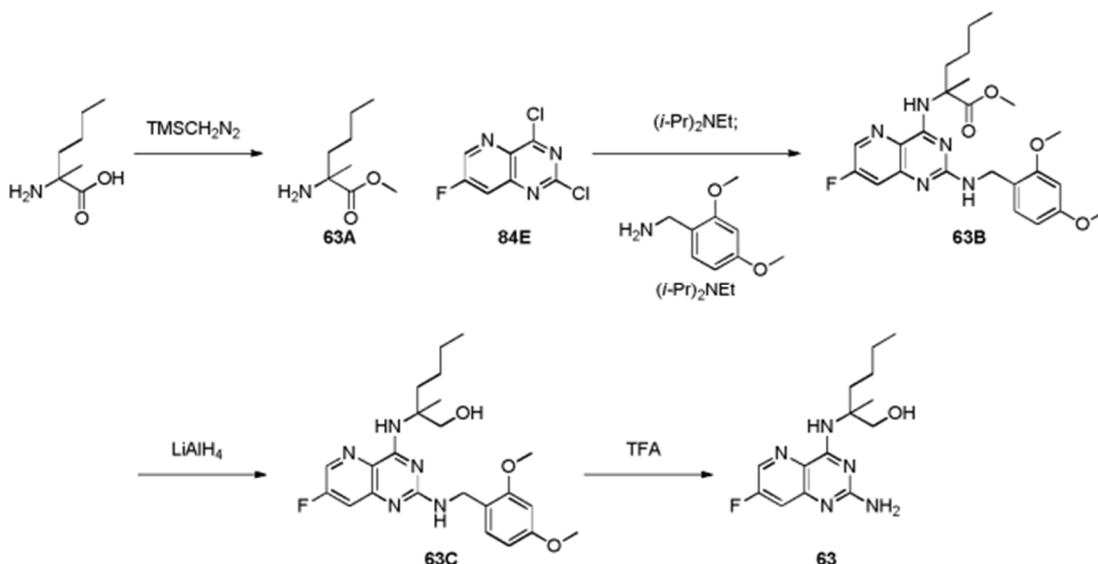
Síntesis de (R)-N-(2-((6-cloro-2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-8-metilpirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilhexilo)acetamida (62A). A una solución de **25A** (37 mg, 0,15 mmol) en THF (5 ml) se añadió **61E** (25 mg, 0,15 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,4 ml, 0,43 mmol). Después de agitar a 80°C durante 18 h, se añadió 2,4-dimetoxibencilamina (0,1 ml, 0,63 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C. Después de 18 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, luego se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc-MeOH para proporcionar **62A** (49 mg, 75%). LCMS (*m/z*): 515,17 [M+H]⁺; t_R = 0,86 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-N-(2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-8-metilpirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilhexilo)acetamida (62B). A una solución de **62A** (49 mg, 0,1 mmol) en EtOAc (4 ml) y EtOH (4 ml) que se purgó con Ar, se añadió Pd/C (Degussa 10% en peso, 25 mg). La mezcla se purgó luego con H₂ y se calentó a 70°C. Después de 1 h, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se purgó con Ar, se filtró a través de Celite, se enjuagó con EtOAc (50 ml) y se concentró al vacío para proporcionar **62B** (46 mg, 100%). LCMS (*m/z*): 481,25 [M+H]⁺; t_R = 1,10 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-2-((2-amino-8-metilpirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)hexano-1-ol (62). A **62B** (46 mg, 0,1 mmol) se le añadió TFA (3 ml). Después de 18 h, la mezcla se concentró al vacío y se evaporó conjuntamente con MeOH (3 x 10 ml). El residuo se suspendió en 10 ml de MeOH, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar **62** como una

sal de TFA. ^1H RMN (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8,48 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 4,7, 1,0$ Hz, 1H), 3,95 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3,56 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 2,52 (d, $J = 0,8$ Hz, 3H), 2,18 (ddd, $J = 13,5, 11,3,4,5$ Hz, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,89 (ddd, $J = 13,5, 11,6, 4,8$ Hz, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,42-1,31 (m, 5H), 0,96-0,89 (m, 4H). ^{19}F RMN (377 MHz, MeOH- d_4) δ -77,85. LCMS (m/z): 331,16 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 0,79$ min. en LC/MS Método A.

Ejemplo 63

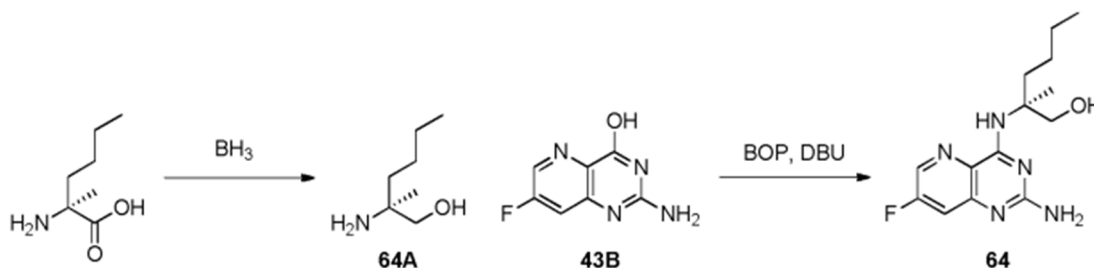


Síntesis de 2-metilhexanoato de metilo (63A). A una mezcla de clorhidrato de ácido (2R)-2-amino-2-metilhexanoico (50 mg, 0,28 mmol) y clorhidrato de ácido (2S)-2-amino-2-metilhexanoico (50 mg, 0,28 mmol) en MeOH (5,0 mL) se añadió (trimetilsililo) diazometano en hexanos (2 M, 0,41 mL, 0,83 mmol) gota a gota. Después de 6 h, la reacción se interrumpió con AcOH (100 μL). La mezcla se concentró al vacío para proporcionar **63A** que se usó sin aislamiento adicional. LCMS (m/z): 159,91 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 0,57$ min. en LC/MS Método A.

Síntesis de 2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilhexanoato de metilo (63B). A una solución de **84E** (120 mg, 0,55 mmol) en THF (5 mL) se añadió **63A** (88 mg, 0,55 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,3 mL, 1,7 mmol). Después de agitar a 80°C durante 18 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , luego se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se diluyó luego con THF (10 mL) y se añadieron 2,4-dimetoxibencilamina (0,4 mL, 2,6 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,3 mL, 1,7 mmol). Después de agitar a 100°C durante 18 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , luego se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos-EtOAc para proporcionar **63B**. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ 8,14 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,28-7,24 (m, 2H), 6,46 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,41 (dd, $J = 8,3, 2,4$ Hz, 1H), 4,54 (dd, $J = 6,2, 2,7$ Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,27-2,16 (m, 1H), 2,02 (s, 1H), 1,71 (s, 3H), 1,34-1,23 (m, 5H), 0,88 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, Cloroformo- d) δ -121,51 (d, $J = 422,9$ Hz). LCMS (m/z): 472,21 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 0,91$ min. en LC/MS Método A.

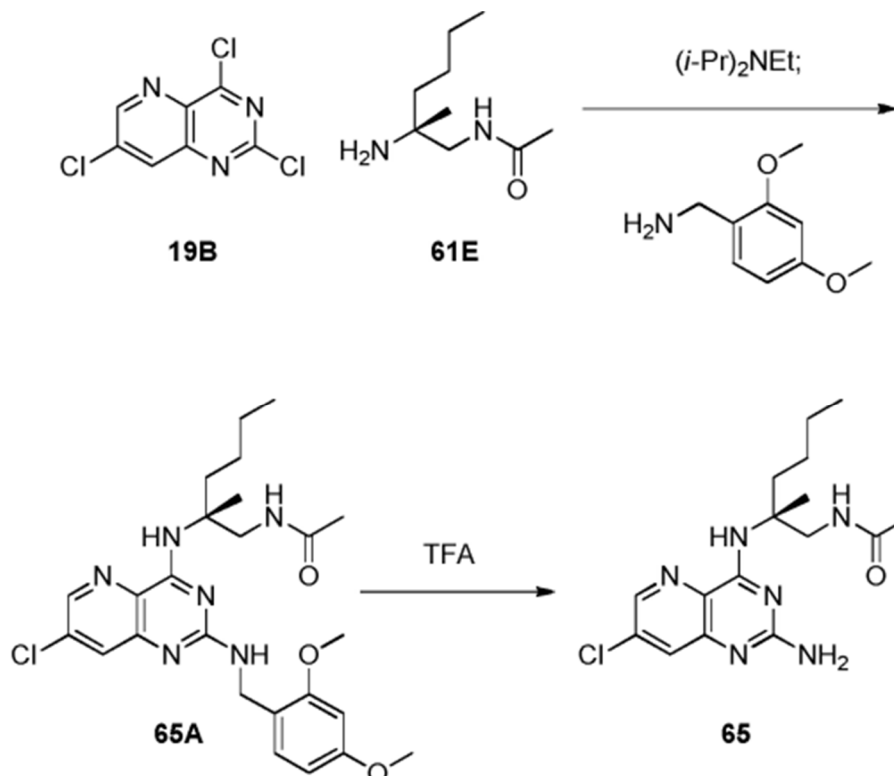
Síntesis de 2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilhexan-1-ol (63C). A una solución de **63B** (104 mg, 0,22 mmol) en THF (5 mL) se añadió hidruro de litio y aluminio en Et_2O (2 M, 0,30 mL, 0,60 mmol). Después de 5 h, la reacción se interrumpió con H_2O (1 mL) y 2 M NaOH (acuoso), y luego se filtró. Las aguas madres se diluyeron luego con EtOAc (30 mL), se lavaron con solución sat. La solución de sal de Rochelle (25 mL), H_2O (25 mL) y salmuera (25 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , luego se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos-EtOAc para proporcionar **63C**. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ 8,12 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,46 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,42 (dd, $J = 8,2, 2,4$ Hz, 1H), 4,57-4,52 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 4H), 3,75 (s, 2H), 1,92 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 1,74 (t, $J = 12,6$ Hz, 1H), 1,40-1,37 (m, 3H), 1,32 (td, $J = 13,4, 12,4, 6,3$ Hz, 4H), 0,91 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). ^{19}F RMN (377 MHz, Cloroformo- d) δ -121,34. LCMS (m/z): 444,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 0,94$ min. en LC/MS Método A.

Síntesis de 2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilhexan-1-ol (63). A **63C** (22 mg, 0,05 mmol) se añadió TFA (3 mL). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (5 mL). Después de agitar durante 18 h, la mezcla se filtró y se concentró al vacío. La evaporación conjunta con MeOH (x3) proporcionó **63** como una sal de TFA. ^1H RMN (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8,53 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,65 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,70 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 2,09 (ddd, $J = 13,9, 10,9, 5,3$ Hz, 1H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,42-1,28 (m, 6H), 0,95-0,87 (m, 3H). ^{19}F RMN (377 MHz, MeOH- d_4) δ -77,47, -118,23 (d, $J = 8,6$ Hz). LCMS (m/z): 294,12 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 0,68$ min. en LC/MS Método A.

Ejemplo 64

Síntesis de (S)-2-amino-2-metilhexan-1-ol (64A). Al clorhidrato de ácido (2S)-2-amino-2-metilhexanoico (250 mg, 1,4 mmol, suministrado por Astatech) en THF (5 ml) se añadió solución de complejo de borano-tetrahidrofurano en THF (1 M, 5,5 ml) gota a gota durante 5 minutos. Después de 24 h, la reacción se interrumpió con MeOH (1 ml) y se concentró al vacío. El residuo se recogió en DCM (10 ml), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar **64A** en bruto. LCMS (m/z): 131,92 $[M+H]^+$; t_R = 0,57 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (S)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilhexan-1-ol (64). A una solución de **43B** (140 mg, 78 mmol) y **64A** (125 mg, 0,95 mmol) en NMP (7,5 ml), se añadió DBU (0,35 ml, 2,4 mmol) seguido de BOP (419 mg, 0,95 mmol). Después de 16 h, la mezcla de reacción se sometió a HPLC preparativa (Gemini 10u C₁₈ 110A, AXIA; acetonitrilo acuoso al 10%-acetonitrilo acuoso al 50% con TFA al 0,1%, gradiente durante 20 minutos) para proporcionar, después de la eliminación de los volátiles en vacío, **64** como una sal de TFA. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,55 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,64 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,71 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,09 (ddd, J = 13,9, 10,8, 5,2 Hz, 1H), 1,92 (ddd, J = 13,6, 10,9, 5,4 Hz, 1H), 1,54 (s, 4H), 1,40-1,31 (m, 5H), 1,00-0,85 (m, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, MeOH-d₄) δ -77,62, -118,22 (d, J = 8,7 Hz). LCMS (m/z) 294,09 $[M+H]^+$; t_R = 0,79 min. en LC/MS Método A.

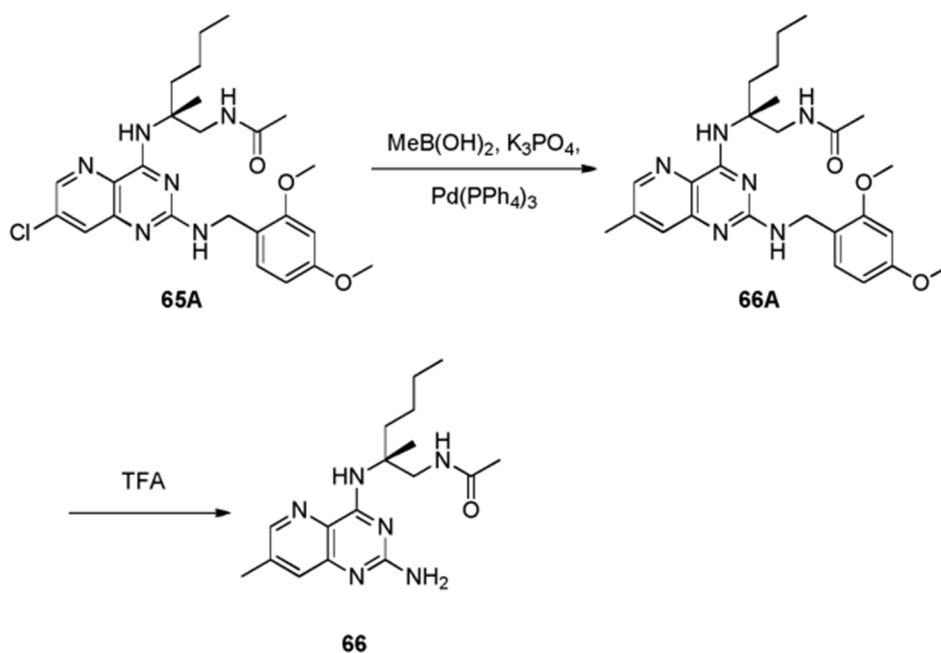
Ejemplo 65

Síntesis de (R)-N-(2-((2-amino-7-cloropirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilhexilo)acetamida (65A). A una solución de **19B** (112 mg, 0,48 mmol) en THF (5 ml) se añadieron **61E** (100 mg, 0,48 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,25 ml, 1,4 mmol). Después de agitar a 80°C durante 18 h, se añadió 2,4-dimetoxibencilamina (0,75 ml, 5,0 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C. Después de 18 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, luego se filtró y se concentró al vacío. El

residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos-EtOAc para proporcionar **65A** LCMS (m/z): 509,30 $[M+H]^+$; t_R = 0,89 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-N-(2-((2-amino-7-cloropirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilhexilo)acetamida (65). A **65A** (21 mg, 0,04 mmol) se añadió TFA (3 ml). Después de 30 minutos, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se evaporó conjuntamente con MeOH (10 ml x 3). El residuo resultante se suspendió en MeOH (10 ml), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar **65** como una sal de TFA. 1H RMN (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8,59 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,91 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,52 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 2,22-2,10 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,95-1,87 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,34 (dd, J = 7,5, 3,9 Hz, 5H), 0,94-0,89 (m, 3H). ^{19}F RMN (377 MHz, MeOH- d_4) δ -77,91. LCMS (m/z): 351,29 $[M+H]^+$; t_R = 0,69 min. en LC/MS Método A.

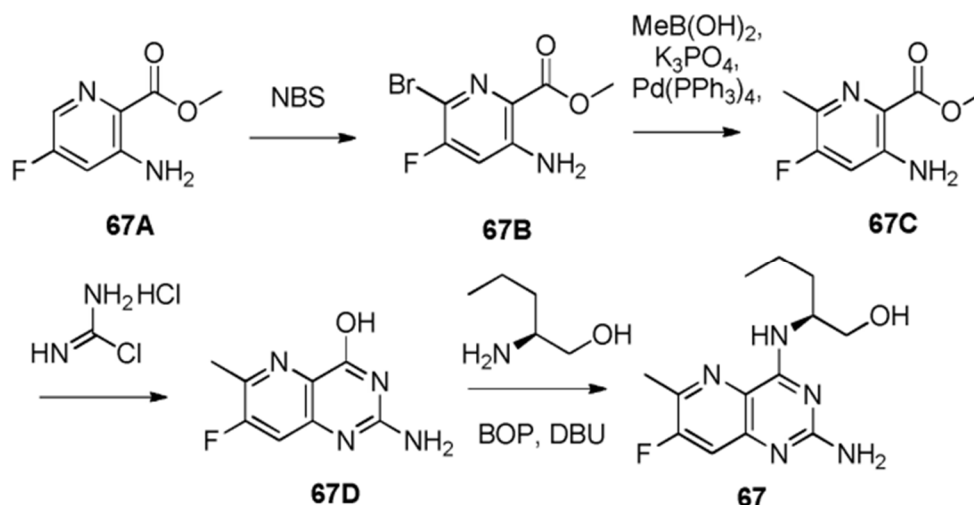
Ejemplo 66



Síntesis de (R)-N-(2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)-7-metilpirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilhexilo)acetamida (66A). A **65A** (128 mg, 0,26 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (10 mL) se le añadió ácido metilborónico (61 mg, 1,0 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (51 mg, 0,05 mmol) y fosfato de potasio tribásico (163 mg, 0,77 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150°C en un reactor de microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc-MeOH, para proporcionar **66A**. LCMS (m/z): 481,30 $[M+H]^+$; t_R = 0,89 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-N-(2-((2-amino-7-metilpirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilhexilo)acetamida (66). A **66A** (54 mg, 0,11 mmol) se añadió TFA (3 ml). Después de 60 minutos, la mezcla se concentró al vacío y se evaporó conjuntamente con MeOH (10 ml x 3). El residuo resultante se suspendió en MeOH (10 ml), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar **66** como una sal de TFA. 1H RMN (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8,48 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 3,94 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,57 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,17 (ddd, J = 13,4, 11,4, 4,7 Hz, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,88 (ddd, J = 16,1, 8,9, 4,4 Hz, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,39-1,29 (m, 4H), 0,97-0,86 (m, 3H). ^{19}F RMN (377 MHz, MeOH- d_4) δ -77,86. LCMS (m/z): 331,34 $[M+H]^+$; t_R = 0,93 min. en LC/MS Método A.

Ejemplo 67



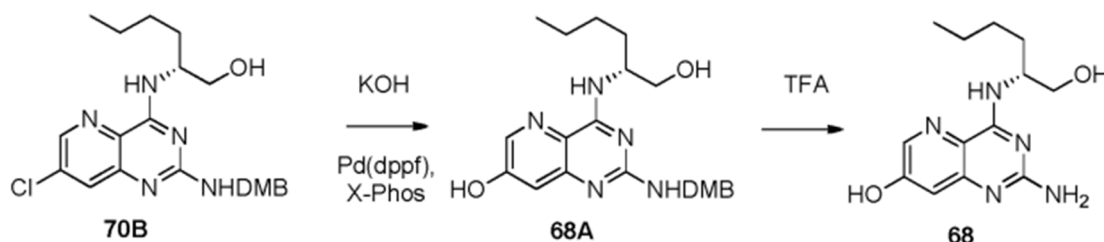
Síntesis de 3-amino-6-bromo-5-fluoropicolinato de metilo (67B). A una solución de 3-amino-5-fluoropicolinato de metilo **67A** (270 mg, 2 mmol, 1,0 equiv., suministrado por Astatech, Inc.) en acetonitrilo (2 ml, solución 0,1M) se le añadió NBS (311 mg, 2,2 mmol), 1,1 equiv.) durante 2 minutos a temperatura ambiente. Después de 18 h, la reacción se interrumpió con agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), luego se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y luego se concentró en vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna de sílice eluyendo con EtOAc del 0% al 100% en hexanos para proporcionar **67B**. LCMS (*m/z*): 250,1 [M+H]⁺; *t_R* = 0,71 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de 3-amino-5-fluoro-6-metilpicolinato de metilo (67C). El 3-amino-5-fluoro-6-bromopicolinato de metilo **67B** (50 mg, 0,2 mmol, 1 equiv.) En un vial de microondas se trató con dioxano (2 ml) y agua (2 ml), junto con ácido metilborónico (36,05 mg, 0,06 mmol, 3 equiv.), Fosfato de potasio tribásico (85,23 mg, 0,4 mmol, 2 equiv.) y paladio(0) tetraquis(trifenilfosfina) (46,4 mg, 0,04 mmol, 0,2 equiv.). La mezcla se calentó a 120°C durante 20 min. y la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (20 ml) y H₂O (20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, luego se filtraron y los volátiles se eliminaron al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0-100% de EtOAc en hexanos para proporcionar **67C**. LCMS (*m/z*): 184,88 [M+H]⁺; *t_R* = 0,54 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de 2-amino-7-fluoro-6-metilpirido[3,2-d]pirimidina-4-ol (67D). Un matraz que contenía 3-amino-5-fluoro-6-metilpicolinato de metilo **67C** (95 mg, 0,52 mmol) se trató con clorhidrato de cloroformamidina (118 mg, 1,03 mmol, suministrado por Oakwood Scientific, Inc.). La mezcla se calentó a 160°C durante la noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (100 ml), se filtró y luego los sólidos recogidos se lavaron con agua (50 ml) y éter dietílico (50 ml). El sólido se dejó secar al aire para proporcionar **67D** que se usó sin purificación adicional. LCMS (*m/z*): 195,03 [M+H]⁺; *t_R* = 0,31 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (S)-2-((2-amino-7-fluoro-6-metilpirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)pentan-1-ol (67). A un matraz que contiene 2-amino-7-fluoro-6-metilpirido[3,2-d]pirimidina-4-ol **67D** (5 mg, 0,026 mmol) se le añadió DMF (2 ml) junto con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]solución de undec-7-eno 1 M en THF (0,01 mL, 0,08 mmol), (benzotriazol-1-iloxi) tris(dimetiloamino)fosfonio hexafluorofosfato (22,78 mg, 0,05 mmol) y (S)-(+)-2-amino-1-pentanol, (10,63 mg, 0,1 mmol). La reacción se dejó agitar durante la noche y luego se sometió a HPLC (10% a 70% de MeCN en agua con 0,1% de TFA usando una columna Hidro-RP) para proporcionar, después de la eliminación de los volátiles al vacío, **67** como su sal de TFA; *t_R* = 0,57 min. en LC/MS Método A. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7,52 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,73 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 2,61 (d, *J* = 2,9 Hz, 3H), 1,71 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,49-1,37 (m, 1H), 1,29 (s, 5H), 0,97 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, MeOH-d₄) δ -77,42; LCMS (*m/z*): 280,1 [M+H]⁺

Ejemplo 68

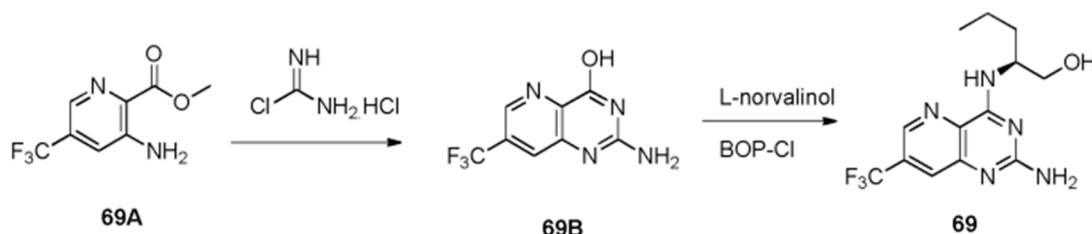


Síntesis de (R)-2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)-4-((1-hidroxihexan-2-ilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-7-ol

(68A). En un vial de microondas que contiene (*R*)-2-((7-cloro-2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)hexano-1-ol **70B** (22 mg, 0,049 mmol, 1 equiv.) se añadió 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (2,35 mg, 0,01 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,9 mg, 0,005 mmol, 20% en moles) junto con dioxano (2,5 ml) y KOH (aq) (1 ml, 0,08 M). La mezcla se calentó a 150°C durante 30 min. en un reactor de microondas La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (50 ml) y H₂O (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El material bruto **68A** se usó sin purificación adicional. LCMS (*m/z*): 428,2 [M+H]⁺; t_R = 0,78 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (*R*)-2-amino-4-((1-hidroxihexan-2-ilo)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidina-7-ol (68**).** Una solución de (*R*)-2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)-4-((1-hidroxihexan-2-ilo)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidina-7-ol **68A** (21 mg, 0,05 mmol, 1 equiv.) en DCM (2 ml) se trató con TFA (0,5 ml). Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN del 10% al 70% en agua con TFA al 0,1% usando una columna Hidro-RP) para proporcionar, después de la recolección de la fracción del producto y la eliminación de volátiles al vacío, **68** como su sal TFA. LCMS (*m/z*): 278,3 [M+H]⁺; t_R = 0,55 min. en LC/MS Método A. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8,61-8,34 (m, 1H), 8,19-7,98 (m, 1H), 4,39 (ddd, *J* = 18,0, 9,2, 5,3 Hz, 2H), 3,77 (dt, *J* = 8,3, 6,5 Hz, 1H), 1,74-1,50 (m, 6H), 1,34-1,09 (m, 10H), 0,79 (tt, *J* = 6,9, 1,3 Hz, 6H), 0,59 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H). ¹⁹F RMN (377 MHz, MeOH-*d*₄) δ -77,55

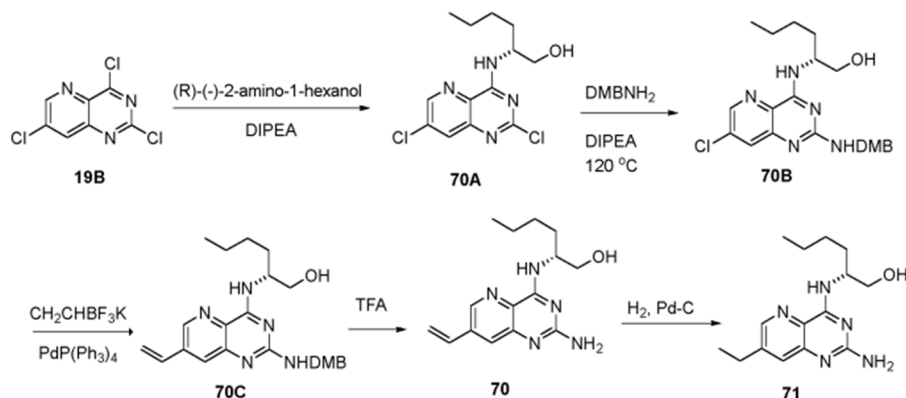
Ejemplo 69



Síntesis de 2-amino-7-(trifluorometilo)pirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ol (69B**).** 3-amino-5-(trifluorometilo) picolinato de metilo **69A** (300 mg, 0,001 mol, 1 equiv., suministrado por J&W Phamlab, LLC) fue tratado con cloroformamida clorhidrato (390 mg, 0,003 mmol, 2,5 equiv.) y dimetilsulfona (1,28 g, 0,014 mol, 10 equiv.). La mezcla se calentó a 200°C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con agua (50 ml) y éter dietílico (50 ml). El residuo se dejó secar al aire para proporcionar **69B** que se usó sin purificación adicional. LCMS (*m/z*): 231 [M+H]⁺; t_R = 0,48 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (*S*)-2-((2-amino-7-(trifluorometilo)pirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)hexano-1-ol (69**).** 2-amino-7-(trifluorometilo)pirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ol, **69B** (100 mg, 0,44 mmol, 1 equiv.) se trató con solución de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno 1 M en THF (0,19 ml, 1,3 mmol, 3 equiv.). Se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-ilo) tris(dimetiloamino)fosfonio (249,83 mg, 0,56 mmol, 1,3 equiv.) seguido de (*S*)-(+)-2-Amino-1-pentanol (112,06 mg, 1,09 mmol, 2,5 equiv.) y DMF (5 ml). Después de agitar durante 16 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN al 10% a 70% en agua con TFA al 0,1% usando una columna Hidro-RP) para proporcionar, después de que se recogieron las fracciones del producto y los volátiles se eliminaron al vacío, el compuesto del título **69** como su sal TFA. LCMS (*m/z*): 316,16 [M+H]⁺; t_R = 0,59 min. en LC/MS Método A. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8,94-8,53 (m, 1H), 8,01 (dd, *J* = 1,8, 0,9 Hz, 1H), 4,45 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,71-3,54 (m, 2H), 3,42-3,24 (m, 2H), 2,72-2,55 (m, 2H), 1,59 (td, *J* = 8,2, 6,6 Hz, 3H), 1,37-1,20 (m, 2H), 0,85 (t, *J* = 7,3 Hz, 4H). ¹⁹F RMN (377 MHz, MeOH-*d*₄) δ -64,83, -77,69.

Ejemplo 70 y Ejemplo 71



Síntesis de (R)-2-((2,7-dicloropirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)hexano-1-ol (70A). Una solución de 2,4,7-tricloropirido[3,2-d]pirimidina **19B** (250 mg, 1,06 mmol, 1 equiv.) en dioxano (4 ml) se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (0,22 ml, 1,2 mmol, 1,5 equiv.) y (R)-(-)-2-amino-1-hexanol (312,38 mg, 3,02 mmol, 2,5 equiv.). La reacción se dejó agitar durante 1 hora y el producto que se formó, **70A**, se llevó directamente a la siguiente reacción sin aislamiento.

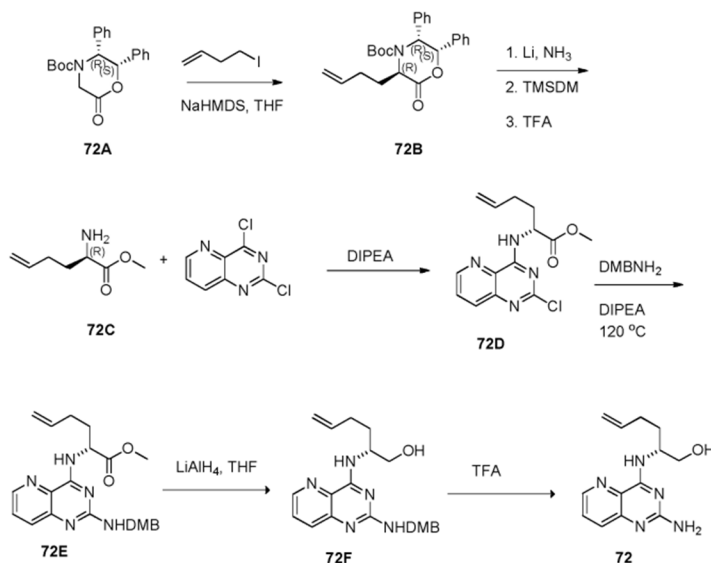
Síntesis de (R)-2-((7-cloro-2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)hexano-1-ol (70B). La solución de (R)-2-((2,7-dicloropirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)hexano-1-ol **70A** (315 mg, 1,06 mmol, 1 equiv.) preparada como se ha descrito, se trató con dioxano (4 ml) seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (0,38 ml, 2 mmol, 2 equiv.) y 2,4-dimetoxibencilamina (0,47 ml, 3,1 mmol, 3 equiv.). La reacción se calentó a 120°C durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (50 ml) y H₂O (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, luego se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0% al 100% en hexanos para proporcionar el compuesto del título **70B**. LCMS (*m/z*): 446,9 [M+H]⁺; t_R = 0,78 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)-7-vinilpirrido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)hexano-1-ol (70C). Un vial de microondas que contiene (R)-2-((7-cloro-2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)hexano-1-ol **70B** (50 mg, 0,11 mmol, 1 equiv.) se trató con viniltrifluoroborato de potasio (26,59 mg, 0,28 mmol, 2,5 equiv.), fosfato de potasio tribásico (71,4 mg, 0,34 mmol, 3 equiv.), paladio(0) tetraakis(trifenilfosfina) (25,91 mg, 0,02 mmol, 0,2 equiv.), dioxano (2,0 ml) y agua (2 ml). La mezcla se calentó a 150°C durante 60 min. en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (50 ml) y H₂O (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el material en bruto **70C** que se usó sin purificación adicional. LCMS (*m/z*): 438,27 [M+H]⁺; t_R = 0,82 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-2-((2-amino-7-vinilpirrido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)hexano-1-ol (70). Una solución de (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)-7-vinilpirrido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)hexano-1-ol, **70C** (49 mg, 0,08 mmol, 1 equiv.) en DCM (2 ml) se trataron con TFA (0,5 ml). Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN del 10% al 70% en agua con TFA al 0,1% usando una columna Hidro-RP) para proporcionar, después de que las fracciones del producto se recogieron y se eliminaron volátiles al vacío, **70** como su sal TFA. LCMS (*m/z*): 288,17 [M+H]⁺; t_R = 0,61 min. en LC/MS Método A. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,61 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,75-7,62 (m, 1H), 6,80 (dd, *J* = 17,7, 11,1 Hz, 1H), 6,05 (d, *J* = 17,7 Hz, 1H), 5,54 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 4,47-4,31 (m, 1H), 3,71-3,51 (m, 2H), 1,77-1,47 (m, 2H), 1,35-1,16 (m, 5H), 0,93 – 0,71 (m, 4H). ¹⁹F RMN (377 MHz, MeOH-d₄) δ -77,60.

Síntesis de (R)-2-((2-amino-7-etilpirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)hexano-1-ol (71). Se trató (R)-2-((2-amino-7-vinilpirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)hexano-1-ol, **70** (25 mg, 0,09 mmol, 1 equiv.) con Pd/C (Degussa 10% en peso, 50 mg) y EtOH (5 ml) y la mezcla se agitó en hidrógeno. Después de varias horas, el sólido se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN al 10% a 50% en agua con TFA al 0,1% usando una columna Gemini C₁₈) para proporcionar, después de que se recogieron las fracciones del producto y la eliminación de los volátiles al vacío, **71** como su sal de TFA. LCMS (*m/z*): 290,42 [M+H]⁺; t_R = 0,70 min. en LC/MS Método A. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,60-8,42 (m, 1H), 7,63 (td, *J* = 1,6, 0,9 Hz, 1H), 4,61-4,44 (m, 1H), 3,82-3,63 (m, 2H), 2,85 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,84-1,64 (m, 3H), 1,46-1,15 (m, 9H), 0,97-0,81 (m, 4H). ¹⁹F RMN (377 MHz, MeOH-d₄) δ -77,47.

Ejemplo 72



Síntesis de (3R,5R,6S)-terc-butilo3-(but-3-en-1-ilo)-2-oxo-5,6-difenilmorfolina-4-carboxilato (72B). Comenzando

con una solución agitada de (2*S*,3*R*)-*terc*-butilo 6-oxo-2,3-difenilmorfolina-4-carboxilato **72A** (1500 mg, 4 mmol, 1 equiv., suministrado por Sigma-Aldrich) y 4-yodobuteno (3862,41 mg, 0,02 mol, 5 equiv., suministrado por Sigma-Aldrich) en THF anhidro (24 mL) y HMPA (2,5 mL), enfriado a -78°C, bis(trimetilsililo) amida de sodio 1M en THF (6,37 mL, 6,37 mmol, 1,5 equiv.) se añadieron gota a gota bajo argón. Después de 10 min. La mezcla de reacción se agitó a -40°C durante 4 h. La reacción se sofocó con EtOAc (50 ml) y se vertió en una mezcla de EtOAc (50 ml) y una solución acuosa de NH₄Cl 1 M (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtró y los volátiles se eliminaron al vacío para dar un residuo. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0% al 100% en hexanos para proporcionar el compuesto del título **72B**. LCMS (*m/z*): 307,98 [M+H-Boc]⁺; t_R = 1,28 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-metilo 2-aminohex-5-enoato (72C). Un matraz de 2 bocas que contenía litio (91,98 mg, 13,25 mmol, 15 equiv.) se enfrió a -40°C antes de que se añadiera amoníaco líquido (15 ml) al matraz por condensación usando un aparato de dedo frío. Luego se añadió **72B** intermedio (360 mg, 0,88 mmol, 1 equiv.) en THF (2 ml). La reacción se mantuvo a -40°C durante 1 h, y luego se inactivó lentamente con solución de NH₄Cl (5 ml), después de lo cual se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se diluyó luego con éter dietílico (50 ml) y agua (50 ml) y se separó la capa de éter dietílico. Luego, a la capa acuosa se le añadió 1 N HCl hasta pH 5 seguido de extracción con EtOAc (50 ml). Cada una de las capas orgánicas se lavó con NH₄Cl saturado (50 ml) por separado, y luego se combinó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se añadió DCM (10 ml) al residuo seguido de MeOH (1 ml), (trimetilsililo) diazometano (solución 2,0 M en hexanos) (0,29 ml, 2,20 mmol, 12 equiv.). Después de agitar durante 1 h, la reacción se concentró a presión reducida. El residuo bruto se trató con DCM (5 ml) y TFA (5 ml). Después de agitar durante 2 h, la reacción se concentró a presión reducida para dar **72C** que se usó sin purificación adicional.

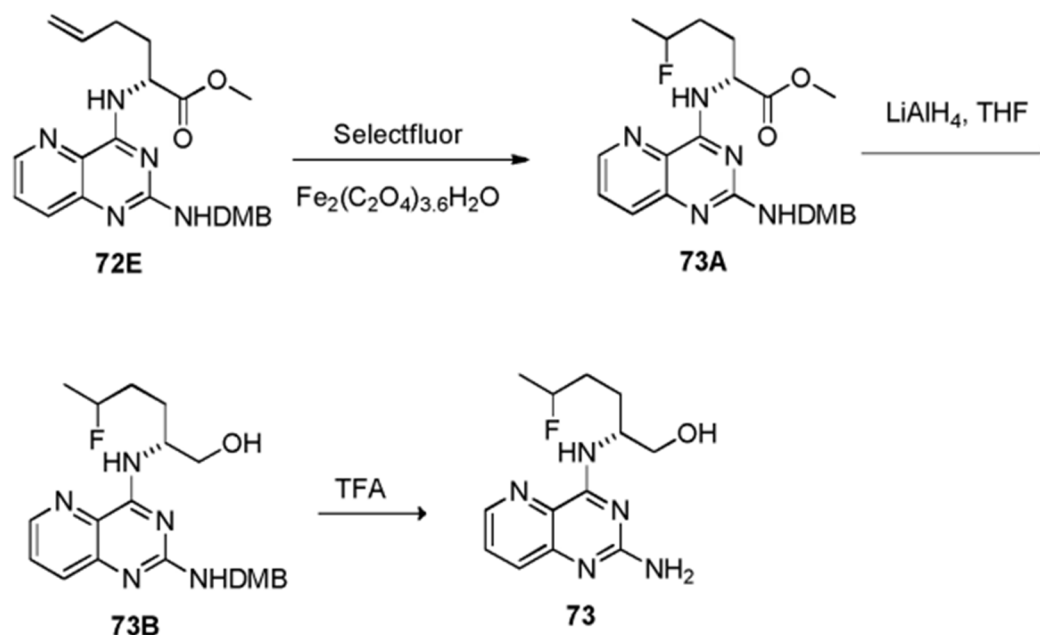
Síntesis de (R)-2-((2,7-dicloropirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)hexano-1-ol (72D). Una solución de 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina (110 mg, 0,55 mmol, 1,1 equiv.) en dioxano (4 ml) se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (0,14 ml, 0,9 mmol, 2 equiv.) y luego el crudo (R)-metilo 2-aminopent-4-enoato **72C** (112 mg, 0,46 mmol, 1 equiv.). La reacción se dejó agitar durante 1 hora para proporcionar **72D** que se usó directamente en solución. LCMS (*m/z*): 307,80 [M+H]⁺; t_R = 1,09 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-metilo 2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)hex-5-enoato (72E). La solución cruda que contenía (R)-2-((2,7-dicloropirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)hexano-1-ol **72D** (128 mg, 0,42 mmol, 1 equiv.) fue tratada con *N,N*-diisopropiletilamina adicional (0,15 ml, 0,84 mmol, 2 equiv.) y luego 2,4-dimetoxibencilamina (0,47 ml, 0,85 mmol, 2 equiv.). La reacción se calentó a 120°C durante la noche. La mezcla de reacción se repartió luego entre EtOAc (50 ml) y H₂O (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y luego se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0% al 100% en hexanos para proporcionar el compuesto del título **72E**. LCMS (*m/z*): 438,52 [M+H]⁺; t_R = 0,91 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)hex-5-en-1-ol (72F). (R)-metilo 2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)hex-5-enoato **72E** (43 mg, 0,1 mmol, 1 equiv.) Se disolvió en THF (5 ml) y se añadió hidruro de litio y aluminio 1 M en éter dietílico (0,29 ml, 0,29 mmol, 3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y luego se concentró al vacío. El residuo bruto **72F** (40 mg) se usó luego sin purificación adicional. LCMS (*m/z*): 410,52 [M+H]⁺; t_R = 0,85 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)hex-5-en-1-ol (72). (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)hex-5-en-1-ol **72F** (40 mg, Se trataron 0,09 mmol, 1 equiv.) con DCM (2 ml) y TFA (0,5 ml). Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se sometió a HPLC de fase inversa (10% a 70% de MeCN en agua con TFA al 0,1% usando una columna Hidro-RP) para proporcionar, después de la recolección de fracciones de producto y la eliminación de volátiles en vacío, **72** como su sal TFA. LCMS (*m/z*): 260,14 [M+H]⁺; t_R = 0,58 min. en LC/MS Método A. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8,66 (ddd, *J* = 10,3,4,2, 1,5 Hz, 1H), 7,94-7,65 (m, 2H), 5,86 (ddt, *J* = 16,9, 10,3, 6,7 Hz, 1H), 5,15-4,90 (m, 2H), 4,63-4,43 (m, 1H), 2,29-2,06 (m, 2H), 2,00-1,71 (m, 2H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-*d*₄) δ -77,31, -77,69.

Ejemplo 73

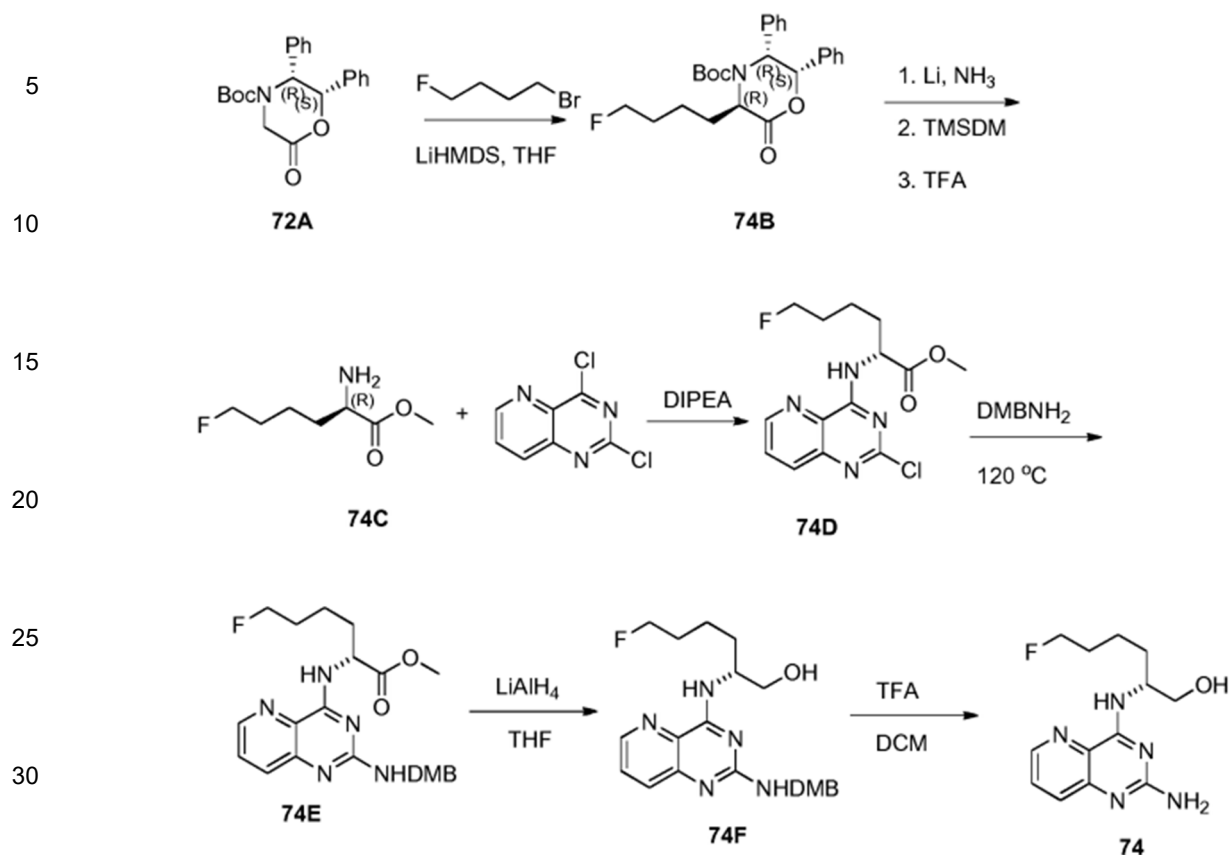


Síntesis de (2R)-metilo 2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-5-fluorohexanoato (73A). El hexahidrato de oxalato de hierro (III) (172 mg, 0,36 mmol, 2 equiv.) se agitó en agua (10 ml) hasta que se disolvió por completo (típicamente 1-2 h). La solución amarilla clara se enfrió a 0°C y se desgasificó durante 10 minutos. Selectfluor (126 mg, 0,36 mmol, 2 equiv.) y MeCN (5 mL) se agregaron a la mezcla de reacción. Una solución de (R)-metilo 2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)hex-5-enoato **72E** (78 mg, se añadieron 0,18 mmol, 1 equiv.) en MeCN (5 ml) a la mezcla de reacción seguido de borohidruro de sodio (23,6 mg, 0,62 mmol, 3,5 equiv.) a 0°C. Después de 2 minutos, la mezcla de reacción se trató con una porción adicional de NaBH₄ (24 mg, 0,62 mmol, 3,5 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. y luego se apagó mediante la adición de 28-30% de NH₄OH acuoso (4 ml). La mezcla se extrajo con MeOH al 10% en CH₂Cl₂ y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0% al 100% en hexanos, para proporcionar **73A**. LCMS (*m/z*): 458,63 [M+H]⁺; t_R = 0,91 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (2R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-5-fluorohexan-1-ol (73B). (2R)-metilo 2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-5-fluorohexanoato **73A** (43 mg, 0,1 mmol, 1 equiv.) se trató con THF (5 ml) e hidruro de litio y aluminio 1 M en éter (0,29 ml, 0,29 mmol, 3 equiv.). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). Los orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El material bruto **73B** se usó sin purificación adicional. LCMS (*m/z*): 430,19 [M+H]⁺; t_R = 0,82 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (2R)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-5-fluorohexan-1-ol (73). (2R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-5-fluorohexan-1-ol **73B** (40 mg, 0,09 mmol, 1 equiv.) se trató con DCM (2 ml) y TFA (0,5 ml). Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN al 10% a 70% en agua con TFA al 0,1% usando una columna Hidro-RP) para proporcionar, después de la recolección de las fracciones del producto y la eliminación de volátiles al vacío, **73** como su sal TFA. LCMS (*m/z*): 280,12 [M+H]⁺; t_R = 0,59 min. en LC/MS Método A. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,64 (dd, *J* = 4,3, 1,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 4,63-4,50 (m, 1H), 4,47 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,35 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,74 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 1,89-1,61 (m, 4H), 1,60-1,39 (m, 2H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-*d*₄) δ -77,66, -220,85 (ddd, *J* = 47,6, 25,5, 22,1 Hz).

Ejemplo 74



Síntesis de (3R,5R,6S)-terc-butilo3-(4-fluorobutilo)-2-oxo-5,6-difenilmorfolina-4-carboxilato (74B). Una solución agitada de (2S,3R)-terc-butilo 6-oxo-2,3-difenilmorfolina-4-carboxilato **72A** (1000 mg, 2,8 mmol, 1 equiv.) y 1-bromo-4-fluorobutano (2,57 g, 13,5 mmol, 4,5 equiv., suministrado por Sigma-Aldrich) en THF anhidro (10 ml) y HMPA (1 ml) se enfrió a -78 °C y se trató gota a gota con Bis(trimetilsililo) amida de litio 1 M en THF (4,2 ml, 4,2 mmol, 1,5 equiv.) Bajo argón. Después de 10 min. La mezcla de reacción se agitó a -40 °C durante 4 h. La reacción se interrumpió con EtOAc y se vertió en una mezcla de EtOAc (50 ml) y una solución acuosa de NH₄Cl (50 ml, 1 M). La capa orgánica se separó y se concentró al vacío para proporcionar un residuo bruto que se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0% a 100% en hexanos, para proporcionar el compuesto del título **74B** LCMS (*m/z*): 328,9 [M+H-Boc]⁺; *t_R* = 1,38 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-metilo 2-amino-6-fluorohexanoato (74C). Un matraz de 2 bocas que contenía litio (170 mg, 24,5 mmol, 15 equiv.) Se enfrió a -40 °C antes de agregar amoníaco líquido (15 ml) con un dedo frío. A la mezcla azul profundo (3R,5R,6S)-terc-butilo 3-(4-fluorobutilo)-2-oxo-5,6-difenilmorfolina-4-carboxilato **74B** (700 mg, 1,6 mmol, 1 equiv.) fue adicional. La mezcla de reacción se mantuvo a esta temperatura durante 1 hora y luego se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se inactivó lentamente con solución de NH₄Cl y se diluyó con éter dietílico y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se ajustó a pH 5 con 1N HCl y luego se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con NH₄Cl saturado, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Los residuos orgánicos se combinaron y se trataron con DCM (10 ml) y MeOH (1 ml) junto con (trimetilsililo)diazometano (solución 2,0 M en hexanos, 0,50 ml, 3,2 mmol, 4 equiv.). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material residual en bruto se trató con DCM (5 ml) y TFA (5 ml). La mezcla se agitó durante 2 h y luego se concentró a presión reducida para proporcionar **74C** en bruto que se usó sin purificación adicional.

Síntesis de (R)-metilo 2-((2-(2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-6-fluorohexanoato (74D). Se disolvió 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina (163 mg, 0,82 mmol, 1,1 equiv.) en dioxano (6 ml), *N,N*-diisopropiletilamina (0,53 ml, 2,9 mmol, 4 equiv.) y (R)-metilo 2-amino-6-fluorohexanoato **74C** (205 mg, 0,74 mmol, 1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y luego la mezcla de **74D** se usó directamente. LCMS (*m/z*): 326,80 [M+H]⁺; *t_R* = 1,04 min. en LC/MS Método A.

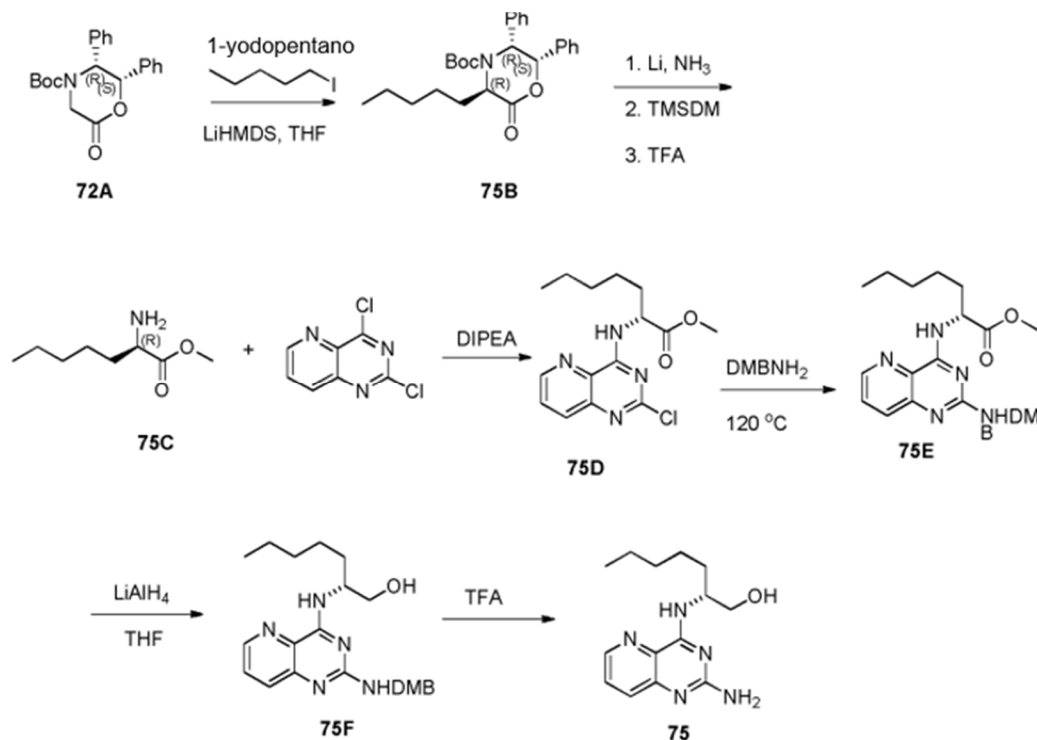
Síntesis de (R)-metilo 2-((2-(2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-6-fluorohexanoato (74E). Una solución de (R)-metilo 2-((2-(2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-6-fluorohexanoato **74D** (243 mg, 0,74 mmol, 1 equiv.) preparado como se describe, se trató con 2,4-dimetoxibencilamina (0,22 mL, 1,49 mmol, 2 equiv.). La reacción se calentó a 120 °C durante la noche. La mezcla de reacción se repartió

entre EtOAc (50 ml) y H₂O (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0% al 100% en hexanos para proporcionar **74E**. LCMS (*m/z*): 445,61 [M+H]⁺; t_R = 0,87 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-6-fluorohexan-1-ol (74F). (R)-metilo 2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-6-fluorohexanoato **74E** (236 mg, 0,52 mmol, 1 equiv.) se trató con THF (5 ml) e hidruro de litio y aluminio 1 M en éter (1,5 ml, 1,54 mmol, 3 equiv.). La reacción se agitó a ta. Después de 2 h, la reacción se interrumpió con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El material bruto **74F** se usó sin purificación adicional. LCMS (*m/z*): 430,52 [M+H]⁺; t_R = 0,79 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-6-fluorohexan-1-ol (74). (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-6-fluorohexan-1-ol **74F** (80 mg, 0,18 mmol, 1 equiv.) se trató con DCM (2 ml) y TFA (0,5 ml). Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se sometió a HPLC de fase inversa (10% a 70% de MeCN en agua con TFA al 0,1% usando una columna Hidro-RP) para proporcionar, después de la recolección de fracciones de producto y la eliminación de volátiles en vacío, **74** como su sal TFA. LCMS (*m/z*): 280,15 [M+H]⁺; t_R = 0,56 min. en LC/MS Método A. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,64 (dd, *J* = 4,3, 1,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 4,63-4,50 (m, 1H), 4,47 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,35 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,74 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 1,89-1,61 (m, 4H), 1,60-1,39 (m, 2H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-*d*₄) δ -77,66, -220,85 (ddd, *J* = 47,6, 25,5, 22,1 Hz).

Ejemplo 75



Síntesis de (3R,5R,6S)-terc-butilo 2-oxo-3-pentilo-5,6-difenilmorfolina-4-carboxilato (75B). Una solución agitada de (2S,3R)-terc-butilo 6-oxo-2,3-difenilmorfolina-4-carboxilato **72A** (1000 mg, 2,8 mmol, 1 equiv., suministrado por Sigma-Aldrich) y 1-iodopentano (1,8 mL, 14,2 mmol, 5 equiv., suministrado por Sigma-Aldrich) en THF anhidro (15 mL) y HMPA (1,5 mL) enfriado a -78°C, se trató gota a gota con Bis(trimetilsililo) amida de litio 1 M en THF (4,2 mL, 1,5 equiv.) bajo argón. Después de 10 min. La mezcla de reacción se agitó a -40°C durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con EtOAc y se vertió en una mezcla de EtOAc (50 ml) y una solución acuosa de NH₄Cl (50 ml, 1 M). La capa orgánica se separó y se concentró al vacío para proporcionar un residuo bruto que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0% a 100% en hexanos para proporcionar **75B**. LCMS (*m/z*): 310,08 [M+H]⁺; t_R = 0,1,33 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-metilo 2-aminoheptanoato (75C). Un matraz de 2 bocas que contenía litio (110 mg, 15,9 mmol, 15 equiv.) se enfrió a -40°C antes de agregar amoníaco líquido (15 ml) con un dedo frío. A la mezcla azul profundo se le añadió (3R,5R,6S)-terc-butilo 2-oxo-3-pentilo-5,6-difenilmorfolina-4-carboxilato **75B** (450 mg, 1,06 mmol, 1 equiv.). La reacción se mantuvo a esta temperatura durante 1 hora y luego se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se inactivó lentamente con solución de NH₄Cl (5 ml) y se diluyó con éter (50 ml) y se separó. A la capa acuosa se le añadió 1N HCl a pH 5 que luego se extrajo con EtOAc (50 ml). Cada una de las capas orgánicas se lavó por separado

con NH₄Cl saturado, luego se combinó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se trató con DCM (10 ml) y MeOH (1 ml) junto con (trimetilsililo)diazometano, solución 2,0 M en hexanos (1,1 ml, 2,1 mmol, 4 equiv.). Después de 1 h, la reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en DCM (5 ml) y TFA (5 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas y luego se concentró a presión reducida para proporcionar **75C** en bruto que se usó sin purificación adicional.

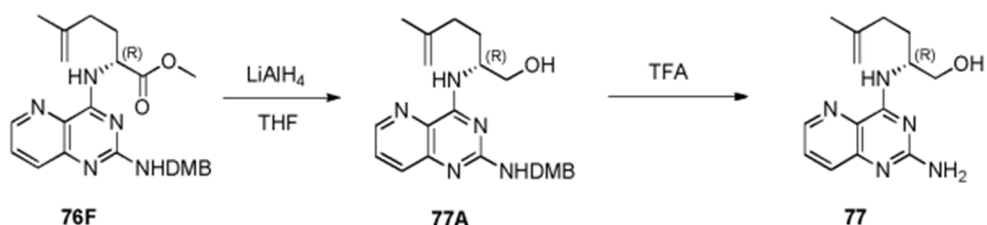
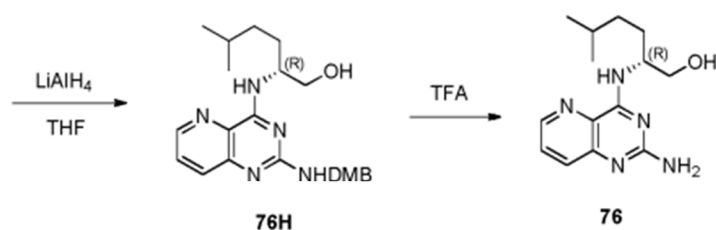
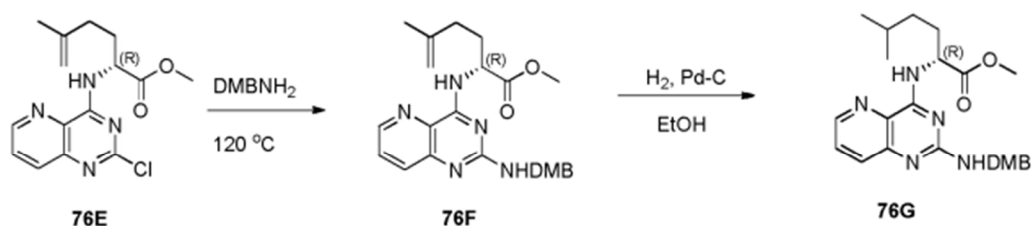
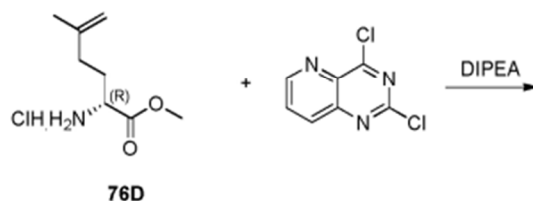
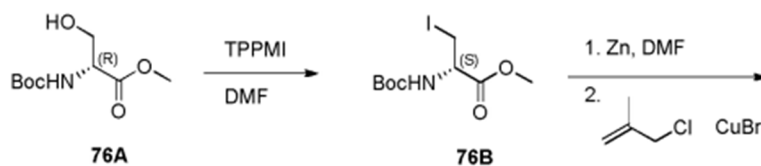
Síntesis de (R)-metilo 2-((2-cloropirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino) heptanoato (75D). Una solución de 2,4,-dicloropirido[3,2-d]pirimidina (89 mg, 0,44 mmol, 1,2 equiv.) en THF (5 ml) se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (0,26 ml, 1,76 mmol, 4 equiv.) y (R)-metilo 2-aminoheptanoato **75C** (71 mg, 0,44 mmol, 1 equiv., sal de TFA). La reacción se agitó durante 1 hora y luego la mezcla que contenía **75D** se usó sin purificación. LCMS (*m/z*): 323,8 [M+H]⁺; t_R = 1,32 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-metilo 2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)heptanoato (75E). A la solución que contiene (R)-metilo 2-((2-cloropirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)heptanoato **75D** (120 mg, 0,37 mmol, 1 equiv.) preparado como se describe, se añadió 2,4-dimetoxibencilamina (0,17 ml, 1,1 mmol, 3 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (50 ml) y H₂O (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0% al 100% en hexanos para proporcionar el compuesto del título **75E**. LCMS (*m/z*): 454,6 [M+H]⁺; t_R = 1,02 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)heptan-1-ol (75F). (R)-metilo 2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)heptanoato **75E** (169 mg, 0,37 mmol, 1 equiv.) se disolvió en THF (5 ml) y se trató con hidruro de litio y aluminio 1 M en éter (1,1 ml, 1,1 mmol, 3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a ta. Después de 2 h, la reacción se interrumpió con agua y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se separaron, se secaron y se concentraron al vacío. El producto bruto **75F** se usó sin purificación adicional. LCMS (*m/z*): 426,4 [M+H]⁺; t_R = 0,95 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)heptan-1-ol (75). (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)heptan-1-ol **75F** (20 mg, 0,05 mmol, 1 equiv.) se disolvió en DCM (2 ml) y TFA (0,5 ml). Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN al 10% a 70% en agua con TFA al 0,1% usando una columna Hidro-RP) para proporcionar, después de la recolección de las fracciones del producto y la eliminación de volátiles al vacío, **75** como su sal TFA. LCMS (*m/z*): 276,4 [M+H]⁺; t_R = 0,71 min. en LC/MS Método A. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,65 (dd, *J* = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 7,92-7,66 (m, 2H), 4,66-4,43 (m, 1H), 3,73 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 1,81-1,57 (m, 2H), 1,51-1,20 (m, 9H), 0,89 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-*d*₄) δ -77,55.

Ejemplo 76 y Ejemplo 77



Síntesis de (S)-metilo 2-((terc-butoxicarbonilo)amino)-3-yodopropanoato (76B). El (R)-metilo 2-((terc-butoxicarbonilo)amino)-3-hidroxipropoato **76A** (6 g, 27,37 mmol, suministrado por Sigma-Aldrich) se trató con DMF (100 ml) y se enfrió a 0°C antes del yoduro de metiltrifenoxifosfonio (16,1 g, 35,58 mmol, 1,3 equiv., suministrado por Sigma-Aldrich) se añadió lentamente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se añadieron a la reacción NaHCO_3 sólido (14 g) y agua (100 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y luego la mezcla se extrajo con hexanos en éter dietílico (1:1) (2 x 250 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de NaOH 0,5 M (3x 75 ml) y NH_4Cl saturado (75 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida

para proporcionar el producto bruto **76B**. LCMS (m/z): 331,13 $[M+H]^+$; t_R = 1,16 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-metilo 2-((terc-butoxicarbonilo)amino)-5-metilhex-5-enoato (76C). Se añadió polvo de zinc (2,4 g, 36,4 mmol, 4 equiv.) al yodo (93 mg, 0,37 mmol, 0,04 equiv.) en un matraz de fondo redondo de tres bocas y se calentó al vacío durante 10 min. El matraz se enjuagó con nitrógeno y se evacuó tres veces. Se disolvió (S)-metilo 2-((terc-butoxicarbonilo)amino)-3-yodopropanoato **76B** (3000 mg, 9,11 mmol) en DMF seco (5 ml) y se añadió a la suspensión de zinc a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. El complejo bromuro de dimetilosulfuro de cobre (I) (187,39 mg, 0,91 mmol, 0,1 equiv., suministrado por Sigma-Aldrich) se colocó en un matraz de tres cuellos separado y se secó suavemente al vacío hasta que se observó un cambio de color de blanco a verde. Se añadieron DMF seco (4 ml) y 3-cloro-2-metilpropeno (1,34 ml, 13,67 mmol, suministrado por Sigma-Aldrich), y la reacción se enfrió a -15°C. Una vez que se completó la inserción de zinc en el primer paso, se detuvo la agitación y se permitió que el zinc se depositara. El sobrenadante se eliminó mediante una jeringa y se añadió gota a gota a la mezcla de electrófilos y catalizador de Cu a -15°C. El baño frío se retiró y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 días. Se añadió EtOAc (100 ml) y la reacción se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se lavó con 1 M $Na_2S_2O_3$ (100 ml), agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0% al 100% en hexano para proporcionar **76C**. LCMS (m/z): 157,95 $[M+H-Boc]^+$; t_R = 1,16 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-metilo 2-amino-5-metilhex-5-enoato (76D). Se trató (R)-metilo 2-((terc-butoxicarbonilo)amino)heptanoato **76C** (655 mg, 3 mmol) con DCM (5 ml) y TFA (5 ml) y se agitó durante 2 h. Luego, la mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar **76D** que se usó sin purificación adicional.

Síntesis de (R)-metilo 2-((2-cloropirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-5-metilhex-5-enoato (76E). La 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina (466 mg, 2 mmol, 1 equiv.) se trató con THF (10 ml) seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (1,66 ml, 9 mmol, 4 equiv.), y luego (R)-metilo 2-amino-5-metilhex-5-enoato **76D** (593 mg, 2 mmol, 1 equiv., sal de TFA). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y luego se usó el producto **76E** directamente. LCMS (m/z): 321,2 $[M+H]^+$; t_R = 1,19 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-metilo 2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-5-metilhex-5-enoato (76F). La solución de (R)-metilo 2-((2-cloropirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-5-metilhex-5-enoato **76E** (748 mg, 2 mmol, 1 equiv.) preparado como se describe, se trató con 2,4-dimetoxibencilamina (0,69 ml, 5 mmol, 2 equiv.) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,66 ml, 9 mmol, 4 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (50 ml) y H_2O (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0% al 100% en hexano para proporcionar el compuesto del título **76F** (LCMS (m/z): 452,55 $[M+H]^+$; t_R = 0,97 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-metilo 2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-5-metilhexanoato (76G). (R)-metilo 2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-5-metilhex-5-enoato **76F** (35 mg, Se trataron 0,08 mmol) con Pd/C (50 mg) y EtOH (5 ml) y luego se agitó bajo hidrógeno. Después de 4 h, el sólido se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante de **76G** se usó sin purificación adicional. LCMS (m/z): 454,24 $[M+H]^+$; t_R = 1,06 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-5-metilhexan-1-ol (76H). (R)-metilo 2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-5-metilhexanoato **76G** (32 mg, 0,37 mmol, 1 equiv.) se trató con THF (5 ml) e hidruro de litio y aluminio 1 M en éter (0,2 ml, 0,2 mmol, 3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y luego se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El material bruto **76H** se usó sin purificación adicional. LCMS (m/z): 426,23 $[M+H]^+$; t_R = 0,96 min. en LC/MS Método A.

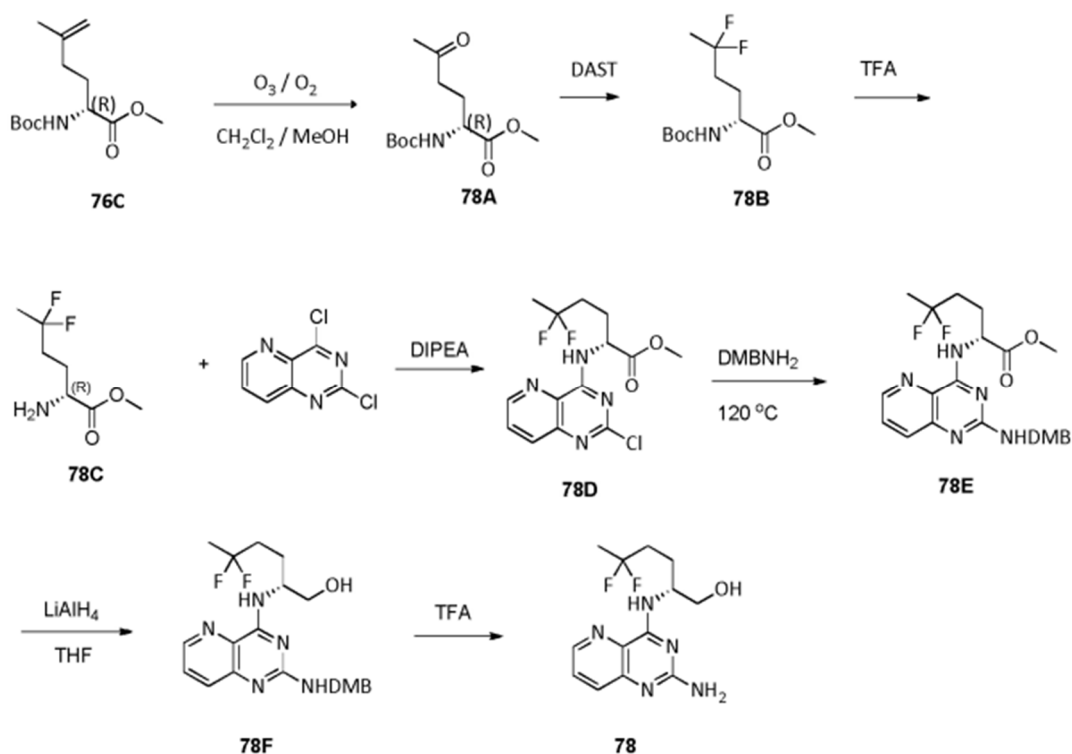
Síntesis de (R)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-5-metilhexan-1-ol. (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-5-metilhexan-1-ol (76). El compuesto **76H** (25 mg, 0,05 mmol, 1 equiv.) se trató con DCM (2 ml) y TFA (0,5 ml). Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se sometió a HPLC de fase inversa (10% a 70% de MeCN en agua con 0,1% de TFA usando un Hidro-RP) para proporcionar, después de la recolección de las fracciones del producto y la eliminación de los volátiles al vacío, **76**. LCMS (m/z): 276,13 $[M+H]^+$; t_R = 0,70 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-5-metilhex-5-en-1-ol (77A). (R)-metilo 2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-5-metilhex-5-enoato **76F** (40 mg, 90 mmol, 1 equiv.) se trataron con THF (5 ml) e hidruro de litio y aluminio 1 M en éter (0,27 ml, 0,27 mmol, 3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y luego se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). Los orgánicos se separaron, se secaron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo de **77A** que se usó sin purificación adicional. LCMS (m/z): 424,20 $[M+H]^+$; t_R = 0,88 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-5-metilhex-5-en-1-ol (77). **77A** (40 mg, 0,095 mmol, 1 equiv.) se trató con DCM (2 ml) y TFA (0,5 ml). Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró a presión

reducida y se sometió a HPLC de fase inversa (10% a 70% de MeCN en agua con TFA al 0,1% usando una columna Hidro-RP) para proporcionar, después de la recolección de fracciones de producto y la eliminación de volátiles en al vacío, el compuesto del título **77** como su sal TFA. LCMS (m/z): 274,43 $[M+H]^+$; t_R = 0,65 min. en LC/MS Método A. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,59-8,42 (m, 1H), 7,75-7,52 (m, 2H), 4,45-4,13 (m, 1H), 3,87-3,69 (m, 1H), 3,65-3,44 (m, 2H), 2,30 (dq, J = 15,0, 7,1 Hz, 1H), 2,01-1,73 (m, 2H), 1,68-1,41 (m, 4H), 1,26-1,05 (m, 6H), ^{19}F RMN (377 MHz, Metanol- d_4) δ -77,52.

Ejemplo 78



Síntesis de (R)-metilo 2-((terc-butoxicarbonilo)amino)-5-oxohexanoato (78A). El (R)-metilo 2-((terc-butoxicarbonilo)amino)-5-metilhex-5-enoato **76C** (775 mg, 3,01 mmol) se trató con DCM (20 ml) y MeOH (5 ml) antes de enfriar a -78°C. Se burbujeó ozono a través de la mezcla de reacción. Después de 10 minutos, la mezcla se inactivó con sulfuro de dimetilo (0,90 ml, 12 mmol, 4 equivalentes) y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió EtOAc (100 ml) y la reacción se agitó durante 15 minutos. La mezcla se lavó con $Na_2S_2O_3$ 1 M (100 ml), agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml) y se secó sobre $MgSO_4$. La solución orgánica se filtró y se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0% a 100% en hexano para proporcionar **78A** 1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ 5,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,33-4,20 (m, 1H), 3,73 (s, 4H), 2,63-2,42 (m, 3H), 2,14 (s, 4H), 2,12-2,05 (m, 1H), 1,94-1,81 (m, 1H), 1,42 (s, 13H).

Síntesis de (R)-metilo 2-((terc-butoxicarbonilo)amino)-5,5-difluorohexanoato (78B). Se disolvió (R)-metilo 2-((terc-butoxicarbonilo)amino)-5-oxohexanoato **78A** (235 mg, 0,91 mmol) en DCM (10 ml), luego se trató con DAST 95% (0,36 ml, 2,72 mmol). La reacción se agitó durante 16 h. Se añadieron EtOAc (50 ml) y solución de $NaHCO_3$ (5 ml) y la reacción se agitó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se lavó con 1 M $Na_2S_2O_3$ (100 ml), agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml) y se secó sobre $MgSO_4$. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0% al 100% en hexanos para proporcionar **78B**. 1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ 5,04 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,76 (s, 5H), 2,16-1,99 (m, 2H), 1,98-1,75 (m, 5H), 1,69-1,52 (m, 7H), 1,44 (s, 16H), 1,34-1,20 (m, 2H), 0,92-0,80 (m, 1H). ^{19}F RMN (377 MHz, Cloroformo- d) δ -92,14 (dq, J = 50,1, 17,0 Hz).

Síntesis de (R)-metilo 2-amino-5,5-difluorohexanoato (78C). El (R)-metilo 2-((terc-butoxicarbonilo)amino)-5,5-difluorohexanoato **78B** (36 mg, 0,13 mmol, 1 equiv.) se trató con DCM (2 ml) y TFA (0,5 ml). Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto bruto **78C** se usó sin purificación adicional.

Síntesis de (R)-metilo 2-((2-cloropirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-5,5-difluorohexanoato (78D). 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina (33 mg, 0,16 mmol, 1,25 equiv.) se trató con THF (10 ml) seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (0,18 ml, 1,0 mmol, 8 equiv.) y (R)-metilo 2-amino-5,5-difluorohexanoato **78C** (36 mg, 0,13 mmol, 1 equiv., sal de TFA). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora para generar **78D** y luego esta mezcla se usó

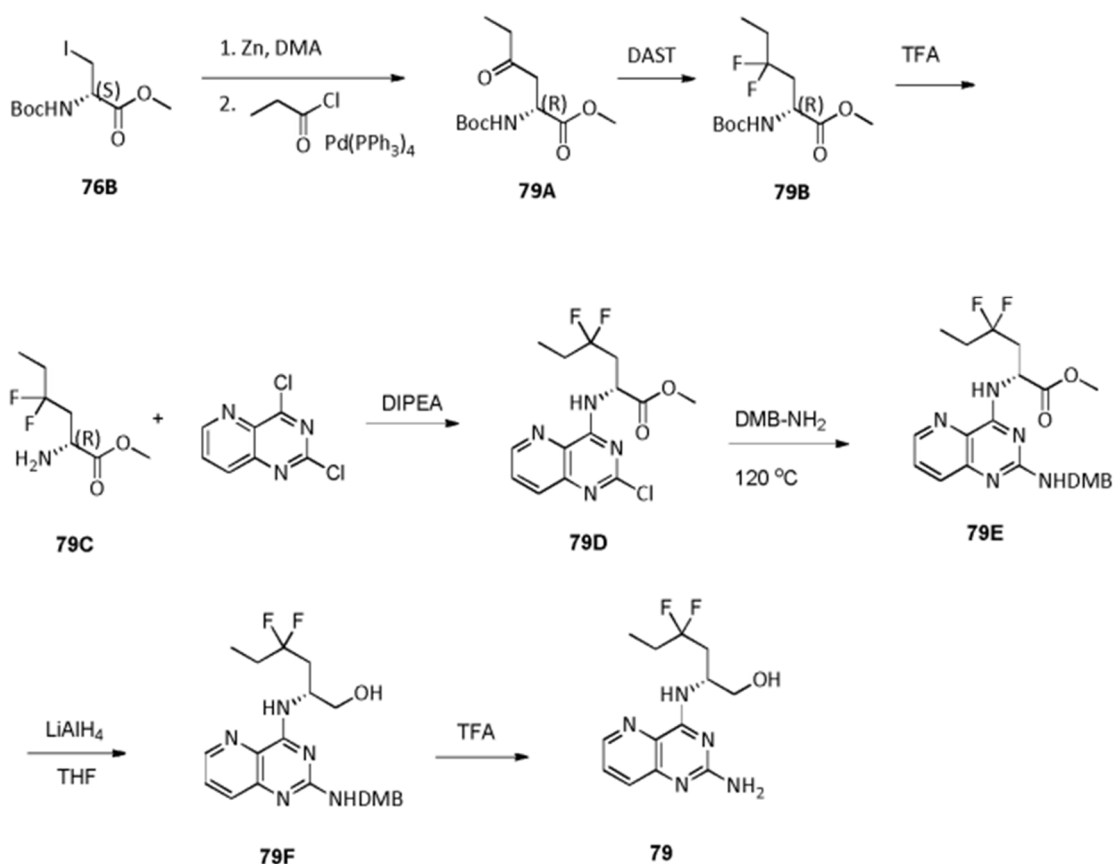
directamente. LCMS (m/z): 345,13 [$M+H$]⁺; t_R = 1,08 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (*R*)-metilo 2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)-5,5-difluorohexanoato (78E). La solución (*R*)-metilo 2-((2-cloropirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)-5,5-difluorohexanoato **78D** (45 mg, 0,13 mmol, 1 equiv.) como se describió, fue tratada con 2,4-dimetoxibencilamina (0,077 ml, 0,52 mmol, 4 equiv.). La reacción se calentó a 120°C durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (100 ml) y H₂O (100 ml). Los orgánicos se separaron, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0% al 100% en hexano para proporcionar el compuesto del título **78E**. LCMS (m/z): 476,13 [$M+H$]⁺; t_R = 0,99 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (*R*)-2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)-5,5-difluorohexan-1-ol (78F) (*R*)-metilo 2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)-5,5-difluorohexanoato **78E** (26 mg, 0,055 mmol, 1 equiv.) se trató con THF (5 ml) e hidruro de litio y aluminio 1 M en éter (0,2 ml, 0,2 mmol, 4 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h y luego la reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). Los orgánicos se separaron, se secaron y se concentraron al vacío. El material bruto **78E** se usó sin purificación adicional. LCMS (m/z): 448,12 [$M+H$]⁺; t_R = 0,91 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (*R*)-2-((2-aminopirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)-5,5-difluorohexan-1-ol (78). (*R*)-2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)-5,5-difluorohexan-1-ol **78F** (24 mg, 0,055 mmol, 1 equiv.) se trató con DCM (2 ml) y TFA (0,5 ml). Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se sometió a HPLC de fase inversa (10% a 70% de MeCN en agua con TFA al 0,1% usando una columna Hidro-RP) para proporcionar, después de la recolección de fracciones de producto y la eliminación de volátiles en vacío, **78**. LCMS (m/z): 298,10 [$M+H$]⁺; t_R = 0,60 min. en LC/MS Método A. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,66 (dd, J = 4,3, 1,5 Hz, 5H), 7,86-7,73 (m, 10H), 4,55 (dd, J = 9,0, 4,7 Hz, 5H), 4,30 (s, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,76 (t, J = 5,1 Hz, 12H), 3,34 (s, 3H), 2,05-1,85 (m, 23H), 1,58 (t, J = 18,5 Hz, 17H), 1,41-1,26 (m, 17H), 1,14 (s, 1H), 0,96-0,88 (m, 4H), 0,87 (s, 2H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-*d*₄) δ -77,67, -92,96 (p, J = 17,4 Hz).

Ejemplo 79



Síntesis de (*R*)-metilo 2-((*tert*-butoxicarbonilo)amino)-4-oxohexanoato (79A). Se añadió polvo de zinc (1,58 g, 24,3 mmol, 4 equiv.) al yodo (61 mg, 0,24 mmol, 0,04 equiv.) en un matraz de fondo redondo de tres bocas y se calentó al vacío durante 10 min. El matraz se enjuagó con nitrógeno y se evacuó tres veces. Después de enfriar, se añadieron benceno (10 ml) y DMA (1 ml). Luego se añadieron consecutivamente 1,2-bromoetano (0,05 mL, 0,61 mmol) y

clorotrimetilsilano (33,01 mg, 0,3 mmol) y este proceso se repitió tres veces en el transcurso de 1 hora. Se disolvió (S)-metilo 2-((terc-butoxicarbonilo)amino)-3-yodopropanoato **76B** (2400 mg, 0,6 mmol, 1 equiv.) en benceno (10 ml) y DMA (1 ml) y se añadió al zinc estiércol líquido. Después de aproximadamente 1 h, se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), (106,62 mg, 0,025 equiv.) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (175,68 mg, 0,025 equiv.) seguido de cloruro de propionilo (0,8 mL, 0,01 mol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 70°C y se agitó durante 1 h. Se añadió EtOAc (100 ml) y la mezcla de reacción se filtró sobre una almohadilla de Celite. El filtrado se lavó con agua (2 x 100 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0% al 100% en hexano para proporcionar **79A**. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 5,48 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,46 (dt, *J* = 8,7, 4,4 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,10 (dd, *J* = 18,0, 4,5 Hz, 1H), 2,89 (dd, *J* = 17,9, 4,4 Hz, 1H), 2,40 (qd, *J* = 7,3, 1,7 Hz, 2H), 1,40 (s, 10H), 1,01 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

Síntesis de (R)-metilo 2-((terc-butoxicarbonilo)amino)-4,4-difluorohexanoato (79B). El (R)-metilo 2-((terc-butoxicarbonilo)amino)-4-oxohexanoato **79A** (475 mg, 1,8 mmol, 1 equiv.) se trató con DAST (0,97 mL, 7,3 mmol, 4 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h. Se añadieron EtOAc (50 ml) y solución de NaHCO₃ (5 ml) y la reacción se agitó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se lavó con 1 M Na₂S₂O₃ (100 ml), agua (2 x 100 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0% al 100% en hexano para proporcionar **79B**. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 5,20 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,51 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,75 (d, *J* = 0,5 Hz, 5H), 3,35-3,17 (m, 2H), 3,11 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,52-2,27 (m, 3H), 1,89 (ddt, *J* = 24,1, 16,8, 7,5 Hz, 3H), 1,44 (d, *J* = 0,6 Hz, 15H), 1,23-1,13 (m, 4H), 1,00 (dt, *J* = 10,7, 7,5 Hz, 6H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Cloroformo-*d*) δ -93,56--109,28 (m).

Síntesis de (R)-metilo 2-amino-5,5-difluorohexanoato. (R)-metilo 2-((terc-butoxicarbonilo)amino)-4,4-difluorohexanoato (79C). El compuesto **79B** (98 mg, 0,35 mmol, 1 equiv.) se trató con DCM (2 ml) y TFA (0,5 ml). Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto bruto **79C** como su sal TFA se usó sin purificación adicional.

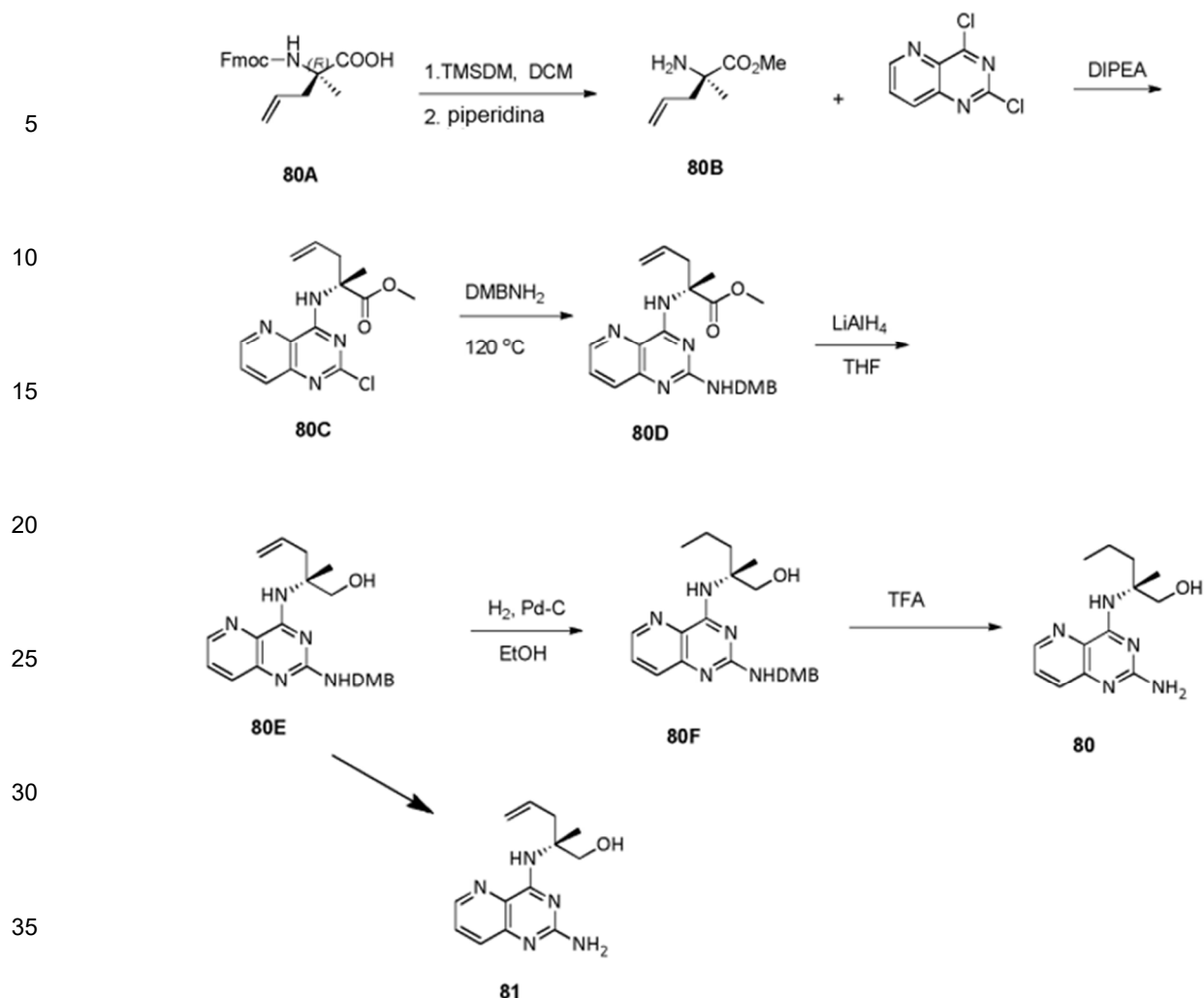
Síntesis de (R)-metilo 2-((2-cloropirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)-4,4-difluorohexanoato (79D). La 2,4-dicloropirido[3,2-*d*]pirimidina (80 mg, 0,39 mmol, 1 equiv.) se trató con THF (10 ml) seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (0,28 ml, 1,5 mmol, 4 equiv.), y luego (R)-metilo 2-amino-5,5-difluorohexanoato **79C** (110 mg, 0,39 mmol, 1 equiv., sal de TFA). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h para formar **79D** y luego esta solución se usó directamente. LCMS (*m/z*): 345,11 [M+H]⁺; *t_R* = 1,09 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-metilo 2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)-4,4-difluorohexanoato (79E). La solución de (R)-metilo 2-((2-cloropirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)-5,5-difluorohexanoato **79D** preparada como se describe, se trató con 2,4-dimetoxibencilamina (0,077 ml, 0,52 mmol, 4 equiv.). La reacción se calentó a 120°C durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (50 ml) y H₂O (50 ml). Los orgánicos se separaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0% al 100% en hexano para proporcionar **79E**. LCMS (*m/z*): 476,32 [M+H]⁺; *t_R* = 0,96 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)-4,4-difluorohexan-1-ol (79F) (R)-metilo 2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)-4,4-difluorohexanoato **79E** (35 mg, 0,074 mmol, 1 equiv.) se trató con THF (5 ml) e hidruro de litio y aluminio 1 M en éter (0,29 ml, 0,29 mmol, 4 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y luego la reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El material bruto **79F** se usó sin purificación adicional. LCMS (*m/z*): 448,20 [M+H]⁺; *t_R* = 0,86 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-2-((2-aminopirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)-4,4-difluorohexan-1-ol (79). (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)-4,4-difluorohexan-1-ol **79F** (24 mg, 0,055 mmol, 1 equiv.) se trató con DCM (2 ml) y TFA (0,5 ml). Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se sometió a HPLC de fase inversa (10% a 70% de MeCN en agua con TFA al 0,1% usando una columna Hidro-RP) para proporcionar, después de la recolección de fracciones de producto y la eliminación de volátiles en vacío, **79** como su sal TFA. LCMS (*m/z*): 298,11 [M+H]⁺; *t_R* = 0,63 min. en LC/MS Método A. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,51 (dd, *J* = 4,3, 1,5 Hz, 1H), 7,77-7,54 (m, 2H), 3,60 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,37-2,11 (m, 2H), 1,93-1,69 (m, 2H), 0,87 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-*d*₄) δ -77,80, -98,15, -105,45 (m).

Ejemplo 80 y Ejemplo 81



Síntesis de (R)-metilo 2-amino-2-metilpent-4-enoato (80B). Ácido (R)-2-(((9H-fluoren-9-ilo)metoxi)carbonilo)amino-2-metilpent-4-enoico **80A** (1 g, 2,8 mmol, 1 equiv., proporcionado por Okeanos Inc.) se trató con DCM (10 ml) y MeOH (1 ml) junto con (trimetilsililo)diazometano (solución 2,0 M en hexanos, 2,3 ml, 5,6 mmol, 2,5 equiv.). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se trató con THF (10 ml) seguido de piperidina (0,56 ml, 0,006 mol, 2 equiv.). La mezcla se agitó durante 2 horas y luego se concentró a presión reducida para proporcionar **80B** que se usó sin purificación adicional.

Síntesis de (R)-metilo 2-((2-cloropirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilpent-4-enoato (80C). La 2,4, dicloropirido[3,2-d]pirimidina (540 mg, 2,71 mmol, 1 equiv.) se trató con dioxano (15 ml) seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (1,9 mL, 10,8 mmol, 4 equiv.), y luego (R)-metilo 2-amino-2-metilpent-4-enoato **80B** (486 mg, 2,71 mmol, 1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a **80C** durante 15 minutos, luego se añadió más 2,4,-dicloropirido [3,2-d]pirimidina (250 mg, 1,25 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante la noche para formar **80C** que luego se usó directamente. LCMS (*m/z*): 307,12 [M+H]⁺; t_R = 1,14 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-metilo 2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilpent-4-enoato (80D). La solución de (R)-metilo 2-((2-cloropirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilpent-4-enoato **80C** preparada como se describió se trató con 2,4-dimetoxibencilamina (0,80 mL, 5,0 mmol, 2 equiv.). La reacción se calentó a 120°C durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (50 ml) y H₂O (50 ml). Los orgánicos se separaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0% al 100% en hexano para proporcionar **80D**. LCMS (*m/z*): 438,20 [M+H]⁺; t_R = 1,04 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilpent-4-en-1-ol (80E). (R)-metilo 2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilpent-4-enoato **80D** (634 mg, 1,44 mmol, 1 equiv.) se trataron con THF (20 ml) e hidruro de litio y aluminio 1 M en éter (3,6 ml, 3,62 mmol, 2,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y luego la reacción se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se sometió a

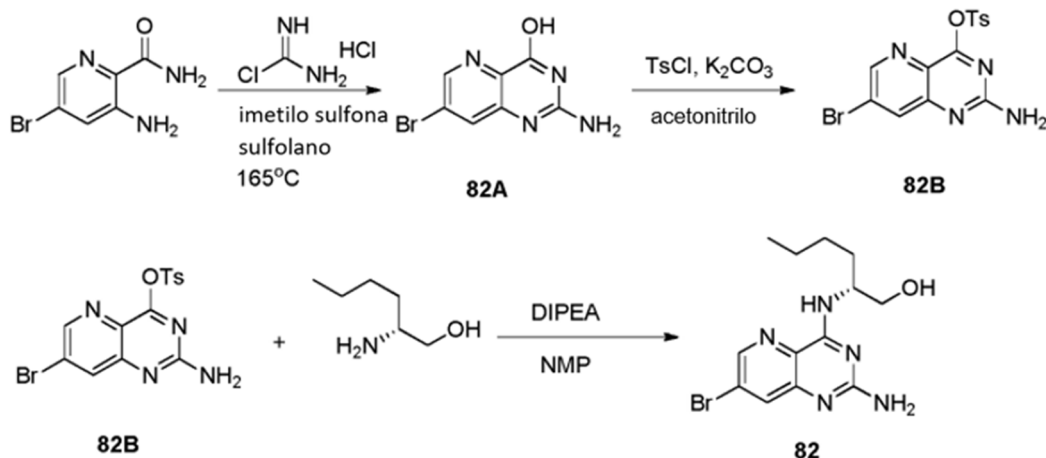
cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0% al 100% en hexano para proporcionar el **80E**. LCMS (m/z): 410,17 $[M+H]^+$; t_R = 0,97 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilpentan-1-ol (80F). (R)-metilo 2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-5-metilhex-5-enoato **80E** (35 mg, 0,09 mmol) se trataron con Pd/C (60 mg) y EtOH (5 ml) y luego se agitaron bajo hidrógeno. Después de 24 h, el sólido se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante **80F** se usó sin purificación adicional. LCMS (m/z): 454,24 $[M+H]^+$; t_R = 1,06 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilpentan-1-ol (80). (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilpentan-1-ol **80F** (35 mg, 0,09 mmol, 1 equiv.) se trató con DCM (2 ml) y TFA (0,5 ml). Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se sometió a HPLC de fase inversa (10% a 70% de MeCN en agua con TFA al 0,1% usando una columna Hidro-RP) para proporcionar, después de la recolección de fracciones de producto y la eliminación de volátiles en vacío, **80** como su sal TFA. LCMS (m/z): 262,13 $[M+H]^+$; t_R = 0,64 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilpent-4-en-1-ol (81). (R)-metilo 2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-5-metilhex-5-enoato **80E** (40 mg, 0,10 mmol, 1 equiv.) se trató con DCM (2 ml) y TFA (0,5 ml). Después de 4 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se sometió a HPLC de fase inversa (10% a 70% de MeCN en agua con 0,1% de TFA usando una columna Hidro-RP) para proporcionar, después de la recolección de fracciones de producto y la eliminación de volátiles en vacío, **81** como su sal TFA. LCMS (m/z): 260,10 $[M+H]^+$; t_R = 0,63 min. en LC/MS Método A. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,59 (dd, J = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 5,87 (ddt, J = 17,5, 10,1, 7,4 Hz, 1H), 5,33-4,94 (m, 2H), 3,94 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,97-2,76 (m, 1H), 2,70 (ddt, J = 13,9, 7,3, 1,2 Hz, 1H), 1,55 (s, 3H). ^{19}F RMN (377 MHz, Metanol- d_4) δ -77,56.

Ejemplo 82



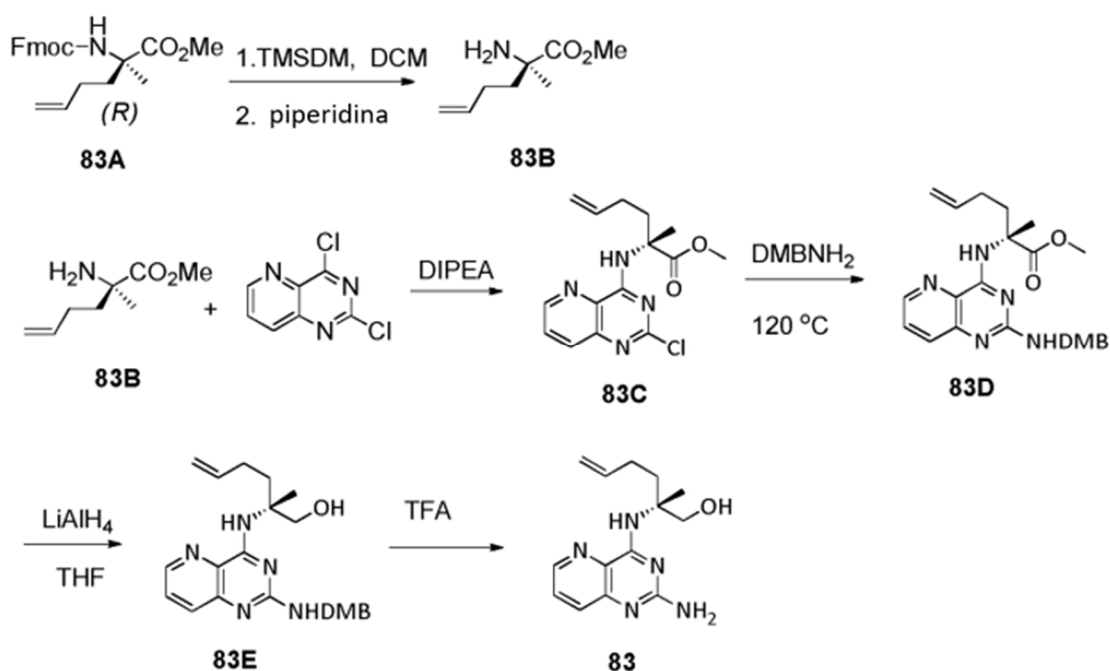
Síntesis de 2-amino-7-bromopirido[3,2-d]pirimidina-4-ol (82A). Una mezcla de 3-amino-5-bromopiridina-2-carboxamida (3,0 g, 13,9 mmol, 1 equiv., suministrado por Combi-Blocks Inc.), clorhidrato de cloroformamida (3192,9 mg, 27,8 mmol, 2 equiv.), metilo sulfona (13,1 g, 139 mmol, 10 equiv.) en sulfolano (1 ml) en un tubo sellado, se calentó a 165°C. Después de 24 h, la mezcla se diluyó con agua y luego se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se ajustó a pH 12 usando NH_4OH y se agitó durante 20 minutos. Los precipitados se filtraron, se enjuagaron con agua, hexanos y éter, y se secaron en un horno de vacío a 100°C durante la noche para proporcionar **82A** que se usó sin purificación adicional. LCMS (m/z): 242,92 $[M+H]^+$; t_R = 0,55 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de 2-amino-7-bromopirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo 4-metilbencenosulfonato (82B). 2-amino-7-bromopirido[3,2-d]pirimidina-4-ol **82A** (1000 mg, 4,2 mmol, 1 equiv.) se trató con acetonitrilo (40 ml) seguido de carbonato de potasio (1433,4 mg, 10,37 mmol, 2,5 equiv.) y cloruro de p-toluenosulfonilo (1186,38 mg, 6,22 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 100°C y se agitó durante la noche. La mezcla se dejó enfriar y luego se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y NH_4Cl saturado. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar **82B** que se usó sin purificación adicional. LCMS (m/z): 396,98 $[M+H]^+$; t_R = 1,15 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)hexano-1-ol (82). El 2-amino-7-bromopirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo 4-metilbencenosulfonato **82B** (50 mg, 0,13 mmol, 1 equiv.) se trató con acetonitrilo (5 ml), N,N -diisopropiletilamina (0,07 mL, 0,38 mmol, 3 equiv.) y (R)-(-)-2-amino-1-hexanol (44,48 mg, 0,38 mmol, 3

equiv.). Después de 16 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se sometió a HPLC de fase inversa (10% a 70% de MeCN en agua usando una columna Hidro-RP) para proporcionar, después de la recolección de las fracciones del producto y la eliminación de los volátiles al vacío, **82** como su sal TFA. LCMS (m/z): 342,1 $[M+H]^+$; $t_R = 0,90$ min. en LC/MS Método A. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,69 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 4,52 (dq, $J = 8,7, 5,5$ Hz, 1H), 3,86-3,54 (m, 2H), 1,95-1,63 (m, 2H), 1,57-1,29 (m, 5H), 1,11-0,76 (m, 3H). ^{19}F RMN (377 MHz, Metanol- d_4) δ -77,42.

Ejemplo 83



Síntesis de (R)-metilo 2-amino-2-metilhex-5-enoato (83B). (R)-metilo 2-(((9H-fluoren-9-ilo)metoxi)carbonilo)amino)-2-metilhex-5-enoato **83A** (2 g, 5,5 mmol, 1 equiv., proporcionado por Okeanos Inc.) se trató con DCM (20 ml) y MeOH (4 ml) junto con (trimetilsililo)diazometano (solución 2,0 M en hexanos, 4,4 ml, 11,0 mmol, 2,5 equiv.). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se trató con THF (33 ml) seguido de piperidina (1,9 ml, 0,02 mol, 3,5 equiv.). La mezcla se agitó durante 3 días y luego se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0% a 20% de MeOH en DCM para proporcionar **83B**. LCMS (m/z): 157,91 $[M+H]^+$; $t_R = 0,59$ min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-metilo 2-((2-cloropirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilhex-5-enoato (83C). La 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina (55 mg, 0,28 mmol, 1 equiv.) se trató con dioxano (15 ml) seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (0,25 mL, 1,4 mmol, 4 equiv.), y luego (R)-metilo 2-amino-2-metilhex-5-enoato **83B** (47,6 mg, 0,30 mmol, 1 equiv.). La mezcla se agitó a 80°C durante la noche para formar **83C** que se usó directamente. LCMS (m/z): 321,14 $[M+H]^+$; $t_R = 1,21$ min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-metilo 2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilhex-5-enoato (83D). La solución de (R)-metilo 2-((2-cloropirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilhex-5-enoato **83C** preparada como se describe, se trató con 2,4-dimetoxibencilamina (0,10 ml, 0,69 mmol, 2,5 equiv.). La reacción se calentó a 120°C durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (50 ml) y H₂O (50 ml). Los orgánicos se separaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0% al 100% en hexano para proporcionar **83D**. LCMS (m/z): 452,21 $[M+H]^+$; $t_R = 1,22$ min. en LC/MS Método A.

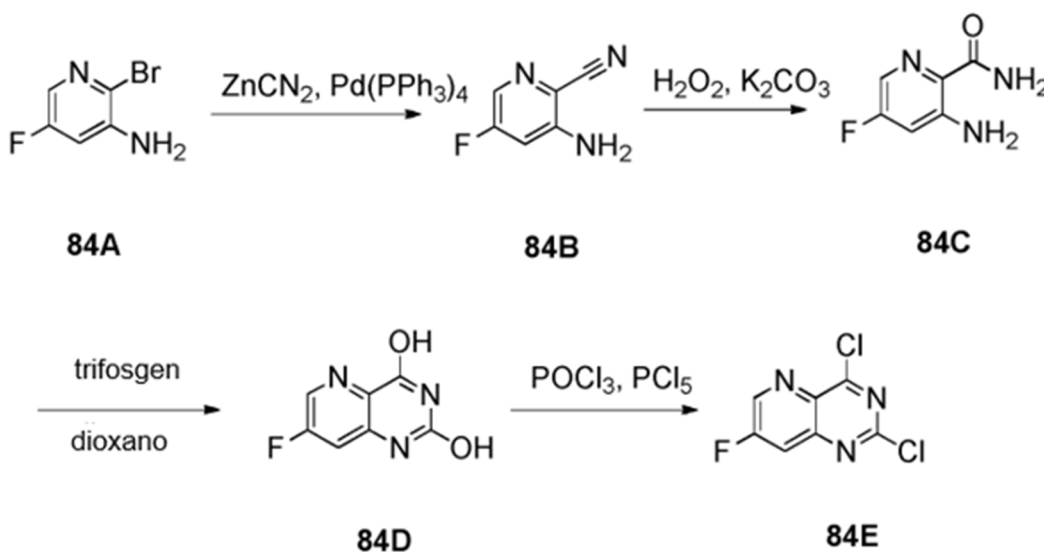
Síntesis de (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilhex-5-en-1-ol (83E). (R)-metilo 2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilhex-5-enoato **83D** (25 mg, 0,06 mmol, 1 equiv.) se trataron con THF (20 ml) e hidruro de litio y aluminio 1 M en éter (0,14 ml, 0,14 mmol, 2,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y luego la reacción se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el **83E** que se usó sin purificación adicional. LCMS (m/z): 424,14 $[M+H]^+$; $t_R = 1,12$ min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilhex-5-en-1-ol (83). (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilhex-5-en-1-ol **83E** (23 mg, 0,05 mmol, 1 equiv.) se

trataron con DCM (2 ml) y TFA (0,5 ml). Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se sometió a HPLC de fase inversa (10% a 70% de MeCN en agua con TFA al 0,1% usando una columna Hidro-RP) para proporcionar, después de la recolección de fracciones de producto y la eliminación de volátiles en vacío, **83** (10 mg, 65%) como su sal TFA. LCMS (m/z): 274,7 $[M+H]^+$; t_R = 0,73 min. en LC/MS Método A. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 9,01 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,33-8,09 (m, 2H), 6,23 (ddt, J = 16,4, 11,0, 5,8 Hz, 1H), 5,42 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,26-4,03 (m, 2H), 2,57 (ddd, J = 29,2, 14,7, 8,4 Hz, 3H), 2,42 (dq, J = 10,9, 6,9 Hz, 1H), 1,96 (s, 3H). ^{19}F RMN (377 MHz, Metanol- d_4) δ -77,19 (d, J = 144,5 Hz).

Ejemplo 84

Síntesis del Compuesto Intermedio 84E



Síntesis de 3-amino-5-fluoropicolonitrilo (84B). 3-amino-2-bromo-5-fluoropiridina **84A** (25 g, 131 mmol, Astatech Chemical, Inc) se trató con ZnCN_2 (16,9 g, 1,1 equiv., 144 mmol), $\text{Pd(Ph}_3)_4$ (11,3 g, 0,075 equiv., 9,8 mmol) y DMF (200 mL) y luego se calentó a 115°C. Después de 6 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar y luego se concentró a presión reducida hasta un sólido. El sólido se lavó con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (3 x 100 ml), solución saturada de NH_4Cl (100 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar **84B** que se usó sin purificación adicional. LCMS (m/z): 138,87 $[M+H]^+$; t_R = 0,59 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de 3-amino-5-fluoropicolinamida (84C). El compuesto **84B** (2,6 g, 19,0 mmol, 1 equiv.) se trató con DMSO (10 ml) y se enfrió a 0°C antes de añadir K_2CO_3 (524 mg, 0,2 equiv., 3,8 mmol). Luego se agregó lentamente H_2O_2 (2,3 mL, 1,2 equiv., 22,8 mmol, 30% de agua). El baño de enfriamiento se retiró y la reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 500) y solución saturada de NH_4Cl (500 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material bruto **84C** se usó sin purificación adicional. LCMS (m/z): 155,87 $[M+H]^+$; t_R = 0,62 min. en LC/MS Método A.

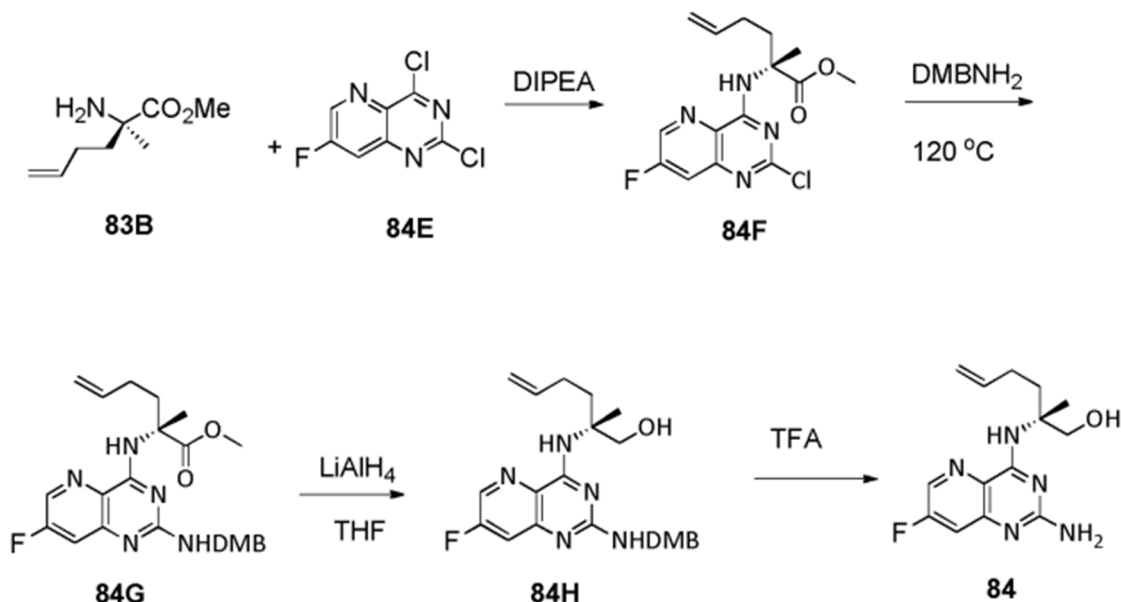
El siguiente procedimiento fue adaptado de De Jonghe, WO 2006/1359931.

Síntesis de 7-fluoropirido[3,2-d]pirimidina-2,4-diol (84D). La carboxamida **84C** (1 g, 1 equiv., 6,4 mmol) se trató con trifosgeno (1,9 g, 1,0 equiv., 6,4 mmol) y dioxano (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se concentró a presión reducida. El residuo sólido bruto se lavó con DCM y éter dietílico y se dejó secar al aire para proporcionar **84D**. LCMS (m/z): 181,95 $[M+H]^+$; t_R = 0,62 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de 2,4-dicloro-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidina (84E). Diona **84D** (13,7 g, 75,6 mmol, 1 equiv.) se trató con pentacloruro de fósforo (63,0 g, 302,6 mmol, 4 equiv.) y oxiclورو de fósforo (V) (141 mL, 20 equiv.) y se calentó a 110°C bajo un condensador bajo reflujo durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se formó un azeótropo con tolueno. El sólido resultante se trató con EtOAc (500 ml) y agua con hielo (500 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con solución saturada de NaHCO_3 (500 ml), agua (500 ml) y NH_4Cl saturado (500 ml). La solución orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto crudo **84E**. LCMS (m/z): 213,9 $[M+H+2(\text{OMe})-2\text{Cl}]^+$; t_R = 0,82 min. en LC/MS Método A. 1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ 9,01 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 7,9, 2,7 Hz, 1H). ^{19}F RMN (377 MHz, Cloroformo- d) δ -111,79

(d, $J = 7,9$ Hz).

Síntesis del Compuesto 84



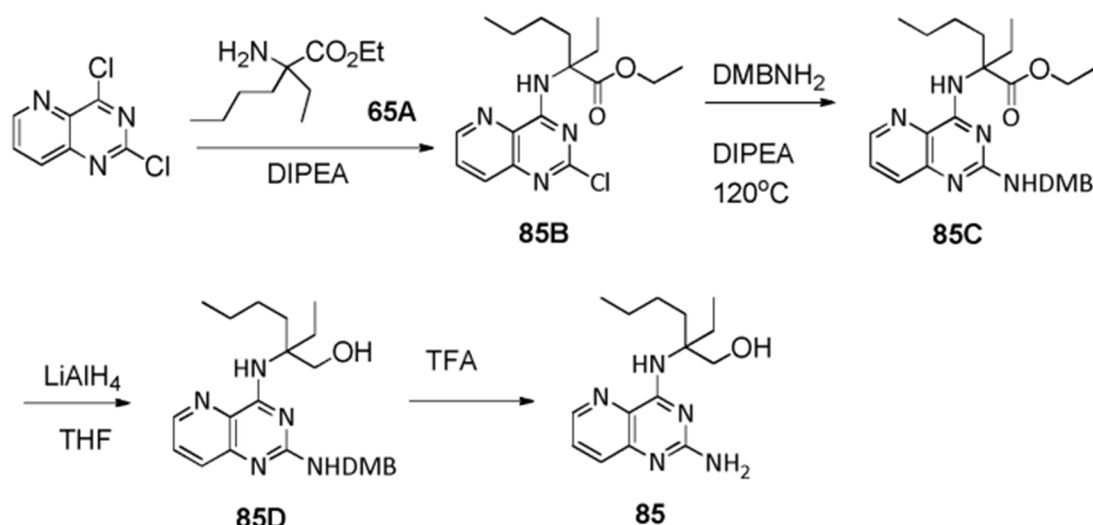
Síntesis de (R)-metilo 2-((2-cloro-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilhex-5-enoato (84F). La 2,4-dicloro-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidina **84E** (75 mg, 0,34 mmol, 1 equiv.) se trató con dioxano (15 ml) seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (0,31 ml, 1,7 mmol, 5 equiv.), y luego (R)-metilo 2-amino-2-metilhex-5-enoato **83B** (59,5 mg, 0,38 mmol, 1 equiv.). La mezcla se agitó a 80°C durante la noche para formar **84F** en solución que luego se usó directamente. LCMS (m/z): 339,1 $[M+H]^+$; $t_R = 1,23$ min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-metilo 2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilhex-5-enoato (84G). La solución (R)-metilo 2-((2-cloro-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilhex-5-enoato **84F** preparada como se describe, se trató con 2,4-dimetoxibencilamina (0,10 ml, 0,69 mmol, 2,5 equiv.). La reacción se calentó a 120°C durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (50 ml) y H₂O (50 ml). Los orgánicos se separaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0% al 100% en hexano para proporcionar **84G**. LCMS (m/z): 470,25 $[M+H]^+$; $t_R = 1,12$ min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilhex-5-en-1-ol (84H). (R)-metilo 2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilhex-5-enoato **83G** (Se trataron 85 mg, 0,18 mmol, 1 equiv.) con THF (5 ml) e hidruro de litio y aluminio 1 M en éter (0,54 ml, 0,54 mmol, 3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y luego la reacción se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para proporcionar **84H** que se usó sin purificación adicional. LCMS (m/z): 442,16 $[M+H]^+$; $t_R = 1,07$ min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilhex-5-en-1-ol (84). (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilhex-5-en-1-ol **84H** (35 mg, 0,08 mmol, 1 equiv.) se trató con DCM (2 ml) y TFA (0,5 ml). Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se sometió a HPLC de fase inversa (10% a 70% de MeCN en agua con TFA al 0,1% usando una columna Hidro-RP) para proporcionar, después de la recolección de fracciones de producto y la eliminación de volátiles en vacío, como su sal TFA. LCMS (m/z): 292,13 $[M+H]^+$; $t_R = 0,62$ min. en LC/MS Método A. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,55 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,7, 2,5$ Hz, 1H), 5,83 (ddt, $J = 16,6, 10,2, 6,2$ Hz, 1H), 5,02 (dq, $J = 17,1, 1,5$ Hz, 1H), 4,92 (ddt, $J = 10,2, 2,1, 1,1$ Hz, 8H), 4,08-3,88 (m, 1H), 3,69 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 2,34-1,90 (m, 4H), 1,56 (s, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-*d*₄) δ -77,54, -118,17 (dd, $J = 8,8, 4,3$ Hz).

Ejemplo 85



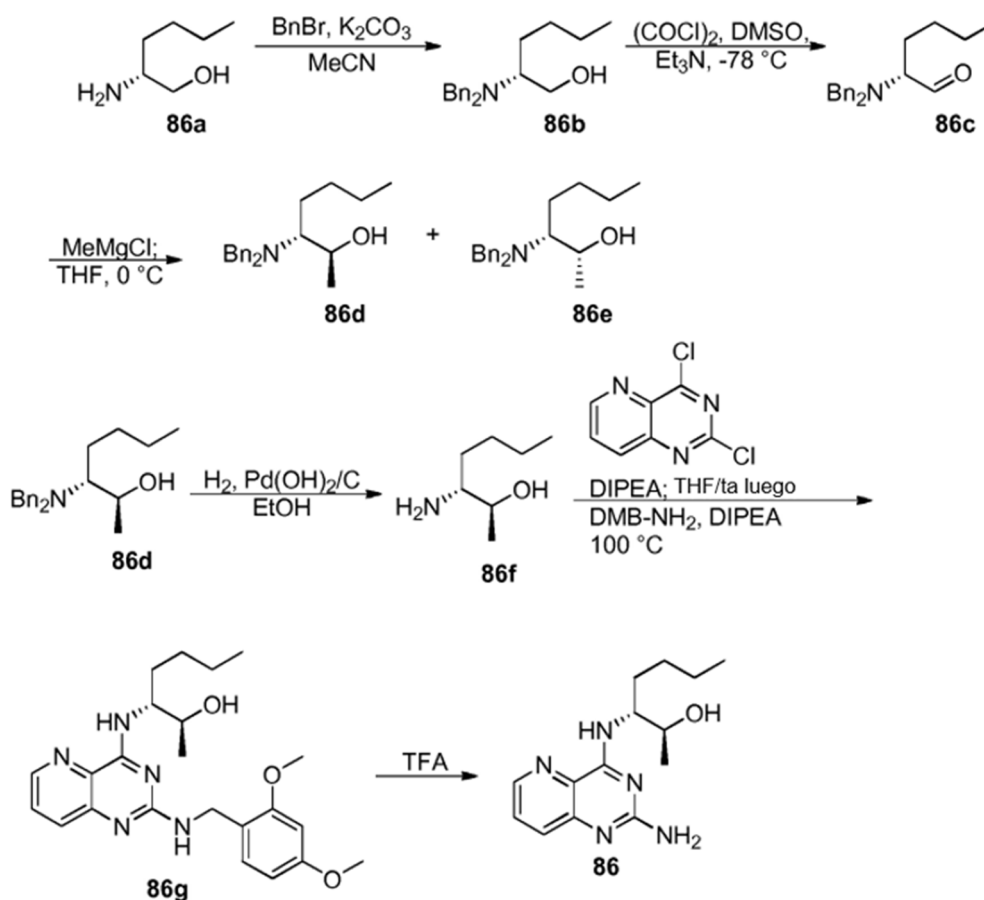
Síntesis de 2-((2-cloropirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-etilhexanoato de etilo (85B). La 2,4, dicloropirido[3,2-d]pirimidina (1068 mg, 5,34 mmol, 1 equiv.) se trató con dioxano (10 ml) seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (5,7 ml, 32,0 mmol, 6 equiv.), y luego el éster etílico del ácido 2-amino-2-etilhexanoico **85A** (1000 mg, 5,34 mmol, 1 equiv., suministrado por J&W Pharmed, LLC). La mezcla se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (50 ml) y H₂O (50 ml). Las capas orgánicas se separaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar **85B** que luego se usó directamente. LCMS (*m/z*): 351,23 [M+H]⁺; *t_R* = 1,43 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de 2-((2-((2,4-dietilbencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-etilhexanoato de etilo (85C). El 2-((2-cloropirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-etilhexanoato de etilo **85B** preparado como se describe, se trató con dioxano (10 ml), *N,N*-diisopropiletilamina (1,7 ml, 9,5 mmol, 3 equiv.) y 2,4-dimetoxibencilamina (0,94 ml, 6,3 mmol, 2 equiv.). La reacción se calentó a 120°C durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (50 ml) y H₂O (50 ml). Los orgánicos se separaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0% al 100% en hexano para proporcionar **85C**. LCMS (*m/z*): 482,27 [M+H]⁺; *t_R* = 1,02 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de 2-((2-((2,4-dietilbencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-etilhexan-1-ol (85D). 2-((2-((2,4-dietilbencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-etilhexanoato de etilo **85C** (111 mg, 0,23 mmol, 1 equiv.) fue tratado con THF (10 ml) e hidruro de litio y aluminio 1 M en éter (0,92 ml, 0,92 mmol, 4 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y luego la reacción se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0% al 100% en hexano para proporcionar **85D**. LCMS (*m/z*): 440,24 [M+H]⁺; *t_R* = 0,94 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de 2-((2-((2,4-dietilbencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-etilhexan-1-ol (85). 2-((2-((2,4-dietilbencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-etilhexan-1-ol **85D** (16 mg, 0,04 mmol, 1 equiv.) se trató con DCM (2 ml) y TFA (0,5 ml). Después de 6 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se sometió a HPLC de fase inversa (10% a 70% de MeCN en agua con TFA al 0,1% usando una columna Hidro-RP) para proporcionar, después de la recolección de fracciones de producto y la eliminación de volátiles en vacío, **85** como su sal TFA. LCMS (*m/z*): 290,15 [M+H]⁺; *t_R* = 0,73 min. en LC/MS Método A. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,62 (dd, *J* = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,93-7,61 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 2,10-1,82 (m, 4H), 1,46-1,20 (m, 4H), 1,10-0,71 (m, 5H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-*d*₄) δ -77,69 (d, *J* = 231,2 Hz).

Ejemplo 86



Síntesis de (R)-2-(dibencilamino)hexano-1-ol (86b). El (R)-norleucinol (**86a**, 2046,4 mg, 17,46 mmol) se trató con acetonitrilo (40 ml) y K_2CO_3 (4842,4 mg, 35,04 mmol) seguido de bromuro de bencilo (6,222 ml, 52,39 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a ta. Después de 18 h, el precipitado se filtró y los sólidos se lavaron con EtOAc (30 ml). Los filtrados se concentraron a presión reducida y el residuo resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-70% en hexanos para proporcionar **86b** LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{20}H_{28}NO$: 298,22; encontrado: 298,16; t_R = 0,82 min en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-2-(dibencilamino)hexanal (86c). El cloruro de oxalilo (0,18 ml, 2,10 mmol) en DCM (3 ml) se enfrió en un baño de hielo seco con acetona y luego se trató con DMSO (0,3 ml, 4,22 mmol) en DCM (1 ml) gota a gota durante 2 minutos. Después de 10 minutos, se añadió una solución del compuesto **86b** (503,5 mg, 1,69 mmol) en DCM (2 ml) y la mezcla resultante se dejó agitar durante 30 minutos. antes de la adición de trietilamina (1,2 ml, 8,61 mmol). Después de 1 h a -70 ~ -55 °C, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con agua (30 ml x 2). Las fracciones acuosas se extrajeron con EtOAc (x 1), y las fracciones orgánicas combinadas se secaron luego ($MgSO_4$), se concentraron a presión reducida, y el residuo se secó al vacío para obtener el compuesto **86c**, que se usó sin purificación adicional. LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{20}H_{26}NO$: 296,20; encontrado: 296,16; t_R = 1,12 min en LC/MS Método A.

Síntesis de (2S,3R)-3-(dibencilamino)heptan-2-ol (86d) y (2R, 3R)-3-(dibencilamino)heptan-2-ol (86e). El compuesto **86c** (134,87 mg, 0,457 mmol) en éter dietílico (4 ml) se agitó a -15 °C y se añadió una solución 1,6 M de metilo litio en éter dietílico (4,2 ml, 6,72 mmol). Después de 0,5 h, la mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml) y agua (10 ml), y el producto se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (20 ml x 1), se combinaron, se secaron ($MgSO_4$) y luego se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 5-30% en hexanos para obtener **86d** (primer compuesto eluyente) y compuesto **86e** segundo compuesto eluyente.

(2S,3R)-3-(dibencilamino)heptan-2-ol (86d): 1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ 7,37-7,17 (m, 10H), 4,33 (s, 1H), 3,86 (d, J = 13,3 Hz, 1,9H), 3,73 (d, J = 13,7 Hz, 0,1H), 3,67-3,55 (m, 1H), 3,45 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 2,64 (d, J = 5,8 Hz, 0,05H), 2,33 (dt, J = 9,3, 5,5 Hz, 0,95H), 1,72 (ddd, J = 14,8, 12,0, 6,5 Hz, 1H), 1,50-1,20 (m, 6H), 1,18 (d, J = 6,7 Hz, 0,15 H), 1,09 (d, J = 6,0 Hz, 2,85 H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{30}NO$: 312,23; encontrado: 312,16; t_R = 0,98 min en LC/MS Método A.

(2R,3R)-3-(dibencilamino)heptan-2-ol (86e): 1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ 7,44-7,13 (m, 10H), 3,88 (dt, J =

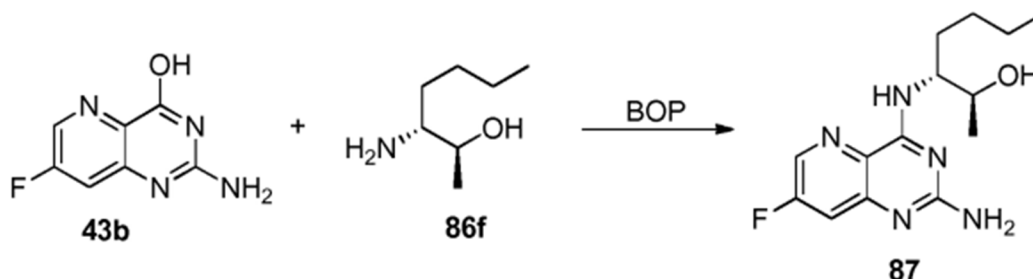
8,6, 5,8 Hz, 1H), 3,73 (d, $J = 13,6$ Hz, 2H), 3,63 (d, $J = 13,6$ Hz, 2H), 2,65 (td, $J = 6,5, 4,3$ Hz, 1H), 2,31 (s, 1H), 1,73 (td, $J = 11,0, 9,8, 5,8$ Hz, 1H), 1,50-1,22 (m, 6H), 1,18 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,92 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₃₀NO: 312,23; encontrado: 312,16; $t_R = 0,93$ min en LC/MS Método A.

Síntesis de (2S,3R)-3-aminoheptan-2-ol (86f). El diastereómero **86d** (108,9 mg, 0,349 mmol) y el 20% de hidróxido de paladio sobre carbono (25,3 mg) en EtOH (4 ml) se agitó en atmósfera de H₂ durante 16 h. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **86f** contaminado con algo de EtOH, que se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 3,51 (p, $J = 6,3$ Hz, 1H), 2,49 (ddd, $J = 8,2, 6,0, 4,0$ Hz, 1H), 1,57-1,20 (m, 6H), 1,15 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,97-0,87 (m, 3H).

Síntesis de (2S,3R)-3-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)heptan-2-ol (86g). El compuesto **86f** preparado como se describe y 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina (73,2 mg, 0,350 mmol, Astatech, Inc.) en THF (3 ml) se trataron con *N,N*-diisopropiletilamina (0,19 ml, 1,091 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1,5 h. Se agregaron THF adicional (3 ml), *N,N*-diisopropiletilamina (0,19 ml, 1,091 mmol) y 2,4-dimetoxibencilamina (0,27 ml, 1,797 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 15,5 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 ml), se lavó con agua (30 ml x 2). Las fracciones acuosas se extrajeron luego con DCM (20 ml x 1), y las fracciones orgánicas combinadas, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol al 0-20% en DCM para proporcionar **86 g** en bruto. Los **86 g** crudos se sometieron adicionalmente a HPLC preparativa (Gemini 10u C18 110A, AXIA; acetonitrilo acuoso al 10%-acetonitrilo acuoso al 80% con TFA al 0,1%, gradiente de más de 20 minutos). Las fracciones recogidas se neutralizaron con NaHCO₃ antes de la concentración. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **86 g**. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₃₂N₅O₃: 426,25; encontrado: 426,14; $t_R = 1,23$ min en LC/MS Método A.

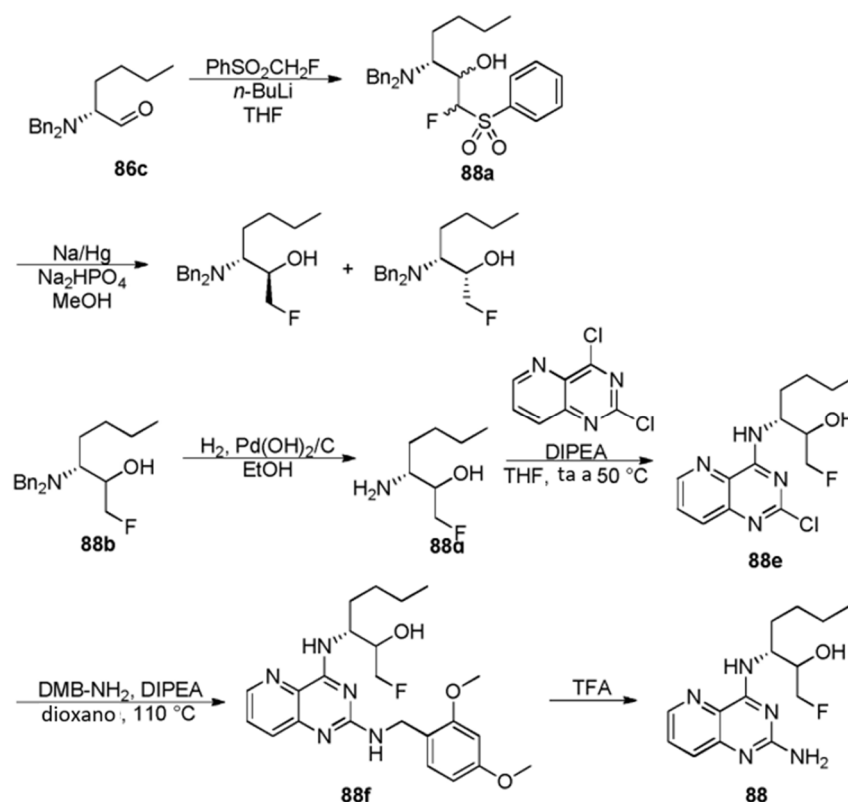
Síntesis de (2S,3R)-3-(2-aminopirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)heptan-2-ol (86). El compuesto **86 g** (76,0 mg, 0,179 mmol) se disolvió en TFA (2 ml) y se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se evaporó conjuntamente con metanol (10 ml x 1). El residuo resultante se disolvió en metanol (2 ml) y se añadió hidróxido de amonio concentrado (0,2 ml) a la solución. Después de 10 min. a temperatura ambiente, la mezcla se concentró hasta sequedad y el residuo se disolvió en metanol (3 ml) y agua (3 ml). El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se sometió a HPLC preparativa (Gemini 10u C18 110A, AXIA; acetonitrilo acuoso al 10%-acetonitrilo acuoso al 70% con TFA al 0,1%, gradiente de más de 20 minutos) para proporcionar, después de la recogida de fracciones de producto y eliminación de volátiles a vacío, compuesto **86** como su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,64 (dd, $J = 4,4, 1,4$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 8,5, 4,4$ Hz, 1H), 4,37 (td, $J = 7,2, 3,4$ Hz, 1H), 3,99 (qd, $J = 6,4, 3,4$ Hz, 1H), 1,76 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,48-1,26 (m, 4H), 1,18 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,97-0,82 (m, 3H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₂₂N₅O: 276,18; encontrado: 276,15; $t_R = 0,67$ min en LC/MS Método A.

Ejemplo 87



Síntesis de (2S,3R)-3-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)heptan-2-ol (87). Una solución de 2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidina-4-ol (43B, 20,0 mg, 0,068 mmol), compuesto **86f** (27,2 mg, 0,207 mmol) y (benzotriazol-1-iloxi) El hexafluorofosfato de tris(dimetiloamino)fosfonio (BOP, 58,9 mg, 0,133 mmol) en DMF (3 mL) se agitó a ta y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, 0,05 mL, 0,333 mmol) fue añadido. Después de 24 h de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (2 ml) y 1 N HCl (1 ml), y la solución resultante se filtró. El filtrado se sometió a HPLC preparativa (Gemini 10u C18 110A, AXIA; acetonitrilo acuoso al 10%-acetonitrilo acuoso al 70% con TFA al 0,1%, gradiente de más de 20 minutos). Las fracciones concentradas que contenían el producto se concentraron, se evaporaron conjuntamente con metanol (10 ml x 3) y luego se secaron al vacío para obtener el compuesto **87** como su sal de TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,56 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 4,36 (td, $J = 7,2, 3,6$ Hz, 1H), 4,03-3,91 (m, 1H), 1,82-1,69 (m, 2H), 1,37 (td, $J = 12,8, 10,3, 7,7, 5,0$ Hz, 4H), 1,18 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,94-0,85 (m, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-*d*₄) δ -77,82, -117,98 (d, $J = 8,8$ Hz). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₂₁FN₅O: 294,17; encontrado: 294,13; $t_R = 0,71$ min en LC/MS Método A.

Ejemplo 88



Síntesis de (3R)-3-(dibencilamino)-1-fluoro-1-(fenilsulfonilo)heptan-2-ol (88a). Se agitó una solución de fluorometilfenilo sulfona (935,6 mg, 5,371 mmol) en THF (3 ml) en un baño de hielo seco con acetona y se añadió *n*-butilo litio 2,5 M en hexano (2,15 ml). Después de 30 minutos, se añadió el compuesto bruto **86c** (393,9 mg, 1,333 mmol) en THF (2 ml) y la solución resultante se agitó con enfriamiento mediante un baño de hielo seco con acetona. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl saturado (15 ml), se diluyó con EtOAc (30 ml) y se calentó a temperatura ambiente antes de que las dos fracciones se separaran. La fracción acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 1) y las fracciones orgánicas se lavaron con agua (30 ml x 1), antes de combinarse, se secaron (MgSO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-40% en hexanos para proporcionar el compuesto **88a**, como una mezcla de 4 diastereómeros. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [$\text{M}+\text{H}$]⁺ calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{FNO}_3$: 470,22; encontrado: 470,24; t_{R} = 1,40-1,45 min.

Síntesis de (2R,3R)-3-(dibencilamino)-1-fluoroheptán-2-ol y (2S,3R)-3-(dibencilamino)-1-fluoroheptán-2-ol (88b y 88c). Una suspensión del compuesto **88a** (635,4 mg, 1,333 mmol) y Na_2HPO_4 (1325,9 mg, 9,340 mmol) en metanol (10 mL) se agitó en un baño de -30 ~ -40 °C como amalgama de sodio-mercurio (1853,9 mmol, 8,060 mmol) fue añadido. La mezcla de reacción se calentó lentamente a ~ 5 °C durante 2 h y luego se agitó 1 h a ~ 5 °C. La mezcla se filtró luego a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y agua (20 ml cada uno), y las dos fracciones se separaron. La fracción acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 1). Las fracciones orgánicas se lavaron con agua (30 ml x 1), luego se combinaron, se secaron (MgSO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice repetida eluyendo con EtOAc al 5-20% en hexanos para proporcionar el compuesto **88b**, como la primera fracción de elución, y el compuesto **88c** como la segunda fracción de elución.

Compuesto **88b**: ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,63-6,91 (m, 10H), 4,53-4,27 (m, 2H), 4,16 (s, 1H), 3,90 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 3,66 (dt, J = 22,5, 5,7 Hz, 1H), 3,49 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 2,69 (dt, J = 9,2, 5,3 Hz, 1H), 1,90-1,70 (m, 1H), 1,39 (tdd, J = 12,6, 8,2, 5,5 Hz, 5H), 0,97 (t, J = 7,0 Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, Cloroformo-*d*) δ -230,59 (td, J = 47,8, 23,5 Hz). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [$\text{M}+\text{H}$]⁺ calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{FNO}$: 330,22; encontrado: 330,17; t_{R} = 0,96 min en LC/MS Método A.

Compuesto **88c**: ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,54-6,94 (m, 10H), 4,54 (ddd, J = 47,2, 9,4, 3,4 Hz, 1H), 4,25 (ddd, J = 48,2, 9,4, 7,3 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 2,5 Hz, 4H), 2,68 (q, J = 6,1 Hz, 1H), 2,35 (s, 1H), 1,88-1,70 (m, 1H), 1,53-1,21 (m, 5H), 1,00-0,80 (m, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, Cloroformo-*d*) δ -228,21 (td, J = 47,7, 18,4 Hz). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [$\text{M}+\text{H}$]⁺ calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{FNO}$: 330,22; encontrado: 330,13; t_{R} = 1,07 min en LC/MS Método A.

Síntesis de (3R)-3-amino-1-fluoroheptan-2-ol (88d). Una mezcla de compuesto **88b** (38,25 mg, 0,116 mmol) e hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (15,61 mg) en EtOH (2 ml) se agitó en atmósfera de H_2 . Después de 20,5

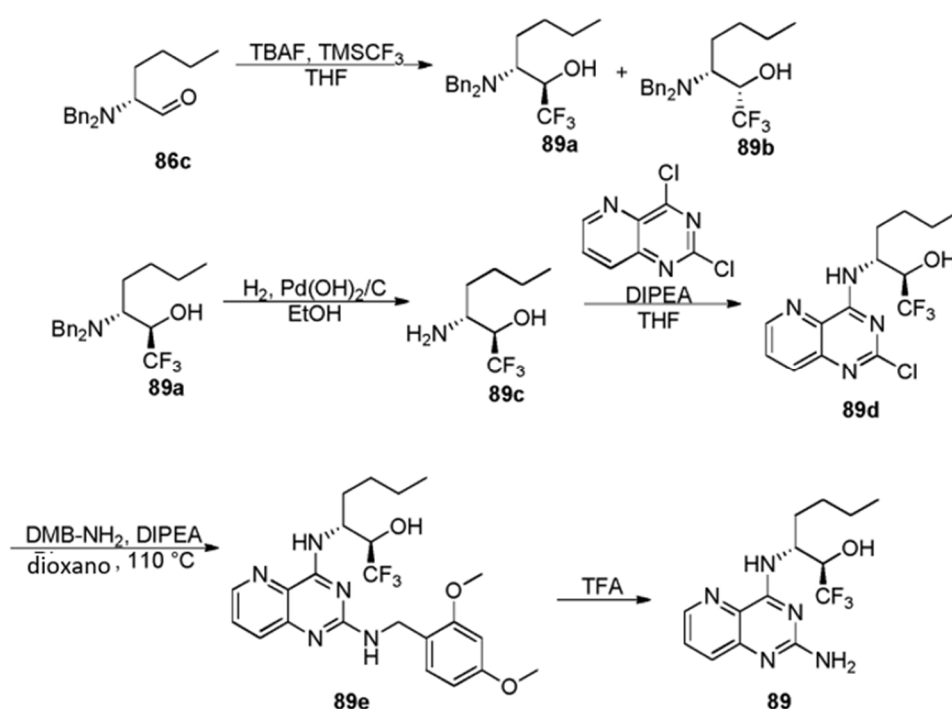
h, la mezcla de reacción se filtró y los sólidos se lavaron con EtOH (10 ml). Después de que el filtrado y el lavado se concentraron, el residuo se evaporó conjuntamente con tolueno (5 ml x 2) para obtener el compuesto **88d**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₇H₁₇FN₃O: 150,13; encontrado: 149,97; t_R = 0,40 min en LC/MS Método A.

Síntesis de (3*R*)-3-((2-cloropirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)-1-fluoroheptán-2-ol (88e**).** A una solución del compuesto **88d** (14,9 mg, 0,100 mmol) y 2,4-dicloropirido[3,2-*d*]pirimidina (11,6 mg, 0,158 mmol) en THF (2 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,1 ml, 0,574 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1,5 h y a 50°C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró entonces al vacío, y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20-70% en hexanos para obtener el compuesto **88e**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₁₉ClFN₄O: 313,12; encontrado: 313,14; t_R = 1,06 min en LC/MS Método A.

Síntesis de (3*R*)-3-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)-1-fluoroheptán-2-ol (88f**).** A la solución del compuesto **88e** (22,0 mg, 0,070 mmol) en dioxano (2 ml), se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0,06 ml, 0,344 mmol) y 2,4-dimetoxibencilamina (0,04 ml, 0,266 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo a 110°C durante 19 h. Después de concentrar la mezcla de reacción, el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos-EtOAc para proporcionar el producto bruto **88f**. El producto bruto se sometió luego a HPLC preparativa (Gemini 10u C18 110A, AXIA; acetonitrilo acuoso al 10%-acetonitrilo acuoso al 80% con TFA al 0,1%, gradiente de más de 20 minutos). Las fracciones combinadas del producto se neutralizaron mediante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado (1 ml), se concentraron para eliminar el acetonitrilo y luego se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (x 1), se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto **88f**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H-C₂H₄]⁺ calculado para C₂₃H₃₁FN₅O₃: 444,24; encontrado: 444,18; t_R = 0,95 min en LC/MS Método A.

Síntesis de (3*R*)-3-((2-aminopirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)-1-fluoroheptán-2-ol (88**).** El compuesto **88f** (8,7 mg, 30,44 μmol) se disolvió en TFA (1 ml) y se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se evaporó conjuntamente con metanol (10 ml). El residuo se disolvió en metanol (1 ml) y se añadió hidróxido de amonio concentrado (0,1 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante 10 minutos, se concentró a presión reducida. El residuo se trituró en 1 N HCl (0,5 ml) y metanol (2 ml), se filtró y se diluyó con agua (3 ml) antes de someterlo a HPLC preparativa (Gemini 10u C18 110A, AXIA; acetonitrilo acuoso al 10%-70% acetonitrilo acuoso con TFA al 0,1%, más de 20 minutos de gradiente). Las fracciones del producto se combinaron, se concentraron al vacío, se evaporaron conjuntamente con metanol (10 ml x 3) y se secaron al vacío para obtener el compuesto **88** como su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,64 (dd, *J* = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,59 (ddd, *J* = 8,0, 6,5, 3,0 Hz, 1H), 4,51-4,38 (m, 1H), 4,38-4,26 (m, 1H), 4,04 (dddd, *J* = 16,2, 6,1, 4,9, 3,1 Hz, 1H), 1,89-1,73 (m, 2H), 1,39 (dtd, *J* = 10,4, 6,9, 6,3, 3,4 Hz, 4H), 0,96-0,84 (m, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-*d*₄) δ -77,56, -231,26 (td, *J* = 47,3, 16,2 Hz). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₂₁FN₅O: 294,17; encontrado: 294,15; t_R = 0,69 min en LC/MS Método A.

Ejemplo 89



Síntesis de (2S,3R)-3-(dibencilamino)-1,1,1-trifluoroheptán-2-ol (89a) y (2R,3R)-3-(dibencilamino)-1,1,1-trifluoroheptán-2-ol (89b). Una solución del compuesto **86c** (492,7 mg, 1,668 mmol) y fluoruro de tetrabutiloamonio (TBAF, 21,8 mg, 0,083 mmol) en THF (4 ml) se agitó a 0°C y trimetilo(trifluorometilo)silano (0,76 ml, 5,17 mmol) adicional. Después de agitar la mezcla resultante a 0°C durante 30 minutos, se añadió TBAF adicional (87,2 mg, 0,334 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado (10 ml). La solución resultante se diluyó con EtOAc (20 ml) y se separaron dos capas. La fracción acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 3) y las fracciones orgánicas se lavaron con salmuera (20 ml x 1), se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se sometió luego a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-20% en hexanos para obtener el compuesto **89a**, como el primer producto eluyente y el compuesto **89b** como el segundo producto eluyente.

Compuesto **89a**: ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,36-7,26 (m, 10H), 5,30 (s, 1H), 3,90 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 3,74-3,64 (m, 1H), 3,60 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 2,97 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 1,94-1,80 (m, 1H), 1,60-1,44 (m, 3H), 1,38 (h, *J* = 7,4 Hz, 2H), 0,98 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Cloroformo-*d*) δ -76,57 (d, *J* = 6,3 Hz). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₇F₃NO: 366,20; encontrado: 366,15; *t_R* = 1,46 min.

Compuesto **89b**: ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,32 (d, *J* = 4,8 Hz, 10H), 4,22 (s, 1H), 3,82 (d, *J* = 13,6 Hz, 2H), 3,50 (d, *J* = 13,6 Hz, 2H), 3,00 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 2,66 (s, 1H), 1,79 (q, *J* = 9,1 Hz, 1H), 1,49 (s, 2H), 1,35-1,11 (m, 4H), 0,87 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Cloroformo-*d*) δ -76,53 (d, *J* = 8,3 Hz). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₇F₃NO: 366,20; encontrado: 366,15; *t_R* = 1,49 min en LC/MS Método A.

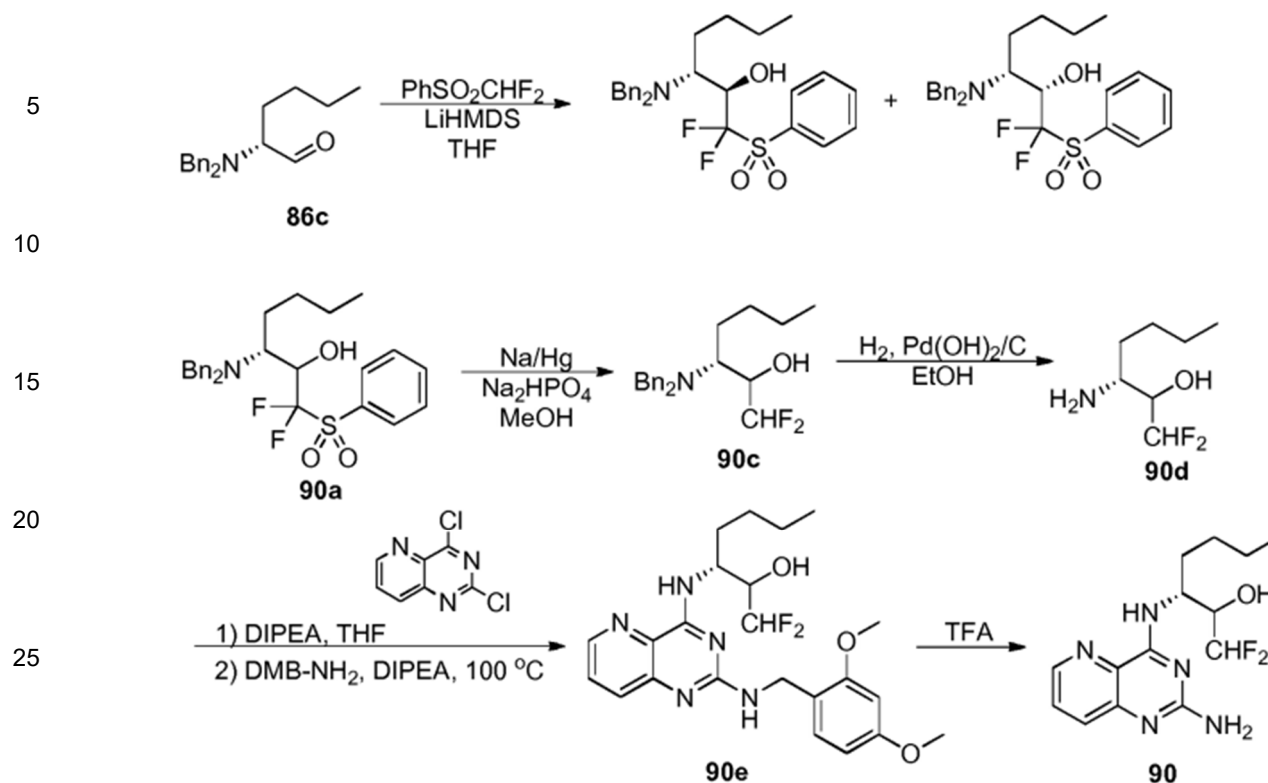
Síntesis de (2R,3R)-3-amino-1,1,1-trifluoroheptan-2-ol (89c). A una solución agitada del compuesto **89a** (121,35 mg, 0,332 mmol) en EtOH (4 ml) se añadió hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (52 mg, 0,074 mmol). La mezcla resultante se agitó en atmósfera de H₂ durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con etanol (10 ml). Luego, el filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto **89c**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₇H₁₅F₃NO: 186,11; encontrado: 185,96; *t_R* = 0,55 min en LC/MS Método A.

Síntesis de (2R,3R)-3-((2-cloropirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)-1,1,1-trifluoroheptan-2-ol (89d). A una solución de compuesto **89c** (53,4 mg, 0,288 mmol) y 2,4-dicloropirido[3,2-*d*]pirimidina (57,68 mg, 0,288 mmol) en THF (3 mL) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,151 mL, 0,865 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100% en hexanos para proporcionar el compuesto **89d**.

Síntesis de (2R,3R)-3-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)-1,1,1-trifluoroheptan-2-ol (89e). A una solución del compuesto **89d** (106,7 mg, 0,346 mmol) en dioxano (3 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,160 ml, 0,918 mmol) y 2,4-dimetoxibencilamina (0,230 ml, 1,530 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo a 110°C y se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió luego a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con agua (20 ml x 3) y salmuera (20 ml x 1), se secó (MgSO₄), se filtró y luego se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0-100% de EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto **89e**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H-C₂H₄]⁺ calculado para C₂₃H₂₉F₃N₅O₃: 480,22; encontrado: 480,17; *t_R* = 1,03 min en LC/MS Método A.

Síntesis de (2R,3R)-3-((2-aminopirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)-1,1,1-trifluoroheptán-2-ol (89). El compuesto **89e** (12 mg, 25,0 umol) se disolvió en TFA (1 ml) y se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se evaporó conjuntamente con metanol (10 ml). El residuo resultante se disolvió en metanol acuoso (1 ml), se filtró a través de un filtro de membrana de Celite para eliminar el material insoluble, y el filtrado se sometió a HPLC preparativa (Gemini 10u C18 110A, AXIA; acetonitrilo acuoso al 10%-ac. 70%). acetonitrilo con 0,1% de TFA, gradiente de más de 20 minutos). Las fracciones de producto recogidas se concentraron al vacío y el residuo se evaporó conjuntamente con metanol (10 ml x 3) y se secó al vacío durante una noche para obtener el compuesto **89** como su sal de TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,65 (dd, *J* = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,82 (ddd, *J* = 8,3, 6,5, 2,1 Hz, 1H), 4,22 (qd, *J* = 7,3, 1,9 Hz, 1H), 1,92-1,74 (m, 2H), 1,50-1,31 (m, 4H), 0,96-0,87 (m, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-*d*₄) δ -77,56, -79,32 (d, *J* = 7,3 Hz). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₁₉F₃N₅O: 330,15; encontrado: 330,15; *t_R* = 0,77 min en LC/MS Método A.

Ejemplo 90



Síntesis de (2R,3R)-3-(dibencilamino)-1,1-difluoro-1-(fenilsulfonilo)heptan-2-ol y (2S,3R)-3-(dibencilamino)-1,1-difluoro-1-(fenilsulfonilo)heptan-2-ol (90a y 90b). Una solución del compuesto **86c** (235,6 mg, 0,798 mmol) y difluorometilfenilsulfona (153,3 mg, 0,80 mmol) en THF (5 mL) se agitó a -78°C y luego LiHMDS 1,0 M en THF (1,60 mL, 1,60 mmol) fue agregado lentamente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a -78°C y se calentó a temperatura ambiente. antes de apagar con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (15 mL). La solución resultante se diluyó con EtOAc (25 mL) y las dos capas se separaron. La fracción acuosa separada se volvió a extraer con EtOAc (15 mL x 2). Las fracciones orgánicas separadas se lavaron con agua (25 mL x 2), salmuera (25 mL), luego se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-30% en hexanos para proporcionar el compuesto **90a** como el primer isómero de elución, y el compuesto **90b** como el segundo isómero de elución.

Compuesto **90a**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [$\text{M}+\text{H}$]⁺ calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{NO}_3\text{S}$: 488,21; encontrado: 488,20; t_R = 1,50 min en LC/MS Método A.

Compuesto **90b**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [$\text{M}+\text{H}$]⁺ calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{NO}_3\text{S}$: 488,21; encontrado: 488,23; t_R = 1,52 min en LC/MS Método A.

Síntesis de (3R)-3-(dibencilamino)-1,1-difluoroheptán-2-ol (90c). A una solución del compuesto **90a** (132,9 mg, 0,273 mmol) en metanol (2 mL) a -40°C se añadió Na_2HPO_4 (236,3 mg, 1,664 mmol) y perlas de mercurio-amalgama de sodio al 5% (646,1 mg, 1,41 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h en un baño frío, y luego se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se trató con EtOAc (20 mL) y agua (20 mL). Las dos capas se separaron y la fracción acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). Las fracciones orgánicas se lavaron con agua (20 mL x 1), luego se combinaron, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-30% en hexanos para proporcionar el compuesto **90c**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [$\text{M}+\text{H}$]⁺ calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{NO}$: 348,21; encontrado: 348,16; t_R = 1,26 min en LC/MS Método A.

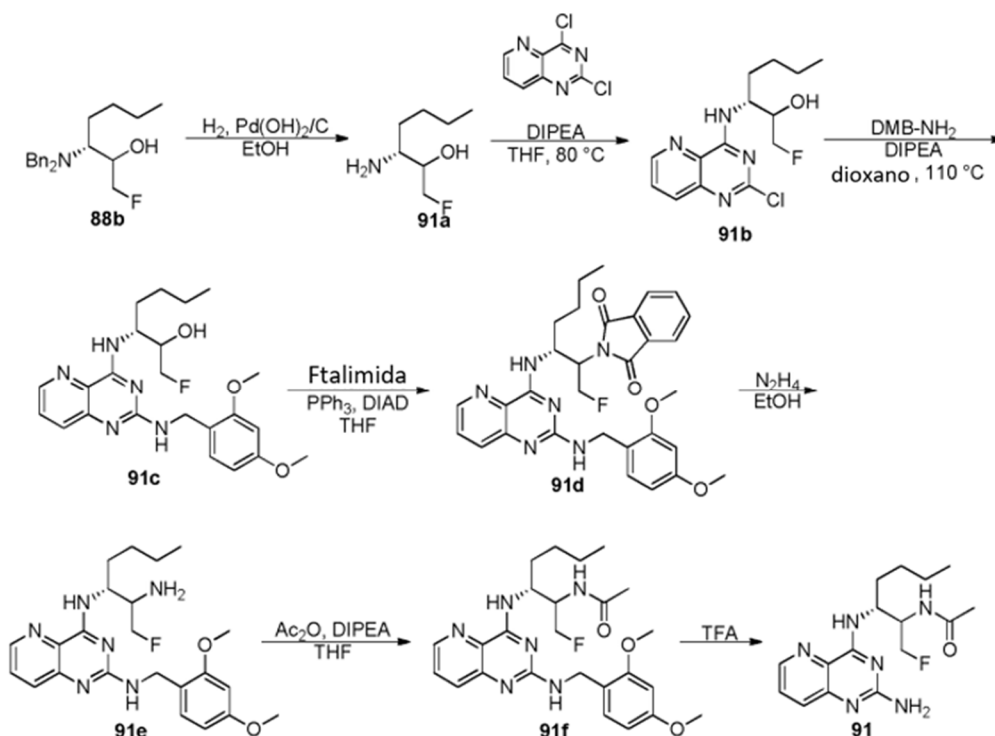
Síntesis de (3R)-3-amino-1,1-difluoroheptan-2-ol (90d). A una solución del compuesto **90c** (27,2 mg, 0,078 mmol) en EtOH (1 mL) se añadió hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (15,9 mg, 0,023 mmol). La mezcla resultante se agitó en atmósfera de H_2 durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con EtOH (5 mL). El filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto **90d**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [$\text{M}+\text{H}$]⁺ calculado para $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{F}_2\text{NO}$: 168,12; encontrado: 167,94; t_R = 0,49 min en LC/MS Método A.

Síntesis de (3R)-3-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-1,1-difluoroheptan-2-ol (90e) A una solución de compuesto **90d** (12,4 mg, 0,074 mmol) y 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina (11,8 mg, 0,059 mmol) en THF (1 mL) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,039 mL, 0,222 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a

temperatura ambiente, luego se añadió THF adicional (1 ml), *N,N*-diisopropiletilamina (0,039 ml, 0,222 mmol) y 2,4-dimetoxibencilamina (0,056 ml, 0,371 mmol), y el resultante mezcla calentada a 100°C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (~ 20 ml), se lavó con agua (20 ml x 3) y salmuera (20 ml x 1), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0-100% de EtOAc en hexanos para aislar **90e** impuro. El material impuro se sometió luego a purificación por HPLC preparativa (columna, Gemini 10u C18 110A, AXIA; acetonitrilo acuoso al 10%-acetonitrilo acuoso al 80% con TFA al 0,1%, gradiente durante 20 minutos) para proporcionar el compuesto **90e** LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₃₀F₂N₅O₃: 462,23; encontrado: 462,17; t_R = 1,00 min en LC/MS Método A.

Síntesis de (3*R*)-3-((2-aminopirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)-1,1-difluoroheptan-2-ol (90**).** El compuesto **90e** (16 mg, 34,67 μmol) se disolvió en TFA (1 ml) y se agitó a ta. Después de 1 h, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se trituró en metanol (1 ml x 3), se filtró y se diluyó con agua (~ 6 ml). La mezcla se sometió a HPLC preparativa (Gemini 10u C18 110A, AXIA; acetonitrilo acuoso al 10%-acetonitrilo acuoso al 70% con TFA al 0,1%, gradiente de más de 20 minutos). Las fracciones de producto recogidas se concentraron al vacío, se evaporaron conjuntamente con metanol (10 ml x 3) y se secaron al vacío para obtener el compuesto **90** como su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,64 (dd, *J* = 4,3, 1,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 8,5, 4,3 Hz, 1H), 5,73 (td, *J* = 55,6, 4,9 Hz, 1H), 4,70 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,98-3,82 (m, 1H), 1,90-1,72 (m, 2H), 1,54-1,31 (m, 4H), 1,00-0,82 (m, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-*d*₄) δ -77,78, -129,57 (ddd, *J* = 289,8, 55,1, 8,6 Hz), -132,42 (ddd, *J* = 290,1, 56,0, 12,5 Hz). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₂₀F₂N₅O: 312,16; encontrado: 312,15; t_R = 0,74 min en LC/MS Método A.

Ejemplo 91



Síntesis de (3*R*)-3-amino-1-fluoroheptan-2-ol (91a**).** Una mezcla del compuesto **88b** (300,1 mg, 0,911 mmol) e hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (30,9 mg) en EtOH (5 ml) se agitó bajo H₂. La mezcla de reacción se agitó durante 20 h, se filtró y los sólidos se lavaron con EtOH (10 ml). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se evaporó conjuntamente con tolueno (10 ml x 2) para obtener el compuesto **91a**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₇H₁₇FNO:150,13; encontrado:149,95; t_R = 0,47 min en LC/MS Método A.

Síntesis de (3*R*)-3-((2-cloropirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)-1-fluoroheptan-2-ol (91b**).** Una solución de **91a** (133,7 mg, 0,896 mmol) y 2,4-dicloropirido[3,2-*d*]pirimidina (201,6 mg, 1,008 mmol) en THF (6 ml) se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (0,48 ml, 2,756 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2,75 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20-70% en hexanos para obtener, después de la eliminación del disolvente al vacío, el compuesto **91b**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H-C₂H₄]⁺ calculado para C₁₄H₁₉ClF₂N₄O: 313,12; encontrado: 313,14; t_R = 1,04 min en LC/MS Método A.

Síntesis de (3*R*)-3-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)-1-fluoroheptan-2-ol

(**91c**). A una solución del compuesto **91b** (233,6 mg, 0,747 mmol) en dioxano (7 mL) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,64 mL, 3,674 mmol) y 2,4-dimetoxibencilamina (0,45 mL, 2,995 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo a un baño de 110°C durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en DCM (30 ml) y se lavó con agua (30 ml x 1). La fracción acuosa se extrajo con DCM (30 ml x 1), y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20-100% en hexanos. Las fracciones recogidas se concentraron a presión reducida y el residuo se sometió a HPLC preparativa (Gemini 10u C18 110A, AXIA; acetonitrilo acuoso al 10%-acetonitrilo acuoso al 80% con TFA al 0,1%, gradiente durante 20 minutos). Las fracciones del producto recogido se combinaron, se neutralizaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (1 ml), se concentraron parcialmente al vacío para eliminar el acetonitrilo y luego se extrajeron con EtOAc (20 ml x 2). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (20 ml), se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto **91c**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H-C₂H₄]⁺ calculado para C₂₃H₃₁FN₅O₃: 444,24; encontrado: 444,19; t_R = 0,97 min en LC/MS Método A.

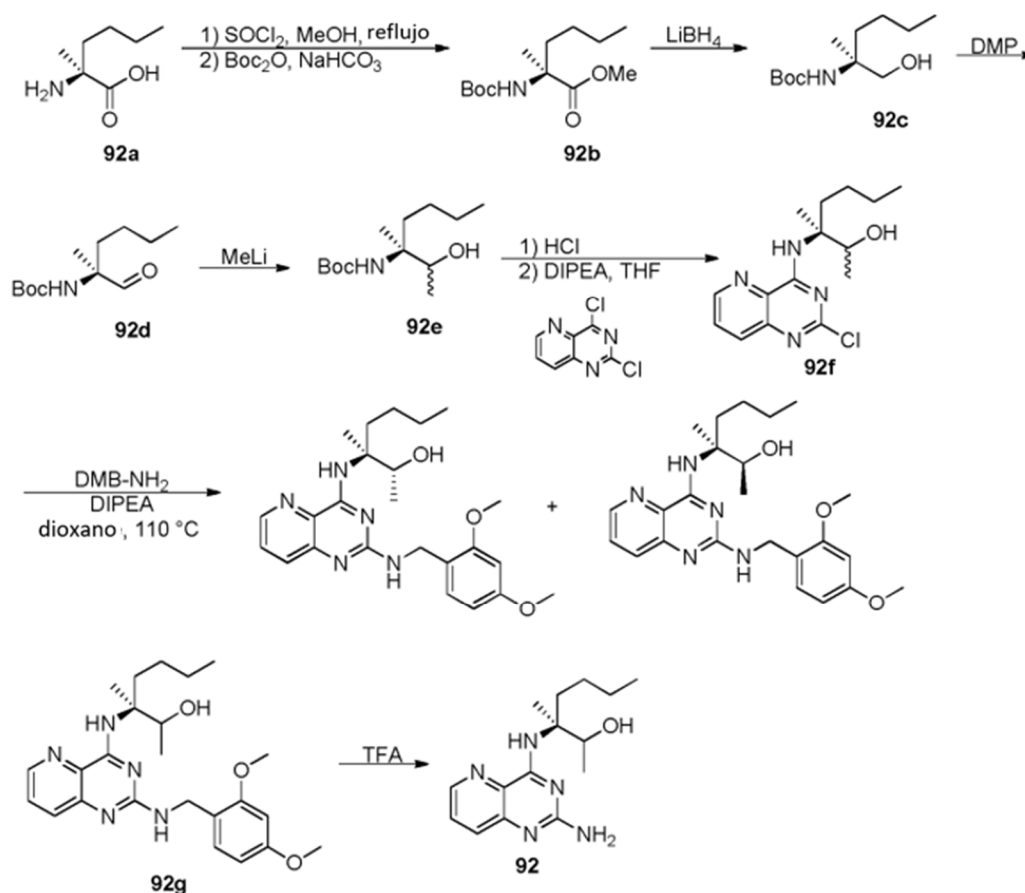
Síntesis de 2-((3*R*)-3-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)-1-fluoroheptan-2-ilo)isoindolina-1,3-diona (91d**).** A una solución de compuesto **91c** (654 mg, 1,475 mmol), ftalimida (347,1 mg, 2,359 mmol) y trifetilfosfina (874,8 mg, 3,359 mmol) en THF (24 ml) a 0°C se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,697 ml, 3,539 mmol). La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 2 h. Después de que la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100% en hexanos para obtener, después de la eliminación de los volátiles al vacío, el compuesto **91d**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₁H₃₄FN₆O₄: 573,26; encontrado: 573,20; t_R = 1,27 min en LC/MS Método A.

Síntesis de N⁴-((3*R*)-2-amino-1-fluoroheptan-3-ilo)-N²-(2,4-dimetoxibencilo)pirido[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamina (91e**)** A una solución del compuesto **91d** (489,3 mg, 0,854 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió hidrato de hidrazina (0,07 ml, 1,28 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3,5 h, los precipitados se eliminaron por filtración y luego el sólido se lavó con EtOH (15 ml). Los filtrados se concentraron al vacío y el residuo se disolvió en DCM (30 ml), se lavó con agua (30 ml x 2), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto **91e**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₃₂FN₆O₂: 443,26; encontrado: 443,20; t_R = 0,79 min en LC/MS Método A.

Síntesis de N-((3*R*)-3-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)-1-fluoroheptan-2-ilo)acetamida (91f**).** A una solución de **91e** (395,3 mg, 0,893 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,311 mL, 1,787 mmol) en THF (8 mL) se le añadió anhídrido acético (0,127 mL, 1,340 mmol), y la reacción se agitó durante 30 minutos. min. a rt. La mezcla se diluyó luego con EtOAc (30 ml), se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (30 ml), salmuera (30 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100% en hexanos, seguido de elución con metanol al 0-20% en EtOAc. Las fracciones de producto recogidas se concentraron al vacío y luego se sometieron a purificación por HPLC preparativa (Gemini 10u C18 110A, AXIA; acetonitrilo acuoso al 10%-acetonitrilo acuoso al 70% con TFA al 0,1%, gradiente durante 20 minutos) para obtener, después de la eliminación. de volátiles al vacío, compuesto **91f**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₃₄FN₆O₃: 485,27; encontrado: 485,23; t_R = 1,28 min en LC/MS Método A.

Síntesis de N-((3*R*)-3-((2-aminopirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)-1-fluoroheptan-2-ilo)acetamida (91**).** El compuesto **91f** (50 mg, 0,103 mmol) se disolvió en TFA (3 ml) y se agitó a ta durante 11 h. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se trituró con metanol (1 ml x 3). Después de que el material insoluble se eliminó por filtración y el filtrado se diluyó con agua (3 ml), la solución resultante se sometió a HPLC preparativa (Gemini 10u C18 110A, AXIA; acetonitrilo acuoso al 10%-acetonitrilo acuoso al 70% con acetonitrilo al 0,1% TFA, gradiente de más de 20 minutos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron a presión reducida hasta sequedad, se evaporaron conjuntamente con metanol (x3) y finalmente se secaron a alto vacío para proporcionar **91** como su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,67 (ddd, *J* = 4,3, 1,4, 0,6 Hz, 1H), 7,96-7,69 (m, 2H), 4,82-4,67 (m, 1H), 4,60 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,41 (dq, *J* = 21,7, 5,1 Hz, 1H), 1,96 (d, *J* = 4,2 Hz, 3H), 1,78 (td, *J* = 8,6, 4,6 Hz, 1H), 1,48-1,24 (m, 4H), 0,90 (tt, *J* = 5,5, 2,3 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₆H₂₇FN₆O: 335,19; encontrado: 335,19; t_R = 0,82 min en LC/MS Método A.

Ejemplo 92



Síntesis de (S)-metilo 2-((*tert*-butoxicarbonilo)amino)-2-metilhexanoato (92b). A una suspensión de ácido (S)-2-amino-2-metilhexanoico **92a** (2018,9 mg, 11,11 mmol, Asiba Pharmatech Inc.) en metanol (30 ml) se añadió cloruro de tionilo (1,62 ml) gota a gota, y la solución resultante se reflujo durante 41 h. La solución se concentró a presión reducida y el residuo se evaporó conjuntamente con metanol (30 ml x 2). El residuo se trató con NaHCO₃ (4,6964 g, 55,90 mmol) en agua (30 ml) y metanol (5 ml) y se agitó a ta. Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (2932 mg, 13,43 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 h. Luego se agregaron NaHCO₃ adicional (1014,6 mg, 12,08 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (1234,0 mg, 5,654 mmol) y la suspensión resultante se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 µl x 2). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (100 ml), luego se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-20% en hexanos para obtener el compuesto **92b**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H-C₄H₈]⁺ calculado para C₉H₁₈NO₄: 204,12; encontrado: 203,68; t_R = 1,24 min en LC/MS Método A.

Síntesis de (S)-*tert*-butilo (1-hidroxi-2-metilhexan-2-ilo)carbamato (92c). A una solución agitada del compuesto **92b** (2515,4 mg, 9,699 mmol) en THF (20 ml) y metanol (2,8 ml) a 0°C, se añadió LiBH₄ 2,0 M en THF (9,7 ml, 19,4 mmol). La solución se agitó a ta durante 5 h, luego se diluyó con agua (100 ml) a 0°C y se extrajo con EtOAc (100 µl x 2). Los extractos combinados se lavaron con agua (100 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0-40% de EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto **92c**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H-C₄H₈]⁺ calculado para C₁₂H₂₆NO₃: 232,19; encontrado: 231,60; t_R = 1,07 min en LC/MS Método A.

Síntesis de (S)-*tert*-butilo (2-metilo-1-oxohexan-2-ilo)carbamato (92d). A una solución del compuesto **92c** (543,3 mg, 2,349 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió periodinano Dess-Martin (1495,1 mg, 3,525 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 ml) y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se lavó con Na₂S₂O₃ acuoso saturado (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La fracción acuosa se volvió a extraer con DCM (30 ml x 2), y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-70% en hexanos para obtener el compuesto **92d**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H-C₄H₈]⁺ calculado para C₈H₁₆NO₃: 174,11; encontrado: 174,76, t_R = 1,28 min en LC/MS Método A.

Síntesis de *tert*-butilo ((3S)-2-hidroxi-3-metilheptan-3-ilo)carbamato (92e). A una solución del compuesto **92d** (511,8 mg, 2,232 mmol) en éter dietílico (5 mL) enfriado en un baño de sal de hielo (-15°C), se le agregó una solución

1,6 M de MeLi en éter dietílico (5,58 mL, 8,927 mmol) gota a gota durante 5 min. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl (15 ml). La mezcla resultante se diluyó con agua y el producto se extrajo con EtOAc (25 ml x 2). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió luego a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-70% en hexanos para proporcionar el compuesto **92e** como una mezcla de dos diastereómeros. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₃H₂₈NO₃: 246,21; encontrado: 245,63; t_R = 1,28 min en LC/MS Método A.

Síntesis de (3S)-3-((2-cloropirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)-3-metilheptan-2-ol (92f). El compuesto **92e** (347 mg, 1,414 mmol) se disolvió en 4 M HCl en dioxano (3,1 ml) y se agitó a ta durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró entonces al vacío. El residuo en THF (10,5 mL) se trató con 2,4-dicloropirido [3,2-*d*]pirimidina (259,1 mg, 1,295 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,18 mL, 6,77 mmol), y se colocó en un baño a 80°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-70% en hexanos para obtener el compuesto **92f**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₅H₂₁ClN₄O: 309,15; encontrado: 309,12; t_R = 1,32 min en LC/MS Método A.

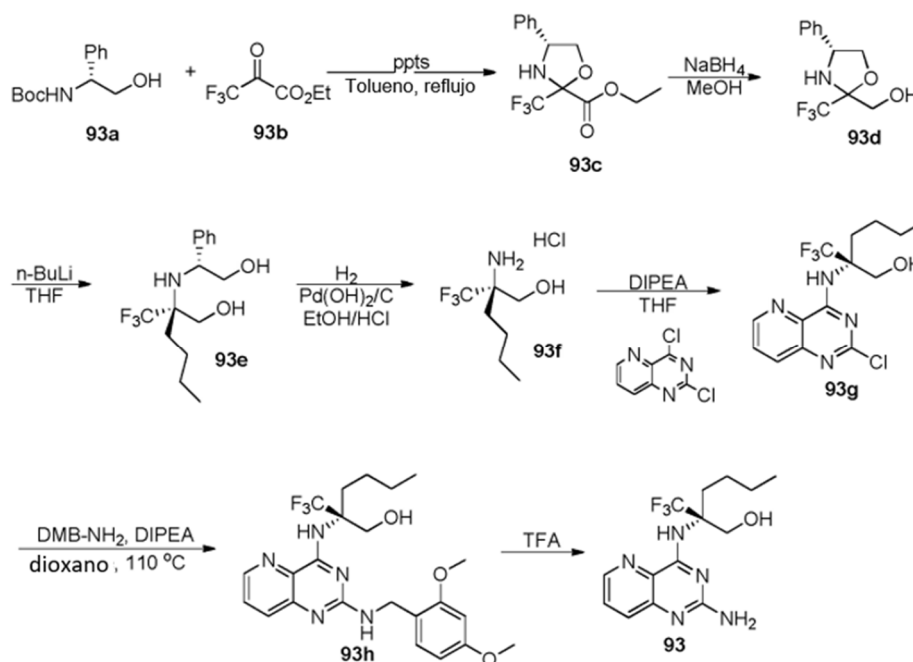
Síntesis de (2R,3S)-3-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)-3-metilheptan-2-ol y (2S,3S)-3-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)-3-metilheptan-2-ol (92g y 92h). A una solución del compuesto **92f** (331,8 mg, 1,074 mmol) en dioxano (11 mL) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,561 mL, 3,223 mmol) y 2,4-dimetoxibencilamina (0,807 mL, 5,372 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo a un baño de 110°C durante 17 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo resultante se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (50 µl x 2) y salmuera (50 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y luego se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100% en hexanos. El producto recogido se concentró al vacío y se volvió a someter a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-20% en DCM para obtener una mezcla del compuesto **92g** y **92h**. Luego, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se sometió a SFC quirál preparativa (SFC IC-5 um-4,6X100 mm, 40% EtOH-amoniaco) para obtener después de la eliminación de los volátiles en vacío, el compuesto **92g** eluyó primero, y el compuesto **92h** eluyó segundo.

Compuesto **92g**: ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,29 (dd, *J* = 4,5, 1,5 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,5, 4,3 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,42 (dd, *J* = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 4,56 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,13 (t, *J* = 12,7 Hz, 1H), 1,88 (t, *J* = 11,5 Hz, 1H), 1,45 (ddd, *J* = 12,9, 9,7, 5,5 Hz, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,35-1,22 (m, 2H), 1,21 (d, *J* = 6,3 Hz, 4H), 0,87 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₃₄N₅O₃: 440,27; encontrado: 440,18; t_R = 1,29 min en LC/MS Método A.

Compuesto **92h**: ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,29 (dd, *J* = 4,3, 1,5 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 8,5, 4,3 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,46 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,42 (dd, *J* = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 4,56 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 1,97 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 1,59 (dt, *J* = 13,9, 7,2 Hz, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,36 (qd, *J* = 7,2, 6,7, 4,0 Hz, 4H), 1,26 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 1,18 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,97-0,90 (m, 3H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₃₄N₅O₃: 440,27; encontrado: 440,18; t_R = 1,28 min en LC/MS Método A.

Síntesis de (3S)-3-((2-aminopirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)-3-metilheptan-2-ol (92). El compuesto **92 g** (74,1 mg, 0,169 mmol) se disolvió en TFA (3 ml) y se agitó a ta durante 0,75 h. La mezcla de reacción se concentró cuidadosamente a presión reducida hasta sequedad. El residuo se trituró con 50% ac. metanol y filtrado a través de un filtro de membrana de Celite. El filtrado se sometió luego a HPLC preparativa (Gemini 10u C18 110A, AXIA; acetonitrilo acuoso al 10%-acetonitrilo acuoso al 70% con TFA al 0,1%, gradiente de más de 20 minutos). Las fracciones del producto se combinaron, se concentraron al vacío, luego se evaporaron conjuntamente con metanol (10 ml x 3) y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto **92** como su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,61 (dd, *J* = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,36 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H), 2,30 (dt, *J* = 16,4, 6,8 Hz, 1H), 1,91-1,78 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,46-1,29 (m, 4H), 1,23 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,97-0,85 (m, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-*d*₄) δ -77,60. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₅H₂₄N₅O: 290,20; encontrado: 290,14; t_R = 0,82 min en LC/MS Método A.

Ejemplo 93



Síntesis de (4R)-etilo 4-fenilo-2-(trifluorometilo) oxazolidina-2-carboxilato (93c). Una solución de (R)-N-Boc-fenilglicinol **93a** (522,4 mg, 2,249 mmol, Combi-Blocks, Inc.), trifluoropiruvato de etilo **93b** (0,328 mL, 2,474 mmol, Oakwood Products) y *p*-toluenosulfonato de piridinio (113,1 mg, 0,450 mmol) en tolueno (20 ml) se calentó a refluxo con un aparato Dean-Stark durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió luego a 0°C usando un baño de agua con hielo y se filtró a través de una almohadilla de Celite. Después de que el filtrado se concentró al vacío, el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-30% en hexanos para obtener el compuesto **93c**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₃H₁₅F₃NO₃: 290,10; encontrado: 289,84; *t_R* = 1,21 min en LC/MS Método A.

Síntesis de ((4R)-4-fenilo-2-(trifluorometilo) oxazolidina-2-ilo)metanol (93d). A una solución del compuesto **93c** (384,9 mg, 1,331 mmol) en MeOH (6 ml) a 0°C se añadió borohidruro de sodio (50,3 mg, 1,331 mmol). La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 30 minutos. antes de apagar con NH₄Cl acuoso saturado (15 ml). Después de eliminar el metanol a presión reducida, la solución acuosa resultante se extrajo con EtOAc (25 ml x 3). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (25 ml x 2) y salmuera (25 ml), se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y luego se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-40% en hexanos para obtener el compuesto **93d** LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₁H₁₃F₃NO₂: 248,09; encontrado: 247,90; *t_R* = 0,96 min en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-2-(((R)-2-hidroxi-1-feniletilo)amino)-2-(trifluorometilo)hexano-1-ol (93e). A una solución del compuesto **93d** (264,7 mg, 1,071 mmol) en THF (13 ml) a -78°C se le añadió n-butilo litio (2,5 M en hexano, 1,713 ml, 4,283 mmol) gota a gota. La solución resultante se agitó en un baño frío durante 2 h antes de inactivar con NH₄Cl acuoso saturado (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 3) y los extractos se lavaron con agua (30 ml x 2) y salmuera (30 ml x 1). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-70% en hexanos para obtener el compuesto **93e** LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₅H₂₃F₃NO₂: 306,17; encontrado: 305,90, *t_R* = 1,13 min en LC/MS Método A.

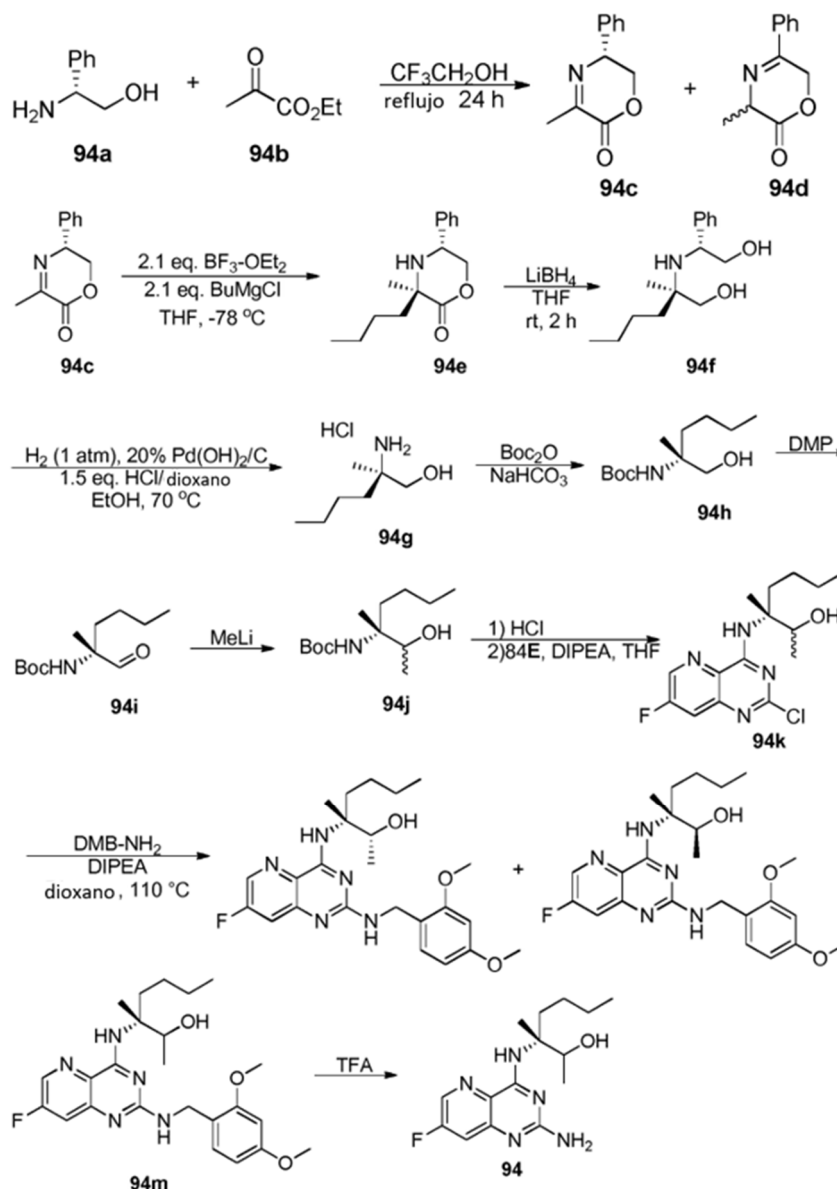
Síntesis de clorhidrato de (R)-2-amino-2-(trifluorometilo)hexano-1-ol (93f). A una solución del compuesto **93e** (146,5 mg, 0,480 mmol) en EtOH (1 ml) y HCl concentrado (0,3 ml) se añadió hidróxido de paladio sobre carbono (67,4 mg) y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de H₂ durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y luego los sólidos se enjuagaron con EtOH (25 ml). Los eluyentes se concentraron a presión reducida, se diluyeron con agua (20 ml) y luego se extrajeron con EtOAc (20 ml x 2). Los extractos orgánicos se combinaron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto **93f** como su sal de HCl. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₇H₁₅F₃NO: 186,11; encontrado: 185,95; *t_R* = 0,51 min en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-(trifluorometilo)hexano-1-ol (93h). A una solución de compuesto **93f** (123,84 mg, 0,480 mmol) y 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina (96,0 mg, 0,480 mmol) en THF (4 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,251 ml, 1,439 mmol). La mezcla de reacción se agitó y calentó a 80°C durante 18 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100% en hexanos

para proporcionar el compuesto **93g** (109,9 mg, 66%). A una solución de compuesto **93g** (109,9 mg, 0,315 mmol) en dioxano (3,5 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,165 ml, 0,945 mmol) y 2,4-dimetoxibencilamina (0,237 ml, 1,576 mmol). La mezcla se calentó a reflujo a 110°C durante 20 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con agua (30 ml x 3) y salmuera (30 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró en vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100% en hexanos. Las fracciones recogidas se concentraron al vacío a un residuo que se sometió a purificación por HPLC preparativa (Gemini 10u C18 110A, AXIA; acetonitrilo acuoso al 10%-acetonitrilo acuoso al 80% con TFA al 0,1%, gradiente durante 20 minutos) para proporcionar el compuesto **93h** LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₉F₃N₅O₃: 480,22; encontrado: 480,17; t_R = 0,96 min en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-(trifluorometilo)hexano-1-ol (93). El compuesto **93h** (7,8 mg, 16,27 μmol) se disolvió en TFA (1 ml) y se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se evaporó conjuntamente con metanol (5 ml x 3). El residuo se trituró con 50% ac. metanol y filtrado a través de un filtro de membrana de Celite. El filtrado se sometió a HPLC preparativa (Gemini 10u C18 110A, AXIA; acetonitrilo acuoso al 10%-acetonitrilo acuoso al 70% con TFA al 0,1%, gradiente de más de 20 minutos). Las fracciones del producto se combinaron, se concentraron a presión reducida, se evaporaron conjuntamente con metanol (10 ml x 3) y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto **93** como su sal de TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,67 (dd, *J* = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,89 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,11 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 4,06-3,97 (m, 1H), 2,81 (ddd, *J* = 13,8, 11,0, 4,4 Hz, 1H), 1,99-1,85 (m, 1H), 1,38 (m, 4H), 0,92 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-*d*₄) δ -75,96 (s, 3F), -77,39 (s, 3F). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₁₉F₃N₅O: 330,15; encontrado: 330,16; t_R = 0,76 min en LC/MS Método A.

Ejemplo 94



Síntesis de (R)-3-metilo-5-fenilo-5,6-dihidro-2H-1,4-oxazina-2-ona (94c) y 3-metilo-5-fenilo-3,6-dihidro-2H-1,4-oxazina-2-ona (94d). A una mezcla de (R)-(-)-2-fenilglicinol **94a**, (Sigma-Aldrich, 98%, 99% ee, 3,6296 g, 172,25 mmol) y tamices moleculares (86,03 g) en 2,2,2-trifluoroetanol (500 ml) se añadió piruvato de etilo **94b** (19,2 ml, 172,29 mmol) y la mezcla resultante se calentó a temperatura de reflujo. Después de 24 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con EtOAc (50 ml). El filtrado naranja y los lavados con EtOAc se separaron en dos matraces y cada uno se concentró a presión reducida. Cada uno de los residuos resultantes se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-40% en hexanos. Las fracciones del producto de las dos cromatografías se combinaron, se concentraron a presión reducida y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto **94c**, así como el compuesto de elución posterior **94d**.

Compuesto **94c**: ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,45-7,38 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 3H), 4,85 (ddd, $J = 10,9, 4,6, 2,4$ Hz, 1H), 4,57 (dd, $J = 11,6, 4,5$ Hz, 1H), 4,26 (dd, $J = 11,6, 10,9$ Hz, 1H), 2,41 (d, $J = 2,4$ Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_2$: 190,09; encontrado: 189,92; $t_R = 0,88$ min en LC/MS Método A.

Compuesto **94d**: ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,81-7,71 (m, 2H), 7,55-7,41 (m, 3H), 5,47 (dd, $J = 16,0, 1,2$ Hz, 1H), 5,25 (dd, $J = 16,0, 2,8$ Hz, 1H), 4,31 (qdd, $J = 7,1, 3,0, 1,1$ Hz, 1H), 1,72 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_2$: 190,09; encontrado: 189,94; $t_R = 0,83$ min en LC/MS Método A.

Síntesis de (3R,5R)-3-butilo-3-metilo-5-fenilmorfolina-2-ona (94e). Una solución del compuesto **94c** (14,84 g, 78,43 mmol) en THF (500 ml) se agitó a -78°C en un baño bajo argón y se añadió lentamente dietilo eterato de trifluoruro de boro (20,5 ml, 161,11 mmol) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 1,5 h. Se añadió lentamente solución de 2 M cloruro de butilomagnesio 2,0 M en THF (83,0 ml) lentamente durante ~ 30 min. y la mezcla de reacción se dejó en agitación a -78°C durante 2 h antes de la adición de cloruro de amonio saturado (300 ml) seguido de calentamiento hasta la temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (300 ml x 3). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (500 ml x 3), salmuera (300 ml), se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. Después de que el residuo se disolvió en DCM (150 ml, calentamiento), el material insoluble se eliminó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida a un volumen pequeño, y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-20% en hexanos para proporcionar el compuesto **94e**. LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_2$: 248,17; encontrado: 248,02; $t_R = 1,07$ min en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-2-(((R)-2-hidroxi-1-feniletilo)amino)-2-metilhexan-1-ol (94f). A una solución agitada del compuesto **94e** (14,01 g, 56,64 mmol) en THF (100 ml) a 0°C se añadió LiBH_4 2,0 M en THF (57 ml, 114 mmol). La solución se agitó a ta durante 2 h, se enfrió con un baño de hielo y se inactivó con agua (500 ml). El producto se extrajo con EtOAc (300 ml x 3) y los extractos se lavaron con agua (500 ml) y salmuera (100 ml). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para obtener **94f**. LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{NO}_2$: 252,20; encontrado: 252,05; $t_R = 0,68$ min en LC/MS Método A.

Síntesis de clorhidrato de (R)-2-amino-2-metilhexan-1-ol (94g). A una mezcla de compuesto **94f** (14,24 g, 56,65 mmol) y $\text{Pd}(\text{OH})_2$ al 20% sobre carbono (2,847 g) en EtOH (210 ml) se añadió 4 N HCl en dioxano (21,5 ml, 86,0 mmol). La mezcla resultante se purgó con gas H_2 (3 veces) y luego se agitó bajo atmósfera de H_2 a 70°C durante 8 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se añadió $\text{Pd}(\text{OH})_2$ al 20% adicional sobre carbono (0,71 g). La mezcla resultante se purgó con gas H_2 (3 veces) y luego se agitó bajo atmósfera de H_2 a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de una almohadilla de Celite y los sólidos eliminados se lavaron con EtOH (50 ml). El filtrado y los lavados con EtOH se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se coevaporó con DCM (100 μl x 3) y se secó al vacío para dar el compuesto **94g**. El residuo se trituró con DCM (50 ml) y tolueno (50 ml) y luego se concentró a presión reducida. El residuo se coevaporó con tolueno (50 μl x 1) y se secó al vacío a 40°C durante 1 hora, y durante la noche para obtener el compuesto **94g** como su sal de HCl. LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_7\text{H}_{18}\text{NO}$: 132,14; encontrado: 131,90; $t_R = 0,42$ min en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-terc-butilo (1-hidroxi-2-metilhexan-2-ilo)carbamato (94h). A una solución de **94g** (3,1403 g, 16,01 mmol) en metanol (7 ml) y agua (45 ml) se añadió bicarbonato de sodio (4,05 g, 48,21 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (BoC_2O , 4,25 g, 19,47 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 3 h y luego se añadieron bicarbonato de sodio adicional (0,68 g, 8,095 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,752 g, 8,028 mmol). La mezcla se agitó durante 48 h y luego se añadieron bicarbonato de sodio adicional (0,808 g, 9,618 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,92 g, 8,797 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 μl x 2). Los extractos se lavaron con agua (100 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y luego se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-40% en hexanos para obtener el compuesto **94h**. LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{NO}_3$: 232,19; encontrado: 231,65; $t_R = 1,08$ min en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-terc-butilo (2-metilo-1-oxohexan-2-ilo)carbamato (94i). A una solución del compuesto **94h** (446,7 mg, 1,931 mmol) en DCM (15 mL) se le añadió periodinano Dess-Martin (1230,6 mg, 2,901 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, y el filtrado se lavó luego con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso saturado (30 ml) seguido de agua (30 ml x 2). Las fracciones acuosas se volvieron a extraer con DCM (30 ml), y luego se combinaron todas las fracciones orgánicas, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron

y se concentraron al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-30% en hexanos para obtener el compuesto **94i**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H-C₄H₈]⁺ calculado para C₈H₁₆NO₃: 174,11; encontrado: 173,77; t_R = 1,17 min en LC/MS Método A.

Síntesis de terc-butilo ((3*R*)-2-hidroxi-3-metilheptan-3-ilo)carbamato (94j). A una solución del compuesto **94i** (322,4 mg, 1,406 mmol) en éter dietílico (5 ml) en un baño de hielo-NaCl se añadió MeLi 1,6 M en éter dietílico (3,6 ml, 5,76 mmol) gota a gota durante 2 minutos. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml). Las dos fases se separaron y la fracción acuosa se extrajo con DCM (30 ml). Las fracciones orgánicas se lavaron con agua (30 ml), se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y luego se concentraron al vacío. El residuo se sometió luego a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-40% en hexanos para obtener el compuesto **94j**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₃H₂₈NO₃: 246,21; encontrado: 245,70; t_R = 1,14 min. y t_R = 1,16 min en LC/MS Método A.

Síntesis de (3*R*)-3-((2-cloro-7-fluoropirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)-3-metilheptan-2-ol (94k). El compuesto **94j** (119,8 mg, 0,488 mmol) se disolvió en 4 M HCl en dioxano (3 ml) y se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se trató luego con THF (10,5 ml) seguido de 2,4-dicloro-7-fluoropirido[3,2-*d*]pirimidina **84E** (110,9 mg, 0,508 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,36 ml, 2,067 mmol). La mezcla se calentó en un baño a 80°C durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100% en hexanos para obtener el compuesto **94k** como una mezcla de dos diastereómeros (Relación ~ 2: 3). ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,55 (dd, *J* = 2,6, 1,2 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J* = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 5,29 (br, 1H), 3,97 (q, *J* = 6,1 Hz, 0,4H), 3,91 (q, *J* = 6,4 Hz, 0,6H), 2,09 (ddd, *J* = 13,8, 12,3, 4,4 Hz, 0,6H), 2,03-1,88 (m, 1H), 1,67 (dt, *J* = 14,2, 7,0 Hz, 0,4H), 1,51 (s, 1,2H), 1,43 (s, 1,8H), 1,49-1,136 (m, 4H), 1,22 (d, *J* = 6,5 Hz, 1,8H), 1,20 (d, *J* = 6,5 Hz, 1,2H), 0,99-0,91 (m, 1,2H), 0,88 (t, *J* = 7,3 Hz, 1,8H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Cloroformo-*d*) δ -117,38 (t, *J* = 8,9 Hz). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₅H₂₁ClFN₄O: 327,14; encontrado: 327,11; t_R = 1,23 min en LC/MS Método A.

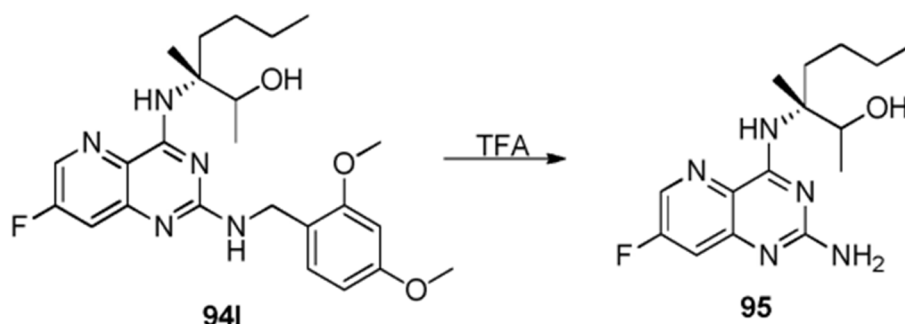
Síntesis de (2*R*,3*R*)-3-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)-7-fluoropirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)-3-metilheptan-2-ol y (2*S*,3*R*)-3-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)-7-fluoropirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)-3-metilheptan-2-ol (94i y 94m). A una solución del compuesto **94k** (128,5 mg, 0,416 mmol) en dioxano (5 mL) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,22 mL, 1,263 mmol) y 2,4-dimetoxibencilamina (0,16 mL, 1,065 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo en un baño a 110°C durante 20 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (30 ml) y luego se lavó con agua (30 ml x 2). Las fracciones acuosas se volvieron a extraer con EtOAc (30 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió luego a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0-100% de EtOAc en hexanos para obtener una mezcla de los compuestos **94i** y **94m**. La mezcla de compuestos se sometió adicionalmente a SFC quiral preparativa (SFC IC-5 um-4,6X100 mm, 30% EtOH-amoniaco, velocidad de flujo = 3 ml/min) para obtener, compuesto **94i**, eluyendo primero, y compuesto **94m**, eluyendo segundo.

Compuesto **94i**: ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,14 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,42 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,0-3,7 (m, 1H), 1,97 (s, 1H), 1,59 (s, 2H), 1,47 (s, 3H), 1,36 (d, *J* = 5,2 Hz, 4H), 1,17 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,00-0,89 (m, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Cloroformo-*d*) δ -121,41. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₃₃FN₅O₃: 458,26; encontrado: 458,17; t_R = 1,19 min en LC/MS Método A.

Compuesto **94m**: ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,14 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,42 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,84 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,9-3,6 (m, 1H), 2,09 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 1,87 (s, 1H), 1,57 (s, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,30 (m, 2H), 1,20 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,87 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Cloroformo-*d*) δ -121,40. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₃₃FN₅O₃: 458,26; encontrado: 458,16; t_R = 1,22 min en LC/MS Método A.

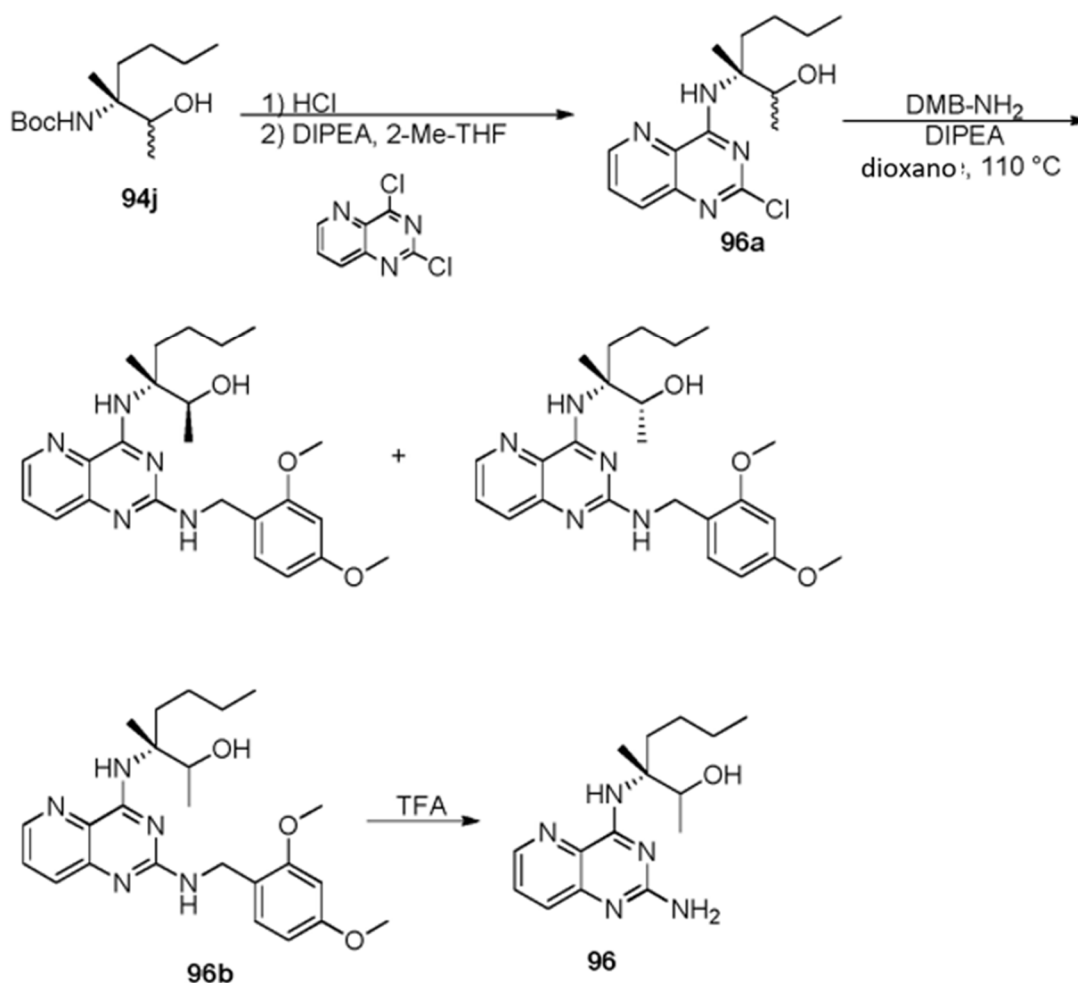
Síntesis de (3*R*)-3-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)-3-metilheptan-2-ol (94). El compuesto **94m** (9,0 mg, 20,5 umol) se disolvió en TFA (1 mL) y se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró cuidadosamente a presión reducida hasta sequedad, y el residuo se trituró luego con 50% ac. metanol, y se filtró a través de un filtro de membrana de Celite. El filtrado se sometió a HPLC preparativa (Gemini 10u C18 110A, AXIA; acetonitrilo acuoso al 10%-acetonitrilo acuoso al 70% con TFA al 0,1%, gradiente de más de 20 minutos). Las fracciones del producto se combinaron, se concentraron a presión reducida, se evaporaron conjuntamente con metanol (10 ml x 3) y se secaron al vacío para obtener el compuesto **94** como su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,54 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 4,39-4,29 (m, 1H), 2,29 (dt, *J* = 15,7, 6,7 Hz, 1H), 1,84 (dt, *J* = 16,0, 6,9 Hz, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,44-1,30 (m, 4H), 1,23 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,96-0,84 (m, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-*d*₄) δ -77,53 (s, 3F), -118,19 (dd, *J* = 8,8, 4,0 Hz, 1F). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₅H₂₃FN₅O: 308,19; encontrado: 308,12; t_R = 1,46 min en LC/MS Método A.

Ejemplo 95



Síntesis de (2*R*,3*R*)-3-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)-3-metilheptan-2-ol (95). El compuesto **94I** (10,3 mg, 23,4 μmol) se disolvió en TFA (1 ml) y se agitó a ta durante 1 h. Después de que la mezcla de reacción se concentró cuidadosamente hasta sequedad al vacío, el residuo se trituro con 50% de solución acuosa. metanol y filtrado a través de filtro de membrana de Celite. El filtrado se sometió a HPLC preparativa (Gemini 10u C18 110A, AXIA; acetonitrilo acuoso al 10%-acetonitrilo acuoso al 70% con TFA al 0,1%, gradiente de más de 20 minutos). Las fracciones del producto se combinaron, se concentraron a presión reducida, se evaporaron conjuntamente con metanol (10 ml x 3) y se secaron al vacío durante una noche para obtener el compuesto **95** como su sal TFA. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,53 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,62 (dd, $J = 8,7, 2,5$ Hz, 1H), 4,24 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 2,14 (ddd, $J = 15,0, 11,3, 4,2$ Hz, 1H), 2,04 (dq, $J = 14,3, 5,2$ Hz, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,39-1,24 (m, 4H), 1,22 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,89 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, Metanol- d_4) δ -77,52 (s, 3F), -118,31 (dd, $J = 8,7, 4,1$ Hz, 1F). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{FN}_5\text{O}$: 308,19; encontrado: 308,12; $t_R = 1,47$ min en LC/MS Método A.

Ejemplo 96



Síntesis de (3R)-3-((2-cloropirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-3-metilheptan-2-ol (96a). El compuesto **94j** (195,7 mg, 0,798 mmol) se disolvió en 4 M HCl en dioxano (3 ml) y se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró entonces al vacío. El residuo se trató con 2-metiltetrahydrofurano (5 ml), 2,4-dicloropirido [3,2-d]pirimidina (160 mg, 0,525 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,57 ml, 3,272 mmol) y se calentó con un Baño a 80°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100% en hexanos para obtener el compuesto **96a** como una mezcla de dos diastereómeros (Relación ~ 2:3). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₅H₂₂ClN₄O: 309,15; encontrado: 309,08; t_R = 1,41 min en LC/MS Método A.

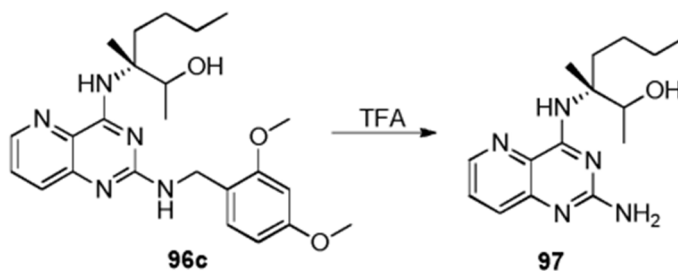
Síntesis de (2S,3R)-3-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-3-metilheptan-2-ol y (2R,3R)-3-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-3-metilheptan-2-ol (96b y 96c). A una solución del compuesto **96a** (132,6 mg, 0,429 mmol) en dioxano (5 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,23 ml, 1,320 mmol) y 2,4-dimetoxibencilamina (0,16 ml, 1,065 mmol), y la mezcla resultante a reflujo a 110°C durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con agua (30 ml x 2). Las fracciones acuosas se volvieron a extraer con EtOAc (50 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y luego se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0-100% de EtOAc en hexanos para obtener una mezcla de los compuestos **96b** y **96c**. La mezcla se sometió adicionalmente a SFC quiral (SFC IC-5 um-4,6X100 mm, 40% EtOH-amoniaco, velocidad de flujo = 3 ml/min) para obtener el compuesto **96b**, eluyendo primero, y el compuesto **96c**, eluyendo segundo.

Compuesto **96b**: ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,28 (dd, *J* = 4,2, 1,5 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 8,5, 4,3 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,46 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,42 (dd, *J* = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 5,3 (br, 1H), 4,56 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 1,98 (m, 1H), 1,66-1,53 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,44-1,30 (m, 4H), 1,17 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,98-0,89 (m, 3H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₃₄N₅O₃: 440,27; encontrado: 440,25; t_R = 0,99 min en LC/MS Método A.

Compuesto **96c**: ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,29 (dd, *J* = 4,2, 1,5 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 8,5, 4,2 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,46 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,42 (dd, *J* = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,56 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,86-3,75 (m, 1H), 2,13 (t, *J* = 13,0 Hz, 1H), 1,93-1,79 (m, 1H), 1,52-1,40 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,35-1,15 (m, 3H), 1,20 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,87 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₃₄N₅O₃: 440,27; encontrado: 440,25; t_R = 1,00 min en LC/MS Método A.

Síntesis de (3R)-3-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-3-metilheptan-2-ol (96). El compuesto **96b** (8,7 mg, 19,79 umol) se disolvió en TFA (1 ml) y se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta sequedad y luego se evaporó conjuntamente con metanol (10 ml). El residuo resultante se disolvió en metanol (1 ml) e hidróxido de amonio concentrado (0,1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. y luego se concentró a presión reducida hasta sequedad y se evaporó conjuntamente con metanol (10 ml). El residuo se trituró con 50% ac. MeOH (10 ml) y se filtró a través de un filtro de membrana de Celite. El filtrado se sometió a HPLC preparativa (Gemini 10u C18 110A, AXIA; acetonitrilo acuoso al 10%-acetonitrilo acuoso al 70% con TFA al 0,1%, gradiente de más de 20 minutos). Las fracciones del producto se combinaron, se concentraron al vacío, se evaporaron conjuntamente con metanol (10 ml x 3) y se secaron a alto vacío para proporcionar el compuesto **96** como su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,61 (dd, *J* = 4,4, 1,5 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,36 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H), 2,30 (dt, *J* = 16,3, 6,8 Hz, 1H), 1,91-1,78 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,43-1,30 (m, 4H), 1,23 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,98-0,85 (m, 3H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₅H₂₄N₅O: 290,20; encontrado: 290,11; t_R = 0,74 min en LC/MS Método A.

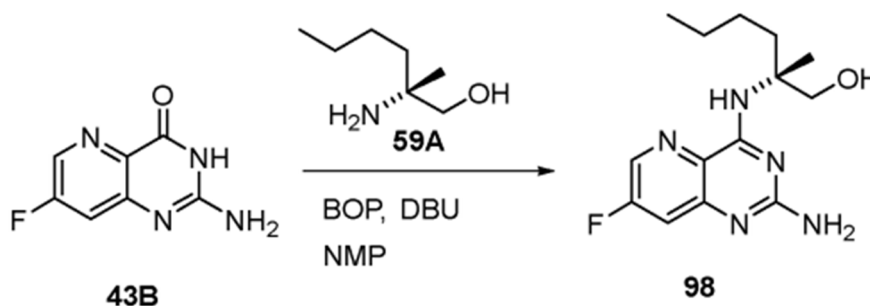
Ejemplo 97



Síntesis de (3R)-3-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-3-metilheptan-2-ol (97). El compuesto **96c** (9,0 mg, 20,5 umol) se disolvió en TFA (1 ml) y se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró cuidadosamente a presión reducida hasta sequedad y se evaporó conjuntamente con metanol (10 ml). El residuo se disolvió en metanol (1 ml) e hidróxido de amonio concentrado (0,1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. y luego se concentró a presión reducida hasta sequedad y luego se evaporó conjuntamente con metanol (10

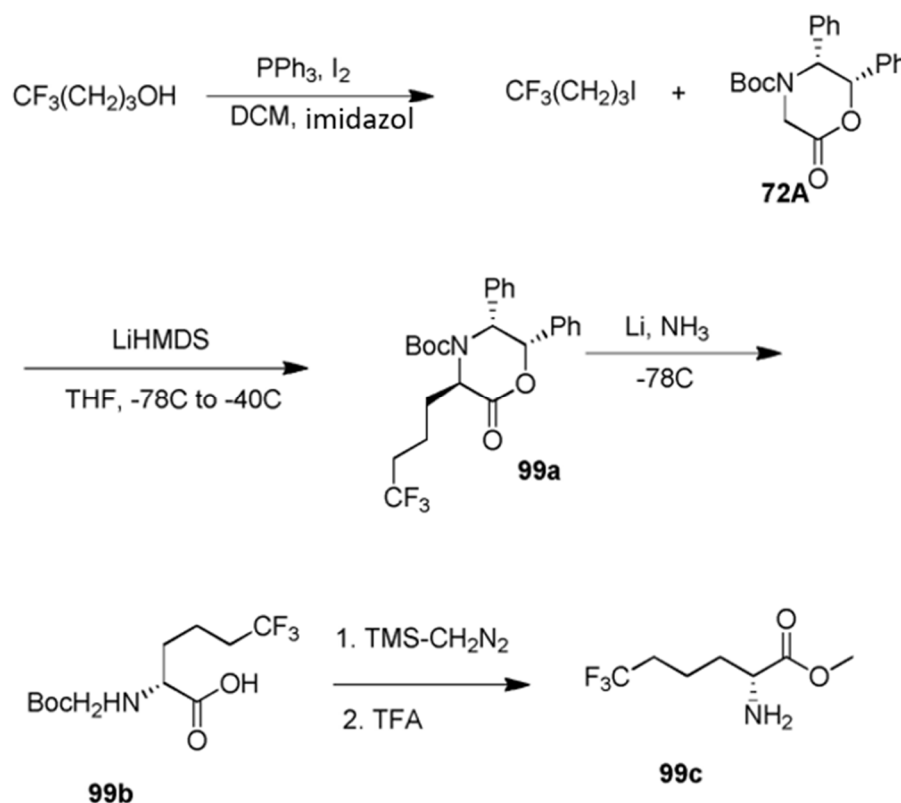
ml). El residuo resultante se trituró con 50% ac. metanol y filtrado a través de un filtro de membrana de Celite. El filtrado se sometió luego a HPLC preparativa (Gemini 10u C18 110A, AXIA; acetonitrilo acuoso al 10%-acetonitrilo acuoso al 70% con TFA al 0,1%, gradiente de más de 20 minutos). Las fracciones del producto se combinaron, se concentraron a presión reducida, se evaporaron conjuntamente con metanol (10 ml x 3) y se secaron a alto vacío para proporcionar el compuesto **97** como su sal TFA. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,61 (dd, $J = 4,3, 1,3$ Hz, 1H), 7,82 (dd, $J = 8,5, 1,4$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 8,5, 4,3$ Hz, 1H), 4,26 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 2,11 (dddd, $J = 24,9, 19,8, 12,8, 7,0$ Hz, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,40-1,24 (m, 4H), 1,22 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,89 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}$: 290,20; encontrado: 290,10; $t_R = 0,74$ min en LC/MS Método A.

Ejemplo 98



Síntesis de (R)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilhexan-1-ol (98). Los intermedios **43B** (101 mg, 0,56 mmol) y (R)- α -Me-norleucinol **59A** (109 mg, 0,83 mmol) se agregaron a NMP (5,5 mL) seguido de reactivo BOP (0,36 g, 0,83 mmol) y DBU (0,25 ml, 1,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h, y luego se diluyó con EtOH (2 ml) y agua (2 ml). La mezcla resultante se sometió directamente a purificación por HPLC (Gemini 10u C18 110A, AXIA; acetonitrilo acuoso al 10%-acetonitrilo acuoso al 80% con TFA al 0,1%, gradiente de más de 20 minutos) para proporcionar, después de la recolección de las fracciones del producto y la eliminación de disolvente al vacío, compuesto **98** como una sal de TFA. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,55 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,64 (dd, $J = 8,7, 2,5$ Hz, 1H), 3,97 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,71 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,40-1,31 (m, 4H), 1,00-0,85 (m, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, Metanol- d_4) δ -77,68, -118,20 (d, $J = 8,8$ Hz). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}$: 293,34; encontrado: 294,1; $t_R = 0,68$ min.

Ejemplo 99



Síntesis de (3*R*,5*R*,6*S*)-*tert*-butilo 2-oxo-5,6-difenilo-3-(4,4,4-trifluorobutilo)morfolina-4-carboxilato (99a).

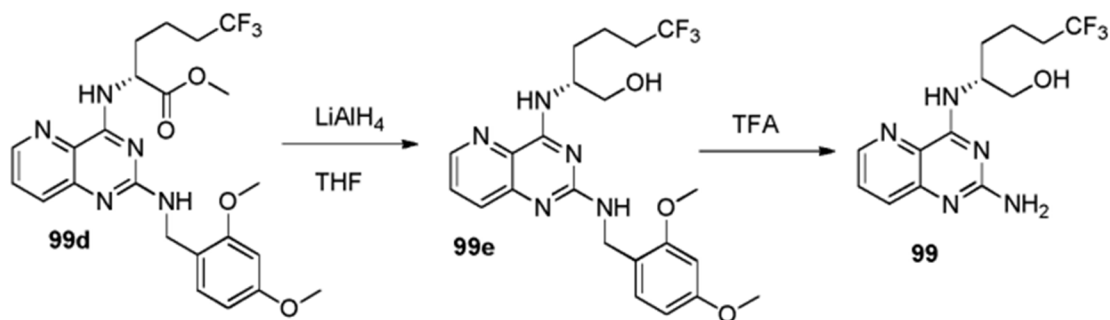
Imidazol (1,75 g, 0,03 mol) y trifenilfosfina, 99+% (6,08 g, 0,02 mol) se agitaron en DCM (100 mL) bajo argón y se enfriaron a 0°C durante 10 minutos. Se añadió yodo (5,94 g, 0,02 mol) durante 5 minutos y la reacción se agitó a 0°C durante 20 minutos. Se añadió lentamente una solución de 4,4,4-trifluoro-1-butanol, 97% (2,48 ml, 0,02 mol). La

reacción se agitó y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 16 h, se añadió pentano (200 ml) y los sólidos resultantes se separaron por filtración. El disolvente se eliminó parcialmente a presión reducida, y luego se añadió pentano frío adicional (50 ml). Los sólidos se filtraron y el eluyente se concentró a presión reducida para proporcionar 1,1,1-trifluoro-4-yodobutano.

2*S*,3*R*)-*tert*-butilo 6-oxo-2,3-difenilmorfolina-4-carboxilato, **72A** (1 g, 2,83 mmol) y 1,1,1-trifluoro-4-yodobutano (2,02 g, 8,49 mmol) se disolvieron en THF (24 ml) y HMPA (2,5 ml), y la mezcla se enfrió luego a -78°C bajo argón. Se añadió hexametildisilazida de litio 1 M (THF 1,0 M en THF, 4,24 ml) y la reacción se transfirió a un baño a -40°C. El baño frío se recargó con hielo seco y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación durante la noche. La reacción se interrumpió con EtOAc (25 ml) y se vertió en una mezcla de EtOAc (100 ml) y una solución acuosa saturada de NH₄Cl (50 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos-EtOAc para proporcionar (3*R*,5*R*,6*S*)-*tert*-butilo 2-oxo-5,6-difenilo-3-(4,4,4-trifluorobutilo)morfolina-4-carboxilato **99a**.

Síntesis de ácido (R)-2-((*tert*-butoxicarbonilo)amino)-6,6,6-trifluorohexanoico (99b). El litio (granular), (157,24 mg, 22,65 mmol) se enfrió en un baño a -40°C. El gas amoníaco se condensó lentamente a través de un dedo frío en la reacción durante 15-20 minutos. Después de 20 minutos adicionales (3*R*,5*R*,6*S*)-*tert*-butilo 2-oxo-5,6-difenilo-3-(4,4,4-trifluorobutilo)morfolina-4-carboxilato, **99a** (700 mg, 1,51 mmol) en THF (10 ml) y se añadió EtOH (0,5 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, y el amoníaco líquido se dejó evaporar con agitación durante la noche. El residuo resultante se trató con THF (50 ml) y agua (50 ml) y se agitó hasta que se disolvieron todos los sólidos. Se añadió una solución ac. saturada de cloruro de amonio (50 ml) seguido de 1N NaOH para ajustar el pH a básico. La mezcla de reacción se lavó con éter dietílico (100 ml), y la capa acuosa se ajustó luego con pH con 1N HCl a ~ pH 4. La capa ac. se extrajo luego con EtOAc (3x50 ml). Los orgánicos combinados se lavaron luego con cloruro de amonio (50 ml), agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar **99b**.

Síntesis de (R)-metilo 2-amino-6,6,6-trifluorohexanoato (99c). El compuesto **99b** (230 mg, 0,81 mmol) se disolvió en DCM (10 ml) y MeOH (1 ml). Se añadió gota a gota una solución de 2 M (trimetilsililo)diazometano, solución 2 M en hexanos (0,6 ml, 1,2 mmol). La reacción se dejó agitar durante 20 minutos y luego se añadieron 2 gotas de ácido acético. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se trató con DCM (5 ml) y TFA (5 ml). La mezcla se agitó durante 90 minutos y luego se concentró a presión reducida. El residuo se coevaporó con DCM (20 ml x 2) para proporcionar **99c** como su sal de TFA.

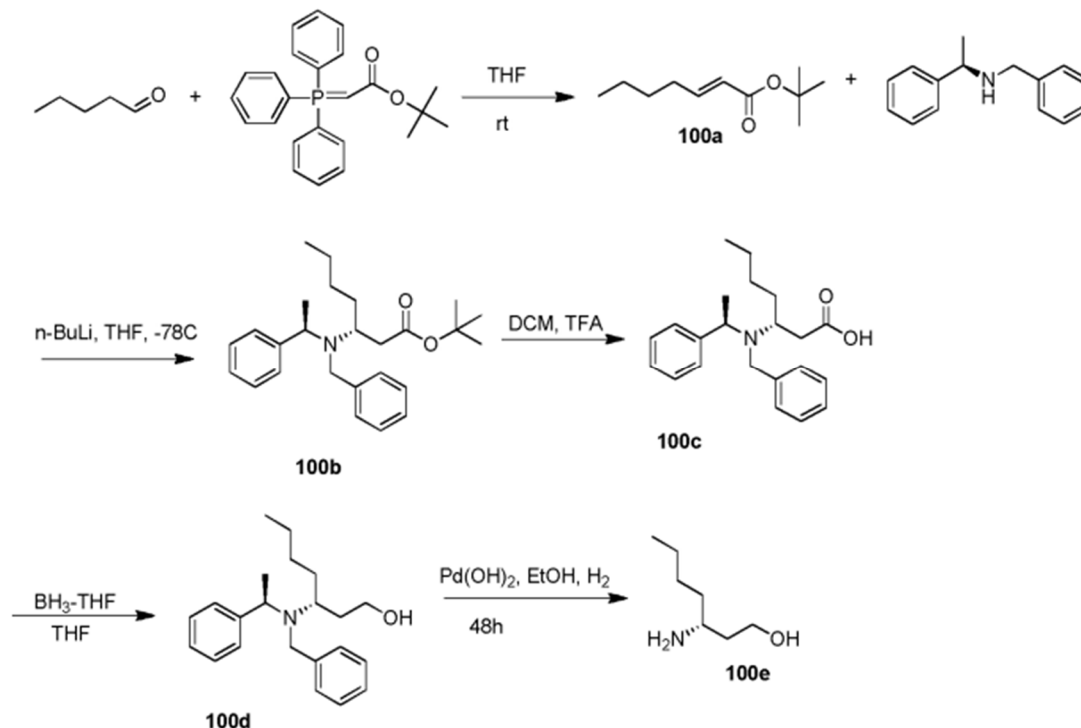


Síntesis de (R)-metilo 2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)-6,6,6-trifluorohexanoato (99d). **99d** se sintetizó de manera similar al compuesto **63B**, en lugar de reemplazar **63A** con (R)-metilo 2-amino-6,6,6-trifluorohexanoato sal TFA **99c** (100 mg, 0,75 mmol), para obtener **99d**. MS (*m/z*) 494,2 [M+H]⁺; t_R = 0,95 min.

Síntesis de (R)-2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)-6,6,6-trifluorohexan-1-ol (99e). El compuesto **99d** (100 mg, 0,2 mmol) se trató con THF (15 ml) y se enfrió a 0°C bajo argón. A esta solución se le añadió 1M LiAlH₄ en THF (0,61 ml, 0,61 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C. Al finalizar, la reacción se diluyó en EtOAc/H₂O y se extrajo con EtOAc (50 µl x 3). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con cloruro de amonio ac. (50 ml), agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos-EtOAc para proporcionar **99e**. LCMS (*m/z*) 466,1 [M+H]⁺. t_R = 1,14 min

Síntesis de (*R*)-2-((2-aminopirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)-6,6,6-trifluorohexan-1-ol (99**).** El compuesto **99e** (75 mg, 0,16 mmol) se disolvió en TFA (5 ml) y se dejó agitar durante 1 h. El TFA se eliminó a presión reducida y se añadió MeOH (10 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora y luego se filtró. El eluyente se eliminó al vacío y el residuo se trató con MeOH (10 ml). La mezcla se agitó durante 16 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se coevaporó con MeOH (10 ml, x 3) y el residuo resultante se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto **99** como su sal TFA. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,65 (dd, $J = 4,4, 1,4$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 8,5, 1,4$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 8,5, 4,4$ Hz, 1H), 4,56 (ddt, $J = 10,9, 5,5, 3,1$ Hz, 1H), 3,75 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 2,40-2,07 (m, 2H), 1,94-1,76 (m, 2H), 1,66 (dddd, $J = 19,0, 16,1, 8,7, 5,9$ Hz, 2H). ^{19}F RMN (376 MHz, Metanol- d_4) δ -68,49 (t, $J = 11,0$ Hz), -77,91. LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$: 315,29; encontrado: 316,2; $t_R = 0,82$ min.

Ejemplo 100



Síntesis de (*E*)-*tert*-butilo hept-2-enoato (100a**).** A una solución de valeraldehído (2,82 ml, 26,57 mmol) en THF (50 ml) se añadió (terc-butoxicarbonilmetileno)trifenilfosforano (10 g, 26,57 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Los disolventes se eliminaron luego a presión reducida, y el residuo se suspendió en éter dietílico y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos-EtOAc para dar **100a**. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 6,85 (dt, $J = 15,5, 7,0$ Hz, 1H), 5,73 (dt, $J = 15,6, 1,6$ Hz, 1H), 2,26-2,11 (m, 2H), 1,52-1,25 (m, 13H), 0,93 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

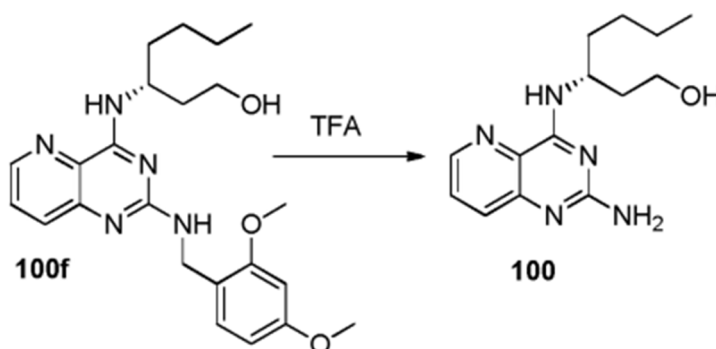
Síntesis de (*R*)-*tert*-butilo 3-(bencilo((*S*)-1-feniletilo)amino)heptanoato (100b**).** Se añadió butilo litio 2,5 M (2,5 M en hexanos, 14,33 ml) a una solución agitada de (*R*)-(+)-*N*-bencilo- α -metilbencilamina (7,99 ml, 38,2 mmol) en THF (100 ml) a -78°C . La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y luego se añadieron lentamente **100a** (4,4 g, 23,88 mmol) en THF (50 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2 h, se inactivó con solución sat. ac. de NH_4Cl (100 ml) y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadieron EtOAc (200 ml) y agua (100 ml), y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos-EtOAc para proporcionar **100b**. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,41 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,36-7,10 (m, 8H), 3,87-3,73 (m, 2H), 3,50 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 3,24 (tt, $J = 9,4, 4,2$ Hz, 1H), 2,04 (dd, $J = 14,4, 3,6$ Hz, 1H), 1,89 (dd, $J = 14,4, 9,4$ Hz, 1H), 1,57-1,43 (m, 3H), 1,38 (s, 8H), 1,33-1,12 (m, 7H), 0,87 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Síntesis de ácido (*R*)-3-(bencilo((*S*)-1-feniletilo)amino)heptanoico (100c**).** El (*R*)-*tert*-butilo 3-(bencilo((*S*)-1-feniletilo)amino)heptanoato **100b** (6,4 g, 16,18 mmol) se disolvió en DCM (40 ml) y se trató con TFA (20 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar a 40°C durante 24 h y luego se concentró a presión reducida para proporcionar **100c**. LCMS (m/z) 340,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R = 0,94$ min

Síntesis de (*R*)-3-(bencilo((*S*)-1-feniletilo)amino)heptan-1-ol (100d**).** El ácido (*R*)-3-(bencilo((*S*)-1-feniletilo)amino)heptanoico **100c** (5,5 g, 16,2 mmol) se disolvió en THF (100 ml) en argón y el borano-tetrahidrofurano 1 M en THF (64,81 ml, 64,81 mmol) se añadió lentamente. La reacción se dejó agitar durante varias horas a

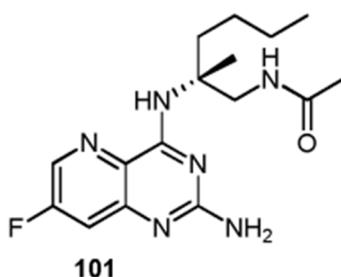
temperatura ambiente. Se añadió MeOH lentamente para apagar la reacción y la mezcla se dejó agitar durante 20 minutos adicionales. Se añadió una solución de ~ 2 N HCl(ac.) (14 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido blanco. El material sólido se suspendió en DCM (100 ml) y se filtró. La torta del filtro se enjuagó con DCM (25 ml). Las aguas madres se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite amarillo claro que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con DCM-MeOH para proporcionar **100d**. MS (m/z) 326,1 $[M+H]^+$; t_R = 0,82 min

Síntesis de (R)-3-aminoheptan-1-ol (100e). El (R)-3-(bencilo((S)-1-feniletilo)amino)heptan-1-ol **100d** (0,78 g, 2,4 mmol) se trató con EtOH (25 ml) y Pd(OH)₂ al 20%. (300 mg, 0,43 mmol). El recipiente de reacción se purgó 3 veces con gas H₂ y luego se dejó agitar durante 2 días bajo H₂. La mezcla de reacción se filtró y los disolventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar **100e**. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 3,90-3,68 (m, 2H), 3,39-3,27 (m, 1H), 1,98-1,72 (m, 2H), 1,72-1,57 (m, 3H), 1,39 (h, *J* = 4,5, 4,0 Hz, 4H), 1,03-0,86 (m, 3H).



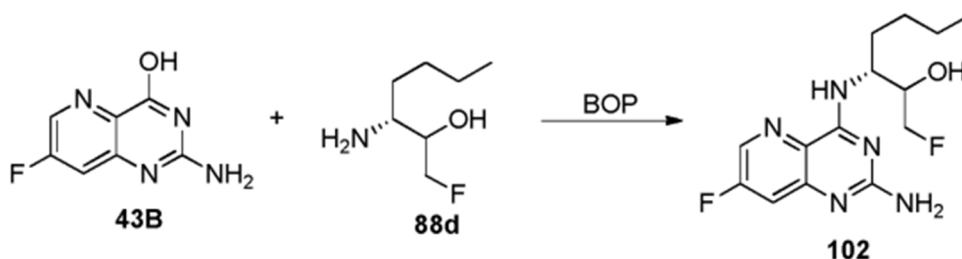
Síntesis de (R)-3-((2-aminopirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)heptan-1-ol (100). Se hizo reaccionar 2,4-dicloropirido[3,2-*d*]pirimidina (100 mg, 0,5 mmol) con **100e** (65,6 mg, 0,5 mmol) seguido de 2,4-dimetoxibencilamina (150,21 µl, 1 mmol) como se describe para la síntesis de **59B** de **59A**, para preparar **100f**. El compuesto **100f** se sometió luego a TFA (3 ml) durante 1 hora como se describe en la preparación del compuesto **59** de **59B** para proporcionar **100** como su sal de TFA. MS (m/z) 276,1 $[M+H]^+$; t_R = 0,64 min; ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,63 (dd, *J* = 4,4, 1,5 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,64 (tt, *J* = 7,9, 5,6 Hz, 1H), 3,72-3,59 (m, 2H), 1,99-1,83 (m, 2H), 1,81-1,66 (m, 2H), 1,46-1,29 (m, 4H), 0,97-0,82 (m, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-*d*₄) δ -77,56.

Ejemplo 101



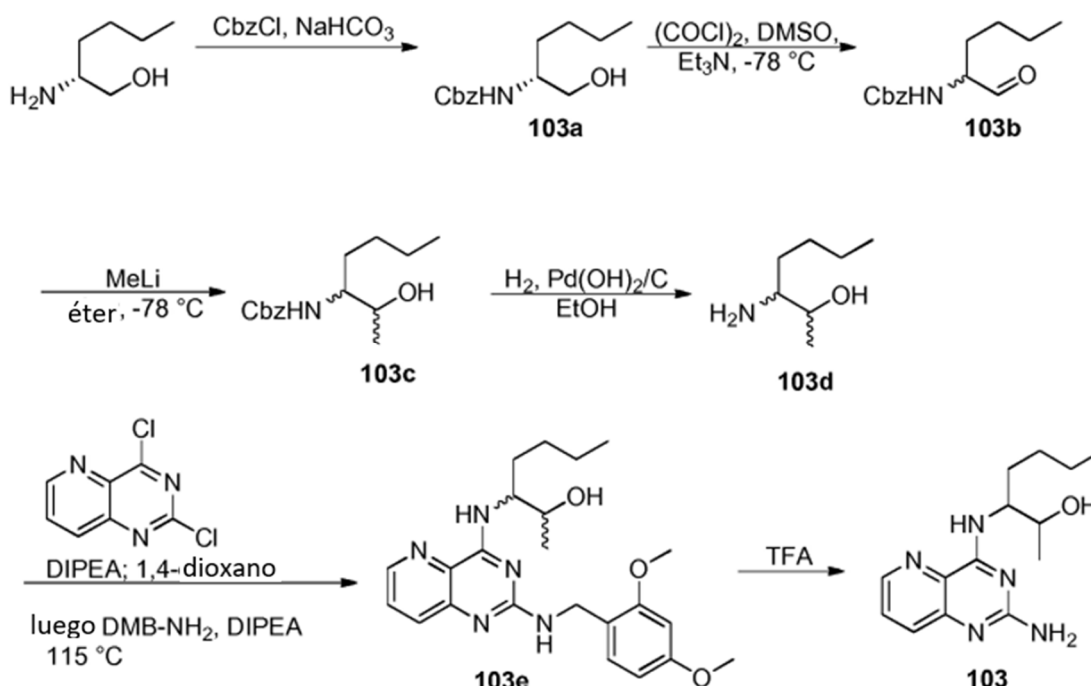
Síntesis de (R)-N-(2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilhexilo)acetamida (101). El compuesto **101** se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo **84**, usando 2,4-dicloro-7-fluoropirido[3,2-*d*]pirimidina **84E** (30 mg, 0,14 mmol) y reaccionando secuencialmente con hidrocloreto de (R)-N-(2-amino-2-metilhexilo)acetamida **61E** (28,72 mg, 0,14 mmol) seguido de 2,4-dimetoxibencilamina (82,69 µl, 0,55 mmol). El producto resultante se sometió a tratamiento con TFA como se describe en la preparación de **84** a partir de **84G**, para proporcionar **101** como su sal de TFA. MS (m/z) 335,2 $[M+H]^+$; t_R = 0,64 min; ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,54 (t, *J* = 2,9 Hz, 2H), 7,62 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 3,99-3,86 (m, 1H), 3,51 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 2,26-2,05 (m, 1H), 1,95 (s, 4H), 1,54 (s, 3H), 1,45-1,27 (m, 4H), 0,99-0,80 (m, 3H); ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-*d*₄) δ -78,04, -118,27 (d, *J* = 8,8 Hz).

Ejemplo 102



Síntesis de (3R)-3-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)-1-fluoroheptan-2-ol (102). Una solución del compuesto **43B** (131,5 mg, 0,730 mmol), compuesto **88d** (212,2 mg, 1,415 mmol) y BOP (392,7 mg, 0,888 mmol) en DMF (7 mL) se agitó a ta y se añadió DBU (0,33 mL, 2,209 mmol)). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 17,5 h, se diluyó con agua (7 ml), y luego la mezcla se filtró. El filtrado se sometió a HPLC preparativa (Gemini 10u C18 110A, AXIA; acetonitrilo acuoso al 10%-acetonitrilo acuoso al 70% con TFA al 0,1%, gradiente de más de 20 minutos) y las fracciones del producto se combinaron, se concentraron a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto bruto se volvió a someter a HPLC preparativa (Gemini 10u C18 110A, AXIA; acetonitrilo acuoso al 10%-acetonitrilo acuoso al 70% con TFA al 0,1%, gradiente de más de 20 minutos), y las fracciones combinadas del producto se concentraron a presión reducida, se evaporaron conjuntamente con metanol (10 ml x 4) y se secaron para obtener el compuesto **102** como su sal de TFA. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,67 (d, J = 9,6 Hz, 0H), 8,55 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 4,63-4,54 (m, 1H), 4,51-4,39 (m, 1H), 4,39-4,26 (m, 1H), 4,03 (dddd, J = 16,5, 6,0, 4,9, 3,2 Hz, 1H), 1,87-1,73 (m, 2H), 1,49-1,28 (m, 4H), 0,98-0,83 (m, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, Metanol- d_4) δ -77,71, -117,85 (d, J = 8,3 Hz), -231,37 (td, J = 47,3, 16,5 Hz). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$: 312,16; encontrado: 312,16; t_R = 0,70 min.

Ejemplo 103



Síntesis de (R)-bencilo (1-hidroxihexan-2-ilo)carbamato (103a). Una solución de (R)-2-aminoheptan-1-ol (1,853 g, 15,81 mmol) y bicarbonato de sodio (1961,6 mg, 31,63 mmol) en agua (80 mL) se agitó a ta y cloroformato de bencilo (2,7 mL, 95% pureza, se añadieron 18,98 mmol). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con EtOAc (100 μL x 1, 80 mL x 2). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0-100% de EtOAc en hexanos para obtener **103a**. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,44-7,18 (m, 5H), 6,75 (d, J = 8,7 Hz, 0H), 5,07 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 3,57 (dt, J = 11,1, 5,4 Hz, 1H), 3,48 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 1,58 (dq, J = 14,0, 8,4, 6,4 Hz, 1H), 1,35 (dq, J = 14,3, 7,4, 6,4 Hz, 5H), 0,91 (t, J = 5,6 Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_3$: 252,16; encontrado: 251,80; t_R = 0,90 min.

Síntesis de (1-oxohexan-2-ilo)carbamato de bencilo (103b). A una solución agitada de cloruro de oxalilo (0,125 mL,

1,432 mmol) en DCM (10 ml) enfriada con un baño a -78°C se añadió DMSO (0,203 ml, 2,865 mmol) en DCM (2 ml) durante 8 minutos. Después de 15 minutos, se añadió una solución del compuesto **103a** (300 mg, 1,194 mmol) en DCM (4 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a -78°C durante 30 min. y luego se añadió trietilamina (0,832 ml, 5,968 mmol) con agitación vigorosa. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente, se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con agua (30 ml x 3), salmuera (20 ml), se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-50% en hexanos para obtener **103b**. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 9,41 (d, $J = 80,7$ Hz, 0H), 7,51-7,06 (m, 5H), 5,08 (d, $J = 2,1$ Hz, 2H), 4,43 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 3,57 (dd, $J = 9,8, 5,1$ Hz, 1H), 1,65 (dd, $J = 11,3, 6,7$ Hz, 1H), 1,46-1,20 (m, 5H), 0,90 (t, $J = 6,3$ Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_3$: 250,14; encontrado: 249,83; $t_R = 0,93$ min.

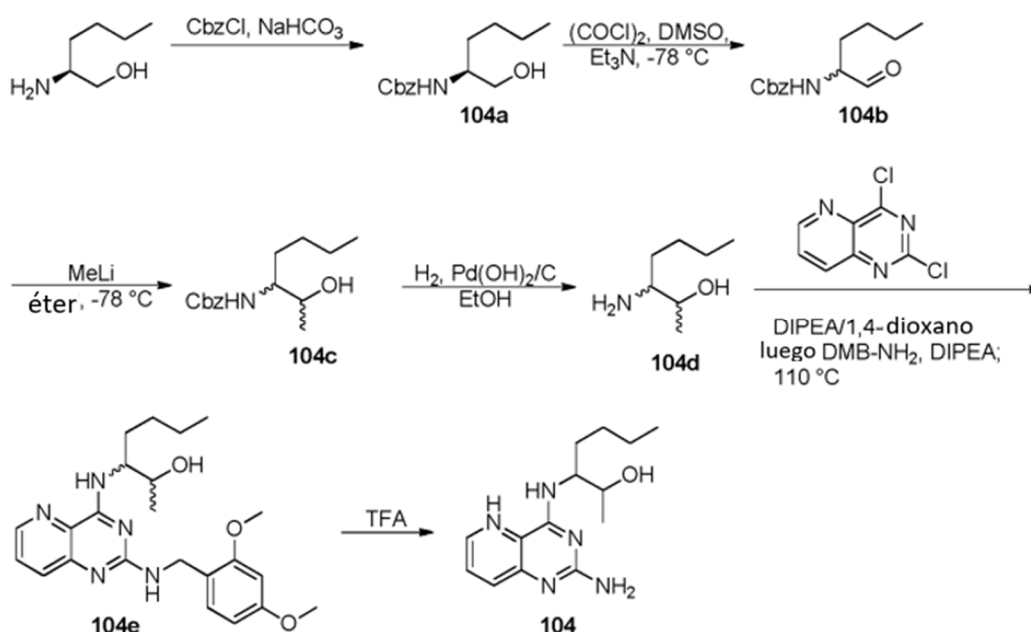
Síntesis de (2-hidroxiheptan-3-ilo)carbamato de bencilo (103c). A una solución del compuesto **103b** (277,0 mg, 1,111 mmol) disuelto en éter dietílico (10 ml) y enfriado a -78°C se añadió gota a gota metilo litio 1,57 M en éter dietílico (1,557 ml, 2,444 mmol). Después de 10 minutos, se añadió cloruro de amonio saturado (10 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla se extrajo con EtOAc (50 μl x 3), los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-70% en hexanos para obtener el compuesto **103c** como una mezcla de 4 diastereómeros. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,44-7,19 (m, 5H), 5,08 (d, $J = 3,0$ Hz, 2H), 3,83-3,57 (m, 1H), 3,54-3,40 (m, 1H), 1,76-1,41 (m, 2H), 1,43-1,24 (m, 6H), 1,12 (dd, $J = 9,4, 6,4$ Hz, 3H), 0,90 (dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}_3$: 266,18; encontrado: 265,81; $t_R = 0,93$ min.

Síntesis de 3-aminoheptan-2-ol (103d). El compuesto **103c** (59,6 mg, 0,225 mmol) y el 20% de $\text{Pd}(\text{OH})_2$ sobre carbono (15,2 mg) se disolvieron en EtOH (2 ml) y se agitaron en atmósfera de H_2 . Después de 2 h, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y el sólido eliminado se lavó con EtOH (10 ml). El filtrado y el lavado se concentraron a presión reducida y el compuesto bruto, **103d**, se usó sin purificación adicional. LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_7\text{H}_{18}\text{NO}$: 132,14; encontrado: 131,91; $t_R = 0,37$ min.

Síntesis 3-((2-(2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2- d]pirimidina-4-ilo)amino)heptan-2-ol (103e). A una solución del compuesto **103d** (29,5 mg, 0,225 mmol) y 2,4-dicloropirido[3,2- d]pirimidina (37,4 mg, 0,187 mmol) en dioxano (2 mL) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,05 mL, 0,281 mmol). Después de 20 minutos, se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0,080 ml, 0,449 mmol) y 2,4-dimetoxibencilamina (0,10 ml, 0,674 mmol) adicionales y la mezcla resultante se calentó a un baño de 115°C durante 7 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml), se extrajo con DCM (25 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (25 ml x 2), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y luego se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100% en hexanos para obtener el compuesto **103e**. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,31 (dt, $J = 4,3, 1,0$ Hz, 0,85H), 8,05 (s, 0,15H), 7,63 (s, 1H), 7,48 (dd, $J = 8,5, 4,2$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J = 8,3, 1,9$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,48-6,38 (m, 1H), 4,64-4,47 (m, 2H), 4,35-4,21 (m, 1H), 4,00-3,87 (m, 1H), 3,83 (dos s, 3H), 3,76 (dos s, 3H), 3,35 (s, 1H), 1,90-1,52 (m, 2H), 1,33 (m, 4H), 1,16 (m, 3H), 0,97-0,78 (m, 3H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_3$: 426,25; encontrado: 426,17; $t_R = 1,00$ min.

Síntesis de 3-((2-aminopirido[3,2- d]pirimidina-4-ilo)amino)heptan-2-ol (103). El compuesto **103e** (17,4 mg, 40,9 μmol) se disolvió en TFA (1 ml) y se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se evaporó conjuntamente con MeOH (10 ml). El residuo resultante se disolvió en MeOH (1 ml) e hidróxido de amonio concentrado (0,1 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida hasta sequedad. El residuo se disolvió en DMF-agua (1:1,5 ml) y se filtró a través de un filtro de Celite/membrana. El filtrado se sometió a HPLC preparativa (Gemini 10u C18 110A, AXIA; acetonitrilo acuoso al 10%-acetonitrilo acuoso al 70% con TFA al 0,1%, gradiente de más de 20 minutos). Las fracciones del producto se combinaron, se concentraron a presión reducida, se evaporaron conjuntamente con metanol (10 ml x 3) y se secaron a alto vacío para obtener el compuesto **103** como su sal de TFA. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,64 (dt, $J = 4,4, 1,2$ Hz, 1H), 7,84 (dt, $J = 8,5, 1,4$ Hz, 1H), 7,77 (ddd, $J = 8,5, 4,4, 1,5$ Hz, 1H), 4,47-4,31 (m, 1H), 3,99 (tq, $J = 6,5, 3,5$ Hz, 0,5H), 3,94 (dd, $J = 6,6, 5,5$ Hz, 0,5H), 1,95-1,82 (m, 0,5H), 1,82-1,72 (m, 1H), 1,72-1,63 (m, 0,5H), 1,48-1,25 (m, 4H), 1,22 (d, $J = 6,4$ Hz, 1,5H), 1,19 (d, $J = 6,4$ Hz, 1,5H), 0,89 (dos d, $J = 6,9$ Hz cada uno, 3H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}$: 276,18; encontrado: 276,15; $t_R = 0,68$ min.

Ejemplo 104



Síntesis de (S)-bencilo (1-hidroxihexan-2-ilo)carbamato (104a). A una mezcla de (S)-2-aminohexan-1-ol (504,4 mg, 4,30 mmol) y bicarbonato de sodio (533,9 mg, 8,61 mmol) en agua (20 ml) se añadió cloroformiato de bencilo (0,74 ml, pureza del 95%, 5,17 mmol). La mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante la noche. El sólido se disolvió con EtOAc (75 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (75 ml x 2). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener sólidos blancos. Los sólidos se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0-100% de EtOAc en hexanos para obtener el compuesto **104a**. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,42-7,22 (m, 5H), 5,07 (d, *J* = 2,1 Hz, 2H), 3,59 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,48 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,59 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 1,34 (td, *J* = 15,4, 11,8, 7,3 Hz, 6H), 0,91 (t, *J* = 6,0 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₂₂NO₃: 252,16; encontrado: 251,78; *t*_R = 0,88 min.

Síntesis de (1-oxohexan-2-ilo)carbamato de bencilo (104b). A una solución agitada de cloruro de oxalilo (0,052 ml, 0,602 mmol) en DCM (1,5 ml) a -78°C se añadió DMSO (0,086 ml, 1,205 mmol) en DCM (2 ml) durante 8 minutos. Después de 15 min, se añadió a la mezcla de reacción una solución del compuesto **104a** (108,1 mg, 0,430 mmol) en DCM (1,5 ml). La mezcla se agitó a -78°C durante 30 min. y luego se añadió trietilamina (0,174 ml, 1,248 mmol) con agitación vigorosa. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla se diluyó con DCM (30 ml), se lavó con agua (30 ml x 3), salmuera (25 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener la mezcla **104b**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₂₀NO₃: 250,14; encontrado: 249,79; *t*_R = 0,91 min.

Síntesis de (2-hidroxieptan-3-ilo)carbamato de bencilo (104c). A una solución del compuesto **104b** (107,3 mg, 0,430 mmol), disuelto en éter dietílico (4 ml) y enfriado a -78°C, se añadió metilitio 1,57 M en éter dietílico (0,685 ml, 1,076 mmol) gota a gota. Después de 10 min, Se añadió cloruro de amonio ac. saturado (7 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla se extrajo con EtOAc (25 ml x 2), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-70% en hexanos para obtener el compuesto **104c** como una mezcla de 4 diastereómeros. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,42-7,20 (m, 5H), 6,63 (dd, *J* = 102,5, 9,6 Hz, 1H), 5,08 (d, *J* = 3,3 Hz, 2H), 3,80-3,54 (m, 1H), 3,52-3,41 (m, 1H), 1,75-1,42 (m, 2H), 1,42-1,27 (m, 5H), 1,12 (dd, *J* = 9,3, 6,4 Hz, 3H), 0,90 (d, *J* = 3,5 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₅H₂₄NO₃: 266,18; encontrado: 265,81; *t*_R = 1,06 min.

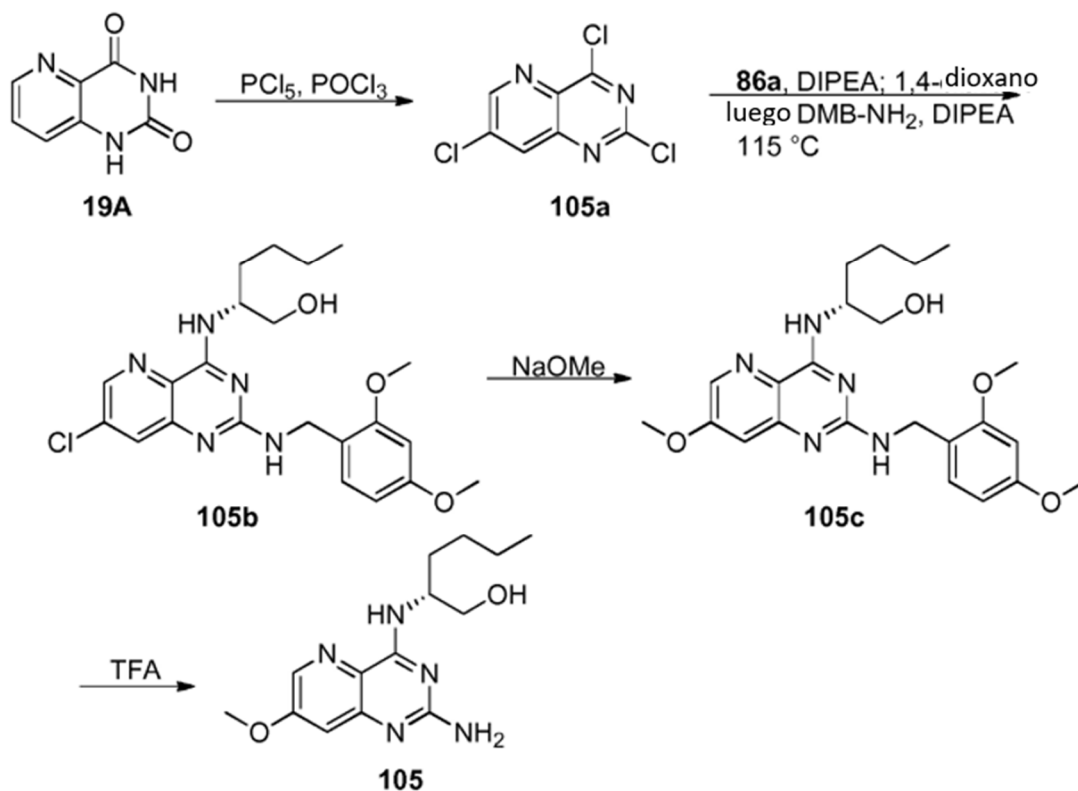
Síntesis de 3-aminoheptan-2-ol (104d). El compuesto **104c** (71,68 mg, 0,270 mmol) y el 20% de Pd(OH)₂ sobre carbono (19 mg) se disolvieron en EtOH (2 ml) y se agitaron en atmósfera de H₂. Después de 2 h, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y el sólido eliminado se lavó con EtOH (5 ml). El filtrado y los lavados se concentraron a presión reducida para proporcionar **104d** que se usó sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₇H₁₈NO: 132,14; encontrado: 131,91; *t*_R = 0,51 min.

Síntesis de 3-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)heptan-2-ol (104e). A una solución del compuesto **104d** (35,45 mg, 0,270 mmol) y 2,4-dicloropirido[3,2-*d*]pirimidina (5,02 mg, 0,225 mmol) en dioxano (3 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,06 ml, 0,338 mmol). Después de 20 min. se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0,096 ml, 0,540 mmol) y 2,4-dimetoxibencilamina (0,120 ml, 0,811 mmol) adicionales y la mezcla resultante se calentó a un baño de 115°C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se

diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (20 ml x 2). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua (30 ml x 2), salmuera (25 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100% en hexanos para obtener el compuesto **104e**. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,31 (ddd, $J = 4,2, 1,5, 0,8$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 8,5, 4,2$ Hz, 1H), 7,25-7,08 (m, 1H), 6,60-6,37 (m, 2H), 4,84 (s, 3H), 4,54 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 4,35-4,22 (m, 1H), 3,83 (d, $J = 10,3$ Hz, 3H), 3,79-3,73 (m, 3H), 1,88-1,52 (m, 2H), 1,46-1,28 (m, 4H), 1,23-1,12 (m, 3H), 0,86 (td, $J = 7,0, 2,2$ Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_3$: 426,25; encontrado: 426,19; $t_{\text{R}} = 0,97$ min.

Síntesis de 3-((2-aminopirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)heptan-2-ol (104). El compuesto **104e** (27,3 mg, 64,2 μ mol) se disolvió en TFA (1 ml) y se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se evaporó conjuntamente con MeOH (10 ml). El residuo resultante se disolvió en MeOH (1 ml) e hidróxido de amonio concentrado (0,1 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta y luego se concentró a presión reducida hasta sequedad. El residuo se trató con DMF-agua (1:1,5 ml). El material insoluble se eliminó por filtración a través de un filtro de membrana/Celite, y el filtrado se sometió a HPLC preparativa (Gemini 10u C18 110A, AXIA; acetonitrilo acuoso al 10%-acetonitrilo acuoso al 70% con TFA al 0,1%, durante 20 minutos de gradiente). Las fracciones se combinaron, se concentraron a presión reducida, se evaporaron conjuntamente con metanol (10 ml x 3) y se secaron al vacío durante la noche para obtener **104** como su sal de TFA. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,64 (dt, J = 4,4, 1,2 Hz, 1H), 7,84 (dt, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,77 (ddd, J = 8,5, 4,4, 1,5 Hz, 1H), 4,46-4,40 (m, 0,5H), 4,37 (m, 1H), 4,00 (m, 0,5H), 3,97-3,88 (m, 0,5H), 1,88 (m, 0,5H), 1,82-1,72 (m, 1H), 1,72-1,62 (m, 0,5H), 1,48-1,25 (m, 4H), 1,22 (d, J = 6,4 Hz, 1,5H), 1,19 (d, J = 6,4 Hz, 1,5H), 0,89 (dos t, J = 6,8 Hz cada uno, 3H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}$: 276,18; encontrado: 276,15; t_{R} = 0,68 min.

Ejemplo 105



Síntesis de 2,4,7-trieloropirido[3,2-*d*]pirimidina (105a). Una mezcla de pirido[3,2-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona **19A** (suministrada por Astatech, Inc., 2,00 g, 12,26 mmol), pentacloruro de fósforo (15,32 g, 73,56 mmol) y oxiclورو de fósforo (22,86 ml, 245,20 mmol) en un tubo de reacción sellado de paredes gruesas se agitó a 160°C durante 5 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en DCM (100 ml). La solución orgánica se lavó con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y luego se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-50% en hexanos para obtener el compuesto **105a**. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9,02 (d, *J* = 2,2 Hz, 2*H*), 8,29 (d, *J* = 2,2 Hz, 2*H*). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): t_R = 0,86 min.

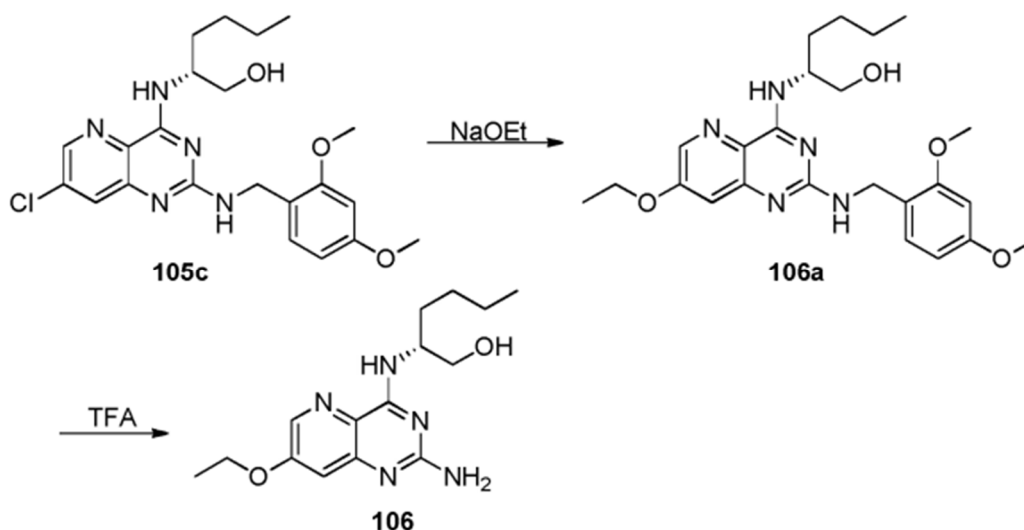
Síntesis de (R)-2-((7-cloro-2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)hexano-1-ol (105b). A una solución del compuesto **105a** (336 mg, 1,066 mmol) y (R)-2-aminohexan-1-ol **86a** (137,5 mg, 1,173 mmol) en dioxano (4 mL) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,23 mL, 1,292 mmol). La mezcla se agitó durante 40 min. y luego se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0,38 mL, 2,132 mmol) y 2,4-dimetoxibencilamina (0,473 mL, 3,198

mmol) adicionales. La mezcla resultante se calentó a 115°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (30 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0-100% de EtOAc en hexanos para obtener el compuesto **105b**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₉ClN₅O₃: 446,20; encontrado: 446,23, *t_R* = 0,80 min.

Síntesis de (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)-7-metoxipirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)hexano-1-ol (105c). A una solución del compuesto **105b** (50 mg, 0,113 mmol) en dioxano (2 ml) se le añadió metóxido de sodio (25% en peso, 0,064 ml, 0,280 mmol) en un vial de microondas. La mezcla resultante se calentó a 120°C durante 45 min. en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en metanol (2 ml) y metóxido de sodio (25% en peso, 0,2 ml, 0,874 mmol). La mezcla resultante se calentó a 150°C durante 1 h en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (25 ml x 2). Los extractos combinados se lavaron con cloruro de amonio acuoso saturado (25 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto bruto **105c**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₃₂N₅O₄: 442,25; encontrado: 442,23; *t_R* = 0,82 min.

Síntesis de (R)-2-((2-amino-7-metoxipirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)hexano-1-ol (105). El compuesto **105c** se disolvió en TFA (1 ml) y se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se evaporó conjuntamente con MeOH (10 ml). El residuo resultante se sometió a HPLC preparativa (Gemini 10u C18 110A, AXIA; acetonitrilo acuoso al 5%-acetonitrilo acuoso al 50% con TFA al 0,1%, gradiente de más de 20 minutos). Las fracciones del producto se concentraron al vacío, se evaporaron conjuntamente con metanol (10 ml x 3) y se secaron al vacío para obtener el compuesto **105** como su sal de TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,32 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 4,58-4,39 (m, 1H), 4,00 (s, 4H), 3,77-3,60 (m, 3H), 1,72 (dtd, *J* = 14,7, 8,5, 8,0, 5,4 Hz, 2H), 1,51-1,22 (m, 5H), 1,00-0,80 (m, 4H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-*d*₄) δ -77,51. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₂₂N₅O₂: 292,18; encontrado: 292,19; *t_R* = 0,45 min.

Ejemplo 106

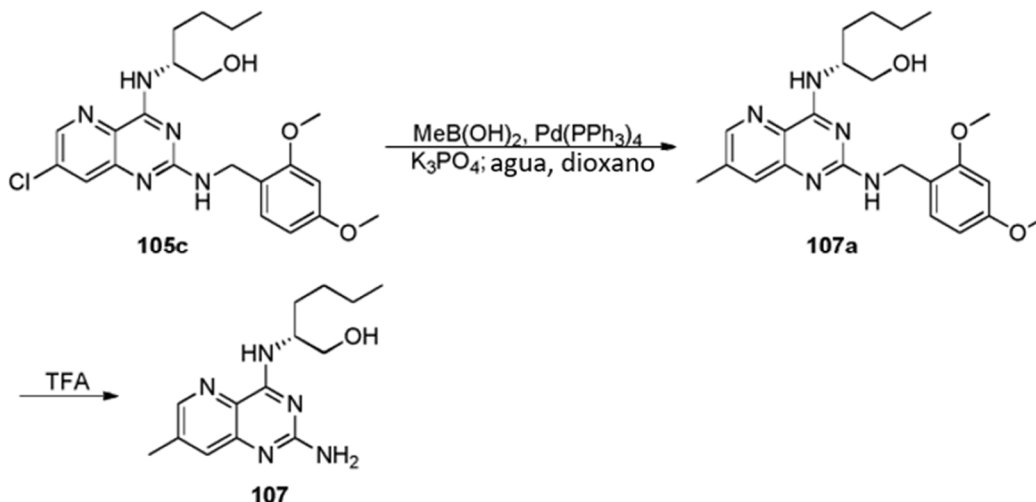


Síntesis de (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)-7-etoxipirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)hexano-1-ol (106a). A una solución del compuesto **105c** (40 mg, 0,090 mmol) en EtOH (3 ml) se añadió etóxido de sodio (21% en peso, 0,335 ml, 0,897 mmol) en un vial de microondas. La mezcla resultante se calentó a 120°C durante 45 min. en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió luego en agua (25 ml) y EtOAc (25 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y luego se concentró al vacío para obtener el compuesto crudo **106a**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₃₄N₅O₄: 456,26; encontrado: 456,23; *t_R* = 0,76 min.

Síntesis de (R)-2-((2-amino-7-etoxipirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)hexano-1-ol (106). El compuesto **106a** se disolvió en TFA (1 ml) y se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se evaporó conjuntamente con MeOH (10 ml). El residuo resultante se disolvió en MeOH (1 ml) e hidróxido de amonio concentrado (0,1 ml). La mezcla se agitó a 50°C durante 10 min. y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a HPLC preparativa (Gemini 10u C18 110A, AXIA; acetonitrilo acuoso al 5%-acetonitrilo acuoso al 50% con TFA al 0,1%, gradiente de más de 20 minutos). Las fracciones del producto se concentraron al vacío, se evaporaron conjuntamente con metanol (10 ml x 3) y luego se secaron a alto vacío para obtener el compuesto **106** como su sal de TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,94 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 4,02 (q, *J* = 7,0 Hz, 3H),

3,55 (d, $J = 4,9$ Hz, 3H), 1,33 (t, $J = 7,0$ Hz, 4H), 1,30-1,15 (m, 4H), 0,91-0,63 (m, 3H). ^{19}F RMN (377 MHz, Metanol- d_4) δ -77,50. LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_2$: 306,19; encontrado: 306,20; $t_R = 0,51$ min.

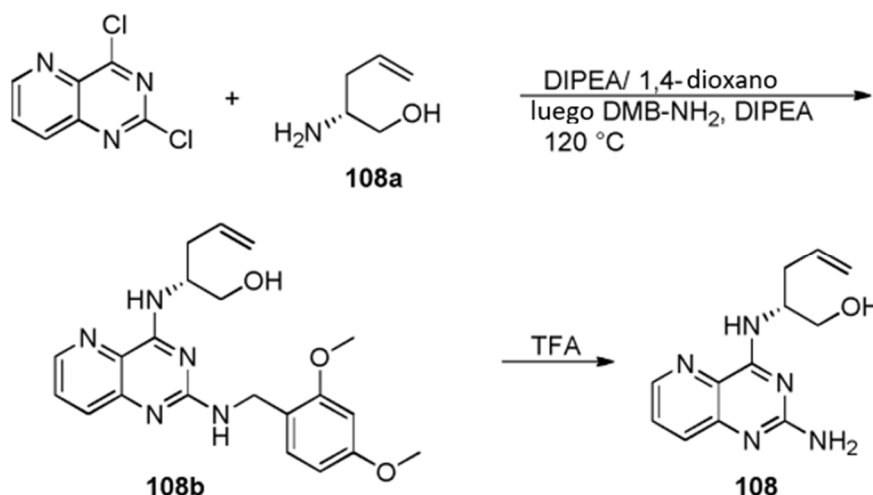
Ejemplo 107



Síntesis de (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)-7-metilpirido[3,2- d]pirimidina-4-ilo)amino)hexano-1-ol (107a). Una mezcla de compuesto **105c** (35 mg, 0,078 mmol), ácido metilborónico (18,8 mg, 0,314 mmol), fosfato de potasio tribásico (50,0 mg, 0,235 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina de paladio (18,14 mg, 0,016 mmol) en agua (2 ml) y dioxano (2 ml) se agitó a 150°C durante 45 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (25 ml). La capa orgánica se lavó con agua (25 ml), salmuera (25 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y luego se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto **107a**. LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_3$: 292,18; encontrado: 426,22; $t_R = 0,70$ min.

Síntesis de (R)-2-((2-amino-7-metilpirido[3,2- d]pirimidina-4-ilo)amino)hexano-1-ol (107). El compuesto **107a** se disolvió en TFA (1 ml) y se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se evaporó conjuntamente con MeOH (10 ml). El residuo resultante se disolvió en MeOH (1 ml) e hidróxido de amonio concentrado (0,1 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos. a 50°C y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a HPLC preparativa (Gemini 10u C18 110A, AXIA; acetonitrilo acuoso al 5%-acetonitrilo acuoso al 50% con TFA al 0,1%, gradiente de más de 20 minutos). Las fracciones del producto se concentraron a vacío, se evaporaron conjuntamente con metanol (10 ml x 3) y se secaron a alto vacío para obtener el compuesto **107** como su sal de TFA. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,53-8,46 (m, 1H), 7,62 (tt, $J = 1,9, 1,0$ Hz, 1H), 4,51 (dtd, $J = 9,0, 5,5, 3,1$ Hz, 1H), 3,72 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 2,51 (d, $J = 2,2$ Hz, 3H), 1,83-1,62 (m, 2H), 1,49-1,29 (m, 4H), 0,98-0,86 (m, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, Metanol- d_4) δ -77,52. LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}$: 276,18; encontrado: 276,16; $t_R = 0,50$ min.

Ejemplo 108



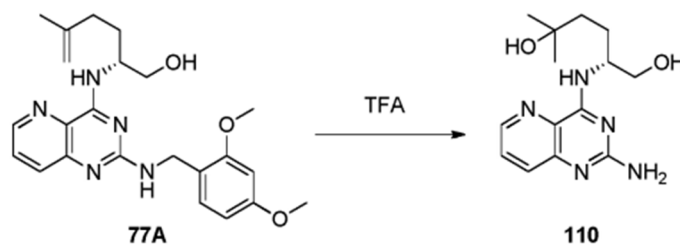
[0556]

Síntesis de

(R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)pent-4-en-1-ol (108b). A una solución de 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina (50 mg, 0,250 mmol) y (R)-2-aminopent-4-en-1-ol hidrocloreuro **108a** (26,6 mg, 0,280 mmol, Chiralix BV, Países Bajos) en dioxano (2 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,09 ml, 0,500 mmol). La mezcla se agitó durante la noche y luego se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0,09 ml, 0,500 mmol) y 2,4-dimetoxibencilamina (0,403 ml, 2,727 mmol) adicionales. La mezcla resultante se calentó a 120°C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (25 ml x 3). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (25 ml), salmuera (25 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y luego se concentraron al vacío para obtener el compuesto bruto **108b**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₆N₅O₃: 396,20; encontrado: 396,14, t_R = 0,69 min.

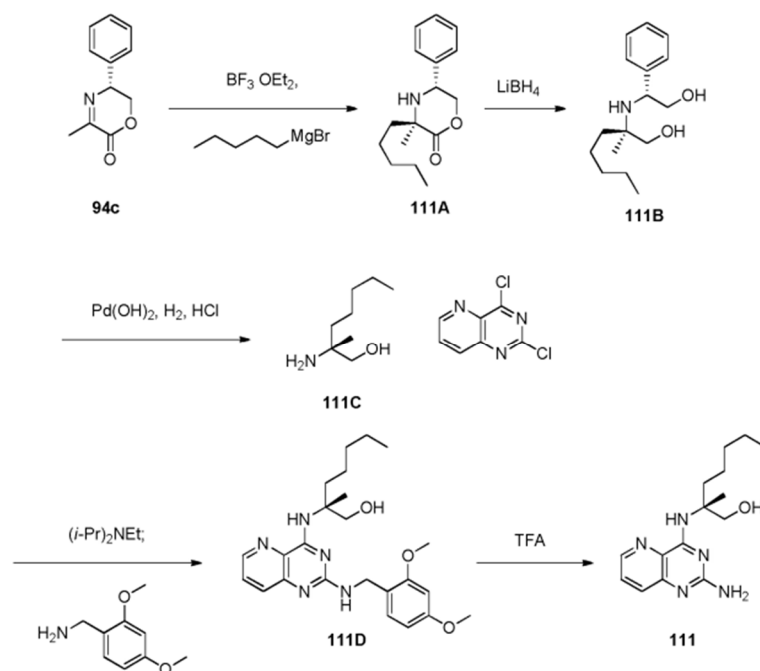
Síntesis de (R)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)pent-4-en-1-ol (108). El compuesto **108b** (99 mg) se disolvió en TFA (3 ml) y se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se evaporó conjuntamente con MeOH (10 ml). El residuo resultante se sometió a HPLC preparativa (Gemini 10u C18 110A, AXIA; acetonitrilo acuoso al 5%-acetonitrilo acuoso al 50% con TFA al 0,1%, gradiente de más de 20 minutos). Las fracciones del producto se concentraron a vacío, se evaporaron conjuntamente con metanol (10 ml x 3) y se secaron a alto vacío para obtener el compuesto **108** como su sal de TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,64 (dd, *J* = 4,3, 1,5 Hz, 1H), 7,89-7,65 (m, 2H), 6,02-5,70 (m, 1H), 5,24-5,10 (m, 1H), 5,11-4,99 (m, 1H), 4,63-4,45 (m, 1H), 3,76 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 2,68-2,35 (m, 2H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-*d*₄) δ -77,49. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₂H₁₆N₅O: 246,14; encontrado: 246,09, t_R = 0,45 min.

Ejemplo 110



Síntesis de (R)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilheptan-1-ol (110). A **77A** (40 mg, 0,09 mmol) se le añadió TFA (3 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se sometió a HPLC preparativa (Synergi 4u Polar-RP 80A, Axia; acetonitrilo acuoso al 10%-acetonitrilo acuoso al 70% con TFA al 0,1%, gradiente durante 20 minutos) para proporcionar **110** como su sal TFA. LCMS (*m/z*): 292,12 [M+H]⁺; t_R = 0,50 min. en LC/MS Método A. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,63 (dd, *J* = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,61-4,34 (m, 1H), 3,76 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 1,96-1,70 (m, 2H), 1,64-1,51 (m, 2H), 1,19 (s, 6 H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-*d*₄) δ -77,52.

Ejemplo 111



Síntesis de (3*R*,5*R*)-3-metilo-3-pentilo-5-fenilmorfolina-2-ona (111A). A una solución de **94c** (2 g, 10,57 mmol) en THF (50 ml) a -78°C se le añadió éter dietílico de trifluoruro de boro 2 M en THF (2,76 ml, 22,39 mmol, 2,1 equiv.). Durante 10 minutos. Después de 90 minutos, se añadió lentamente solución de cloruro de pentilmagnesio 2M en THF (11,19 ml, 22,38 mmol, 2,1 equiv.). La reacción se agitó durante 2 h y luego se inactivó con sat. NH₄Cl (200 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y luego se diluyó con agua (200 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml) y los extractos combinados se lavaron con agua (3 x 500 ml), salmuera (300 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos-EtOAc para proporcionar **111A**. LCMS (*m/z*): 262,06 [M+H]⁺; *t_R* = 1,14 min. en LC/MS Método A.

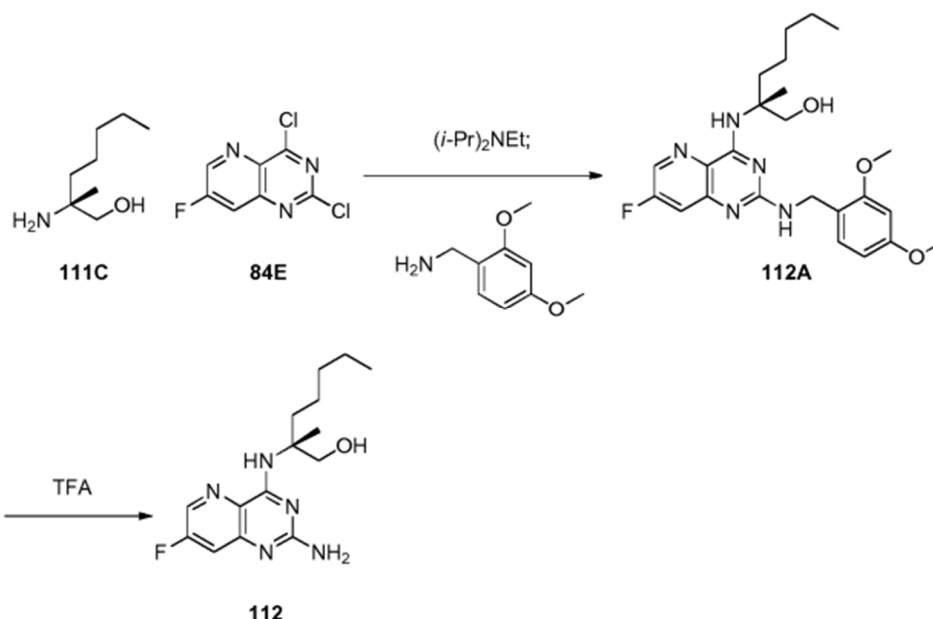
Síntesis de (R)-2-(((R)-2-hidroxi-1-feniletilo)amino)-2-metilheptan-1-ol (111B). A una solución de **111A** (1,65 g, 6,31 mmol) en THF (100 ml) a 0°C se añadió borohidruro de litio 2 M en THF (6,35 ml, 12,7 mmol, 2 equiv.). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió luego con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con agua (500 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para proporcionar **111B** que se usó sin purificación adicional. LCMS (*m/z*): 266,05 [M+H]⁺; *t_R* = 0,64 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-2-amino-2-metilheptan-1-ol (111C). A una solución de **111B** (1,66 g, 6,25 mmol) en EtOH (20 ml) se añadió Pd(OH)₂/C (20% en peso, 0,92 g) y 4M HCl en dioxano (2,37 ml, 9,50 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de H₂ a 70°C durante la noche. La reacción se filtró luego a través de Celite y se concentró para proporcionar **111C** que se usó sin purificación adicional. LCMS (*m/z*): 145,95 [M+H]⁺; *t_R* = 0,57 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilheptan-1-ol (111D). A 2,4-dicloropirido[3,2-*d*]pirimidina (118,89 mg, 0,59 mmol) en dioxano (12 ml) se le añadió **111C** (135 mg, 0,74 mmol, 1,25 equiv.) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,78 ml, 4,46 mmol, 7,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante la noche. Se añadió 2,4-dimetoxibencilamina (0,27 ml, 1,85 mmol, 3,1 equiv.) y la mezcla se calentó a 100°C durante 6 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (50 ml), NH₄Cl saturado (50 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos-EtOAc para proporcionar **111D**. LCMS (*m/z*): 440,30 [M+H]⁺; *t_R* = 0,93 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilheptan-1-ol (111). A **111D** (155 mg, 0,35 mmol) se añadió TFA (3 ml). Después de 1 h, la reacción se concentró a presión reducida y el residuo se sometió a HPLC preparativa (Synergi 4u Polar-RP 80A, Axia; acetonitrilo acuoso al 10%-acetonitrilo acuoso al 70% con TFA al 0,1%, gradiente durante 20 minutos) para proporcionar **111** como su sal TFA. LCMS (*m/z*): 290,15 [M+H]⁺; *t_R* = 0,72 min. en LC/MS Método A. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,63 (dd, *J* = 4,3, 1,5 Hz, 1H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,77 (dd, *J* = 8,5, 4,3 Hz, 1H), 3,98 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,72 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,16-2,04 (m, 1H), 1,92 (tt, *J* = 11,1, 4,9 Hz, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,42-1,28 (m, 7H), 0,93-0,85 (m, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-*d*₄) δ -77,58.

Ejemplo 112



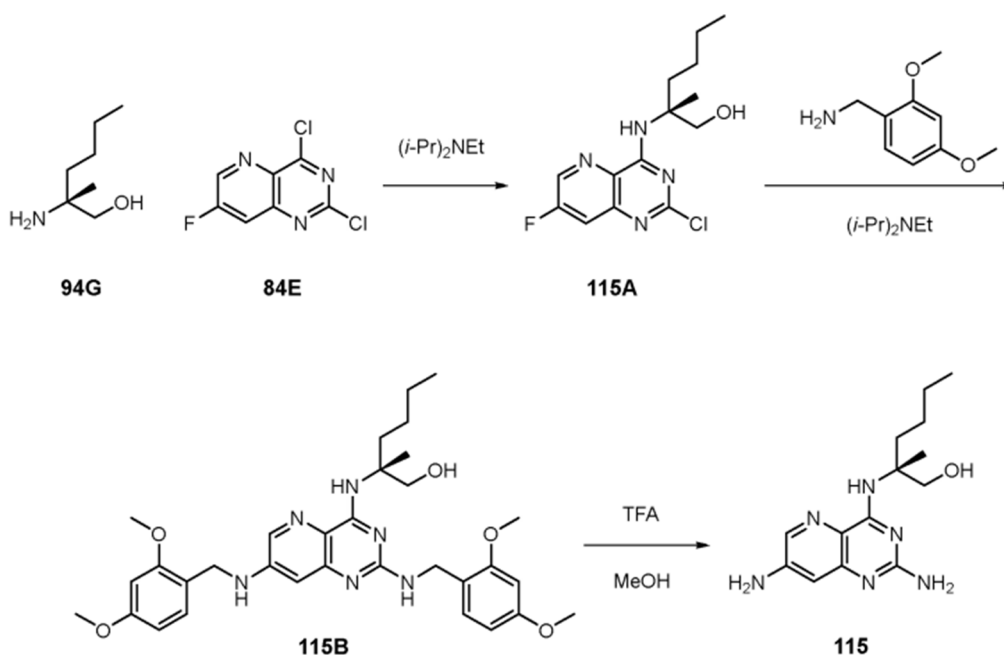
Síntesis de (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)-7-fluoropirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilheptan-1-ol (112A). A una solución de **84E** (119,98 mg, 0,55 mmol) en dioxano (10 ml) se añadió **111C** (125 mg, 0,69 mmol,

Síntesis de (R)-2-((2,7-dicloropirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilhexan-1-ol (114A). A una solución de **94G** (75 mg, 0,30 mmol) y **19B** (51 mg, 0,30 mmol) en THF (5 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,16 ml, 0,90 mmol). Después de agitar a 80°C durante 23 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, luego se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos-EtOAc (0-75%) para proporcionar **114A**. LCMS (*m/z*): 329,11 [M+H]⁺; t_R = 1,27 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-2-((7-cloro-2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilhexan-1-ol (114B). A una solución de **114A** en THF (5 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,16 ml, 0,90 mmol) seguido de 2,4-dimetoxibencilamina (0,25 ml, 1,5 mmol). Después de agitar a 100°C durante 18 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, luego se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos-EtOAc (15-100%) para proporcionar **114B**. LCMS (*m/z*): 460,29 [M+H]⁺; t_R = 0,94 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-2-((2-amino-7-cloropirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilhexan-1-ol (114). A **114B** (11 mg, 0,02 mmol) se le añadió TFA (3 ml). Después de 4 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se coevaporó con MeOH (3 x 20 ml). El residuo se suspendió en MeOH (20 ml) y se filtró. Después de agitar durante la noche, la solución se concentró al vacío para proporcionar **114** como una sal de TFA. LCMS (*m/z*): 310,12 [M+H]⁺; t_R = 0,98 min. en LC/MS Método A. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,59 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 3,97 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 3,71 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,10 (ddd, *J* = 13,9, 10,9, 5,0 Hz, 1H), 1,96-1,82 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,35 (qt, *J* = 6,8, 2,8 Hz, 4H), 0,95-0,88 (m, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-*d*₄) δ -77,61.

Ejemplo 115



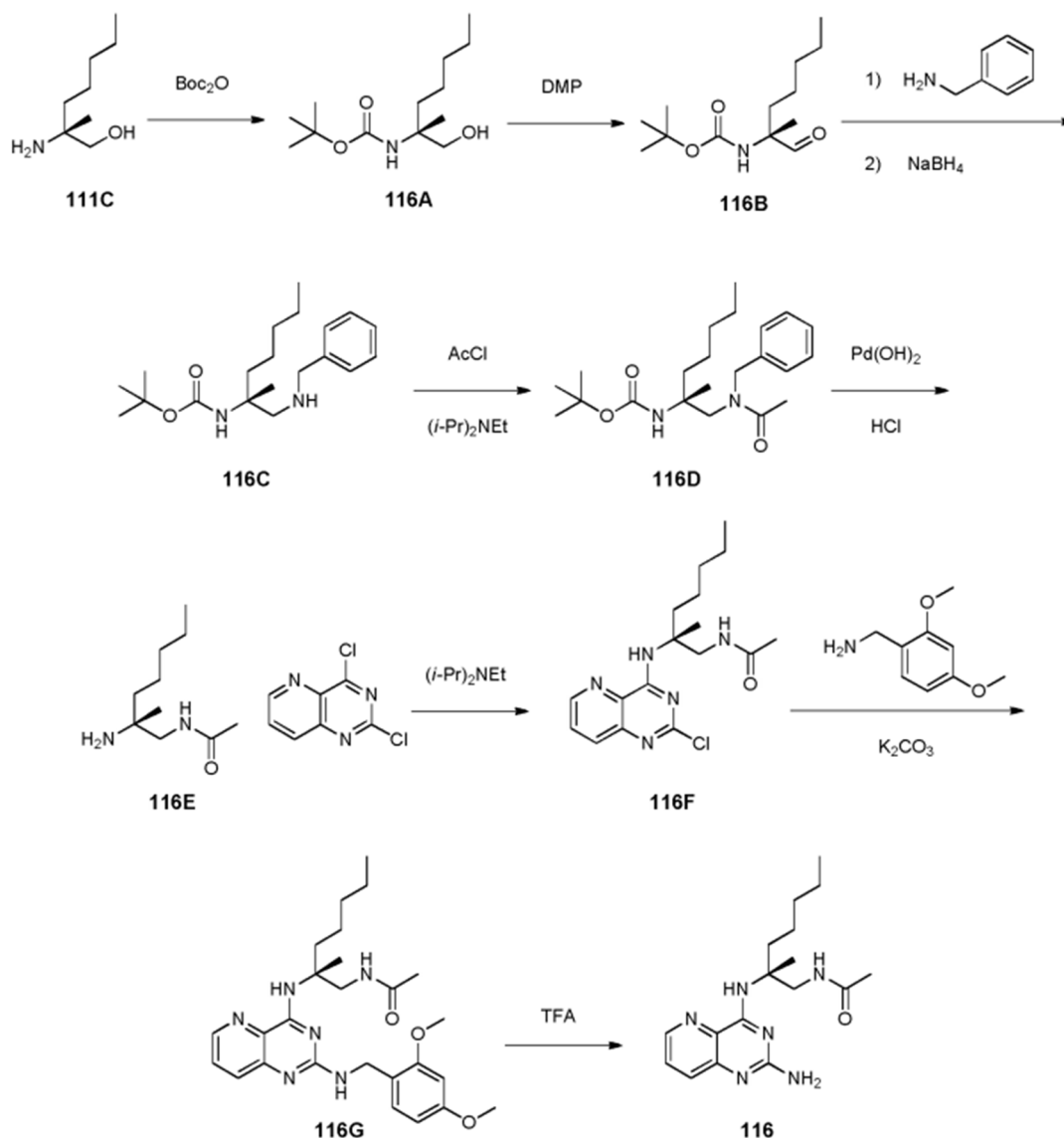
Síntesis de (R)-2-((2-cloro-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilhexan-1-ol (115A). A una solución de **94G** (55 mg, 0,30 mmol) y **84E** (65 mg, 0,30 mmol) en THF (5 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,16 ml, 0,90 mmol). Después de agitar a 80°C durante 18 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, luego se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos-EtOAc para proporcionar **115A**. LCMS (*m/z*): 313,08 [M+H]⁺; t_R = 1,19 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-2-((2,7-bis((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilhexan-1-ol (115B). A una solución de **115A** en THF (5 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,16 ml, 0,90 mmol) seguido de 2,4-dimetoxibencilamina (0,25 ml, 1,5 mmol). Después de agitar a 140°C durante 18 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, luego se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos-EtOAc (0-100%) para proporcionar **115B**. LCMS (*m/z*): 444,23 [M+H]⁺; t_R = 0,90 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-2-((2,7-diaminopirido[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilhexan-1-ol (115). A **115B** (14 mg, 0,02 mmol) se añadió TFA (3 ml). Después de 4 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se coevaporó con MeOH

(3 x 20 ml). El residuo se suspendió en MeOH (20 ml) y se filtró. Después de agitar durante la noche, la solución se concentró al vacío para proporcionar **115** como una sal bis-TFA. LCMS (m/z): 291,19 $[M+H]^+$; t_R = 0,93 min. en LC/MS Método A. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,02 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,06 (ddd, J = 13,4, 11,0, 5,0 Hz, 1H), 1,91-1,79 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,35 (td, J = 7,4, 4,2 Hz, 4H), 0,92 (t, J = 7,0 Hz, 3H). ^{19}F RMN (377 MHz, Metanol- d_4) δ -77,58.

Ejemplo 116



Síntesis de terc-butilo (R)-(1-hidroxi-2-metilheptan-2-ilo)carbamato (116A). A **111C** (315 mg, 2,17 mmol) en THF (30 ml) se añadió NaOH acuoso 1 M (2,2 ml) seguido de DIPEA (1,7 ml, 9,76 mmol) y BoC_2O (2,17 g, 9,94 mmol). Después de 18 horas, la mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El material se purificó por cromatografía flash equipada con un ELSD usando hexano-EtOAc (0-50%) para proporcionar **116A**. LCMS (m/z): 245,77 $[M+H]^+$; t_R = 1,15 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de terc-butilo (R)-(2-metilo-1-oxoheptan-2-ilo)carbamato (116B). A una solución de **116A** (378 mg, 1,54 mmol) en DCM (15 ml) se añadió periodinano Dess-Martin (981 g, 2,31 mmol). Después de 90 minutos, la reacción se interrumpió con sat. $Na_2S_2O_3$ (ac.) (20 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (25 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El material se purificó por cromatografía flash equipada con un ELSD usando hexano-EtOAc (0-50%) para proporcionar **116B**. LCMS (m/z): 143,95 $[M+H]^+$; t_R = 1,23 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-(1-(bencilamino)-2-metilheptan-2-ilo)carbamato de terc-butilo (116C). A una solución de **116B** (351 mg, 1,44 mmol) en MeOH (6 ml) se añadió bencilamina (0,16 ml, 1,44 mmol). Después de 18 h, se añadió

borohidruro de sodio (91 mg, 2,17 mmol) a la reacción. Después de 90 minutos, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc (25 ml), se lavó con 1 M NaOH (acuoso) (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar **116C** crudo que se usó sin purificación adicional. LCMS (*m/z*): 335,02 [M+H]⁺; t_R = 0,95 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-(1-(N-bencilacetamido)-2-metilheptan-2-ilo)carbamato de terc-butilo (116D). A una solución de **116C** (519 mg, 1,55 mmol) en THF (15 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,54 ml, 3,10 mmol) seguido de cloruro de acetilo (0,17 ml, 2,33 mmol). Después de 60 minutos, la reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (30 ml), sat. NaHCO_{3(ac)} (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El material se purificó por cromatografía flash equipada con un ELSD usando hexano-EtOAc (0-100%) para proporcionar **116D**. LCMS (*m/z*): 376,82 [M+H]⁺; t_R = 1,36 min. en LC/MS Método A.

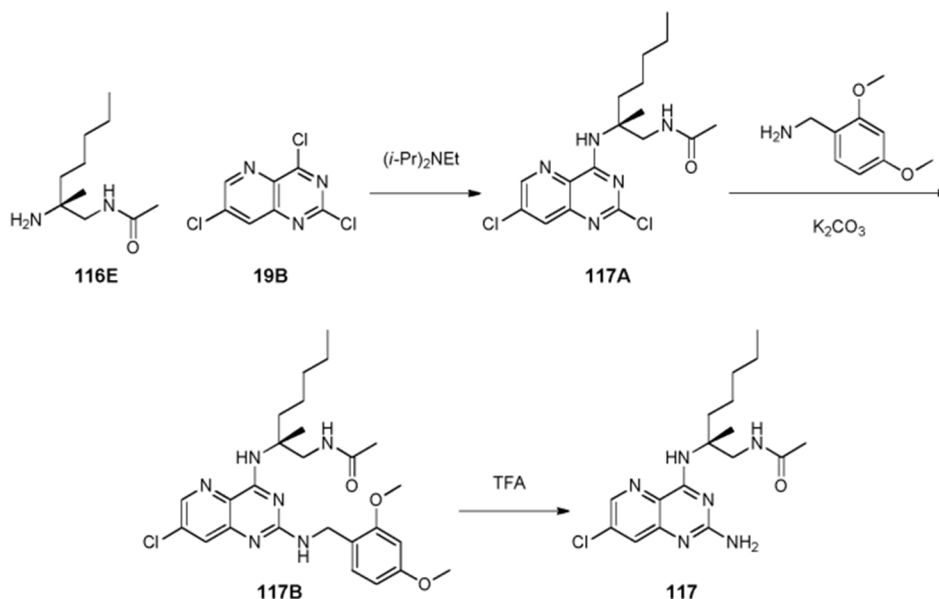
Síntesis de (R)-N-(2-amino-2-metilheptilo)acetamida (116E). A una solución de **116D** (584 mg, 1,55 mmol) en EtOH (15 ml) se añadió solución de HCl (0,78 ml, 3,10 mmol, 4 M en 2,4-dioxano). La solución se purgó luego con Ar y se añadieron Pd(OH)₂ (441 mg). La mezcla se purgó con H₂ y se calentó a 75°C. Después de 18 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se purgó con Ar, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar **116E** bruto (288 mg) como una sal de HCl. LCMS (*m/z*): 186,96 [M+H]⁺; t_R = 0,52 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-N-(2-((2-cloropirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilheptilo)acetamida (116F). A una solución de **116E** (50 mg, 0,22 mmol) y 2,4-dicloropirido[3,2-*d*]pirimidina (45 mg, 0,22 mmol) en THF (3 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,67 mmol). Después de agitar a 80°C durante 18 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (25 ml), se lavó con agua (25 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos-EtOAc (0-100%) para proporcionar **116F**. LCMS (*m/z*): 350,06 [M+H]⁺; t_R = 1,09 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-N-(2-((2-(2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilheptilo)acetamida (116G). A una solución de **116F** (58 mg, 0,17 mmol) en 2-MeTHF (3 ml) se añadió carbonato de potasio (46 mg, 0,33 mmol) seguido de 2,4-dimetoxibencilamina (0,05 ml, 0,33 mmol). Después de agitar a 85°C durante 18 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (25 ml), se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, luego se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos-EtOAc (20-100%) para proporcionar **116G**. LCMS (*m/z*): 481,27 [M+H]⁺; t_R = 0,94 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-N-(2-((2-aminopirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilheptilo)acetamida (116). A **116G** (53 mg, 0,11 mmol) se añadió TFA (3 ml). Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se coevaporó con MeOH (3x 20 ml). El residuo se suspendió en MeOH y se filtró. La solución se concentró al vacío para proporcionar **116** como una sal de TFA. LCMS (*m/z*): 331,25 [M+H]⁺; t_R = 0,72 min. en LC/MS Método A. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,63 (dd, *J* = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,76 (ddd, *J* = 8,5, 4,4, 1,2 Hz, 1H), 3,95 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 3,56 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 2,22-2,12 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,94-1,85 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,41-1,30 (m, 6H), 0,88 (t, *J* = 6,3 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-*d*₄) δ -77,86.

Ejemplo 117



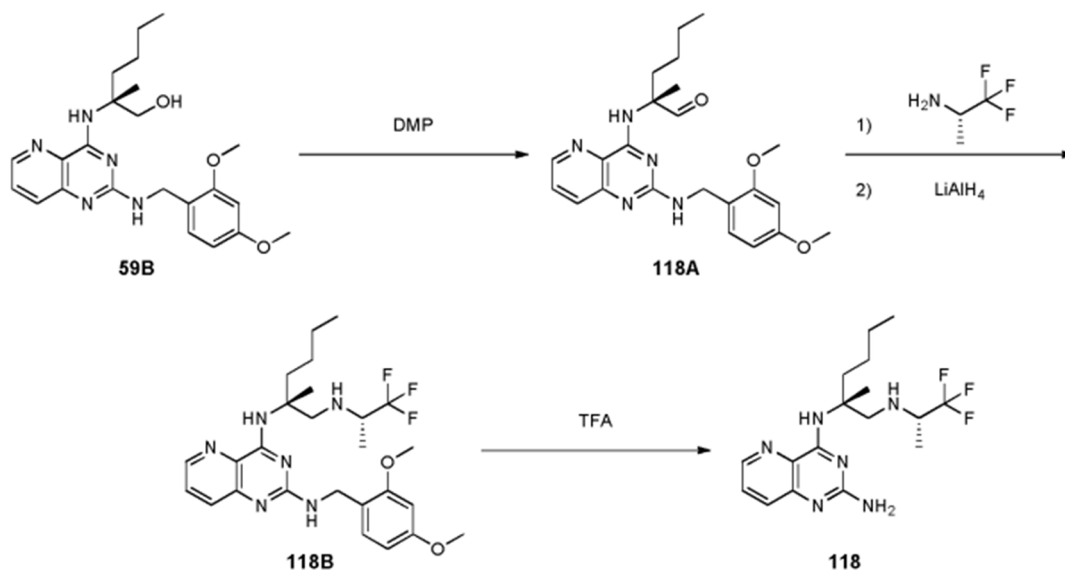
Síntesis de (R)-N-(2-((2,7-dicloropirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilheptilo)acetamida (117A). A una

solución de **116E** (50 mg, 0,22 mmol) y **19B** (53 mg, 0,22 mmol) en THF (3 mL) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,12 mL, 0,67 mmol). Después de agitar a 80°C durante 18 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (25 ml), se lavó con agua (25 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄, luego se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos-EtOAc (0-100%) para proporcionar **117A**. LCMS (*m/z*): 384,01 [M+H]⁺; t_R = 1,77 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-N-(2-((7-cloro-2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilheptilo)acetamida (117B). A una solución de **117A** (33 mg, 0,09 mmol) en 2-MeTHF (3 ml) se le añadió carbonato de potasio (24 mg, 0,17 mmol) seguido de 2,4-dimetoxibencilamina (0,05 ml, 0,17 mmol). Después de agitar a 85°C durante 18 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, luego se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos-EtOAc (0-100%) y luego EtOAc-MeOH (0-25%) para proporcionar **117B**. LCMS (*m/z*): 515,26 [M+H]⁺; t_R = 1,06 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de (R)-N-(2-((2-amino-7-cloropirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilheptilo)acetamida (117). A **117B** (38 mg, 0,07 mmol) se añadió TFA (3 ml). Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se coevaporó con MeOH (3 x 20 ml). El residuo se suspendió en MeOH y se filtró. La solución se concentró al vacío para proporcionar **117** como una sal de TFA. LCMS (*m/z*): 632,22 [M+H]⁺; t_R = 0,89 min. en LC/MS Método A. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,59 (dd, *J* = 3,5, 2,1 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 3,93 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 3,51 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 2,21-2,10 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,95-1,87 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,35 (dd, *J* = 17,6, 5,4 Hz, 6H), 0,88 (t, *J* = 6,4 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-*d*₄) δ -77,80.

Ejemplo 118



Síntesis de (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)amino)-2-metilhexanal (118A). A una solución de **59B** (548 mg, 1,29 mmol) en DCM (24 ml) se le añadió periodinano Dess-Martin (829 mg, 1,93 mmol). Después de 60 minutos, la reacción se interrumpió con sat. Na₂S₂O₃ (aq) (20 ml), las capas se separaron y el acuoso se extrajo con DCM (25 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml), sat. NaHCO₃ (ac.) (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El material se purificó por cromatografía flash usando hexano-EtOAc (25-100%) seguido de EtOAc-MeOH (0-20%) para proporcionar **118A**. LCMS (*m/z*): 424,18 [M+H]⁺; t_R = 1,04 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de N²-(2,4-dimetoxibencilo)-N⁴-((R)-2-metilo-1-((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-ilo)amino)hexano-2-ilo)pirido[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamina (118B). A una solución de **118A** (70 mg, 0,17 mmol) en MeOH (1 ml) se añadió (S)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina (39 mg, 0,33 mmol, suministrado por Oakwood Chemical). Después de 5 h, la reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con THF (2 ml) y se añadió solución de hidruro de litio y aluminio (0,82 ml, 0,82 mmol, 1 M en THF). Después de 30 minutos, la reacción se interrumpió con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar **118B** crudo. LCMS (*m/z*): 521,24 [M+H]⁺; t_R = 1,26 min. en LC/MS Método A.

Síntesis de N⁴-((R)-2-metilo-1-((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-ilo)amino)hexano-2-ilo)pirido[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamina (118). A **118B** (66 mg, 0,13 mmol) se añadió TFA (3 ml). Después de 4 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se suspendió en EtOH al 50% (acuoso) (6 ml) y se filtró. La solución se purificó por HPLC

preparativa (Synergi 4u Polar-RP 80A, Axia; acetonitrilo acuoso al 20%- acetonitrilo acuoso al 60% con TFA al 0,1%, gradiente de más de 20 minutos) para proporcionar **122** como una sal bis-TFA. LCMS (m/z): 371,10 $[M+H]^+$; t_R = 1,14 min. en LC/MS Método A. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,62 (dd, J = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 3,75 (hept, J = 7,1 Hz, 1H), 3,64 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,28 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,17 (ddd, J = 13,6, 11,4, 4,6 Hz, 1H), 1,95 (ddd, J = 16,1, 12,3, 4,1 Hz, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,42 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,40-1,26 (m, 4H), 0,92 (t, J = 6,9 Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, Metanol- d_4) δ -76,47 (d, J = 7,1 Hz), -77,87.

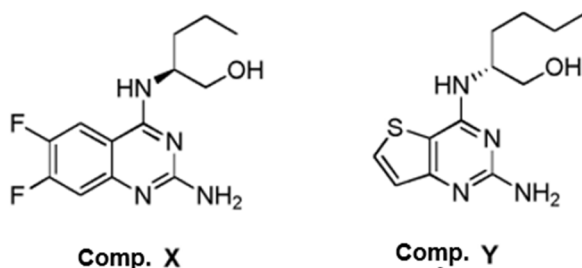
A menos que se indique lo contrario, los tiempos de retención de LC/MS (t_R) informados anteriormente se midieron utilizando el Método A de LC/MS.

Método para LC/MS HPLC (Método A): Se generaron cromatogramas HPLC LC/MS usando un sistema Thermo Scientific LCQ LC/MS eluyendo con una columna Kinetex 2,6u C₁₈ 100 A, 5x30 mm HPLC, usando una elución de gradiente de 1,85 minutos a partir de 2% acetonitrilo ac. - 98% acetonitrilo ac. con modificador de ácido fórmico al 0,1%.

Método para LC/MS HPLC (Método B): Se generaron cromatogramas HPLC LC/MS usando un sistema Thermo Scientific LCQ LC/MS eluyendo con una columna HPLC Kinetex 2,6u C₁₈ 100 A, 5x30 mm, usando una elución de gradiente de 2,85 minutos a partir de 2% acetonitrilo ac. - 98% ac. acetonitrilo con modificador de ácido fórmico al 0,1%.

Ejemplo biológico 1: Ensayos de PBMC IFN α , IL12-p40 y TNF α

Ciertos compuestos descritos en el presente documento fueron probados de acuerdo con el procedimiento descrito a continuación. Además, se prepararon y probaron ciertos compuestos de referencia junto con los compuestos de la presente descripción. Por ejemplo, el Compuesto X se preparó de manera similar a la descrita en la Publicación de Solicitud PCT N° WO2012/156498 (donde el compuesto se identifica como Compuesto 72). El Compuesto Y se preparó de una manera similar a la descrita en la Publicación de Solicitud PCT N° WO2015/014815 (donde el compuesto se identifica como Compuesto 6).



Los compuestos se disolvieron y almacenaron en DMSO (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) a una concentración de 10 mM.

Células y reactivos

Las PBMC humanas criopreservadas aisladas de donantes sanos se compraron de StemCell Technologies (Vancouver, Canadá). El medio de cultivo celular utilizado fue RPMI con L-Glutamina (Mediatech, Manassas, VA) suplementado con suero fetal bovino al 10% (Hyclone, GE Healthcare, Logan, UT) y Penicilina-Estreptomicina (Mediatech). Se obtuvieron placas de captura, análisis, tampones y reactivos de procesamiento de TNF α humano, IL12p40 e IFN α 2a de 384 pocillos de MesoScale Discovery Technologies (MSD; Rockville, MD).

Las PBMC humanas crioconservadas (1×10^8 células/ml) se descongelaron a 37°C y se resuspendieron en 25 ml de medio de cultivo celular tibio. Las células se sedimentaron a 200Xg (Beckman Avanti J-E) durante 5 minutos y se resuspendieron en 20 ml de medio de cultivo fresco. Las células se contaron usando un Cellometer (Nexcelcom Bioscience), ajustado a 2×10^6 células, y se incubaron durante 2 horas en una incubadora a 37°C, 5% de CO₂ para recuperarse de la crioconservación. Los compuestos se diluyeron en serie en DMSO en pasos de medio registro para generar un intervalo de dosis de 10 puntos. Usando una pipeta Bravo equipada con una cabeza de 384 pocillos (Agilent), se transfirieron 0,4 μ l de compuesto a cada pocillo de una placa de fondo transparente negro de 384 pocillos (Greiner Bio-One, Alemania) que contenía 30 μ l de medio de cultivo celular. Las PBMC recuperadas se dispensaron luego en la placa de ensayo a 50 μ l por pocillo (100k células/pocillo) usando el dispensador multicanal MicroFlow (Biotek). La concentración final de DMSO fue del 0,5%. Se usó DMSO como control negativo. Las placas se incubaron durante 24 horas a 37°C. Las PBMC en la placa de ensayo se sedimentaron por centrifugación (Beckman Avanti J-E) a 200Xg durante 5 minutos.

Usando una Biomek FX 384 Well Pipetting Station (Beckman), el medio de cultivo acondicionado (CCM) de la placa

de ensayo se transfirió a placas de captura MSD personalizadas para cada citocina. Para la detección de IFN α e IL12-p40, se agregaron 25 μ l y 20 μ l de CCM directamente a cada placa de captura, respectivamente. Para la detección de TNF α , CCM se diluyó 1:9 en medio de cultivo fresco y se usaron 20 μ l de CCM diluido. Se utilizaron patrones de calibración diluidos en serie para cada citocina para generar curvas estándar y establecer la linealidad del ensayo. Las placas se sellaron y se incubaron durante la noche a 4°C en un agitador de placas (placa de titulación) ajustado a 200 rpm. Al día siguiente, los anticuerpos específicos para cada citocina se diluyeron 1:50 en tampón de dilución de anticuerpos MSD Diluent 100. Los anticuerpos diluidos se añadieron a las placas de captura correspondientes a 10 μ l/pocillo, y se incubaron a temperatura ambiente durante 1-2 horas en el agitador. Las placas se lavaron con tampón PBST (3X, 60 μ l/pocillo) usando un lavador de placas Biotek Multiflow. Tampón de lectura MSD diluido a 2X en agua desionizada y se añadieron 35 μ l/pocillo a través del instrumento Biomek FX. Las placas se leyeron inmediatamente en un lector MSD6000. Los datos se normalizaron a controles positivos y negativos en cada placa de ensayo. Los valores de AC₅₀ representan concentraciones de compuestos con un efecto medio máximo basado en el porcentaje de activación normalizado y calculado por regresión no lineal utilizando el software Pipeline Pilot (Accelrys, San Diego, CA).

Los resultados del ensayo de perfil de citoquinas se presentan en la Tabla 1, Tabla 2 y Tabla 3 a continuación.

Tabla 1

Compuesto	TNF α AC ₅₀ (μ M)	IL12p40 AC ₅₀ (μ M)	IFN α AC ₅₀ (μ M)
1B	3,9	2	2,7
2B	5,4	2,8	4,3
3B	29,4	15,5	14,5
4B	9,1	5,4	5,9
5B	>50	>50	41
6B	>50	>50	>50
7	>50	>50	34
8	20,2	19,4	>50
9	1,9	1,1	7,2
10	29,2	23,8	>50
11	10,1	6	6,9
12	>50	>50	>50
13	>50	>50	>50
14	1,1	0,94	1,6
15	1,6	1,2	>200
16	>50	>50	>50
17	>50	>50	>50
18F	16,1	15,2	30,6
19E	3,3	2,5	21,6
20	3,2	2,8	5,4
21	3,1	2,3	4,8
22	>50	>50	35,9
23C	24,7	25,7	>50
24D	3,4	3,1	18,4
25E	20	19,7	12,3
26E	2,3	1,7	13,5
27C	0,52	0,42	2
28	28,6	28,2	45
29	18,3	15,5	3,9
30B	10,6	8,6	>50
31	4,7	4,7	32,9
32	>50	>50	>50
33	0,92	0,85	5,9
34	12,2	10,9	>50
35	39,4	22,6	>50
36	21,5	10,8	>50
37	>50	>50	>50
38C	>50	>50	>50
39C	>50	41,5	>50
40C	0,94	0,87	2,4
41	11	9,1	13
42B	1,1	0,9	3,6

(Continuación)

Compuesto	TNF α AC ₅₀ (μ M)	IL12p40 AC ₅₀ (μ M)	IFN α AC ₅₀ (μ M)
43C	1,1	1	10,9
44	3	2,4	>50
45	1,6	1,3	8,3
46C	28,6	28,5	>50
47B	2,70	2,0	>50
48	0,85	0,71	0,57

Tabla 2

Compuesto	TNF α AC ₅₀ (μ M)	IL12p40 AC ₅₀ (μ M)	IFN α AC ₅₀ (μ M)
X	1,2	0,97	7,1
Y	11,2	13,0	>50

Tabla 3

Compuesto	TNF α AC ₅₀ (μ M)	IL12p40 AC ₅₀ (μ M)	IFN α AC ₅₀ (μ M)
49	22,4	18,1	41
50	26,9	23,1	>50
51	0,37	0,33	>200
52	3,2	3,6	>50
53	0,26	0,28	3,9
54	34,0	42,5	>50
55	23,9	21,5	28,8
56	3,6	3,4	1,9
57	11,0	9,7	>50
58	3,9	3,8	4,1
59	0,18	0,17	15,0
60	2,6	2,3	7,9
61	0,02	0,02	42,1
62	1,0	0,91	>50
63	0,41	0,43	22,4
64	3,1	3,2	37,9
65	0,11	0,09	>50
66	0,04	0,03	1,6
67	6,3	3,9	23,0
68	11,1	14,2	>50
69	31,0	30,8	34,8
70	3,3	2,7	>50
71	2,6	2,7	>50
72	7,2	7,0	>50
73	1,3	1,3	>50
74	9,1	9,6	>50
75	4,0	3,3	20,3
76	36,9	31,8	36,9
77	43,6	43,6	43,6
78	16,0	14,2	>50
79	9,1	11,5	>50
80	2,7	2,4	>50
81	7,6	7,8	>50
82	16,6	14,3	>50
83	1,7	1,8	43,1
84	3,0	3,9	>50
85	0,86	0,80	4,0
86	2,9	2,4	37,4
87	5,0	4,5	>50
88	0,4	0,37	35,6
89	2,2	1,7	>50
90	0,86	0,62	7,8

(Continuación)

	Compuesto	TNFα AC₅₀ (μM)	IL12p40 AC₅₀ (μM)	IFNα AC₅₀ (μM)
5	91	2,0	1,9	>50
	92	4,3	4,7	>50
	93	0,44	0,40	>50
	94	1,0	0,7	2,2
	95	0,15	0,15	>50
10	96	1,1	1,0	2,8
	97	0,14	0,13	26,0
	98	0,24	0,23	134
	99	3,4	3,6	>50
	100	3,8	3,5	4,6
15	101	0,10	0,11	>50
	102	0,81	0,76	>50
	103	3,3	2,6	10,3
	104	2,1	1,9	4,2
	105	3,5	3,4	>50
20	106	13,8	10,2	>50
	107	2,8	1,8	>50
	108	38,7	22,0	>50
	110	32,6	32,6	32,6
	111	0,61	0,47	19,8
25	112	0,36	0,33	>50
	113	12,5	13,6	>50
	114	0,34	0,20	34,1
	115	0,024	0,027	9,0
	116	0,036	0,11	>50
30	117	0,37	0,33	>50
	118	9,3	9,1	>50

En ciertas realizaciones, ciertos compuestos descritos en este documento tienen una AC₅₀ para TNF α que es menor de aproximadamente 100 μ M, inferior a aproximadamente 50 μ M, inferior a aproximadamente 40 μ M, inferior a aproximadamente 30 μ M, inferior a aproximadamente 25 μ M, inferior a aproximadamente 20 μ M, inferior a aproximadamente 15 μ M, inferior a aproximadamente 10 μ M, inferior a aproximadamente 5 μ M, inferior a aproximadamente 4 μ M, inferior a aproximadamente 3 μ M, inferior a aproximadamente 2 μ M o inferior a aproximadamente 1 μ M. En ciertas realizaciones, ciertos compuestos descritos en este documento tienen una AC₅₀ para TNF α que es mayor que aproximadamente 25 μ M o mayor que aproximadamente 50 μ M. En ciertas realizaciones, ciertos compuestos descritos en este documento tienen una AC₅₀ para TNF α que es inferior a aproximadamente 0,75 μ M, inferior a aproximadamente 0,5 μ M o inferior a aproximadamente 0,25 μ M. Como entienden los expertos en la materia, la inducción de TNF α está asociada con el agonismo de TLR8.

En ciertas realizaciones, ciertos compuestos descritos en este documento tienen una AC₅₀ para IL12p40 que es inferior a aproximadamente 100 μ M, inferior a aproximadamente 50 μ M, inferior a aproximadamente 40 μ M, inferior a aproximadamente 30 μ M, inferior a aproximadamente 25 μ M, inferior a aproximadamente 20 μ M, inferior a aproximadamente 15 μ M, inferior a aproximadamente 10 μ M, inferior a aproximadamente 5 μ M, inferior a aproximadamente 4 μ M, inferior a aproximadamente 3 μ M, inferior a aproximadamente 2 μ M, inferior a aproximadamente 1 μ M o inferior a aproximadamente 0,5 μ M. En ciertas realizaciones, ciertos compuestos descritos en este documento tienen un AC₅₀ para IL12p40 que es mayor que aproximadamente 25 μ M o mayor que aproximadamente 50 μ M. Como entienden los expertos en la materia, la inducción de IL12p40 está asociada con el agonismo de TLR8.

En ciertas realizaciones, ciertos compuestos descritos en la presente memoria tienen una AC₅₀ para IFN α que es menor de aproximadamente 200 μ M, inferior a aproximadamente 100 μ M, inferior a aproximadamente 50 μ M, inferior a aproximadamente 40 μ M, inferior a aproximadamente 30 μ M, inferior a aproximadamente 25 μ M, inferior a aproximadamente 20 μ M, inferior a aproximadamente 15 μ M, inferior a aproximadamente 10 μ M, inferior a aproximadamente 5 μ M, inferior a aproximadamente 4 μ M, inferior a aproximadamente 3 μ M, inferior a aproximadamente 2 μ M o inferior a aproximadamente 1 μ M. En ciertas realizaciones, ciertos compuestos descritos aquí tienen una AC₅₀ para IFN α que es mayor que aproximadamente 25 μ M, mayor que aproximadamente 50 μ M, mayor que aproximadamente 100 μ M, mayor que aproximadamente 150 μ M o mayor que aproximadamente 200 μ M. Como entienden los expertos en la materia, la inducción de IFN α está asociada con el agonismo de TLR7.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente descripción son agonistas selectivos de TLR8. Los compuestos que son agonistas selectivos de TLR8 producen un efecto de citocina asociado con la inducción de TLR8

(por ejemplo, TNF α e IL12p40) en una concentración menor que la asociada con la inducción de TLR7 (por ejemplo, IFN α). En ciertas realizaciones, cuando se analizan en el ensayo de perfil de citoquinas, los compuestos inducen IFN α a una concentración al menos aproximadamente 2 veces mayor que la concentración a la que se inducen TNF α y/o IL12p40; en ciertas realizaciones, los compuestos inducen IFN α a una concentración al menos aproximadamente 4 veces mayor que la concentración a la que se inducen TNF α y/o IL12p40; en ciertas realizaciones, los compuestos inducen IFN α a una concentración al menos aproximadamente 6 veces mayor que la concentración a la que se inducen TNF α y/o IL12p40; en ciertas realizaciones, los compuestos inducen IFN α a una concentración al menos aproximadamente 8 veces mayor que la concentración a la que se inducen TNF α y/o IL12p40; en ciertas realizaciones, los compuestos inducen IFN α a una concentración al menos aproximadamente 10 veces mayor que la concentración a la que se inducen TNF α y/o IL12p40; en ciertas realizaciones, los compuestos inducen IFN α a una concentración al menos aproximadamente 20 veces mayor que la concentración a la que se inducen TNF α y/o IL12p40; en ciertas realizaciones, los compuestos inducen IFN α a una concentración al menos aproximadamente 30 veces mayor que la concentración a la que se inducen TNF α y/o IL12p40; en ciertas realizaciones, los compuestos inducen IFN α a una concentración al menos aproximadamente 40 veces mayor que la concentración a la que se inducen TNF α y/o IL12p40; en ciertas realizaciones, los compuestos inducen IFN α a una concentración al menos aproximadamente 50 veces mayor que la concentración a la que se inducen TNF α y/o IL12p40; en ciertas realizaciones, los compuestos inducen IFN α a una concentración al menos aproximadamente 75 veces mayor que la concentración a la que se inducen TNF α y/o IL12p40; en ciertas realizaciones, los compuestos inducen IFN α a una concentración al menos aproximadamente 100 veces mayor que la concentración a la que se inducen TNF α y/o IL12p40; en ciertas realizaciones, los compuestos inducen IFN α a una concentración al menos aproximadamente 125 veces mayor que la concentración a la que se inducen TNF α y/o IL12p40; en ciertas realizaciones, los compuestos inducen IFN α a una concentración al menos aproximadamente 150 veces mayor que la concentración a la que se inducen TNF α y/o IL12p40; en ciertas realizaciones, los compuestos inducen IFN α a una concentración al menos aproximadamente 175 veces mayor que la concentración a la que se inducen TNF α y/o IL12p40; y en ciertas realizaciones, los compuestos inducen IFN α a una concentración al menos aproximadamente 200 veces mayor que la concentración a la que se inducen TNF α y/o IL12p40.

Como entienden los expertos en la materia, cada compuesto de la presente descripción puede tener valores de AC₅₀ para cada citocina analizada (por ejemplo, TNF α , IL12p40 e IFN α) que incluyen varias combinaciones de los intervalos descritos anteriormente. Como tal, la presente descripción proporciona tales combinaciones. Además, la capacidad de cualquier compuesto particular o grupo de compuestos para modular selectivamente un receptor particular se puede extrapolar a partir de los datos de AC₅₀ descritos aquí. Un experto en la materia apreciará necesariamente las diversas selectividades de cualquier compuesto particular o grupo de compuestos.

Ejemplo biológico 2 - Estudio de eficacia en marmotas infectadas con WHV

La eficacia antiviral *in vivo* de un compuesto descrito aquí se evaluó en el modelo de marmota de CHB. Las marmotas infectadas crónicamente con el virus de la hepatitis de marmota (WHV) (n=23) se estratificaron en un grupo placebo (n=11), un grupo de dosis de 1 mg/kg (n=6) y un grupo de dosis de 3 mg/kg (n=6) según el sexo y los parámetros antivirales basales. Los animales con niveles altos de gamma glutamiltransferasa (GGT) (que se correlacionan con un mayor riesgo de carcinoma hepatocelular (CHC)) y/o con tumores hepáticos observados en el examen de biopsia previo al estudio se incluyeron en el grupo placebo. Esta estratificación se realizó para que los eventos adversos (incluida la muerte) asociados con el CHC no confundieran la evaluación de seguridad de los grupos de dosificación que reciben un compuesto descrito en este documento. El plan para este estudio en curso fue el siguiente: a los animales se les administró PO una vez por semana durante 8 semanas con compuesto o vehículo, seguido de un período de seguimiento de 24 semanas. Los animales fueron monitoreados por seguridad y parámetros en la vida (química sanguínea/hematología/temperatura), farmacocinética (suero PK), farmacodinámica (ARNm de MARCO completo y respuestas de células T específicas de WHV) y eficacia antiviral (ADN de WHV en suero, hepatitis de marmota) antígeno de superficie (WHsAg) y anticuerpos anti-sAg, y ADNc, ADN y ARNm de WHV del hígado.

El análisis intermedio de este estudio en curso reveló que los animales a los que se les administró vehículo o 1 mg/kg durante 8 semanas no tuvieron cambios en los niveles de ADN o WHsAg de WHV en suero. En contraste, hubo una fuerte disminución en ambos puntos finales virales en 4/6 animales en el grupo de dosis de 3 mg/kg. Los niveles séricos de ADN WHV y WHsAg para tres de estos animales no se reversionaron en la semana 12, cuatro semanas después de la interrupción del tratamiento. Es de destacar que tres animales tenían niveles detectables de anti-WHsAg a partir de la semana 4 que seguían aumentando, estabilizándose o disminuyendo en la semana 12. Estos datos provisionales muestran que un compuesto de la presente descripción tiene actividad antiviral y anti-HBsAg, así como la capacidad de inducir anticuerpos anti-HBsAg *in vivo* en el modelo de marmota de CHB.

Ejemplo biológico 3 - Toxicidad fuera de diana

Para evaluar la toxicidad potencial fuera de diana de ciertos compuestos descritos en este documento, se perfiló la citotoxicidad *in vitro* de esos compuestos usando un panel de líneas de 5 células con diversos orígenes de tejido. La citotoxicidad compuesta se examinó en células Huh-7 y HePg2 derivadas de hepatoma, células PC-3 derivadas de carcinoma de próstata, células MT-4 derivadas de linfoma y una línea celular de pulmón diploide normal MRC-5. Las células HePg2 y PC-3 utilizadas se adaptaron para crecer en medio que contiene galactosa sin glucosa. Estas células

tienen una sensibilidad relativamente mayor a los inhibidores de la fosforilación oxidativa mitocondrial en comparación con las mismas células mantenidas en medio de cultivo estándar que contiene glucosa (Marroquin et al., Toxicol. Sci. 2007; 97 (2): 539-47). La viabilidad celular se determinó midiendo los niveles de ATP intracelular después de cinco días de incubación continua con los compuestos de prueba.

Cultivos celulares

La línea celular de hepatoma humano Huh-7 se obtuvo de ReBLikon GmbH (Mainz, Alemania) {20879}. La línea celular MT-4-(células linfoblastoides T humanas transformadas con HTLV-1) se obtuvo del programa NIH AIDS Reagent (Bethesda, MD). La línea celular de hepatoblastoma humano HePg2, la línea celular de carcinoma de próstata humano PC-3 y las células MRC-5 derivadas de pulmón fetal normales se obtuvieron de la American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, VA).

Las células Huh-7 se mantuvieron en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) suplementado con suero bovino fetal al 10% (FBS, Hyclone, Logan, UT), aminoácidos al 1% no esenciales (Gibco, Carlsbad, CA). Las células PC-3 y HePg2 se adaptaron para crecer en 0,2% de medio de Eagle modificado por Dulbecco, DMEM, que contiene galactosa, sin glucosa suplementado con 10% de suero fetal bovino (FBS, Hyclone, Logan, UT), 1% de aminoácidos no esenciales (Gibco, Carlsbad, CA), 1% de piruvato (Cellgro), 1% de Glutamax (Invitrogen, Carlsbad, CA). Las células adaptadas a galactosa se mantuvieron en el mismo medio de cultivo. Las células MRC-5 se mantuvieron en medio esencial mínimo de Eagle (EMEM) suplementado con suero bovino fetal al 10% (FBS, Hyclone, Logan, UT). Las células MT-4 se mantuvieron en RPMI-1640 suplementado con suero bovino fetal al 10% (FBS, Hyclone, Logan, UT). Todos los medios de cultivo celular también se complementaron con 100 unidades/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomycin (Gibco).

Ensayos de citotoxicidad

Utilizando una estación de trabajo Biotek uFlow (Biotek, Winooski, VT), se dispensaron 1500 HePg2, 1500 PC-3, 500 HuH₇ o 1500 MRC-5 células en 90 µl de medio de cultivo se dispensaron en cada pocillo de placas de 384 pocillos tratadas con cultivo de tejido de poliestireno negro. Las células en placa se incubaron durante 24 horas en una incubadora a 37°C, 5% de CO₂ y 90% de humedad. Las diluciones en serie compuestas se realizaron en DMSO al 100% en placas de polipropileno (alta recuperación) de 384 pocillos en una estación de trabajo Biomek FX (Beckman Coulter, Fullerton, CA). Después de diluciones en serie de 3 veces, se transfirieron 0,4 µl de compuestos a placas de 384 pocillos que contenían células usando un sistema Velocity 11 equipado con una pipeta Bravo de 384 pocillos. La concentración de DMSO en las placas de ensayo finales fue del 0,44% (v/v). Las células se incubaron con compuesto(s) durante cinco días a 37°C. Se utilizaron puromicina (concentración final de 44 µM) y DMSO (0,44%, v/v) como controles positivos y negativos, respectivamente.

Al final del período de incubación, el ensayo de citotoxicidad se realizó de la siguiente manera: los medios de las placas de cultivo celular de 384 pocillos se aspiraron con un lavador de placas Biotek EL405 (Biotek) y las células se lavaron con 100 µl de STF una vez. Se agregaron veinte microlitros de Cell Titer Glo (Promega, Madison, WI) a cada pocillo de las placas con un dispensador de líquido Biotek uFlow. Las placas se incubaron durante 15 minutos a temperatura ambiente antes de medir la luminiscencia con un lector de placas Perkin Elmer Envision (Perkin Elmer, Waltham, MA).

Para el ensayo de citotoxicidad MT-4, se añadieron 0,4 µl de compuestos diluidos en serie a 40 µl de medio de mantenimiento celular en una placa de fondo sólido negro de 384 pocillos utilizando una estación de trabajo Biomek FX (Beckman Coulter). Se agregaron dos mil células en 35 µl a cada pocillo utilizando una estación de trabajo Biotek uFlow (Biotek). Cada placa de ensayo contenía puromicina 10 µM (concentración final) y DMSO al 0,5% en RPMI-1640 como controles positivos y negativos, respectivamente. Las placas de ensayo se incubaron durante cinco días a 37°C en una incubadora con 5% de CO₂ y 90% de humedad. Después de cinco días, se añadieron 22 µl de reactivo Cell Titer Glo (Promega) a las placas de ensayo con una estación de trabajo Biotek uFlow. Las placas se colocaron posteriormente en un lector de placas Perkin Elmer Envision durante cinco minutos antes de que se leyera la señal de luminiscencia.

Análisis de los datos

Los valores de CC₅₀ se definieron como la concentración del compuesto que causó una disminución del 50% en la señal de luminiscencia, y se calcularon por regresión no lineal utilizando el software Pipeline Pilot aplicando una ecuación de ajuste de cuatro parámetros (Accelrys, San Diego, CA). Los resultados se resumen en la tabla a continuación. Los valores individuales de CC₅₀ se enumeran como concentraciones µM.

Compuesto	CC50 GALHEPG2 CTG 5D	CC50 GALPC3 CTG 5D	CC50 HUH7 CTG 5D	CC50 MRC5 CTG 5D	CC50 (MT4)
15	1,23	0,69	10,70	7,60	8,62

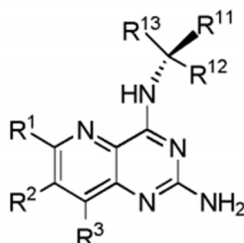
(Continuación)

Compuesto	CC50 GALHEPG2 CTG 5D	CC50 GALPC3 CTG 5D	CC50 HUH7 CTG 5D	CC50 MRC5 CTG 5D	CC50 (MT4)
44	1,07	0,52	9,64	3,72	1,97
59	8,88	5,20	35,39	40,31	31,40
98	6,70	4,53	21,90	44,44	16,17
51	44,44	37,23	44,44	44,44	57,14
102	27,42	19,08	44,44	44,44	57,14
61	44,44	44,44	44,44	44,44	212,39
62	44,44	29,74	44,44	44,44	19,23
93	7,73	3,63	44,44	38,80	18,55
64	3,56	1,55	10,36	6,97	0,79
101	44,44	44,44	44,44	44,44	50,0
65	44,44	44,44	44,44	44,44	50,0
95	28,06	16,76	31,34	44,44	44,11
97	33,01	27,51	44,44	44,44	50,0
X	7,85	6,79	16,91	20,95	53,77
Y	0,19	0,18	2,31	0,95	1,42

Como apreciará un experto en la materia, una alta proporción de CC₅₀ de los ensayos de citotoxicidad a AC₅₀ (por ejemplo, TNF α y/o IL12p40) indica buenos márgenes de seguridad potenciales *in vivo*.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (IVa)



Formula (IVa)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y C₁₋₃ alquilo, en donde el C₁₋₃ alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos halógeno;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C₁₋₃ alquilo, CN y OR^a, en donde el C₁₋₃ alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos halógeno y R^a se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₃ alquilo;

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y C₁₋₃ alquilo;

R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en C₁₋₂ alquilo y C₁₋₂ haloalquilo;

R¹² es C₁₋₂ alquilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OH, -NH₂, -NHC(O)-C₁₋₃ alquilo, -NHS(O)₂-C₁₋₃ alquilo y C₁₋₃ haloalquilo; y

R¹³ es C₃₋₆ alquilo, opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y -OH.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, flúor, cloro y CF₃;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, flúor, cloro, bromo, CF₃, CN, OH, OMe y OEt; y

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, flúor y cloro,

o en donde:

R¹ es hidrógeno;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y flúor; y

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹¹ es metilo.

4. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹² es metilo o etilo, cada uno opcionalmente sustituido con -OH o -NHC(O)CH₃,

o en donde R¹² se selecciona del grupo que consiste en CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH(Me)OH, CH(CH₂F)OH, CH(CHF₂)OH, CH(CF₃)OH, CF₃, CH₂NH₂, CH₂NHC(O)Me, CH(CH₂F)NHC(O)Me, CH₂NHS(O)₂Me,

o en donde R¹² se selecciona del grupo que consiste en CH₂OH, CH(Me)OH, CH(CH₂F)OH y CH₂NHC(O)Me,

o en donde R¹² es -CH₂OH o -CH₂NHC(O)CH₃,

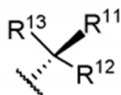
o en donde:

R¹¹ es metilo o CF₃;

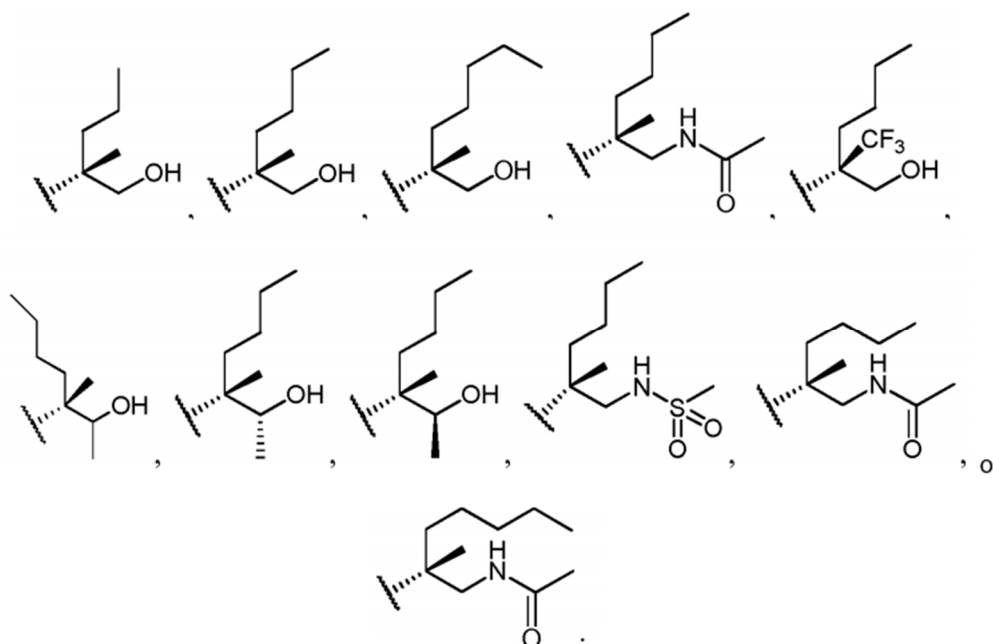
R¹² es -CH₂OH, -CH(Me)OH o -CH₂NHC(O)CH₃; y

R¹³ se selecciona del grupo que consiste en propilo, butilo y pentilo.

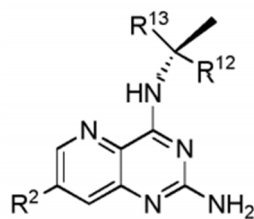
5. El compuesto de la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde el resto



es



6. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (IVc)



Formula (IVc)

en donde

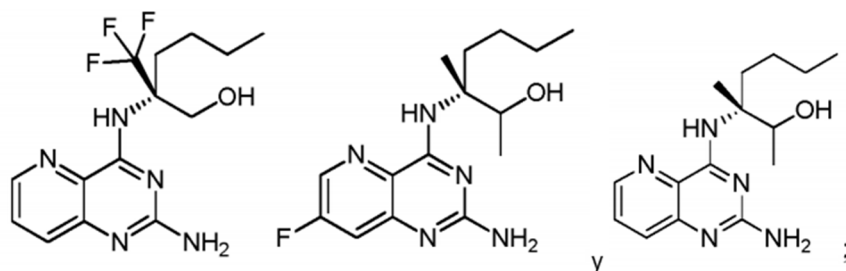
R² es hidrógeno o flúor;
R¹² es metilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH y -NHC(O)Me; y
R¹³ se selecciona del grupo que consiste en propilo y butilo.

7. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es hidrógeno, Cl, CH₃ o CF₃.

8. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R² es hidrógeno, CH₃, -OH, -CF₃, -CH₂CH₃, F, Br, Cl o CN.

9. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R³ es hidrógeno, Cl o CH₃.

10. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento o prevención de una infección viral de hepatitis B mediante la administración a un individuo.

12. El compuesto para el uso de la reivindicación 11, comprendiendo el método además administrar uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de la polimerasa ADN del VHB, moduladores del receptor 7 tipo toll, moduladores del receptor 8 tipo toll, moduladores de receptores 7 y 8 de tipo toll, moduladores de receptores 3 de tipo toll, ligandos alfa de interferón, inhibidores de HBsAg, compuestos dirigidos a HbcAg, inhibidores de ciclofilina, vacunas terapéuticas de VHB, vacunas profilácticas de VHB, inhibidores de entrada viral de VHB, inhibidores de NTCP, selección de oligonucleótidos antisentido ARNm viral, ARN interferentes cortos (ARNip), inhibidores del antígeno E del virus de la hepatitis B, inhibidores del HBx, inhibidores del ADNc, anticuerpos del VHB, incluidos los anticuerpos del VHB que se dirigen a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B, agonistas de la timosina, citocinas, inhibidores de la nucleoproteína (inhibidores de núcleo VHB o proteína de cápside), estimuladores del gen 1 inducible por ácido retinoico, estimuladores de inhibidores de la replicación del virus NOD2, timosina alfa-1 recombinante y hepatitis B, inhibidores de la secreción o ensamblaje del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), inhibidores deIDO y sus combinaciones, seleccionados del grupo que consiste en adefovir (Hepsera®), fumarato de tenofovir disoproxil + emtricitabina (Truvada®), fumarato de tenofovir disoproxil (Viread®), entecavir (Baraclude®), lamivudina (Epivir-VHB®), alafenamida de tenofovir, tenofovir, disoproxil de tenofovir, fumarato de hemifumarato de tenofovir alafenamida de alafenamida de tenofovir, telbivudina (TY-Zeka®), Clevudina®, emtricitabina®, emtricitabina, petricina-2b (PEG-Intron®), Multiforon®, interferón alfa 1b (Hapgen®), interferón alfa-2b (Intron A®), interferón pegilado alfa-2a (Pegasys®), interferón alfa-n1 (Humoforon®), ribavirina, interferón beta-1a (Avonex®), Bioferon, Ingaron, Inmutag (Inferon), Algeron, Roferon-A, Oligotide, Zutectra, Shaferon, interferon alfa-2b (Axxo), Alfaferona, interferon alfa-2b, Feron, interferon-alfa 2 (CJ), Bevac, Laferonum, Vipeg, Blaferon-B, Blaferon-A, Intermax Alfa, Realdiron, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B, alfainterferona 2b, Kalferon, Pegnano, Feronsure, PegiHep, Optipeg A, Realfa 2B, Reliferon, peginterferon alfa-2b, Reaferon-EC, Proquiferon, Uniferon, Urifron, interferón alfa-2b, Anterferon, Shanferon, MOR-22, interleucina-2 (IL-2), interleucina-2 humana recombinante (Shenzhen Neptunus), Layfferon, Ka Shu Ning, Shang Sheng Lei Tai, Intefen, Sinogen, Fukangtai, Alloferon y celmoelucina.

13. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en un método de tratamiento o prevención de una infección por VIH mediante la administración a un individuo.

14. El compuesto para el uso de la reivindicación 13, comprendiendo el método administrar uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, inhibidores de la polimerización de la cápside y otros medicamentos para tratar o prevenir el VIH, y combinaciones de los mismos, seleccionados de Triumeq® (dolutegravir + abacavir + lamivudina), dolutegravir + sulfato de abacavir + lamivudina, raltegravir, Truvada® (fumarato de tenofovir disoproxil + emtricitabina, TDF + FTC), maraviroc, enfuvirtida, Epzicom® (Livexa®, sulfato de abacavir + lamivudina, ABC + 3TC®, Triv + 3TC®, Triv® 3iv®, Triv® sulfato de abacavir + zidovudina + lamivudina, ABC + AZT + 3TC), adefovir, dipivoxilo de adefovir, Stribild® (elvitegravir + cobicistat + disoproxil de tenofovir fumarate + emtricitabina), rilpivirina, hidrocloreto de rilpivirina, Complera® (Eviplera®, rilpivirina + fumarato de tenofovir disoproxil + emtricitabina), cobicistat, Atripla® (efavirenz + fumarato de tenofovir disoproxil + emtricitabina), atazanavir, sulfato de atazanavir, dolutegravir, elvitegravir, Aluvia®, (Kaletra®, lopinavir + ritonavir), ritonavir, emtricitabina, sulfato de atazanavir + ritonavir, darunavir, lamivudina, prolastina, fosamprenavir, fosamprenavir cálcico, efavirenz, Combivir® (zidovudina + lamivudina, AZT + 3TC), etravirina, nelfinavir, mesilato de nelfinavir, interferón, didanosina, estavudina, indinavir, sulfato de indinavir, tenofovir + lamivudina, zidovudina, nevirapina, saquinavir, mesilato de saquinavir, aldesleucina, zalcitabina, tipranavir, amprenavir, delavirdina, mesilato de delavirdina, Radha-108 (Receptol), Hlviral, lamivudina + fumarato de tenofovir disoproxil, efavirenz + lamivudina + fumarato de tenofovir disoproxil, fosfazida, lamivudina + nevirapina + zidovudina, (2R,5S,13aR)-N-(2,4-difluorobencilo)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida, (2S,5R,13aS)-N-(2,4-difluorobencilo)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida, (1S,4R,12aR)-N-(2,4-difluorobencilo)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida, (1R,4S,12aR)-7-hidroxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencilo)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida, (2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencilo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida y (1R,4S,12aR)-N-(2,4-difluorobencilo)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida, abacavir, sulfato de abacavir, tenofovir, disoproxil de tenofovir, fumarato de tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamida y hemifumarato de tenofovir alafenamida.

15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa por administración a un individuo.