

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 809 674**

51 Int. Cl.:

C07C 307/06	(2006.01) A61K 31/64	(2006.01)
C07C 307/10	(2006.01) A61P 31/18	(2006.01)
C07D 215/12	(2006.01) C07D 217/08	(2006.01)
C07D 215/38	(2006.01) C07D 217/22	(2006.01)
A61K 31/381	(2006.01) C07D 231/12	(2006.01)
A61K 31/395	(2006.01) C07D 231/56	(2006.01)
A61K 31/42	(2006.01) C07D 233/64	(2006.01)
A61K 31/421	(2006.01) C07D 333/72	(2006.01)
A61K 31/426	(2006.01) C07D 235/08	(2006.01)
A61K 31/428	(2006.01) C07D 241/04	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.04.2016** **PCT/US2016/028762**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.10.2016** **WO16172424**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.04.2016** **E 16720285 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.05.2020** **EP 3286166**

54 Título: **Inhibidores de la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana**

30 Prioridad:

23.04.2015 US 201562151780 P

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

05.03.2021

73 Titular/es:

VIIV HEALTHCARE UK (NO.5) LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford Middlesex TW8 9GS, GB

72 Inventor/es:

BENDER, JOHN A.;
GENTLES, ROBERT G.;
PENDRI, ANNAPURNA;
WANG, ALAN XIANGDONG;
MEANWELL, NICHOLAS A.;
BENO, BRETT R.;
FRIDELL, ROBERT A.;
BELEMA, MAKONEN;
NGUYEN, VAN N.;
YANG, ZHONG;
WANG, GAN;
KUMARAVEL, SELVAKUMAR;
THANGATHIRUPATHY, SRINIVASAN;
BORA, RAJESH ONKARDAS;
HOLEHATTI, SHILPA MAHESHWARAPPA;
METTU, MALLIKARJUNA RAO y
PANDA, MANORANJAN

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 809 674 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

Inhibidores de la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de Estados Unidos n.º de serie 62/151.780 presentada el 23 de abril de 2015.

Campo de la invención

La invención se refiere a compuestos, composiciones y procedimientos para el tratamiento la infección del virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Más en particular, la invención proporciona nuevos inhibidores del VIH, composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y procedimientos para usar estos compuestos en el tratamiento de la infección por VIH. La invención también se refiere a procedimientos para fabricar los compuestos descritos más adelante en el presente documento.

Antecedentes de la invención

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es el resultado de la infección por VIH. Sigue siendo un problema médico importante, con una estimación de 34 millones de personas infectadas en todo el mundo a finales de 2011, 3,3 millones de ellas menores de 15 años. En 2011, hubo 2,5 millones de nuevas infecciones y 1,7 millones de muertes por complicaciones debidas al VIH/SIDA.

La terapia actual para individuos infectados con VIH consiste en una combinación de agentes antirretrovíricos aprobados. Más de dos docenas de medicamentos están aprobados actualmente para la infección por VIH, ya sea como agentes únicos o como combinaciones de dosis fijas o regímenes de comprimidos individuales, los dos últimos contienen 2-4 agentes aprobados. Estos agentes pertenecen a varias clases diferentes, que se dirigen a una enzima vírica o la función de una proteína vírica durante el ciclo de replicación del virus. Por lo tanto, los agentes se clasifican como nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa (NRTI), no nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa (NNRTI), inhibidores de la proteasa (PI), inhibidores de la integrasa (INI) o inhibidores de entrada (uno, maraviroc, se dirige a la proteína CCR5 del hospedador, mientras que el otro, enfuvirtida, es un péptido que se dirige a la región gp41 de la proteína vírica gp160). Además, un potenciador farmacocinético sin actividad antivírica, es decir, cobicistat, disponible de Gilead Sciences, Inc. bajo la marca comercial de comprimidos TYBOST™ (cobicistat), recientemente ha sido aprobado para su uso en combinaciones con ciertos agentes antirretrovíricos (ARV) que pueden beneficiarse del refuerzo.

A pesar del arsenal de agentes y combinaciones de fármacos, sigue existiendo una necesidad médica de nuevos agentes antirretrovíricos, debido en parte a la necesidad de dosificación crónica para combatir la infección. Se documentan problemas significativos relacionados con toxicidades a largo plazo, creando la necesidad de abordar y prevenir estas comorbilidades (por ejemplo, enfermedad del SNC, VC/metabólica, renal). También, el aumento de las tasas de fracaso en las terapias actuales sigue siendo un problema, debido a la presencia o aparición de cepas resistentes o al incumplimiento atribuido a vacaciones farmacológicas o efectos secundarios adversos. Por ejemplo, a pesar de la terapia, se ha estimado que el 63 % de los sujetos que recibieron terapia combinada permanecieron víremicos, ya que tenían cargas víricas > 500 copias/ml (Oette, M, Kaiser, R, Däumer, M, y col. Primary HIV Drug Resistance and Efficacy of First-Line Antiretroviral Therapy Guided by Resistance Testing. J Acq Imm Def Synd 2006; 41(5):573-581). Entre estos pacientes, el 76 % tenía virus resistentes a una o más clases de agentes antirretrovíricos. Como resultado, se necesitan nuevos fármacos que sean más fáciles de tomar, que tengan altas barreras genéticas para el desarrollo de resistencia y que han mejorado la seguridad sobre los agentes actuales. En este arsenal de opciones, los nuevos MDA que se pueden usar como parte del régimen preferido de tratamiento antirretrovírico de gran actividad (TARGA) aún pueden desempeñar un papel importante, ya que deberían ser eficaces contra virus resistentes a los agentes actuales.

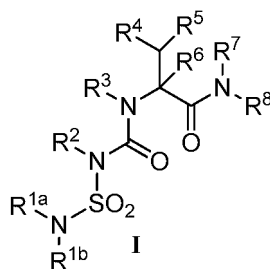
Ciertos compuestos terapéuticos se desvelan en los documentos WO 2013/006738, WO 2014/110298 y WO 2014/134566. El documento EP0810208 desvela compuestos de aminosulfonilo como inhibidores de la proteasa retrovírica

Lo que ahora se necesita en la técnica son compuestos adicionales que son novedosos y útiles en el tratamiento del VIH. Adicionalmente, estos compuestos pueden proporcionar convenientemente ventajas para usos farmacéuticos, por ejemplo, con respecto a uno o más de sus mecanismos de acción, unión, eficacia de inhibición, selectividad de diana, solubilidad, perfiles de seguridad o biodisponibilidad. También se necesitan nuevas formulaciones y procedimiento de tratamiento que utilicen estos compuestos.

Sumario de la invención

La invención abarca los compuestos de fórmula I, que incluyen las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como las composiciones farmacéuticas y su uso para inhibir el VIH y tratar a los infectados con VIH o SIDA.

En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables del mismo:



en la que:

- 5 cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, ariloxiarilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo y -alquilCO(R^x); en los que dicho heterociclilo está unido a la molécula precursora a través de un átomo de carbono y en los que además dichos grupos R^{1a} y R^{1b} están sustituidos con 0-4 grupos seleccionados independientemente entre alquenoilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alquilo, alquiltioxi, benciloxi, alquinilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ácido carboxílico, ciano, cicloalquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, heterociclilo, heterocicilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, tioxi, -CH₂NH₂, -alquilheteroarilo, -CO-alquilo, CO(R^x), -CON(R^y)₂, -NHCON(R^y)₂, -NHCO-alquilo, -NHCO₂-alquilo, -NHCO₂-alquilo, -OCH₂-arilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-N(R^y)₂ y -SO₂-heterociclilo o

- 15 R^{1a} y R^{1b}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo que está sustituido con 0-4 grupos seleccionados independientemente entre alquenoilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alquilo, alquiltioxi, benciloxi, alquinilo, arilo, ácido carboxílico, ciano, halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, tioxi, -CH₂NH₂, -alquilheteroarilo, -CO-alquilo, -CO(R^x), -CON(R^y)₂, -N(R^y)CON(R^y)₂, -N(R^y)CO-alquilo, -N(R^y)CO₂-alquilo, -N(R^y)SO₂-alquilo, -OCH₂-arilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-N(R^y)₂ y -SO₂-heterociclilo;

R² es -H, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₄;

R³ es -H, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₄;

- 20 R⁴ es -H, alquilo, arilo, bicicloalquilo C₅-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇ o heteroarilo con 0-4 grupos seleccionados independientemente entre alquenoilo, alquenoilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alquilo, benciloxi, carboamida, ciano, halo, haloalquilo, haloalquilo, -NH-CO(alquilo), -SO₂(R^x), -OH y -CH₂OH;

R⁵ y R⁶ son independientemente H o alquilo o R⁵ y R⁶, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo C₃-C₄;

- 25 R⁷ es -H, alquilo, arilo, heterociclilo o cicloalquilo C₃-C₇, en los que dicho arilo o heterociclilo está sustituido con 0-3 grupos seleccionados entre -OH, -NHCOalquilo, -NHCON(alquilo)₂, -NHCO₂-alquilo, -CONH₂, -CN, -SO₂N(alquilo)₂, alcoxi, alquilo, halo, haloalcoxi y haloalquilo;

- 30 R⁸ es -H, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, halocicloalquilalquenoilo o ariloxialquilo o R⁷ y R⁸, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo que está sustituido con 0-4 grupos seleccionados independientemente entre -OH,

-NHCOalquilo, -NHCON(alquilo)₂, -NHCO₂-alquilo, -CONH₂, -CN, -SO₂N(alquilo)₂, alcoxi, alquilo, halo, haloalcoxi y haloalquilo.

- 35 La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y un vehículo, excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Además, la invención proporciona uno o más procedimientos para tratar la infección por VIH que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la invención a un paciente.

También se proporcionan uno o más procedimientos para fabricar los compuestos de la invención.

- 40 La presente invención se refiere a estos, así como a otros fines importantes, descritos a continuación en el presente documento.

Descripción detallada de la invención

Las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referencias en plural a menos que el contexto dicte lo contrario.

A menos que se indique expresamente lo contrario en otra parte de la solicitud, los siguientes términos deben tener

los siguientes significados:

- "Alquenilo" significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto por 2 a 10 carbonos con al menos un doble enlace y opcionalmente sustituido con 0-3 grupos halo o alcoxi.
- 5 "Alqueniloxi" significa un grupo alquenilo unido a la estructura precursora mediante un átomo de oxígeno.
- "Alcoxi" significa un grupo alquilo unido a la estructura precursora mediante un átomo de oxígeno.
- "Alcoxicarbonilo" significa un grupo alcoxi unido a la estructura precursora mediante un resto carbonilo.
- "Alquilo" significa un hidrocarburo lineal o ramificado compuesto por de 1 a 10 carbonos y preferentemente de 1 a 6 carbonos.
- 10 "Alquiltioxi" significa un grupo alquilo unido a la estructura parental a través de un átomo de azufre.
- "Alquinilo" significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto por de 2 a 10 carbonos, preferentemente de 2 a 6 carbonos, que contiene al menos un triple enlace y opcionalmente sustituido con 0-3 grupos halo o alcoxi.
- "Arilo" significa un grupo carbocíclico que compuesto por 1-3 anillos que están condensados y/o unidos y al menos uno o una combinación de los cuales es aromático. La porción carbocíclica no aromática, cuando está presente, puede estar compuesto por un grupo alquilo C₃ a C₇. Los ejemplos de grupo aromático incluyen, pero no se limitan a, fenilo, bifenilo, ciclopropilfenilo, indano, naftaleno y tetrahidronaftaleno. El grupo arilo puede estar unido a la estructura precursora a través de cualquier átomo de carbono sustituible en el grupo.
- 15 "Arlalquilo" es un grupo alquilo C₁-C₅ unido a de 1 a 2 grupos arilo y que enlaza con la estructura precursora a través del resto alquilo. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, -(CH₂)_nPh con n = 1-5, -CH(CH₃)Ph, -CH(Ph)₂.
- "Arliloxi" es un grupo arilo unido a la estructura precursora mediante oxígeno.
- 20 "Azaindol" significa que uno de los restos "CH" en el anillo de 6 miembros de un indol está sustituido con un átomo de nitrógeno.
- "Azaindolina" significa que uno de los restos "CH" aromáticos de una indolina está sustituido con un átomo de nitrógeno.
- 25 "Azatetrahydroquinolina" significa que cualquier resto CH aromático de tetrahydroquinolina está sustituido con un átomo de nitrógeno.
- "Benciloxi" significa que un grupo bencilo está unido a la estructura precursora a través de un átomo de oxígeno. El grupo fenilo del resto bencilo podría estar opcionalmente sustituido con 1-3 restos independientemente seleccionados entre alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi y ciano.
- La notación "C_x-C_y" indica un elemento estructural compuesto por carbonos numerados entre 'x' e 'y'. Por ejemplo, "bicicloalquilo C₅-C₁₀" significa un sistema de anillos bicíclico compuesto por de 5 a 10 carbonos, en el que los anillos están unidos de manera condensada, espiro o puenteada; un ejemplo de bicicloalquilo C₅-C₁₀ incluye, pero sin limitación, biciclo[2.2.2]octano. De forma similar, "cicloalquilo C₃-C₄" es un subconjunto de un sistema de anillos monocíclico compuesto por de 3 a 4 carbonos.
- 30 "Cicloalquilo" significa un sistema de anillos monocíclico compuesto por de 3 a 7 carbonos.
- 35 "Ciano" se refiere a -CN.
- "Diazaindol" significa que dos restos "CH" cualquiera en el anillo de 6 miembros de un indol están sustituidos con átomos de nitrógeno.
- "Diazaindolina" significa que dos restos "CH" aromáticos cualquiera de una indolina están sustituidos con un átomo de nitrógeno.
- 40 "Diazatetrahydroquinolina" significa que dos restos CH aromáticos cualquiera de una tetrahydroquinolina están sustituidos con átomos de nitrógeno.
- "Halo" o "halógeno" se refiere a -F, -Cl, -Br o -I.
- "Haloalquilo" significa un grupo alquilo sustituido con cualquier combinación de uno a seis átomos de halógeno.
- 45 "Haloalcoxi" o "haloalquilo" significa un grupo haloalquilo unido a la estructura precursora a través de un átomo de oxígeno.
- "Hidroxi" se refiere a -OH.
- "Heteroarilo" es un subconjunto de grupo heterocíclico tal como se define a continuación y está compuesto por 1-3 anillos en los que al menos uno o una combinación de los cuales es aromático y el grupo aromático contiene al menos un átomo seleccionado entre un grupo de oxígeno, nitrógeno o azufre.
- 50 "Heterociclilo o heterocíclico" significa un grupo cíclico de 1-3 anillos compuesto por carbono y al menos otro átomo seleccionado independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Los anillos pueden estar puenteados, condensados y/o enlazados, a través de una unión directa o espiro, con la opción de tener una o una combinación de los mismos que sea aromática. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, azaindol, azaindolina, azetidina, benzoimidazol, bezodioxolilo, benzoisotiazol, benzotiazol, benzotiadiazol, benzotiofeno, benzoxazol, carbazol, cromano, dihalobezodioxolilo, dihidrobenzofurano, dihidrobenzo[1,4]oxazina, 2,2-dióxido de 1,3-dihidrobenzo[c]tiofeno, 1,1-dióxido de 2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol, 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina, 2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridina y sus variantes regioisoméricas, 6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-b]pirazina y sus variantes regioisoméricas, furanilfenilo, imidazol, imidazo[1,2-a]piridina, indazol, indol, indolina, isoquinolina, isoquinolinona, 1,1, dióxido de isotiazolidina, morfolina, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, oxadiazolfenilo, oxazol, fenilazetidina, fenilindazol, fenilpiperidina, fenilpiperizina, feniloxazol, fenilpirrolidina, piperidina, piridina, piridinilfenilo, piridinilpirrolidina, pirimidina, pirimidinilfenilo, pirrazol-fenilo, pirrolidina, pirrolidin-2-ona, 1H-pirazolo[4,3-c]piridina y sus variantes regioisoméricas, pirrol, 5H-pirrol[2,3-b]pirazina, 7H-pirrol[2,3-d]pirimidina y sus variantes regioisoméricas, quinazolina, quinolina, quinoxalina, tetrahydroisoquinolina, 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina, tetrahydroquinolina, 4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina, 1,1-dióxido de 1,2,5-tiadiazolidina, tiofeno, tiofenilfenilo, triazol o triazolona. A menos que se indique de otro modo de manera específica, el grupo heterocíclico
- 65

puede estar unido a la estructura precursora a través de cualquier átomo adecuado en el grupo que dé como resultado un compuesto estable.

Se entiende que un subconjunto de los ejemplos heterocíclicos indicados incluye los regioisómeros. Por ejemplo, "azaindol" se refiere a cualquiera de los regioisómeros siguientes: 1H-pirrol[2,3-b]piridina, 1H-pirrol[2,3-c]piridina, 1H-pirrol[3,2-c]piridina y 1H-pirrol[3,2-b]piridina. Además la notación "variantes de regioisómeros" como en, por ejemplo, "5H-pirrol[2,3-b]pirazina y sus variantes regioisoméricas" podría abarcar también 7H-pirrol[2,3-d]pirimidina, 7H-pirrol[2,3-c]piridazina, 1H-pirrol[2,3-d]piridazina, 5H-pirrol[3,2-c]piridazina y 5H-pirrol[3,2-d]pirimidina. De forma similar, 6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-b]pirazina y sus variantes regioisoméricas incluirían 6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d] pirimidina y 6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-c]piridazina. Se entiende también que la falta de notación "variantes regioisoméricas" no restringe en modo alguno el ámbito reivindicado únicamente al ejemplo indicado.

"Heterociclilalquilo" es un resto heterociclilo unido a la estructura precursora a través de un grupo alquilo C₁-C₅. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, -(CH₂)_n-R² o -CH(CH₃)-(R²) en los que n = 1-5 y R² se elige entre benzoimidazol, imidazol, indazol, isooxazol, fenil-pirazol, piridina, quinolina, tiazol, triazol, triazolona, oxadiazol.

"Tetrahydroquinolina" significa 1,2,3,4-tetrahydroquinolina.

Se pretende que los sustituyentes que se ilustran en las figuras químicas para unirse en distintas posiciones en un sistema de anillo múltiple (por ejemplo un sistema de anillo bicíclico) se unan al anillo en el lugar en el que se dibujan para unirse. Los términos entre paréntesis y multiparentético pretenden clarificar las relaciones de enlace a los expertos en la técnica. Por ejemplo, un término tal como ((R)alquilo) significa un sustituyente alquilo sustituido además con el sustituyente R.

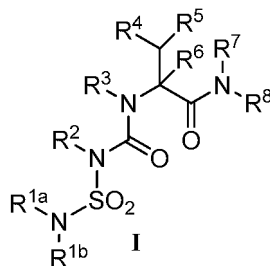
Aquellos términos no indicados específicamente en el presente documento tendrán los significados que se entienden y aceptan habitualmente en la técnica.

La invención incluye todas las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos. Las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas en las que los contraiones no contribuyen de manera significativa a la actividad fisiológica o toxicidad de los compuestos y como tales, funcionan como equivalentes farmacológicos. Estas sales se pueden fabricar de acuerdo con técnicas orgánicas habituales empleando reactivos disponibles en el mercado. Algunas sales aniónicas incluyen acetato, acistrato, besilato, bromuro, cloruro, citrato, fumarato, glucuronato, bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, yoduro, lactato, maleato, mesilato, nitrato, pamoato, fosfato, succinato, sulfato, tartrato, tosilato y xinofoato. Algunas formas de sal catiónica incluyen amonio, aluminio, benzatina, bismuto, calcio, colina, dietilamina, dietanolamina, litio, magnesio, meglumina, 4-fenilciclohexilamina, piperazina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

Algunos de los compuestos de la invención existen en formas estereoisoméricas. La invención incluye todas las formas estereoisoméricas de los compuestos, incluyendo enantiómeros y diastereómeros. Los procedimientos para fabricar y separar estereoisómeros se conocen en la técnica. La invención incluye todas las formas tautoméricas de los compuestos. La invención incluye atropisómeros e isómeros rotacionales.

La invención pretende incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen ¹³C y ¹⁴C. Los compuestos de la invención marcados con isótopos generalmente se pueden preparar por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procedimientos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado con isótopos adecuado en lugar del reactivo no marcado con isótopos que de otro modo se emplea. Dichos compuestos pueden tener una diversidad de usos potenciales, por ejemplo como patrones y reactivos para determinar la actividad biológica. En el caso de los isótopos estables, dichos compuestos pueden tener el potencial de modificar favorablemente propiedades biológicas, farmacológicas o farmacocinéticas.

En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables del mismo:



en la que:

cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, ariloxiarilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo y -alquilCO(R^x); en los que cada heterociclilo está unido a la molécula

precursora a través de un átomo de carbono y en los que además

dichos grupos R^{1a} y R^{1b} están sustituidos con 0-4 grupos seleccionados independientemente entre alquenoilo, alcoxi, alcocarbonilo, alquilo, alquiltioxi, benciloxi, alquinoilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ácido carboxílico, ciano, cicloalquilo,

halo, haloalquilo, haloalcoxi, heterociclilo, heterocicilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, tioxi, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{alquil-heteroarilo}$, $-\text{CO-alquilo}$, $\text{CO}(\text{R}^x)$, $-\text{CON}(\text{R}^y)_2$, $-\text{NHCON}(\text{R}^y)_2$, $-\text{NHCO-alquilo}$, $-\text{NHCO}_2\text{alquilo}$, $-\text{NHSO}_2\text{-alquilo}$, $-\text{OCH}_2\text{-arilo}$, $-\text{SO}_2\text{-alquilo}$, $-\text{SO}_2\text{-N}(\text{R}^y)_2$ y $-\text{SO}_2\text{-heterociclilo}$ o

R^{1a} y R^{1b} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo que está sustituido con 0-4 grupos seleccionados independientemente entre alquenoilo, alcoxi, alcocarbonilo, alquilo, alquiltioxi, benciloxi, alquinoilo, arilo, ácido carboxílico, ciano, halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, tioxi, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{alquil-heteroarilo}$, $-\text{COalquilo}$, $-\text{CO}(\text{R}^x)$, $-\text{CON}(\text{R}^y)_2$, $-\text{N}(\text{R}^y)\text{CON}(\text{R}^y)_2$, $-\text{N}(\text{R}^y)\text{CO-alquilo}$, $-\text{N}(\text{R}^y)\text{CO}_2\text{alquilo}$, $-\text{N}(\text{R}^y)\text{SO}_2\text{-alquilo}$, $-\text{OCH}_2\text{-arilo}$, $-\text{SO}_2\text{-alquilo}$, $-\text{SO}_2\text{-N}(\text{R}^y)_2$ y $-\text{SO}_2\text{-heterociclilo}$;

R^2 es $-\text{H}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_4$;

R^3 es $-\text{H}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_4$;

R^4 es $-\text{H}$, alquilo, arilo, bicicloalquilo $\text{C}_5\text{-C}_{10}$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$ o heteroarilo con 0-4 grupos seleccionados independientemente entre alquenoilo, alcoxi, alcocarbonilo, alquilo, benciloxi, carboamida, ciano, halo, haloalquilo, haloalquilo, $-\text{NHCO}(\text{alquilo})$, $-\text{SO}_2(\text{R}^x)$, $-\text{OH}$ y $-\text{CH}_2\text{OH}$;

R^5 y R^6 son independientemente H o alquilo o R^5 y R^6 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_4$;

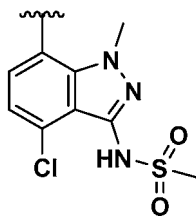
R^7 es $-\text{H}$, alquilo, arilo, heterociclilo o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$, en los que dicho arilo o heterociclilo está sustituido con 0-3 grupos seleccionados entre $-\text{OH}$, $-\text{NHCOalquilo}$, $-\text{NHCON}(\text{alquilo})_2$, $-\text{NHCO}_2\text{-alquilo}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{alquilo})_2$, alcoxi, alquilo, halo, haloalcoxi y haloalquilo;

R^8 es $-\text{H}$, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, halocicloalquilalquenoilo o ariloxialquilo o R^7 y R^8 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo que está sustituido con 0-4 grupos seleccionados independientemente entre $-\text{OH}$,

$-\text{NHCOalquilo}$, $-\text{NHCON}(\text{alquilo})_2$, $-\text{NHCO}_2\text{-alquilo}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{alquilo})_2$, alcoxi, alquilo, halo, haloalcoxi y haloalquilo.

En otro aspecto de la invención, R^7 y R^8 pueden ser los siguientes:

R^7 $R^8 = \text{Metilo}$



R^x es dialquilamina o un heterociclo que contiene nitrógeno que está unido al fragmento precursor a través de un átomo de nitrógeno y cada R^y es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo o arilo.

En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I, en el que cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y $-\text{alquilCO}(\text{R}^x)$, en los que el heteroarilo está unido a la estructura precursora a través de un átomo de carbono.

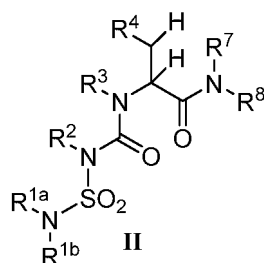
En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I, en el que cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, fenilo, bifenilo, naftaleno, dihidroindeno, piridina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, benzotiazol, benzoimidazol, 2,2-dióxido de 1,3-dihidrobenzo[c]tiofeno, $-\text{CH}_2\text{CO}(\text{R}^x)$ y un resto alquilo unido a uno cualquiera de los grupos siguientes: fenilo, bifenilo, piridilo, quinolina, benzoimidazol, imidazol, isotiazol, pirrazol, tiazol, indazol, triazol y triazolona.

En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I, en la que cada uno de R^{1a} y R^{1b} está independientemente sustituido por al menos un miembro seleccionado entre alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, haluro, fenilo, tiazol, pirrazol, fenoxi, oxazol, pirrol, benciloxi, piridilalquilo, metilcarbamato, ciano, acetamida, morfolin-4-ilsulfonilo, pirrolidin-1-ilsulfonilo, piperidin-1-ilsulfonilo, $-\text{NHSO}_2\text{Me}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NHCONMe}_2$ y $-\text{COCH}_3$.

En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I, en la que cada uno de R^{1a} y R^{1b} está independientemente sustituido por al menos un miembro seleccionado entre alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, haluro, fenilo, tiazol, pirrazol, fenoxi, oxazol, pirrol, benciloxi, piridilalquilo, metilcarbamato, ciano, acetamida, morfolin-4-ilsulfonilo, pirrolidin-1-ilsulfonilo, piperidin-1-ilsulfonilo, $-\text{NHSO}_2\text{Me}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NHCONMe}_2$ y $-\text{COCH}_3$.

En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R^{1a} y R^{1b} tomados juntos forman un heterociclo junto con el nitrógeno al cual están unidos y en la que además dicho heterociclo tiene 1-3 anillos con un total de 4-14 átomos de carbono y al menos un átomo de nitrógeno interno y, opcionalmente, al menos un átomo seleccionado entre oxígeno y azufre. En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I, en la

- que el heterociclo formado se seleccionará entre tetrahydroquinolina, azatetrahydroquinolina, diazatetrahydroquinolina, tetrahydroisoquinolina, indolina, azaindolina, diazaindolina, indol, azaindol, diazaindol, indazol, carbazol, azetidina, pirrolidina, piperidina, piperizina, morfolina, 2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridina, 1,1-dióxido de 2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol, 1H-pirazolo[4,3-c]piridina, 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina y espiro[ciclopropan-1,3'-indolina]. En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I, en la que el heterociclo formado está sustituido con al menos un miembro seleccionado entre fenilo, aminoalquilo, alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, haluro, hidroxilo, piridina, sulfonilalquilo, $-\text{CO}_2\text{NMe}_2$ y ciano. En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I, en la que el heterociclo formado está sustituido con al menos un miembro seleccionado entre fenilo, aminoalquilo, alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, haluro, hidroxilo, piridina, sulfonilalquilo, $-\text{CO}_2\text{NMe}_2$ y ciano.
- 10 En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I, en la que al menos uno de dichos R^{1a} y R^{1b} es fenilo. En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I, en la que dicho fenilo está sustituido con al menos un miembro seleccionado entre alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, haluro, fenilo, tiazol, pirrazol, fenoxi, oxazol, pirrol, benciloxi, piridilalquilo, metilcarbamato, ciano, acetamida, morfolin-4-ilsulfonilo, pirrolidin-1-ilsulfonilo, piperidin-1-ilsulfonilo, $-\text{NHSO}_2\text{Me}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NHCONMe}_2$ y $-\text{COCH}_3$.
- 15 En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I, en la que cada uno de R^2 y R^3 es $-\text{H}$. En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R^4 es arilo. En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I, en la que dicho arilo es fenilo. En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R^4 es arilo. En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I, en la que dicho arilo es fenilo.
- 20 En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R^8 es alquilo. En un aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, por ejemplo, fórmula I, II o III y un vehículo, excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable. En un aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para tratar la infección por HIV que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, por ejemplo, fórmula I, II o III, a un paciente.
- 25 En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula II, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables del mismo:



en la que:

- 30 cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, ariloxiarilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo y $-\text{alquilCO}(\text{R}^x)$; en los que dicho heterociclilo está unido a la molécula precursora a través de un átomo de carbono y en los que además dichos grupos R^{1a} y R^{1b} están sustituidos con 0-4 grupos seleccionados independientemente entre alquenoilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilo, alquiltioxi, benciloxi, alquinilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ácido carboxílico, ciano, cicloalquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, heterociclilo, heterocicilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, tioxi, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{alquilheteroarilo}$, $-\text{CO}-\text{alquilo}$, $\text{CO}(\text{R}^x)$, $-\text{CON}(\text{R}^y)_2$, $-\text{NHCON}(\text{R}^y)_2$, $-\text{NHCO}-\text{alquilo}$, $-\text{NHCO}_2\text{alquilo}$, $-\text{NHSO}_2-\text{alquilo}$, $-\text{OCH}_2-\text{arilo}$, $-\text{SO}_2-\text{alquilo}$, $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^y)_2$ y $-\text{SO}_2-\text{heterociclilo}$ o
- 35 R^{1a} y R^{1b} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo que está sustituido con 0-4 grupos seleccionados independientemente entre alquenoilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilo, alquiltioxi, benciloxi, alquinilo, arilo, ácido carboxílico, ciano, halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, tioxi, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{alquilheteroarilo}$, $-\text{CO}(\text{R}^x)$, $-\text{CON}(\text{R}^y)_2$, $-\text{N}(\text{R}^y)\text{CON}(\text{R}^y)_2$, $-\text{N}(\text{R}^y)\text{CO}-\text{alquilo}$, $-\text{N}(\text{R}^y)\text{CO}_2\text{alquilo}$, $-\text{N}(\text{R}^y)\text{SO}_2-\text{alquilo}$, $-\text{OCH}_2-\text{arilo}$, $-\text{SO}_2-\text{alquilo}$, $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^y)_2$ y $-\text{SO}_2-\text{heterociclilo}$;
- 40 R^2 es $-\text{H}$, alquilo C_1-C_2 o cicloalquilo C_3-C_4 ;
- R^3 es $-\text{H}$ o alquilo C_1-C_4 ;
- 45 R^4 es arilo, cicloalquilo C_5-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_7 o heteroarilo con 0-4 grupos seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalquilo y haloalquilo;
- R^7 es arilo, heterociclilo o cicloalquilo C_3-C_7 , en los que dicho arilo o heterociclilo está sustituido con 0-3 grupos seleccionados entre $-\text{OH}$, $-\text{NHCOalquilo}$, $-\text{NHCON}(\text{alquilo})_2$, $-\text{NHCO}_2-\text{alquilo}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{alquilo})_2$, alcoxi, alquilo, halo, haloalcoxi y haloalquilo;

R⁸ es alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, halocicloalquilo, alqueno o ariloxialquilo;

R^x es dialquilamina o un heterociclo que contiene nitrógeno que está unido al fragmento precursor a través de un átomo de nitrógeno y

cada R^y es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo o arilo.

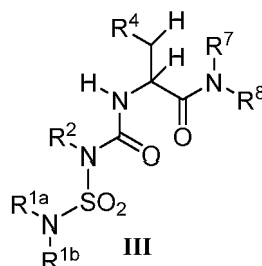
5 En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula II, en la que cada uno de R² y R³ es -H.

En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula II, en la que R⁴ es arilo.

En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula II, en la que dicho arilo es fenilo.

En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula II, en la que R⁸ es alquilo.

10 En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula III, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables del mismo:



en la que:

15 cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, ariloxiarilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo y -alquilCO(R^x); en los que dicho heterociclilo está unido a la molécula precursora a través de un átomo de carbono y en los que además dichos grupos R^{1a} y R^{1b} están sustituidos con 0-4 grupos seleccionados independientemente entre alqueno, alcoxi, alcocarbonilo, alquilo, alquiltioxi, benciloxi, alquinilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ácido carboxílico, ciano, cicloalquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, heterociclilo, heterocicilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, tioxi, -CH₂NH₂, -alquilheteroarilo, -CO-alquilo, CO(R^x), -CON(R^y)₂, -NHCON(R^y)₂, -NHCO-alquilo, -NHCO₂alquilo, -NHSO₂-alquilo, -OCH₂-arilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-N(R^y)₂ y -SO₂-heterociclilo o

20 R^{1a} y R^{1b}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo que está sustituido con 0-4 grupos seleccionados independientemente entre alqueno, alcoxi, alcocarbonilo, alquilo, alquiltioxi, benciloxi, alquinilo, arilo, ácido carboxílico, ciano, halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, tioxi, -CH₂NH₂, -alquilheteroarilo, -COalquilo, -CO(R^x), -CON(R^y)₂, -N(R^y)CON(R^y)₂, -N(R^y)CO-alquilo, -N(R^y)CO₂alquilo, -N(R^y)SO₂-alquilo, -OCH₂-arilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-N(R^y)₂ y -SO₂-heterociclilo;

25 R² es -H o alquilo C₁-C₂;

R⁴ es arilo o heteroarilo con 0-3 grupos seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, ciano o halo;

30 R⁷ es arilo, heterociclilo, en los que dicho arilo o heterociclilo está sustituido con 0-3 grupos seleccionados entre -OH, -NHCOalquilo, -NHCON(alquilo)₂, -NHCO₂-alquilo, -CONH₂, -CN, alcoxi, alquilo, halo, haloalcoxi y haloalquilo;

R⁸ es alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, halocicloalquilo, alqueno o benciloxialquilo; R^x es dialquilamina o un heterociclo que contiene nitrógeno que está unido al fragmento precursor a través de un átomo de nitrógeno y cada R^y es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo o arilo.

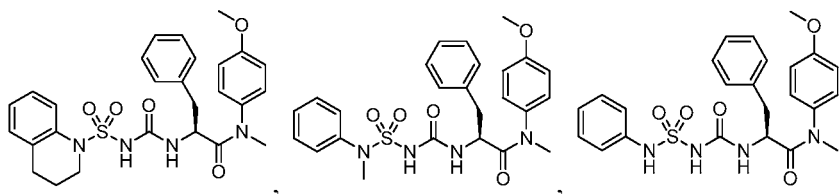
En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula III, en la que R² es -H.

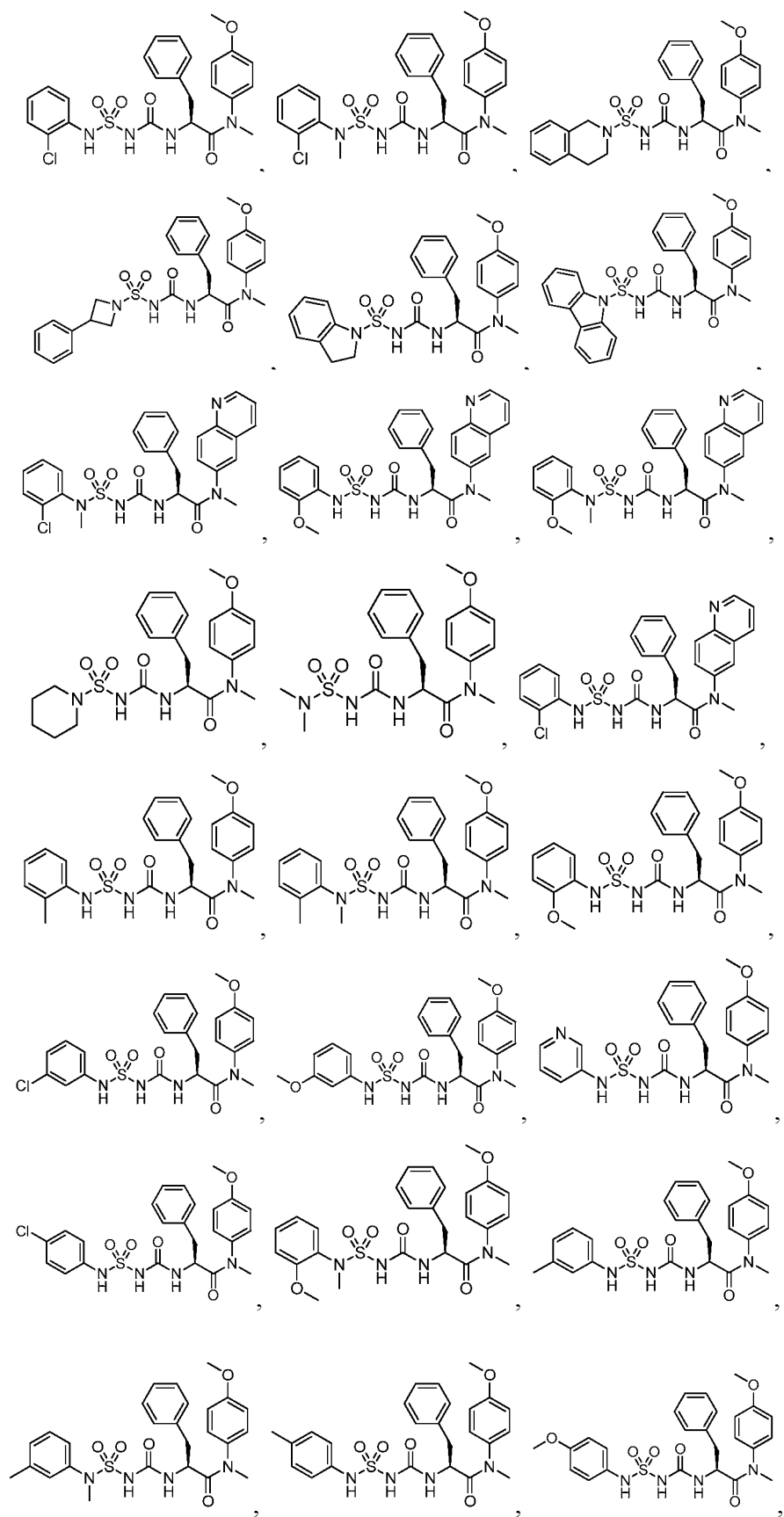
En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula III, en la que R⁴ es arilo.

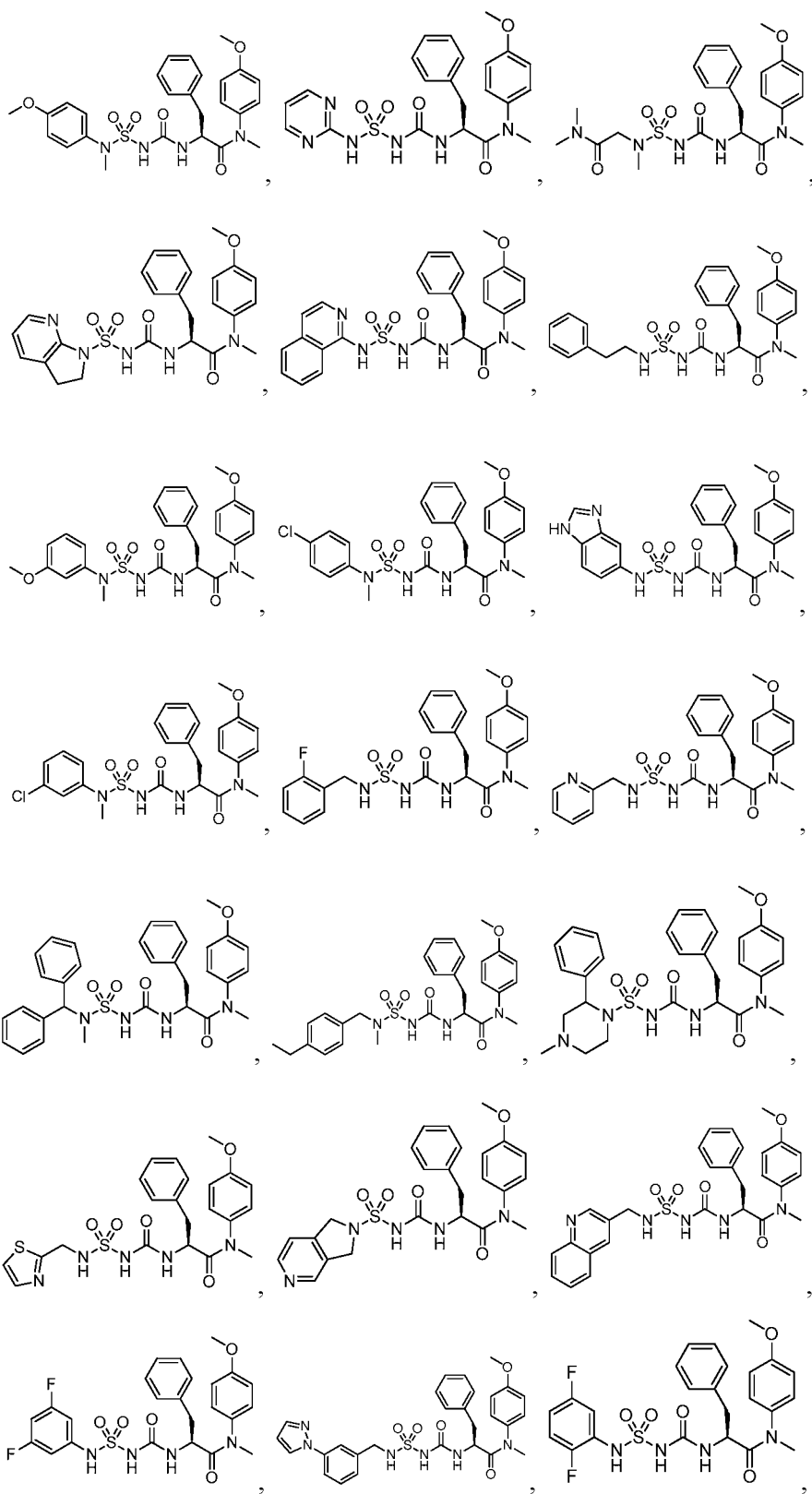
35 En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula III, en la que dicho arilo es fenilo.

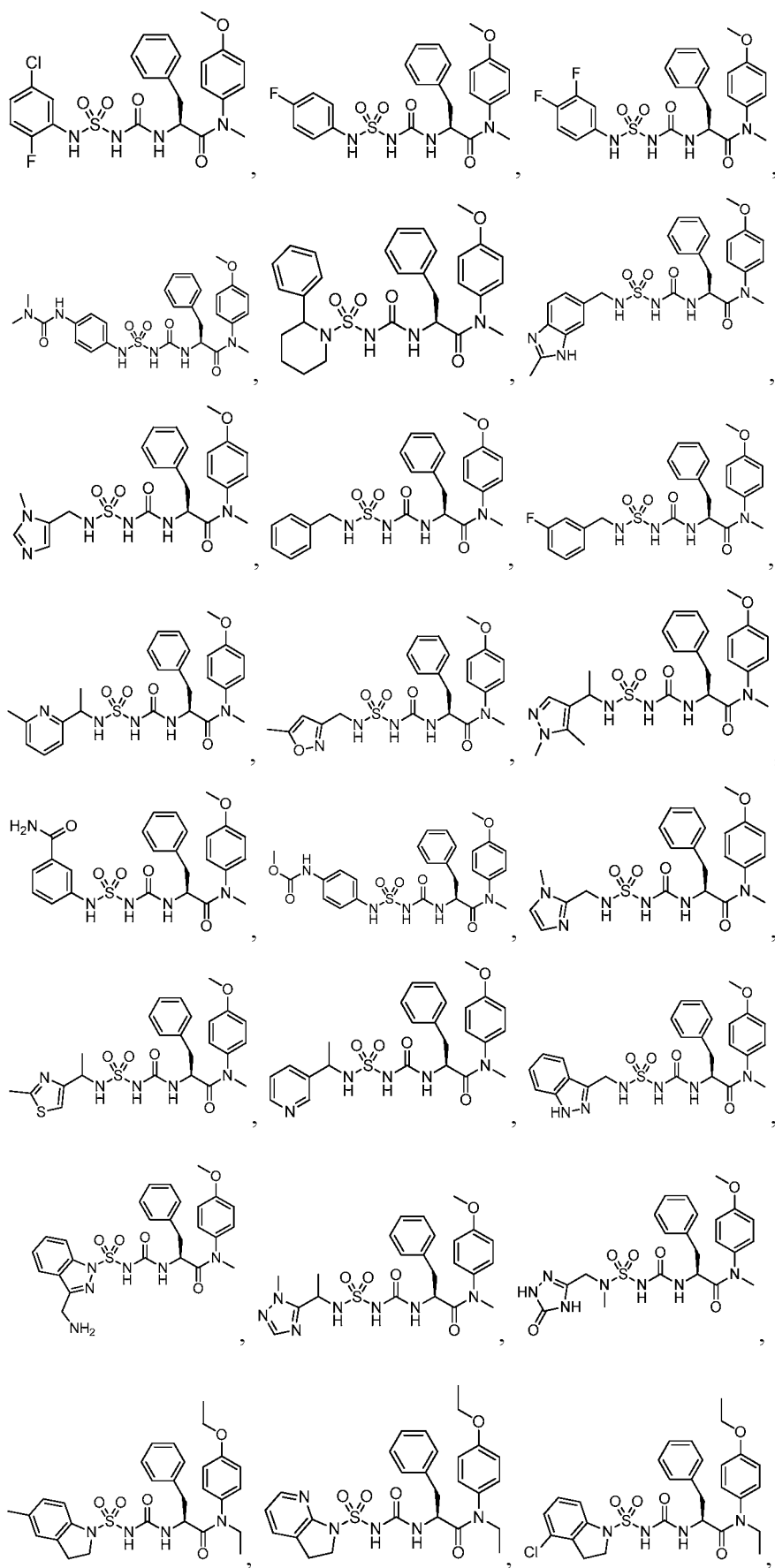
En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula III, en la que R⁸ es alquilo.

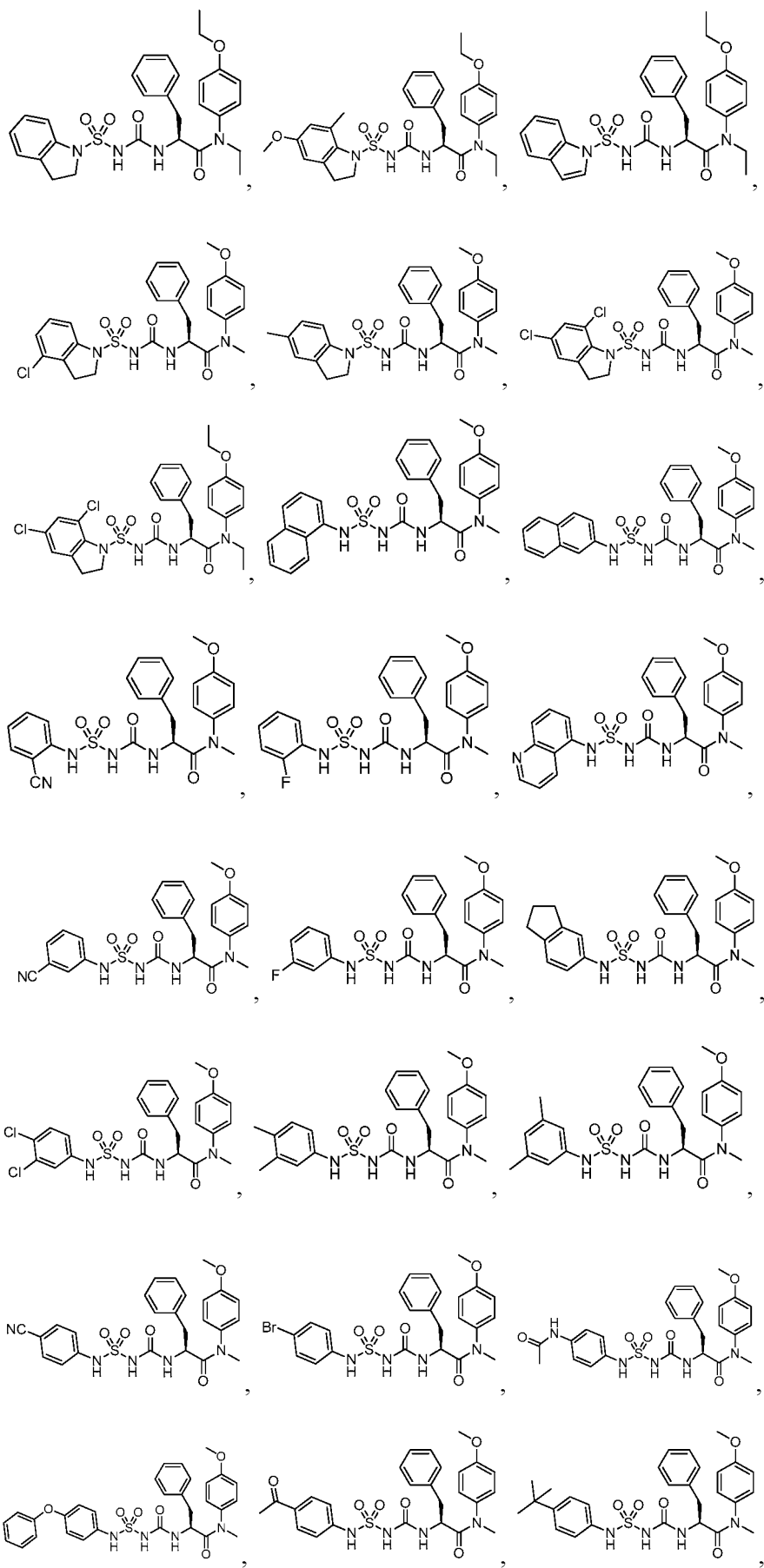
Los compuestos preferidos de la invención, que incluyen las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se seleccionan entre:

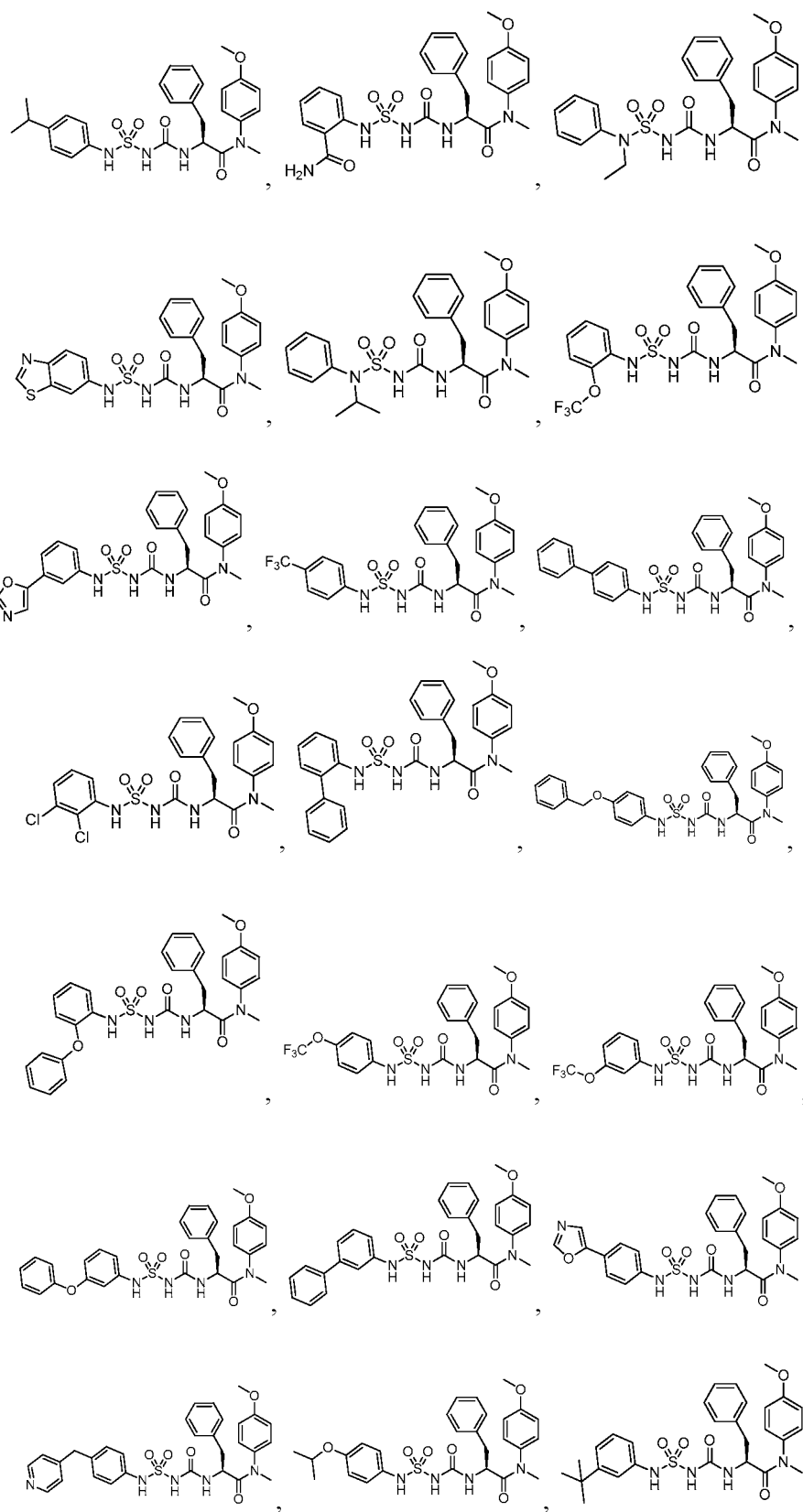


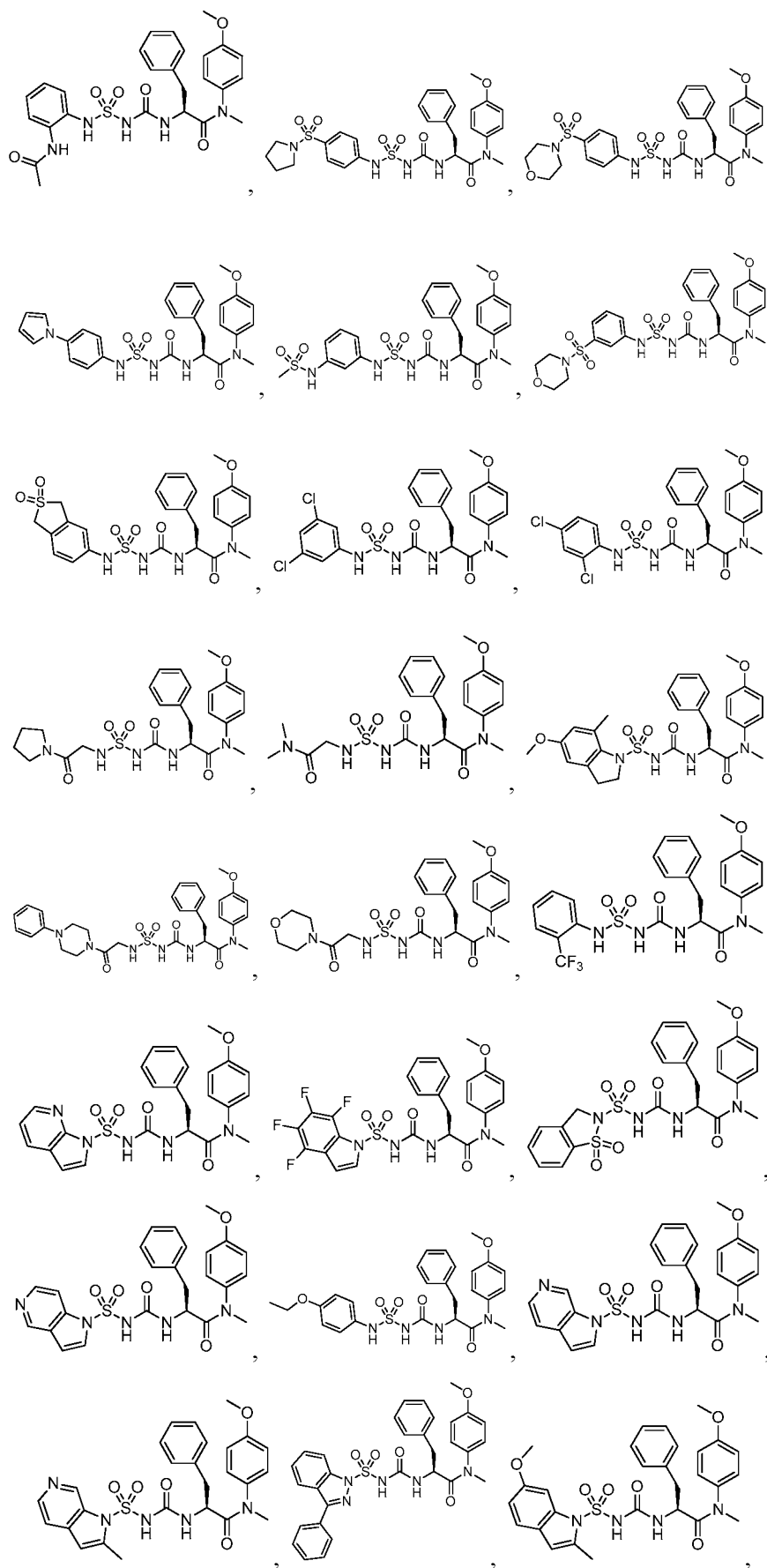


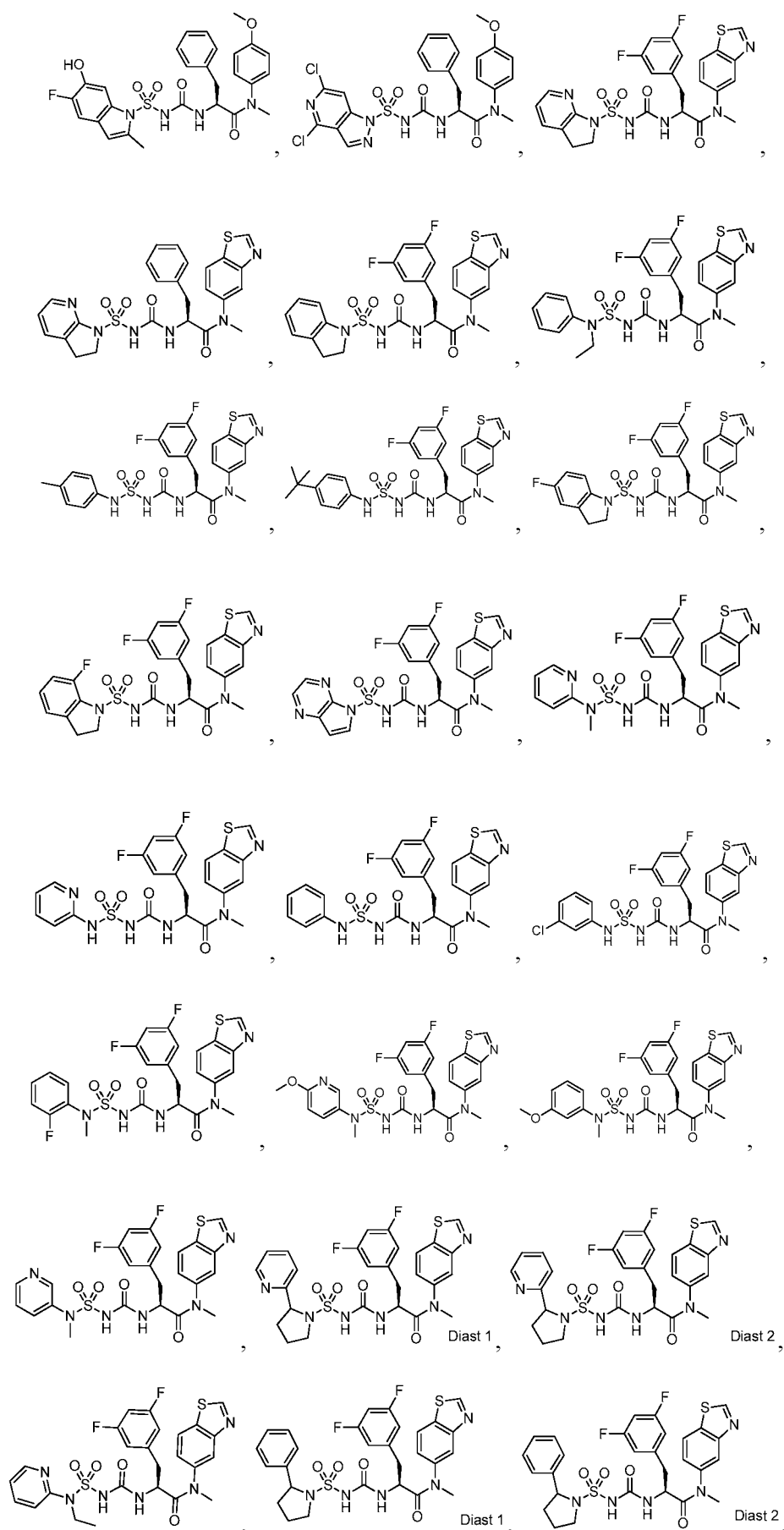


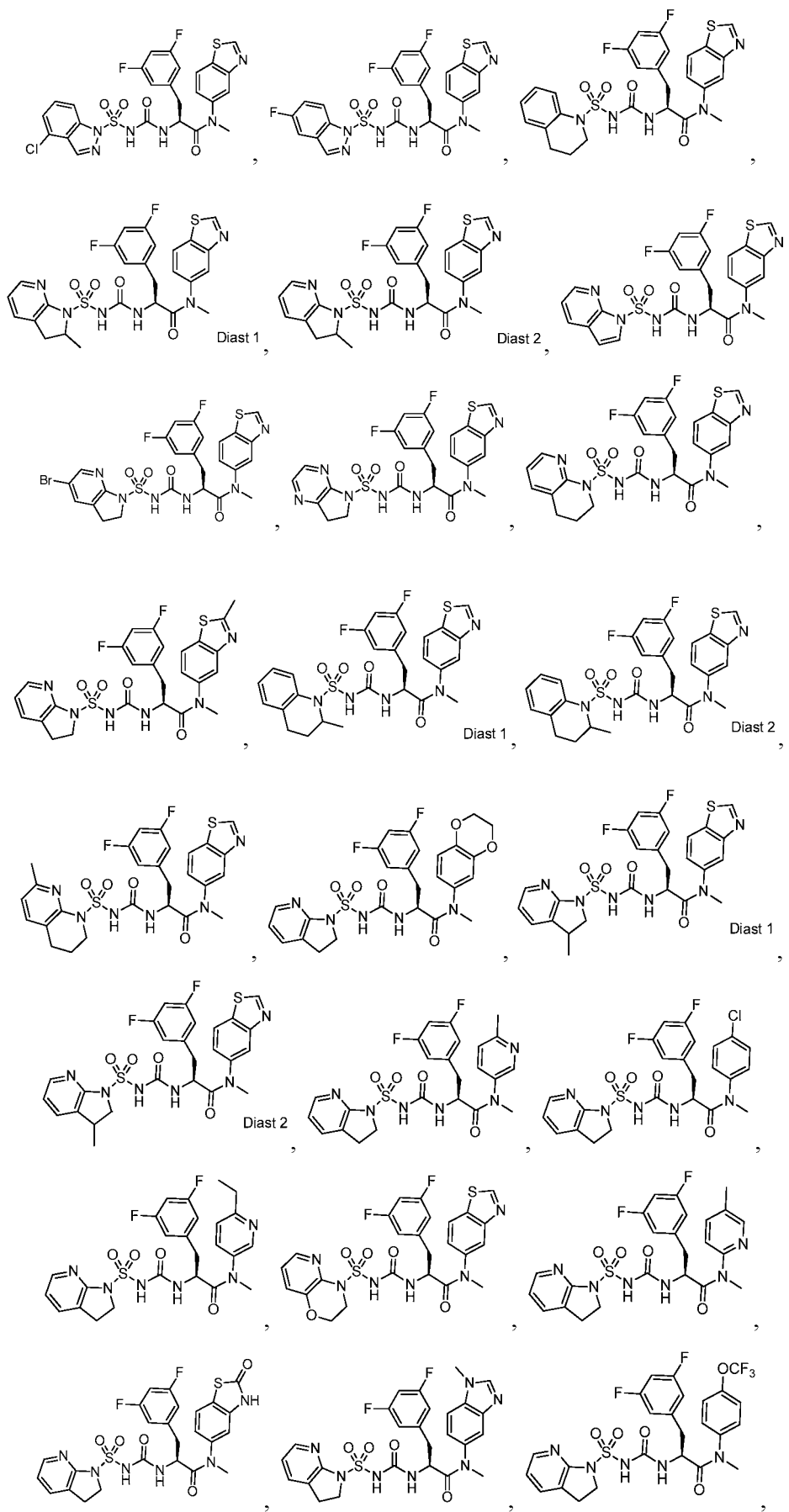


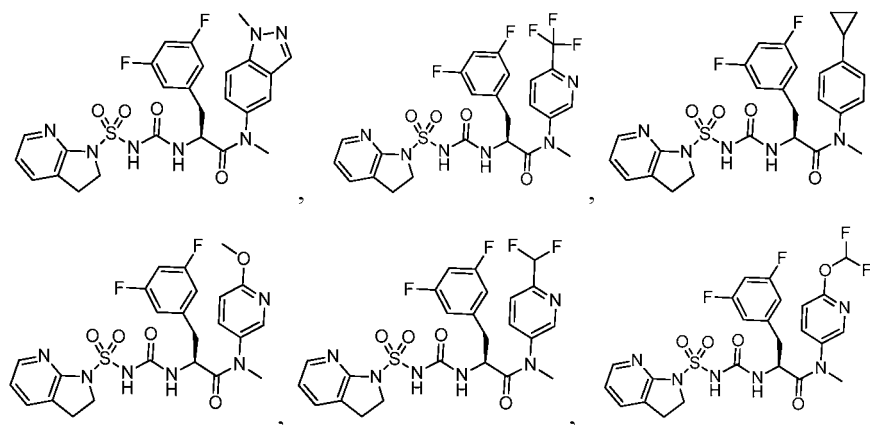




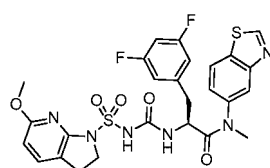






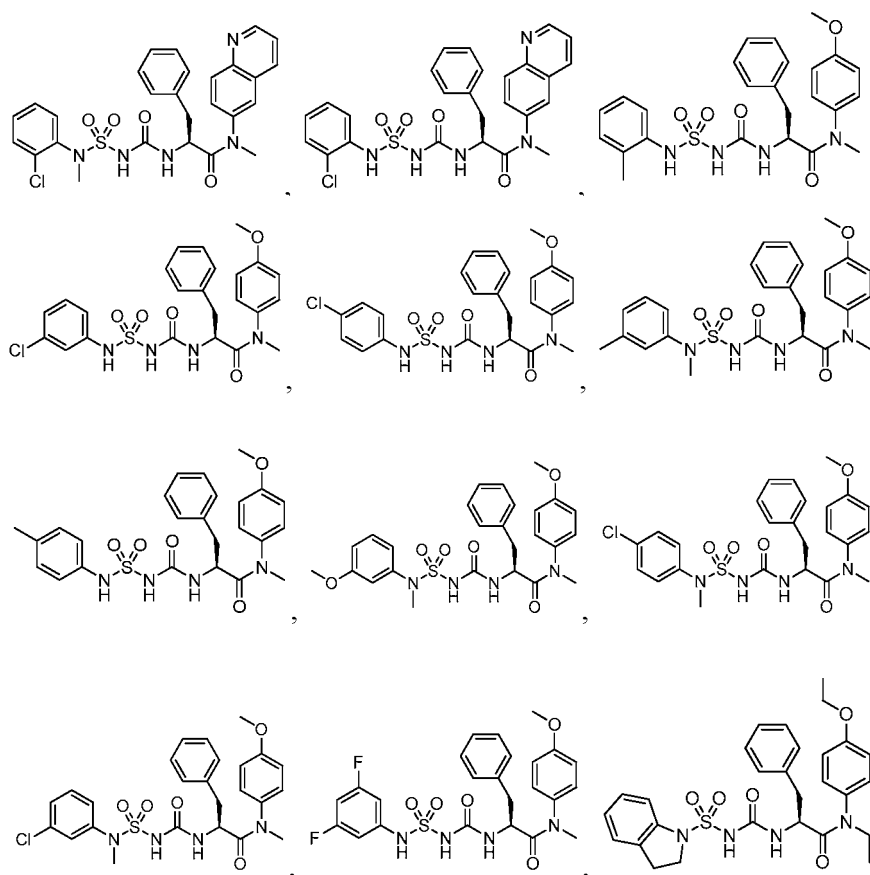


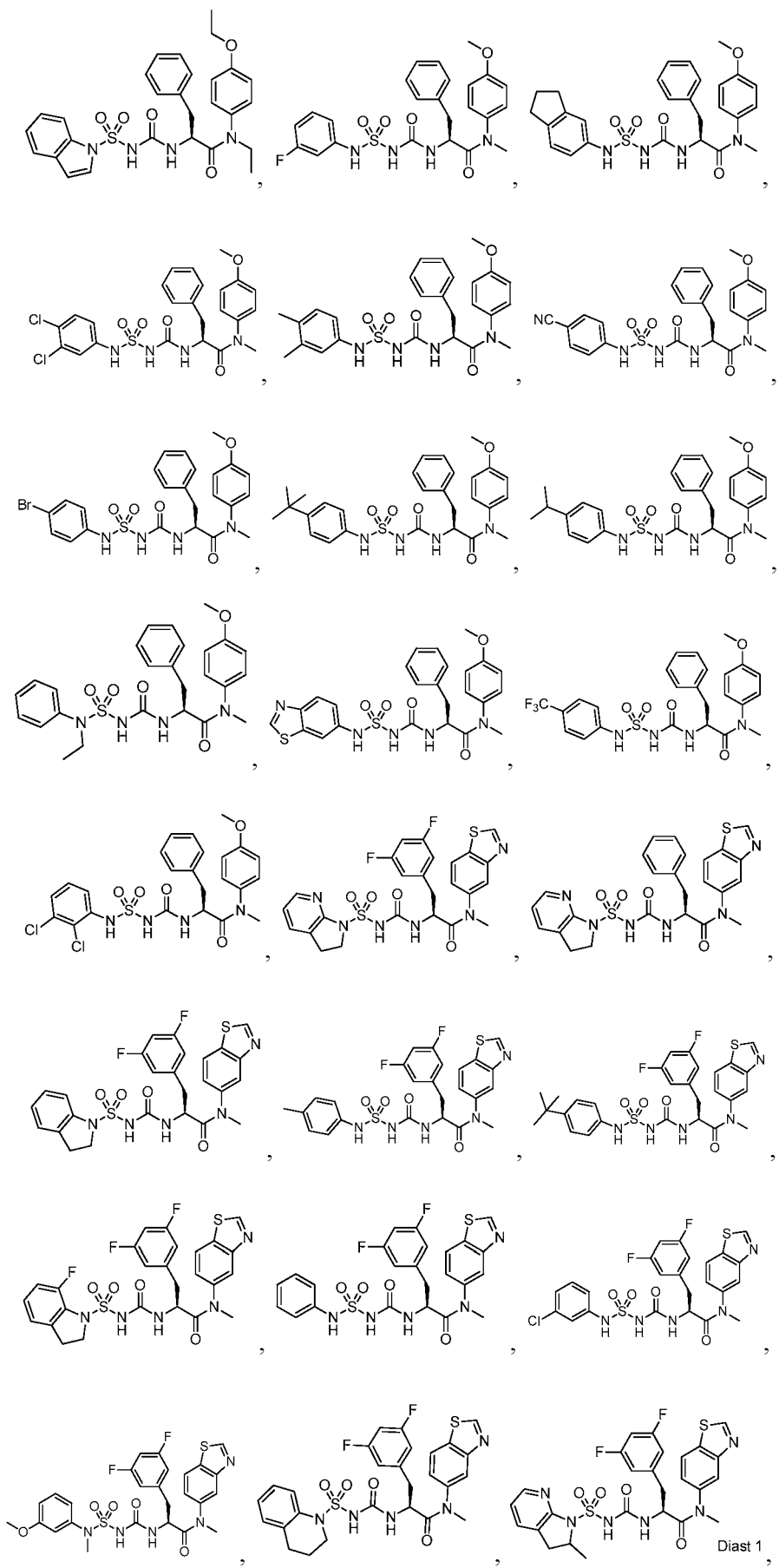
y

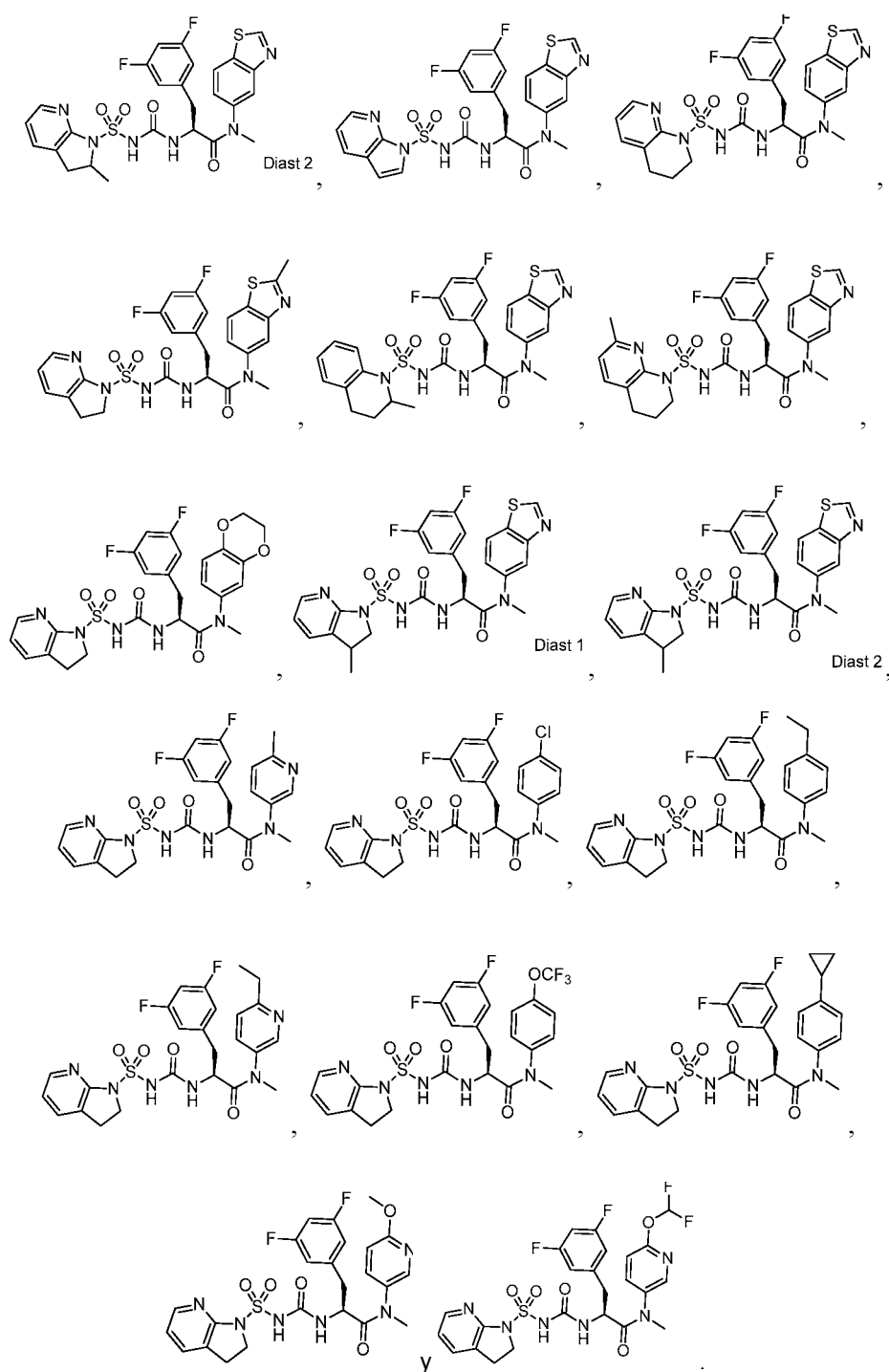


5 "Diast. 1" y "Diast. 2" se refieren a Diastereómero 1 y Diastereómero 2, respectivamente.

Otros compuestos preferidos, que incluyen las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se seleccionan entre:







5

Composiciones farmacéuticas y procedimientos de uso

Los compuestos de la invención descritos y expuestos en el presente documento normalmente se proporcionan en forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones están compuestas por una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o su sal farmacéuticamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable y puede contener excipientes y/o diluyentes habituales. Una cantidad terapéuticamente eficaz es aquella que se necesita para proporcionar un beneficio significativo para el paciente. Los vehículos farmacéuticamente aceptables son aquellos vehículos convencionalmente conocidos que tienen perfiles de seguridad aceptables. Las composiciones incluyen todas las formas sólidas y líquidas habituales, incluyendo cápsulas, comprimidos, pastillas para chupar y polvos, así como suspensiones líquidas, jarabes, elixires y soluciones. Las composiciones se fabrican usando técnicas de formulación disponibles y excipientes (tales como agentes aglutinantes y humectantes) y vehículos (tales como agua y alcoholes) que se usan habitualmente para las composiciones. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a edición, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985).

Se prefieren las composiciones sólidas que normalmente se formulan en unidades de dosificación y composiciones que proporcionan de aproximadamente 1 a 1000 mg del principio activo por dosis. Algunos ejemplos de dosificaciones son 1 mg, 10 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg y 1000 mg. En general, otros agentes antirretrovirales estarán presentes en un intervalo de unidades similar a los agentes de esa clase usados clínicamente. Habitualmente, este es de aproximadamente 0,25-1000 mg/unidad.

Las composiciones líquidas habitualmente están en intervalos de dosificación unitaria. En general, la composición líquida estará en un intervalo de dosificación unitaria de aproximadamente 1-100 mg/ml. Algunos ejemplos de dosis son 1 mg/ml, 10 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml y 100 mg/ml. En general, otros agentes antirretrovirales estarán presentes en un intervalo de unidades similar a los agentes de esa clase usados clínicamente. Habitualmente, este es de aproximadamente 1-100 mg/ml.

La invención incluye todos los modos convencionales de administración; se prefieren los procedimientos oral y parenteral. En general, el régimen de dosificación será similar a otros agentes antirretrovirales usados clínicamente. Habitualmente, la dosis diaria será de aproximadamente 1-100 mg/kg de peso corporal al día. En general, se requiere más compuesto por vía oral y menos por vía parenteral. El régimen de dosificación específico, sin embargo, será determinado por un médico usando el buen criterio médico.

Deseablemente, los compuestos de la presente invención tienen actividad contra el VIH. Por consiguiente, otro aspecto de la invención es un procedimiento para tratar la infección por VIH en un paciente humano que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, incluyendo una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un vehículo, excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La invención también incluye procedimientos en los que el compuesto se administra en terapia de combinación. Es decir, el compuesto se puede usar en conjunción con, pero de manera separada de, otros agentes útiles para tratar el SIDA y la infección por VIH. El compuesto se puede usar también en terapia de combinación en la que el compuesto y uno o más de otros agentes están físicamente juntos en una combinación de dosis fija (FDC). Algunos de estos agentes incluyen inhibidores de la unión del VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la fusión celular del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la gemación y la maduración, inmunomoduladores y antiinfectivos. En estos procedimientos de combinación, el compuesto de fórmula I por lo general se administrará en una dosis diaria de aproximadamente 1-100 mg/kg de peso corporal al día juntos con los otros agentes. Los otros agentes por lo general se administrarán en las cantidades usadas terapéuticamente. El régimen de dosificación específico, sin embargo, será determinado por un médico usando el buen criterio médico.

"Combinación", "coadministración", "concurrente" y términos similares en referencia a la administración de un compuesto de fórmula I con al menos un agente anti VIH significan que los componentes son parte de una combinación de terapia antirretroviral o HAART (por sus siglas en inglés), tal como entienden los médicos en el campo del SIDA y la infección por VIH.

Por lo tanto, como se ha expuesto anteriormente, en el presente documento se contemplan las combinaciones de los compuestos de fórmula I, junto con uno o más agentes útiles en el tratamiento del SIDA. Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden administrar de manera eficaz, bien en periodos de preexposición y/o posexposición, en combinación con cantidades eficaces de antivirales de SIDA, inmunomoduladores, antiinfectivos o vacunas, tales como los de la tabla no limitante siguiente:

ANTIVIRALES

Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
Rilpivirina	Tibotec	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido)
COMPLERA®	Gilead	infección por VIH, SIDA, CRS; combinación con emtricitabina, rilpivirina y fumarato de disoproxilo de tenofovir
097	Hoechst/Bayer	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (TI))
Amprenavir 141 W94 GW 141	Glaxo Wellcome	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la proteasa)

(continuación)		
Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
Abacavir (1592U89) GW 1592	Glaxo Wellcome	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la TI)
Acemanano	Carrington Labs (Irving, TX)	CRS
Aciclovir	Burroughs Wellcome	infección por VIH, SIDA, CRS
AD-439	Tanox Biosystems	infección por VIH, SIDA, CRS
AD-519	Tanox Biosystems	infección por VIH, SIDA, CRS
Adefovir dipivoxilo AL-721	Gilead Sciences Ethigen (Los Ángeles, CA)	Infección por VIH CRS, LPG VIH positivo, SIDA
Interferón alfa	Glaxo Wellcome	sarcoma de Kaposi, VIH en combinación con Retrovir
Ansamicina LM 427	Adria Laboratories (Dublin, OH) Erbamont (Stamford, CT)	CRS
Anticuerpo que neutraliza Interferón alfa aberrante de pH lábil	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	SIDA, CRS
AR177	Aronex Pharm	infección por VIH, SIDA, CRS
Beta-fluoro-ddA	Nat'l Cancer Institute	enfermedades asociadas al SIDA
BMS-234475 (CGP-61755)	Bristol-Myers Squibb/Novartis	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la proteasa)
CI-1012	Wamer-Lambert	Infección por VIH-1
Cidofovir	Gilead Science	retinitis por CMV, herpes, virus del papiloma
Sulfato de curdlan	AJI Pharma EE.UU.	Infección por VIH
Globina inmune a citomegalovirus	MedImmune	retinitis por CMV
Cytovene Ganciclovir	Syntex	CMV que amenaza la vista retinitis periférica por CMV
Darunavir	Tibotec- J & J	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la proteasa)
Delaviridina	Pharmacia-Upjohn	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la TI)
Sulfato de dextrano	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japón)	SIDA, CRS, VIH positivo asintomático
ddC Didesoxiciditina	Hoffman-La Roche	infección por VIH, SIDA, CRS
ddI Didesoxiinosina	Bristol-Myers Squibb	infección por VIH, SIDA, CRS; combinación con AZT/d4T
DMP-450	AVID (Camden, NJ)	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la proteasa)
Efavirenz (DMP 266, SUSTIVA®) (-)-6-cloro-4-(S)-ciclopropiletinil-4(S)-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, STOCRIN	Bristol Myers Squibb	infección por VIH, SIDA, CRS (Inhibidor de la TI no nucleósido)
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	Infección por VIH
Etravirina	Tibotec/ J & J	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido)
Famciclovir	Smith Kline	herpes zóster, herpes simplex
GS 840	Gilead	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la transcriptasa inversa)

(continuación)		
Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
HBY097	Hoechst Marion Roussel	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido)
Hipericina	VIMRx Pharm.	infección por VIH, SIDA, CRS
Interferón beta recombinante humano	Triton Biosciences (Alameda, CA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, CRS
Interferón alfa-n3	Interferon Sciences	CRS, SIDA
Indinavir	Merck	infección por VIH, SIDA, CRS, positivos para VIH asintomáticos, también junto con AZT/ddI/ddC
ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	retinitis por CMV
KNI-272	Nat'l Cancer Institute	enfermedades asociadas al VIH
Lamivudina, 3TC	Glaxo Wellcome	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la transcriptasa inversa); también con AZT
Lobucavir	Bristol-Myers Squibb	infección por CMV
Nelfinavir	Agouron Pharmaceuticals	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la proteasa)
Nevirapina	Boehringer Ingelheim	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la TI)
Novapren	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	inhibidor del VIH
Secuencia del octapéptido péptido T	Peninsula Labs (Belmont, CA)	SIDA
Fosfonoformiato de trisodio	Astra Pharm. Products, Inc.	retinitis por CMV, infección por VIH, otras infecciones por CMV
PNU-140690	Pharmacia Upjohn	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la proteasa)
Probucol	Vyrex	infección por VIH, SIDA
RBC-CD4	Sheffield Med. Tech (Houston, TX)	infección por VIH, SIDA, CRS
Ritonavir	Abbott	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la proteasa)
Saquinavir	Hoffmann-LaRoche	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la proteasa)
Estavudina; d4T Dideshidrodexoxi-Timidina	Bristol-Myers Squibb	infección por VIH, SIDA, CRS
Tipranavir	Boehringer Ingelheim	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la proteasa)
Valaciclovir	Glaxo Wellcome	VHS genital & infecciones por CMV
Virazol Ribavirina	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	positivos para VIH asintomáticos, LAS, CRS
VX-478	Vertex	infección por VIH, SIDA, CRS
Zalcitabina	Hoffmann-LaRoche	infección por VIH, SIDA, CRS, con AZT
Zidovudina; AZT	Glaxo Wellcome	infección por VIH, SIDA, CRS, sarcoma de Kaposi, en combinación con otras terapias
Tenofovir disoproxilo, sal de fumarato (VIREAD®)	Gilead	infección por VIH, SIDA, (inhibidor de la transcriptasa inversa)
EMTRIVA® (Emtricitabina) (FTC)	Gilead	infección por VIH, SIDA, (inhibidor de la transcriptasa inversa)
COMBIVIR®	GSK	infección por VIH, SIDA, (inhibidor de la transcriptasa inversa)

(continuación)		
Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
Succinato de abacavir (o ZIAGEN®)	GSK	infección por VIH, SIDA, (inhibidor de la transcriptasa inversa)
REYATAZ® (o atazanavir)	Bristol-Myers Squibb	SIDA infección por VIH, inhibidor de la proteasa
FUZEON® (Enfuvirtida o T-20)	Roche/Trimeris	SIDA infección por VIH, inhibidor de la fusión viral
LEXIVA® (o Fosamprenavir cálcico)	GSK/Vertex	SIDA infección por VIH, inhibidor de la proteasa viral
SELZENTRY™ Maraviroc; (R.U. 427857)	Pfizer	SIDA infección por VIH, (antagonista de CCR5 en desarrollo)
TRIZIVIR®	GSK	SIDA infección por VIH, (combinación de tres fármacos)
Sch-417690 (vicriviroc)	Schering-Plough	SIDA infección por VIH, (antagonista de CCR5 en desarrollo)
TAK-652	Takeda	SIDA infección por VIH, (antagonista de CCR5 en desarrollo)
GSK 873140 (ONO-4128)	GSK/ONO	SIDA infección por VIH, (antagonista de CCR5 en desarrollo)
Inhibidor de la integrasa MK-0518	Merck	SIDA infección por VIH
Raltegravir	Gilead	Combinación de la sal de fumarato del Tenofovir disoproxilato (VIREAD®) y EMTRIVA® (Emtricitabina)
TRUVADA®		
Inhibidor de la integrasa GS917/JTK-303	Gilead/Japan Tobacco	SIDA infección por VIH en desarrollo
Elvitegravir	Gilead/Bristol-Myers Squibb	Combinación de la sal de fumarato de Tenofovir disoproxilato (VIREAD®), EMTRIVA® (Emtricitabina) y SUSTIVA® (Efavirenz)
Combinación triple de fármacos		
ATRIPLA®		SIDA infección por VIH en desarrollo
FESTINAVIR®	Oncolys BioPharma	SIDA infección por VIH en desarrollo
CMX-157 Conjugado lípido de nucleótido tenofovir	Chimerix	SIDA infección por VIH
GSK1349572 inhibidor de la integrasa	GSK INMUNOMODULADORES	SIDA infección por VIH
Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
AS-101	Wyeth-Ayerst	SIDA
Bopirrimina	Pharmacia Upjohn	SIDA avanzado
Acemanano	Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	SIDA, CRS
CL246.738	Wyeth Lederle Labs	SIDA, Sarcoma de Kaposi
FP-21399	Fuki ImmunoPharm	Bloquea la fusión del VIH con las células CD4+
Interferón gamma	Genentech	CRS, en combinación con TNF (factor de necrosis tumoral)
Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos	Genetics Institute Sandoz	SIDA
Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos	Hoechst-Roussel Immunex	SIDA
Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos	Schering-Plough	SIDA, combinación con AZT

(continuación)		
Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
Inmunoestimulante de la partícula nuclear de VIH	Rorer	Seropositivo por VIH
IL-2 interleucina 2	Cetus	SIDA, en combinación c/AZT
IL-2 interleucina 2	Hoffman-LaRoche Immunex	SIDA, CRS, VIH, en combinación c/AZT
IL-2 interleucina 2 (aldesleucina)	Chiron	SIDA, aumento en el recuento de células CD4
Inmunoglobulina intravenosa (humana)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	SIDA pediátrico, en combinación c/AZT
IMREG-1	Imreg (Nueva Orleans, LA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, CRS, LPG
IMREG-2	Imreg (Nueva Orleans, LA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, CRS, LPG
Imutiol Dietilditiocarbamato	Merieux Institute	SIDA, CRS
Interferón alfa 2	Schering Plough	Sarcoma de Kaposi con AZT, SIDA
Metionina-Encefalina	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	SIDA, CRS
MTP-PE Muramil-Tripéptido	Ciba-Geigy Corp.	Sarcoma de Kaposi
Factor estimulante de colonias de granulocitos	Amgen	SIDA, en combinación c/AZT
Remune	Immune Response Corp.	Inmunoterapéutico
CD4r CD4 recombinante humana soluble	Genentech	SIDA, CRS
Híbridos CD4r-IgG		SIDA, CRS
CD4 recombinante humana soluble	Biogen	SIDA, CRS
Interferon Alfa 2a	Hoffman-La Roche	Sarcoma de Kaposi SIDA, CRS, en combinación c/AZT
SK&F106528 T4 soluble	Smith Kline	Infección por VIH
Timopentina	Immunobiology Research Institute (Annandale, NJ)	Infección por VIH
Factor de necrosis tumoral; TNF	Genentech ANTIINFECCIOSOS	CRS, en combinación con interferón gamma
Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
Clindamicina con primaquina	Pharmacia Upjohn	PPC
Fluconazol	Pfizer	Meningitis criptocócica, candidiasis
Nistatina en pastillas Pastilla	Squibb Corp.	Prevención de la candidiasis oral
Ornidil Eflornitina	Merrell Dow	PPC
Isetionato de pentamidina (IM & IV)	LyphoMed (Rosemont, IL)	tratamiento de PCP
Trimetoprima		Antibacteriano
Trimetoprima/sulfa		Antibacteriano
Piritrexima	Burroughs Wellcome	tratamiento de PCP
Isetionato de pentamidina para inhalación	Fisons Corporation	Profilaxis de PCP
Espiramacina	Rhone-Poulenc diarrea	Criptosporidiana
Intraconazol-R51211	Janssen-Pharm.	Histoplasmosis; meningitis criptocócica
Trimetrexato	Wamer-Lambert	PPC
Daunorrubicina	NeXstar, Sequus	Sarcoma de Kaposi
Eritropoyetina humana recombinante	Ortho Pharm. Corp.	Anemia severa asociada a terapia con AZT
Hormona del crecimiento humana recombinante	Serono	Emaciación relacionada con SIDA, caquexia
Acetato de megestrol	Bristol-Myers Squibb	Tratamiento de anorexia asociada con SIDA
Testosterona	Alza, Smith Kline	Emaciación relacionada con SIDA

(continuación)

Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
Nutrición enteral total	Norwich Eaton Pharmaceuticals	Diarrea y mala absorción relacionada con SIDA

"Terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de agente requerido para proporcionar un beneficio significativo al paciente tal como entienden los médicos en el campo del SIDA y la infección por VIH. En general, el objetivo del tratamiento terapéuticamente eficaz incluye la supresión de la carga viral, la restauración y conservación de la función inmunológica, calidad de vida mejorada y reducción de la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el VIH.

- 5 "Paciente" significa una persona infectada con el virus VIH y adecuada para terapia tal como entienden los médicos en el campo del SIDA y la infección por VIH.

"Tratamiento", "terapia", "régimen", "infección por VIH", "CRS", "SIDA" y expresiones relacionadas se usan tal como entienden los médicos en el campo del SIDA y la infección por VIH.

Procedimientos de síntesis

- 10 Los compuestos de la invención de acuerdo con los diversos aspectos se pueden realizar por diversos procedimientos disponibles en la técnica, que incluyen los de los esquemas siguientes en los ejemplos específicos que siguen. La numeración de la estructura y la numeración variable mostradas en los esquemas de síntesis pueden ser distintos de y no deben confundirse con, la numeración de la estructura o variable en las reivindicaciones o el resto de la memoria descriptiva. Las variables en los esquemas se indican solamente para ilustrar como fabricar algunos de los compuestos de la invención.

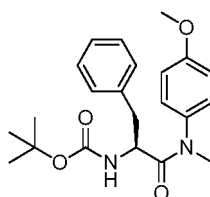
- 15 Las abreviaturas usadas en los esquemas en general siguen las convenciones usadas en la técnica. Algunas abreviaturas químicas específicas usadas en los ejemplos se definen como sigue: "DMF" para N,N-dimetilformamida; "MeOH" para metanol; "Ar" para arilo; "ATF" para ácido trifluoroacético; "BOC" para t-butoxicarbonato, "DMSO" para dimetilsulfóxido; "h" para horas; "ta" para temperatura ambiente o tiempo de retención (el contexto lo dictará); "min" para minutos; "EtOAc" para acetato de etilo; "THF" para tetrahidrofurano; "Et₂O" para éter dietílico; "DMAP" para 4-dimetilaminopiridina; "DCE" para 1,2-dicloroetano; "ACN" para acetonitrilo; "DME" para 1,2-dimetoxietano; "HATU" para (1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato) "DIEA" para diisopropiletilamina.

- 25 Algunas otras abreviaturas tal como se usan en el presente documento, se definen como sigue: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "eq" para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas, "ta" para temperatura ambiente, "TR" para tiempo de retención, "atm" para atmósfera, "Mpa (psi)" para megapascal (libras por pulgada cuadrada), "conc." para concentrado, "sat" para saturado, "PM" para peso molecular, "pf" para punto de fusión, "ee" para exceso enantiomérico, "EM" o "espect. de masas" para espectrometría de masas, "IEN" para espectroscopía de masas por ionización por electronebulización, "AR" para alta resolución, "EMAR" espectrometría de masas de alta resolución, "CLEM" para cromatografía líquida espectrometría de masas, "CLAP" cromatografía líquida de alta presión, "CLAP FI" para CLAP de fase inversa, "CCF" o "ccf" para cromatografía de capa fina, "RMN" para espectroscopía por resonancia magnética nuclear, "¹H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "q" para cuartete, "m" para multiplete, "a" para ancho, "Hz" para hercio y "α", "β", "R", "S", "E" y "Z" son designaciones estereoquímicas familiares para un experto en la técnica.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan únicamente a modo de ilustración y no deben considerarse como limitantes del ámbito de la invención.

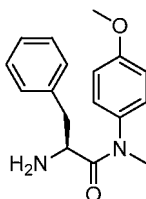
- 40 Intermedio JB-1



- 45 Se añadió HATU (1,5 g, 4,0 mmol) a una solución en agitación de 4-metoxi-N-metilanilina (500 mg, 3,64 mmol) y ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-fenilpropanoico (1,06 g, 4,0 mmol) en DMF (20 ml) y DIPEA (1,3 ml, 7,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h. La reacción se concentró y el aceite residual en bruto se repartió entre EtOAc (~60 ml) y 1/2 sat. NaHCO₃ (ac.) (~60 ml). El componente orgánico se lavó con salmuera (~40 ml), se secó

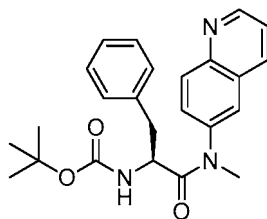
(MgSO₄), se filtró, se concentró y se purificó usando un Biotage Horizon (80 g SiO₂, EtOAc al 10-40 %/hexanos) para producir el intermedio JB-1 (1,34 g) en forma de un aceite viscoso transparente de color ámbar. Tiempo de retención de la CL-EM = 3,17 min; m/z = 385,3 [M+H]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna C18 2,0 x 50 mm 3 µm. Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,8 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 4 min. Longitud de onda = 220).
 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25-7,20 (m, 3H), 7,03-6,64 (m, 6H), 5,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,53 (c ap., J = 7,4 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,89 (dd, J = 13,1, 7,5 Hz, 1H), 2,71 (dd, J = 13,1, 6,5 Hz, 1H), 1,39 (s, 9H).

Intermedio JB-2



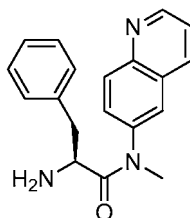
10 Una solución de HCl 4 M (15 ml, 60,0 mmol) en 1,4-dioxano se añadió a una solución en agitación del intermedio JB-1 (1,34 g, 3,49 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío para producir una sal HCl del compuesto del título (1,11 g) en forma de una espuma solidificada que se usó sin más purificación. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,33 min; m/z = 285,2 [M+H]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna C18 2,0 x 50 mm 3 µm. Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM.
 15 Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,8 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 4 min. Longitud de onda = 220).

Intermedio JB-3



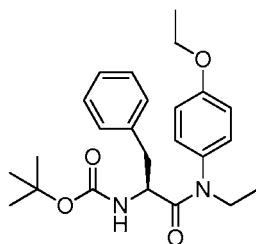
20 Se añadió HATU (378 mg, 0,994 mmol) a una solución en agitación de N-metilquinolin-6-amina (143 mg, 0,904 mmol) y ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-fenilpropanoico (264 mg, 0,994 mmol) en DMF (6 ml) y DIPEA (0,32 ml, 1,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta ON. La mezcla de reacción se concentró, se repartió entre EtOAc (~25 ml) y NaHCO₃ (ac.) 1/2 sat (~20 ml) y el componente orgánico se lavó con salmuera (~15 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó después usando un Biotage Horizon (24 g SiO₂, EtOAc al 30-60 %/hexanos) para producir el compuesto del título (230 mg) en forma de un aceite viscoso transparente de color ámbar que se solidificó después de secar. Tiempo de retención de la CL-EM = 0,980 min; m/z = 406,3 [M+H]⁺. (Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 U. Disolvente A = agua al 100 %:ATF al 0,05 %. Disolvente B = acetonitrilo al 100 %:ATF al 0,05 %. Caudal = 0,8 ml/min. % inicial de B = 2. % final de B = 98. Tiempo de gradiente = 1,5 min. Longitud de onda = 220).
 25 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,97-8,93 (m, 1H), 8,36 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,4, 4,4 Hz, 1H), 7,58-7,13 (m, 5H), 6,90 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,40 (s a, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,06-2,92 (m, 1H), 2,74 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 1,41 (s, 9H).
 30

Intermedio JB-4



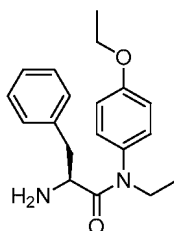
Una solución de HCl 4 M (2,5 ml, 10 mmol) en 1,4-dioxano se añadió a una solución en agitación del intermedio JB-3 (225 mg, 0,555 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta ON. La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío para producir una sal HCl del compuesto del título (211 mg) en forma de una espuma solidificada de color ámbar que se usó sin más purificación. Tiempo de retención de la CL-EM = 0,749 min; m/z = 306,2 [M+H]⁺. (Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 U. Disolvente A = agua al 100 %:ATF al 0,05 %. Disolvente B = acetonitrilo al 100 %:ATF al 0,05 %. Caudal = 0,8 ml/min. % inicial de B = 2. % final de B = 98. Tiempo de gradiente = 1,5 min. Longitud de onda = 220).
 35

Intermedio JB-5



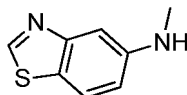
Se añadió HATU (725 mg, 1,91 mmol) a una solución en agitación de 4-etoxi-N-etilanilina (300 mg, 1,82 mmol) y ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-fenilpropanoico (506 mg, 1,91 mmol) en DMF (10 ml) y DIPEA (0,63 ml, 3,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró, se repartió entre EtOAc (~60 ml) y NaHCO₃ (ac.) sat. (~50 ml) y el componente orgánico se lavó con salmuera (~50 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó después usando un Biotage Horizon (40 g SiO₂, EtOAc al 15-40 %/hexanos) para producir el intermedio JB-5 (632 mg) en forma de una espuma solidificada de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,69 min; m/z = 413,3 [M+H]⁺. (Columna: Phenomenex Luna 30 x 2,0 MM 3 u. Disolvente A = agua al 90 %:acetonitrilo al 10 %:ATF al 0,1 %. Disolvente B = agua al 10 %:acetonitrilo al 90 %:ATF al 0,1 %. Caudal = 1 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 2 minutos. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,26-7,19 (m, 3H), 7,04-6,77 (m, 6H), 5,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,48-4,37 (m, 1H), 4,10-4,01 (m, 2H), 3,80-3,70 (m, 1H), 3,60-3,48 (m, 1H), 2,91 (dd, J = 13,2, 7,4 Hz, 1H), 2,71 (dd, J = 12,5, 6,5 Hz, 1H), 1,44 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,05 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Intermedio JB-6



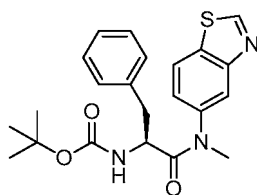
Una solución de HCl 4 M (1,036 ml, 4,15 mmol) en 1,4-dioxano se añadió a una solución en agitación del intermedio JB-5 (684 mg, 1,66 mmol) en THF (2,2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h. Después se añadió más HCl 4 M en 1,4-dioxano (1,5 ml) y la agitación continuó. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó a alto vacío para producir una sal HCl del intermedio JB-6 (632 mg) en forma de una espuma solidificada. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,24 min; m/z = 313,3 [M+H]⁺. (Columna: Phenomenex Luna 30 x 2,0 MM 3 u. Disolvente A = agua al 90 %:acetonitrilo al 10 %:ATF al 0,1 %. Disolvente B = agua al 10 %:acetonitrilo al 90 %:ATF al 0,1 %. Caudal = 1 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 2 minutos. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35-7,25 (m, 5H), 7,10 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,77 (s a, 2H), 4,15 (s a, 1H), 3,99 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 3,79-3,70 (m, 1H), 3,57-3,47 (m, 1H), 3,27-3,11 (m, 2H), 1,41 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,06 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

Intermedio ZY-1



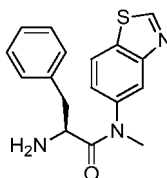
Se añadió paraformaldehído (80 mg, 2,7 mmol) a una solución en agitación de benzo[d]tiazol-5-amina (200 mg, 1,332 mmol) en MeOH (5 ml). La suspensión resultante se trató después con NaOMe al 25 % p/p en MeOH (1,5 ml, 6,7 mmol) y la mezcla de reacción transparente se agitó a 60 °C durante 16 h. La reacción se dejó enfriar a ta y después se trató con NaBH₄ (126 mg, 3,33 mmol) y se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con CHCl₃ (3 x 20 ml). El componente orgánico combinado se concentró y se purificó usando un Biotage Horizon (12 g SiO₂, EtOAc al 0-50 %/hexanos) para producir el intermedio ZY-1 (217 mg) en forma de una goma de color amarillo. Tiempo de retención de la CL-EM = 0,67 min; m/z = 165,05 [M+H]⁺. (Columna: Waters Aquity BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm. Disolvente A = agua al 100 %:ATF al 0,05 %. Disolvente B = acetonitrilo al 100 %:ATF al 0,05 %. Caudal = 0,8 ml/min. % inicial de B = 2. % final de B = 98. Tiempo de gradiente = 1,5 min. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,92 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 3,93 (s a, 1H), 2,94 (s, 3H).

Intermedio ZY-2



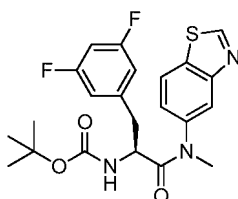
Se añadió HATU (1,90 g, 5,01 mmol) a una solución del intermedio ZY-1 (685 mg, 4,17 mmol) y ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-fenilpropanoico (1,33 g, 5,01 mmol) en DMF (20 ml) y DIPEA (2,18 ml, 12,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 6 h. La mezcla de reacción en bruto se diluyó con NaHCO₃ ac. sat. (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). El componente orgánico combinado se lavó con salmuera (~60 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó después usando un Biotage Horizon (12 g SiO₂, EtOAc al 0-40 %-50 %/hexanos) para producir el intermedio ZY-2 (1,7 g) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,19 min; m/z = 412,0 [M+H]⁺. (Columna: Waters Aquity BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm. Disolvente A = agua al 100 %:ATF al 0,05 %. Disolvente B = acetonitrilo al 100 %:ATF al 0,05 %. Caudal = 0,8 ml/min. % inicial de B = 2. % final de B = 98. Tiempo de gradiente = 1,5 min. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,07 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,27-7,19 (m, 3H), 6,94 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 5,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,58-4,48 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,93 (dd, J = 12,9, 8,4 Hz, 1H), 2,78 (dd, J = 12,4, 5,9 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H).

Intermedio ZY-3



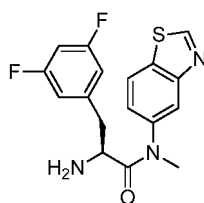
Se añadió una solución de HCl 4 M (10 ml, 40,0 mmol) en 1,4-dioxano a una solución en agitación del intermedio ZY-2 (1,7 g, 4,13 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró, se volvió a disolver en EtOH/tolueno y después se volvió a concentrar (3x) para producir una sal HCl del intermedio ZY-3 (1,7 g, 4,42 mmol, 107 % de rendimiento) en forma de un sólido pegajoso de color rosa. Tiempo de retención de la CL-EM = 0,83 min; m/z = 312,0 [M+H]⁺. (Columna: Waters Aquity BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm. Disolvente A = agua al 100 %:ATF al 0,05 %. Disolvente B = acetonitrilo al 100 %:ATF al 0,05 %. Caudal = 0,8 ml/min. % inicial de B = 2. % final de B = 98. Tiempo de gradiente = 1,5 min. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,42 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,39-7,08 (m, 6H), 6,91 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,10 (dd, J = 8,0, 6,5 Hz, 1H), 3,63-3,56 (m, 2H), 3,11 (dd, J = 13,4, 8,2 Hz, 1H), 2,92 (dd, J = 13,3, 6,5 Hz, 1H), 2,87 (s, 3H).

Intermedio ZY-4



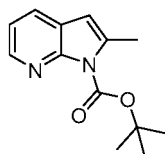
Se añadió HATU (592 mg, 1,556 mmol) a una solución en agitación del intermedio ZY-1 (213 mg, 1,30 mmol) y ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluorofenil)propanoico (469 mg, 1,56 mmol) en DMF (7 ml) y DIPEA (0,45 ml, 2,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción en bruto se diluyó con NaHCO₃ ac. sat. (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). El componente orgánico combinado se lavó con salmuera (~60 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó después usando un Biotage Horizon (24 g SiO₂, EtOAc al 0-50 %/hexanos) produciendo el intermedio ZY-4 (581 mg) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,23 min; m/z = 448,0 [M+H]⁺. (Columna: Waters Aquity BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm. Disolvente A = agua al 100 %:ATF al 0,05 %. Disolvente B = acetonitrilo al 100 %:ATF al 0,05 %. Caudal = 0,8 ml/min. % inicial de B = 2. % final de B = 98. Tiempo de gradiente = 1,5 min. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,10 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,68 (s a, 1H), 7,05 (s a, 1H), 6,68 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 5,25 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,54 (c ap., J = 7,3 Hz, 1H), 2,94-2,86 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,72 (dd, J = 13,1, 6,5 Hz, 1H), 1,39 (s, 9H).

Intermedio ZY-5



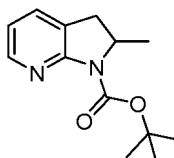
Se añadió ATF (1,0 ml, 13 mmol) a una solución en agitación del intermedio ZY-4 (0,58 g, 1,2 mmol) en DCM (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción en bruto se concentró y el residuo se disolvió en MeOH/DCM y HCl 4 M en dioxano (2 ml) y se volvió a concentrar. El residuo se disolvió de nuevo en EtOH/tolueno y después se volvió a concentrar (3x) para producir una sal HCl del intermedio ZY-5 (0,55 g) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención de la CL-EM = 0,83 min; $m/z = 348,1$ $[M+H]^+$. (Columna: Waters Aquity BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m. Disolvente A = agua al 100 %:ATF al 0,05 %. Disolvente B = acetonitrilo al 100 %:ATF al 0,05 %. Caudal = 0,8 ml/min. % inicial de B = 2. % final de B = 98. Tiempo de gradiente = 1,5 min. Longitud de onda = 220).

10 Intermedio VN-1



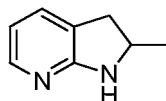
A una solución de 2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (0,5 g, 3,8 mmol) en THF (5 ml) se le añadió DMAP (4,6 mg, 0,04 mmol) seguido de la adición de dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,25 g, 5,73 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ~25 °C en atmósfera de nitrógeno durante 3 h. Se añadió agua (0,1 ml) a la reacción y la agitación continuó a ~25 °C durante 1 h. Todos los disolventes se eliminaron al vacío. El producto en bruto se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 3 ml) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (rendimiento cuantitativo). El producto se usó sin más purificación. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,42 (dd, $J = 4,8, 1,5$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J = 7,7, 1,6$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J = 7,7, 4,9$ Hz, 1H), 6,29-6,16 (m, 1H), 2,59 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H), 1,69 (s, 9H).

Intermedio VN-2



A una mezcla de paladio al 10 % sobre carbono (0,412 g, 0,387 mmol) en MeOH (10 ml) en un recipiente de reacción Parr (500 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió una solución del intermedio VN-1 (0,90 g, 3,9 mmol) en MeOH (30 ml). El recipiente de reacción se lavó abundantemente al vacío con nitrógeno (3x) y después con hidrógeno. La reacción se agitó vigorosamente a 413,68 kPa a ~25 °C durante 47 h. La reacción se filtró sobre un lecho de Celite y se concentró al vacío para proporcionar un aceite transparente. El aceite se cargó sobre un cartucho de gel de sílice ISCO (120 g) eluyendo con EtOAc al 25 %/hexanos sobre 2592 ml de disolvente para proporcionar material de partida recuperado, 251,7 mg (primer eluyente) y el compuesto del título, 484,2 mg, en forma de un aceite incoloro transparente (segundo eluyente). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,25 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,41 (dc, $J = 7,3, 1,3$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J = 7,3, 5,3$ Hz, 1H), 4,57-4,40 (m, 1H), 3,36-3,19 (m, 1H), 2,65-2,46 (m, 1H), 1,57 (s, 9H), 1,32 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H).

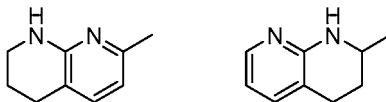
Intermedio VN-3



Una solución del intermedio VN-2 (0,466 g, 1,989 mmol) en HCl 4 N en dioxano (20 ml) se agitó a ~25 °C durante 3 h. Todos los disolventes se eliminaron al vacío para proporcionar una sal HCl del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (rendimiento cuantitativo). Tiempo de retención de la CL-EM = 1,67 min; $m/z = 135,04$ $[M+H]^+$; (Columna: Phenomenex Luna C18 50 x 2,0 mm 3 μ m. Disolvente A = agua al 90 %:MeOH al 10 %:ATF al 0,1 %. Disolvente B = agua al 10 %:MeOH al 90 %:ATF al 0,1 %. Caudal = 0,8 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B =

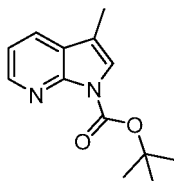
100. Tiempo de gradiente = 4 minutos, después una parada de 1 minuto al 100 % de B. Temperatura del horno = 40 °C. Longitud de onda = 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (s a, 1H), 7,42 (s a ap., 1H), 7,40 (s a ap., 1H), 6,56 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,46-4,32 (m, 1H), 3,36 (dd, J = 17,6, 9,3 Hz, 1H), 2,77 (dd, J = 17,7, 5,9 Hz, 1H), 1,43 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

5 Intermedio VN-4.1 y VN 4.2



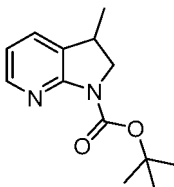
A una mezcla de paladio al 10 % sobre carbono (0,369 g, 0,347 mmol) en MeOH (20 ml) en atmósfera de nitrógeno en un recipiente de reacción de 500 ml Parr se le añadió 2-metil-1,8-naftiridina (0,500 g, 3,47 mmol). La mezcla de reacción se lavó abundantemente al vacío con nitrógeno (3 x), después con hidrógeno (3x) y se agitó vigorosamente en atmósfera de hidrógeno a 413,68 kPa a ~25 °C durante 23 h. La reacción se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó a fondo con MeOH. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar una mezcla de los compuestos del título (506,1 mg) en forma de un sólido de color blanco. La RMN ¹H indicó una mezcla de dos productos en una proporción de 1:0,18, que se usó sin más purificación. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,70 min; *m/z* = 149,06 [M+H]⁺. (Columna: Phenomenex Luna C18 50 x 2,0 mm 3 µm. Disolvente A = agua al 90 %:MeOH al 10 %:ATF al 0,1 %. Disolvente B = agua al 10 %:MeOH al 90 %:ATF al 0,1 %. Caudal = 0,8 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 4 minutos, después una parada de 1 minuto al 100 % de B. Temperatura del horno = 40 °C. Longitud de onda = 220 nm). Producto principal: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,99 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,21 (s a, 1H), 3,26-3,19 (m, 2H), 2,59 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,74 (dt, J = 11,7, 6,0 Hz, 2H). Producto secundario: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,76-7,69 (m, 1H), 7,12 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,39 (dd, J = 7,2, 4,9 Hz, 1H), 3,49-3,33 (m, 1H), 2,70-2,61 (m, 2H), 1,89-1,78 (m, 1H), 1,47-1,33 (m, 1H), 1,15 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

Intermedio VN-5



A una solución de 3-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (1 g, 8 mmol) en THF (15 ml) se le añadió DMAP (9,2 mg, 0,08 mmol) seguido de la adición de dicarbonato de di-*tert*-butilo (2,48 g, 11,4 mmol). La reacción se agitó a ~25 °C en atmósfera de nitrógeno durante 20,5 h. Se añadió agua (0,1 ml) a la reacción y la agitación se continuó a ~25 °C durante 40 min. Todos los disolventes se eliminaron al vacío. El producto en bruto se destiló azeotrópicamente con tolueno (3 x 5 ml) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (rendimiento cuantitativo). El producto se usó sin más purificación. Tiempo de retención de la CL-EM = 3,11 min; *m/z* = 255,10 [M+Na]⁺. (Columna: Phenomenex Luna C18 50 x 2,0 mm 3 µm. Disolvente A = agua al 90 %:MeOH al 10 %:ATF al 0,1 %. Disolvente B = agua al 10 %:MeOH al 90 %:ATF al 0,1 %. Caudal = 0,8 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 4 minutos, después una parada de 1 minuto al 100 % de B. Temperatura del horno = 40 °C. Longitud de onda = 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,37 (dd, J = 4,6, 1,6 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 2,23 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 1,60 (s, 9H).

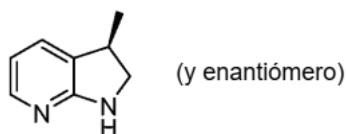
Intermedio VN-6



A una mezcla de paladio al 10 % sobre carbono (0,779 g, 0,732 mmol) en MeOH (10 ml) en un recipiente de reacción de 500 ml Parr en atmósfera de nitrógeno se le añadió una solución del intermedio VN-5 (1,7 g, 7,3 mmol) en MeOH (40 ml). La mezcla de reacción se lavó abundantemente al vacío con nitrógeno (3 x), después con hidrógeno (3 x) y se agitó vigorosamente en atmósfera de hidrógeno a 413,68 kPa a ~25 °C durante 24 h. La reacción se filtró sobre un lecho de Celite, se lavó a fondo con MeOH y se concentró al vacío para proporcionar un aceite viscoso. El aceite en bruto se cargó sobre un cartucho de gel de sílice ISCO (120 g) eluyendo con EtOAc al 25 %/hexanos por encima de 1296 ml para proporcionar material de partida recuperado (372,9 mg) en forma de un sólido de color blanco y el compuesto del título (863,5 mg) en forma de un aceite viscoso incoloro transparente. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,32 min; *m/z* = 257,11 [M+Na]⁺. (Columna: Phenomenex Luna C18 50 x 2,0 mm 3 µm. Disolvente A = agua al

90 %:MeOH al 10 %:ATF al 0,1 %. Disolvente B = agua al 10 %:MeOH al 90 %:ATF al 0,1 %. Caudal = 0,8 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 4 minutos, después una parada de 1 minuto al 100 % de B. Temperatura del horno = 40 °C. Longitud de onda = 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,06 (d ap., J = 4,8 Hz, 1H), 7,56 (dt, J = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 7,3, 5,0 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 10,7, 9,7 Hz, 1H), 3,47-3,40 (m, 1H), 3,40-3,27 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,25 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Intermedio VN-7 e intermedio VN-8

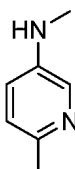


(No se realizó la asignación estereoquímica absoluta)

Una solución del intermedio VN-6 (0,66 g, 2,8 mmol) en HCl 4 M en dioxano (50 ml) se agitó a ~25 °C durante 15,5 h. Todos los disolventes se eliminaron al vacío para proporcionar una mezcla racémica de una sal HCl de los compuestos del título (378 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. La mezcla racémica se separó por CFS quiral preparatoria usando un ChiralCel OD-H, 21 x 250 mm, columna de 5 µm; Fase móvil: EtOH al 10 % (con DEA al 0,1 %)/CO₂ al 90 %; presión 15000 kPa; temperatura 40 °C; caudal 40 ml/min; UV 310 nm; inyección 0,2 ml (~25 mg/ml en MeOH); recogida de fracciones: pendiente y nivel (caudal de reposición = 6 ml/min IPA) para proporcionar los compuestos individuales del título: Intermedio VN-7 (primer eluyente) en forma de un sólido de color blanquecino (185 mg) (estereoquímica absoluta no determinada); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,67 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,41 (dd, J = 7,0, 5,3 Hz, 1H), 6,24 (s a, 1H), 3,58 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 3,31-3,20 (m, 1H), 2,99 (ddd, J = 9,0, 7,6, 1,8 Hz, 1H), 1,22 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

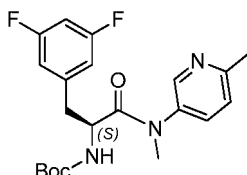
Intermedio VN-8 (segundo eluyente) en forma de un sólido de color blanquecino (192 mg) (estereoquímica absoluta no determinada); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,67 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,41 (dd, J = 7,0, 5,3 Hz, 1H), 6,24 (s a, 1H), 3,63-3,52 (m, 1H), 3,32-3,18 (m, 1H), 2,98 (ddd, J = 9,0, 7,5, 1,8 Hz, 1H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 3H), respectivamente.

Intermedio GW-1



A una solución de 6-metilpiridin-3-amina (500 mg, 4,62 mmol) y formaldehído (208 mg, 6,94 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió metanolato de sodio (5,29 ml, 23,2 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se trató con tetrahidroborato de sodio (437 mg, 11,6 mmol) en dos porciones y se agitó a ta durante 6 h. Se añadió agua (10 ml) lentamente y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). El componente orgánico combinado se secó con Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó usando un Biotage Horizon (EtOAc al 0-100 %, MeOH al 10-20 %/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (0,29 g) en forma de un aceite de color rojo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ 7,97 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 8,3, 3,0 Hz, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).

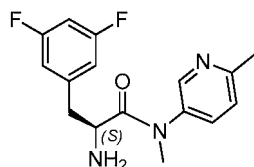
Intermedio GW-2



A una solución de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluorofenil)propanoico (0,715 g, 2,37 mmol) y el intermedio GW-1 (0,29 g, 2,4 mmol) en DMF (7 ml) se le añadió DIPEA (0,83 ml, 4,8 mmol) y después HATU (0,95 g, 2,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua (70 ml) y EtOAc (35 ml), el componente orgánico se secó con Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó con un Biotage Horizon (EtOAc al 20-90 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,67 g) en forma de una espuma de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 3,48 min; m/z = 428,07 [M+Na]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-

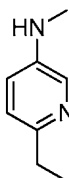
H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8,12 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,50 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 5,18 (m, 1H), 4,46 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,89 (dd, J = 13,2, 7,8 Hz, 1H), 2,74 (dd, J = 13,4, 6,8 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

5 Intermedio GW-3



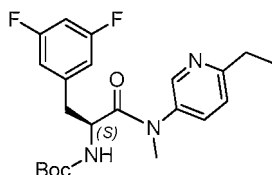
A una solución del intermedio GW-2 (0,67 g, 1,7 mmol) en dioxano (6 ml) se le añadió HCl (4 N en dioxano) (1,50 ml, 49,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 17 h. Se añadió metanol (2 ml), la mezcla se sometió a sonicación para convertirla en una solución transparente y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró y se secó a alto vacío para proporcionar una sal HCl del compuesto del título (0,62 g) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,26 min; m/z = 306,06 [M+H]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

15 Intermedio GW-4



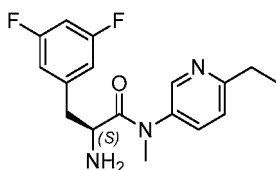
A una solución de 6-etilpiridin-3-amina (500 mg, 4,09 mmol) y formaldehído (184 mg, 6,14 mmol) en metanol (15 ml) se le añadió metanolato de sodio (4,7 ml, 20 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se añadió tetrahidroborato de sodio (387 mg, 10,2 mmol) en dos porciones y se agitó a ta durante 2 h. Se añadió agua (10 ml) lentamente y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). El componente orgánico combinado se secó con Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó con un Biotage Horizon (EtOAc al 20-70 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,41 g) en forma de un aceite de color pardo. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,30 min; m/z = 137,05 [M+H]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ 7,99 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,65 (s, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,74 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Intermedio GW-5



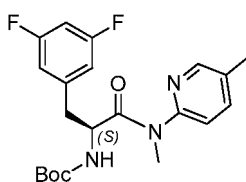
A una solución de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluorofenil)propanoico (0,55 g, 1,8 mmol) y el intermedio GW-4 (0,25 g, 1,8 mmol) en DMF (7 ml) se le añadió DIPEA (0,64 ml, 3,7 mmol) y después HATU (0,73 g, 1,93 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua (70 ml) y EtOAc (35 ml), el componente orgánico se secó con Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó con un Biotage Horizon (EtOAc al 0-100 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,42 g) en forma de un aceite de color blanco. Tiempo de retención de la CL-EM = 3,54 min; m/z = 442,09 [M+Na]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8,16 (s, 1H), 7,20 (s, 2H), 6,70 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 5,22 (m, 1H), 4,47 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,90 (m, 3H), 2,72 (c, J = 7,6 Hz, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,35 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Intermedio GW-6



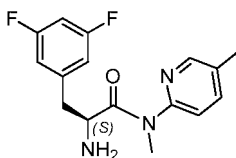
A una solución del intermedio GW-5 (0,42 g, 1,0 mmol) en dioxano (1 ml) se le añadió HCl (1,1 ml, 35,8 mmol, 4 N en dioxano) y la solución se agitó a ta durante 4 h. Se añadió metanol (1 ml) y la agitación continuó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar una sal HCl del compuesto del título (0,26 g). Tiempo de retención de la CL-EM = 2,37 min; m/z = 320,12 [M+H]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Intermedio GW-7



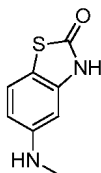
A una solución de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluorofenil)propanoico (0,617 g, 2,05 mmol) y N,5-dimetilpiridin-2-amina (0,25 g, 2,1 mmol) en DMF (7 ml) se le añadió DIPEA (0,7 ml, 4 mmol) y después HATU (0,817 g, 2,15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua (70 ml) y EtOAc (35 ml). El componente orgánico se secó con Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó con un Biotage Horizon (EtOAc al 0-100 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,29 g) en forma de un aceite de color amarillo claro. Tiempo de retención de la CL-EM = 3,88 min; m/z = 406,12 [M+H]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8,36 (s, 1H), 7,61 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,65 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,54 (s a, 1H), 5,32 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,75 (s a, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,06 (dd, J = 13,5, 5,2 Hz, 1H), 2,99 (s a, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,44-1,39 (dos s, 9H)

Intermedio GW-8



A una solución del intermedio GW-7 (0,29 g, 0,72 mmol) en dioxano (2 ml) se le añadió HCl (4 N en dioxano) (1,1 ml, 4,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 20 h. El disolvente se evaporó y se secó a alto vacío durante 64 h para proporcionar una sal HCl del compuesto del título (0,19 g) en forma de un sólido de color rosa. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,75 min; m/z = 328,04 [M+Na]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

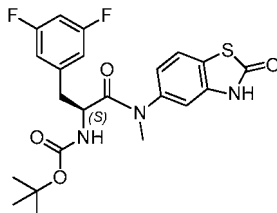
Intermedio GW-4.1



A una solución de 5-aminobenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (300 mg, 1,81 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió formaldehído (108 mg, 3,61 mmol) y metanolato de sodio (2,1 ml, 9,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se añadió tetrahidroborato de sodio (171 mg, 4,51 mmol) y se agitó a ta durante 30 min. Después se añadió metanol (2 ml) a la mezcla de reacción y se agitó a ta durante 6 h. Se añadió gel de sílice a la mezcla de reacción, se concentró y el residuo se cargó en seco sobre un Biotage Horizon (EtOAc al 0-100 %/hexanos, MePH al 20 %/EtOAc y MeOH al 100 %) para purificación. El material recogido se purificó además

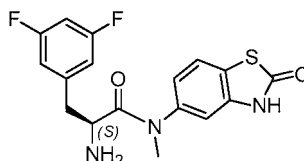
por CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (140 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,36 min; m/z = 181,00 $[M+H]^+$. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 μ m; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,56 (s, 1H), 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 2,70 (s, 3H).

Intermedio GW-4.2



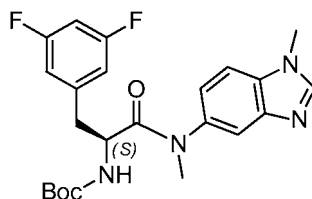
A una solución de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluorofenil)propanoico (143 mg, 0,48 mmol), el intermedio GW-4.1 y 2,2,2-trifluoroacetato (140 mg, 0,48 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió DIPEA (0,20 ml, 1,2 mmol) y después HATU (190 mg, 0,50 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (40 ml) y el componente orgánico se secó con Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó con un Biotage Horizon (EtOAc al 10-100 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (140 mg) en forma de una espuma de color blanco. Tiempo de retención de la CL-EM = 3,83 min; m/z = 486,02 $[M+Na]^+$. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 μ m; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,07 (s a, 1H), 7,69 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,13-7,00 (m, 4H), 6,50 (s, 1H), 4,19 (s a, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,84 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 2,73 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 1,28 (s, 9H).

Intermedio GW-4.3



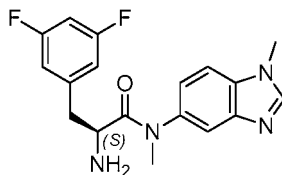
A una solución del intermedio GW-4.2 (140 mg, 0,30 mmol) en dioxano (1 ml) se le añadió HCl (4 N en dioxano) (0,46 ml, 1,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. Se añadió metanol (1 ml) y la agitación continuó durante 8 h. El disolvente se evaporó y se secó a alto vacío para proporcionar una sal HCl del compuesto del título (0,13 g) en forma de un sólido de color amarillo claro. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,91 min; m/z = 364,02 $[M+H]^+$. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 μ m; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Intermedio GW-5.1



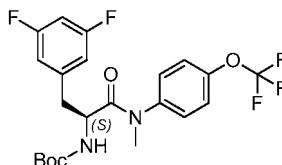
A una solución de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluorofenil)propanoico (1278 mg, 4,24 mmol) y N,1-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-amina (570 mg, 3,54 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina (1,05 g, 4,24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 17 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó con un Biotage Horizon (Hexano al 30-100 %/EtOAc, MeOH al 10-20 %/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (0,13 g) en forma de un sólido de color rosa. Tiempo de retención de la CL-EM = 3,29 min; m/z = 467,08 $[M+Na]^+$. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 μ m; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,32 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,95 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,25-4,14 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,86 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 2,68 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 1,28 (s, 9H).

Intermedio GW-5.2



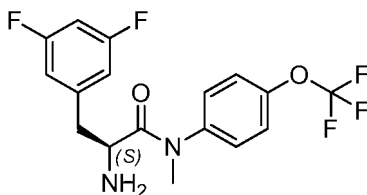
A una solución del intermedio GW-5.1 (0,13 g, 0,29 mmol) en dioxano (2 ml) se le añadió HCl (4 N en dioxano) (0,9 ml, 3,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h. La mezcla de reacción se trató con metanol (0,5 ml) y se agitó durante 4 h más. El disolvente se evaporó y el residuo se secó a alto vacío para proporcionar una sal HCl del compuesto del título (0,12 g) en forma de un sólido de color amarillo claro. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,97 min; m/z = 345,19 $[M+H]^+$. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 μ m; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Intermedio GW-6.1



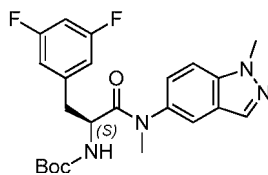
A una solución de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluorofenil)propanoico (0,79 g, 2,6 mmol) en DMF (6 ml) se le añadió N-metil-4-(trifluorometoxi)anilina (0,500 g, 2,62 mmol), DIPEA (0,91 ml, 5,2 mmol) y HATU (1,04 g, 2,75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua (60 ml) y EtOAc (30 ml). El componente orgánico se secó con Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó con un Biotage Horizon (EtOAc al 0-100 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,80 g) en forma de un sólido de color rosa. Tiempo de retención de la CL-EM = 4,25 min; m/z = 375,14 $[M-Boc+H]^+$. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 μ m; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,55 (s, 4H), 7,25 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,42 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,80-2,65 (m, 2H), 1,30 (s, 9H).

Intermedio GW-6.2



A una solución del intermedio GW-6.1 (0,800 g, 1,68 mmol) en dioxano (3 ml) se le añadió HCl (4 N en dioxano) (3,1 ml, 12,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 17 h. La mezcla de reacción se concentró y se secó a alto vacío para proporcionar una sal HCl del compuesto del título (0,65 g) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención de la CL-EM = 3,31 min; m/z = 375,15 $[M+H]^+$. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 μ m; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

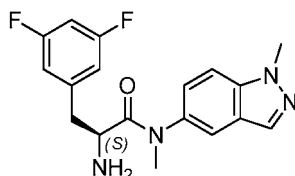
Intermedio GW-7.1



A una solución de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluorofenil)propanoico (0,82 g, 2,7 mmol) y N, 1-dimetil-1H-indazol-5-amina (0,44 g, 2,7 mmol) en DMF (7 ml) se le añadió DIPEA (0,95 ml, 5,5 mmol) y después HATU (1,09 g, 2,87 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 19 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua

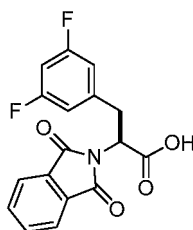
(70 ml) y EtOAc (35 ml), el componente orgánico se secó con Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó con un Biotage Horizon para proporcionar el compuesto del título (1,14 g) en forma de una espuma de color rosa. Tiempo de retención de la CL-EM = 3,69 min; m/z = 467,07 [M+Na]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,10 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 6,65-6,39 (m, 2H), 4,09 (m solapado con s, 4H), 3,21 (s, 3H), 2,87 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,70 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 1,28 (dos s, 9H).

Intermedio GW-7.2



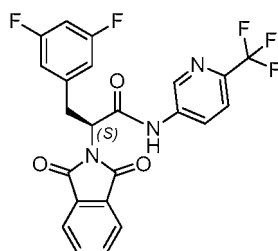
A una solución del intermedio GW-7.1 (1,14 g, 2,56 mmol) en dioxano (4 ml) se le añadió HCl (4 N en dioxano) (2,4 ml, 9,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. El precipitado se disolvió de nuevo con la adición de metanol (1 ml) y la agitación continuó durante 24 h. La reacción se concentró y se secó a alto vacío para proporcionar una sal HCl del compuesto del título (1,03 g) en forma de un sólido de color pardo claro. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,67 min; m/z = 345,10 [M+H]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Intermedio GW-8.1



Una mezcla de ácido (S)-2-amino-3-(3,5-difluorofenil)propanoico (1,72 g, 8,55 mmol) e isobenzofuran-1,3-diona (1,27 g, 8,55 mmol) en DMF (12 ml) en un recipiente de microondas (20 ml) se calentó a 155 °C durante 1 h en un reactor de microondas. La mezcla en bruto se vertió en agua (50 ml) y se agitó durante 30 min. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron a alto vacío durante una noche para proporcionar el compuesto del título (2,3 g) en forma de un sólido de color pardo claro. Tiempo de retención de la CL-EM = 3,57 min; m/z = 354,07 [M+Na]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,45 (s a, 1H), 7,87 (s, 4H), 7,02-6,94 (m, 3H), 5,23 (d, J = 4,8 Hz, 0,5H), 5,20 (d, J = 4,8 Hz, 0,5H), 3,53 (d, J = 4,5 Hz, 0,5H), 3,50 (d, J = 4,5 Hz, 0,5 H), 3,35 (m, 1H, solapado con pico de agua).

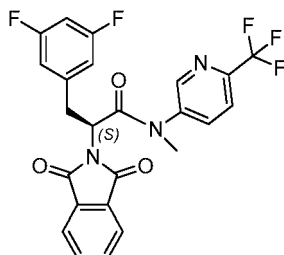
Intermedio GW-8.2



Una solución del intermedio GW-8.1 (500 mg, 1,51 mmol) en SOCl₂ (1,1 ml, 15 mmol) se calentó a 45 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró y se destiló azeotrópicamente con DCM (3 x 10 ml) y se secó a alto vacío durante una noche para proporcionar el intermedio cloruro de (S)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propanoilo en bruto (0,49 g), en forma de un sólido de color blanco. A una solución del cloruro de (S)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propanoilo en bruto (440 mg, 1,26 mmol) y 6-(trifluorometil)piridin-3-amina (204 mg, 1,26 mmol) en DMF (6 ml) se le añadió DIPEA (0,44 ml, 2,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta

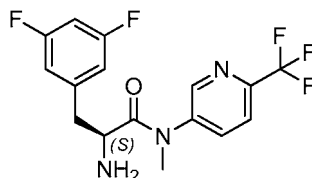
durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua (60 ml) y EtOAc (30 ml), el componente orgánico se separó y se secó con Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó con un Biotage Horizon (EtOAc al 10-100 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,39 g) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención de la CL-EM = 3,92 min; m/z = 476,11 [M+H]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,50 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,30 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,88 (m, 5H), 7,01 (m, 1H), 6,94 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,35 (d, J = 4,8 Hz, 0,5H), 5,33 (d, J = 4,8 Hz, 0,5H), 3,65 (d, J = 4,5 Hz, 0,5H), 3,62 (d, J = 4,5 Hz, 0,5H), 3,29 (m, 1H).

10 Intermedio GW-8.3



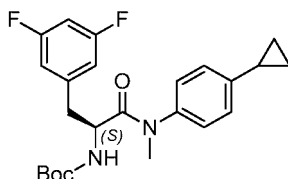
A una solución del intermedio GW-8.2 (0,39 g, 0,8 mmol) en DMF (6 ml) se le añadió NaH al 60 % (0,036 g, 0,9 mmol) en forma de una dispersión en aceite mineral y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min, después se añadió yodometano (0,06 ml, 0,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 23 h. La reacción se interrumpió con NH₄Cl sat. (5 ml) y agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los componentes orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron con un Biotage (EtOAc al 0-80 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,19 g) en forma de un aceite incoloro. Tiempo de retención de la CL-EM = 3,73 min; m/z = 490,13 [M+H]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,61 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,66 (s a, 3H), 6,96 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 5,30 (s a, 1H), 3,47 (d, J = 4,5 Hz, 0,5H), 3,43 (d, J = 4,5 Hz, 0,5 H), 3,19 (s, 3H), 3,16 (t, J = 11,3 Hz, 1H).

Intermedio GW-8.4



A una solución del intermedio GW-8.3 (0,19 g, 0,4 mmol) en etanol (6 ml) se le añadió hidrato de hidrazina (0,10 ml, 2,3 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 5 h. La mezcla de reacción enfriada se filtró y el filtrado se concentró, se destiló azeotrópicamente con etanol (2 x 10 ml) y se secó a alto vacío durante 72 h para proporcionar el compuesto del título (0,14 g) en forma de un sólido pegajoso. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,87 min; m/z = 360,11 [M+H]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

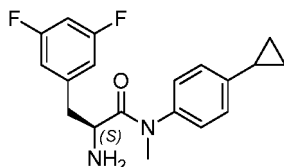
Intermedio GW-9.1



A una solución de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluorofenil)propanoico (1,02 g, 3,4 mmol) y 4-ciclopropil-N-metilanilina (0,50 g, 3,4 mmol) en DMF (7 ml) se le añadió DIPEA (1,2 ml, 6,8 mmol) y después HATU (1,36 g, 3,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 24 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (35 ml) y agua (70 ml), el componente orgánico se separó, se secó con Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó con un Biotage Horizon (EtOAc al 0-50 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (1,03 g) en forma de un sólido de color pardo claro. Tiempo de retención de la CL-EM = 4,24 min; m/z = 453,20 [M+Na]⁺. (Columna:

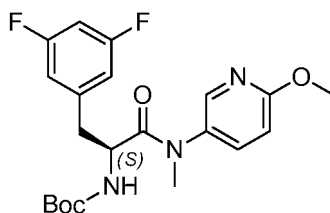
Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,26 (m, 4H), 7,14 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,00 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H), 6,35 (m, 2H), 4,23-4,11 (m, 1H), 3,16 (dos s, 3H), 2,75-2,60 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,30 (s, 7,5H), 1,10 (s, 1,5H), 1,00 (m, 2H), 0,72 (m, 2H).

Intermedio GW-9.2



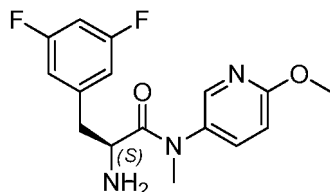
A una solución del intermedio GW-9.1 (1,03 g, 2,39 mmol) en dioxano (5 ml) se le añadió HCl (4 N en dioxano) (3,63 ml, 14,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h. Se añadió metanol (5 gotas) y la agitación continuó a ta durante 39 h. La mezcla de reacción se concentró y se secó a alto vacío durante una noche para proporcionar una sal HCl del compuesto del título (0,87 g) en forma de un sólido de color pardo. Tiempo de retención de la CL-EM = 3,38 min; *m/z* = 331,17 [M+H]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Intermedio GW-10.1



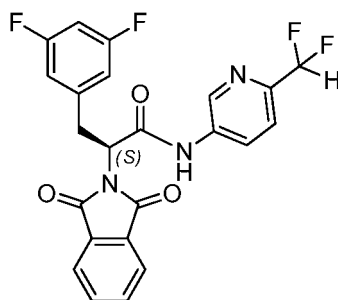
A una solución de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluorofenil)propanoico (0,57 g, 1,88 mmol) y 6-metoxi-N-metilpiridin-3-amina (0,26 g, 1,9 mmol) en DMF (7 ml) se le añadió DIPEA (0,66 ml, 3,8 mmol) y después HATU (0,75 g, 2,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua (70 ml) y EtOAc (35 ml), el componente orgánico se secó con Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó con un Biotage Horizon (EtOAc al 0-100 %) para proporcionar el compuesto del título (0,73 g) en forma de una espuma de color rosa. Tiempo de retención de la CL-EM = 3,93 min; *m/z* = 444,10 [M+Na]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,73 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,49 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 5,33 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,87 (dd, *J* = 13,3, 7,5 Hz, 1H), 2,72 (dd, *J* = 13,3, 7,5 Hz, 1H), 1,36 (s, 9H).

Intermedio GW-10.2



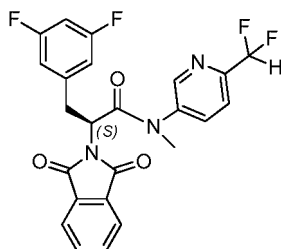
A una solución del intermedio GW-10.1 (0,73 g, 1,7 mmol) en dioxano (6 ml) se le añadió HCl (4 N en dioxano) (1,6 ml, 6,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h. Se añadió metanol (2 ml), la reacción se sometió a sonicación para obtener una solución transparente y la agitación continuó durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró y se secó a alto vacío durante una noche para proporcionar una sal HCl del compuesto del título (0,68 g) en forma de un sólido de color pardo. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,92 min; *m/z* = 322,08 [M+H]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Intermedio GW-11.1



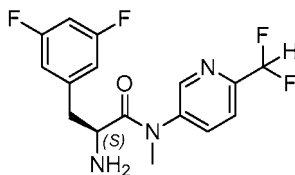
A una solución de cloruro de (S)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propanoilo (1,21 g, 3,47 mmol) y 6-(difluorometil)piridin-3-amina (0,500 g, 3,47 mmol) en DMF (6 ml) se le añadió DIPEA (1,2 ml, 6,94 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua (60 ml) y EtOAc (30 ml), el componente orgánico se secó con Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó con un Biotage Horizon (EtOAc al 10-100 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,9 g) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención de la CL-EM = 3,79 min; m/z = 458,13 [M+H]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN ¹H (400 MHZ, DMSO-d₆) δ 10,37 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,88 (s, 4H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,06-6,92 (m, 4H), 5,32 (dd, J = 13,8, 4,5 Hz, 1H), 3,63 (dd, J = 13,8, 4,5 Hz, 1H), 3,30 (m, 1H).

Intermedio GW-11.2



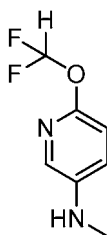
A una solución del intermedio GW-11,1 (0,90 g, 2,0 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió NaH al 60 % (0,087 g, 2,17 mmol) en forma de una dispersión en aceite mineral y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min. Después se añadió yodometano (0,14 ml, 2,2 mmol) y la agitación continuó a ta durante 23 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl ac. sat. (10 ml) y agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). El componente orgánico combinado se secó con Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó con un Biotage Horizon (EtOAc al 0-60 %/hexanos, EtOAc al 60-100 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,7 g) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención de la CL-EM = 3,58 min; m/z = 494,11 [M+Na]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Intermedio GW-11.3



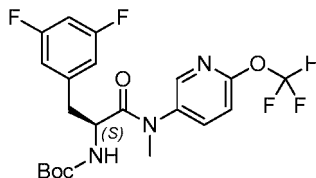
A una solución del intermedio GW-11.2 (0,44 g, 0,93 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió hidrato de hidrazina (0,27 ml, 5,6 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró, se destiló azeotrópicamente con etanol (2 x 10 ml) y se secó a alto vacío durante 64 h para proporcionar el compuesto del título (0,29 g) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,56 min; m/z = 364,13 [M+Na]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Intermedio GW-12.1



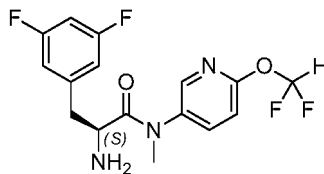
A una solución de 6-(difluorometoxi)piridin-3-amina (250 mg, 1,56 mmol) y formaldehído (70 mg, 2,34 mmol) en metanol (8 ml) se le añadió metanolato de sodio (1,8 ml, 7,8 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se añadió tetrahidroborato de sodio (148 mg, 3,90 mmol) en dos porciones y se agitó a ta durante 3 h. Se añadió agua (5 ml) lentamente y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml), el componente orgánico combinado se secó con Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó con un Biotage Horizon (EtOAc al 20-100 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,23 g) en forma de un aceite incoloro. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,94 min; m/z = 175,05 [M+H]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,51 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 74,1 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,8, 3,1 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,81 (m, 1H), 2,69 (d, J = 5,2 Hz, 3H).

Intermedio GW-12.2



A una solución de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluorofenil)propanoico (398 mg, 1,32 mmol) y el intermedio GW-12.1 (0,23 g, 1,3 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió DIPEA (0,50 ml, 2,6 mmol) y después HATU (527 mg, 1,39 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua (50 ml) y EtOAc (25 ml), el componente orgánico se secó con Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó con un Biotage Horizon para proporcionar el compuesto del título (0,48 g) en forma de un aceite incoloro. Tiempo de retención de la CL-EM = 4,00 min; m/z = 480,13 [M+Na]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,36-8,27 (dos s, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,74 (t, J = 72,5 Hz, 1H), 7,27-7,21-7,04 (m, 3H), 6,63 (m, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,86 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 2,73 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 1,26 (s, 9H).

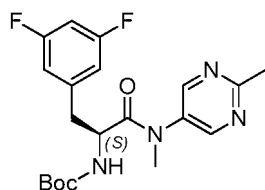
Intermedio GW-12.3



Intermedio GW-12.3

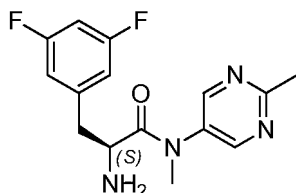
A una solución del intermedio GW-12.2 (0,48 g, 1,1 mmol) en dioxano (4 ml) se le añadió HCl (4 N en dioxano) (1,6 ml, 6,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró y se secó a alto vacío durante una noche para proporcionar una sal HCl del compuesto del título (0,51 g) en forma de un sólido vidrioso de color pardo. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,92 min; m/z = 358,14 [M+H]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Intermedio GW-13.1



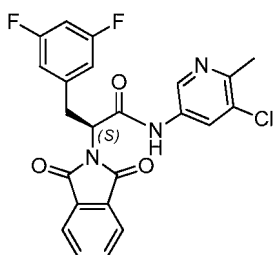
A una solución de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluorofenil)propanoico (1003 mg, 3,33 mmol) y N,2-dimetilpirimidin-5-amina (410 mg, 3,33 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió DIPEA (1,2 ml, 6,7 mmol) y HATU (1329 mg, 3,50 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua (50 ml) y EtOAc (25 ml), el componente orgánico se secó con Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó con un Biotage Horizon (EtOAc al 70-100 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,6 g) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención de la CL-EM = 3,60 min; m/z = 429,17 [M+Na]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,77-8,61 (dos s, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,05-6,69 (m, 3H), 4,12 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,89 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,24 (s, 9H).

Intermedio GW-13.2



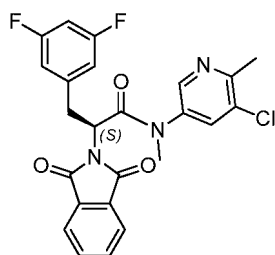
A una solución del intermedio GW-13.1 (0,60 g, 1,5 mmol) en dioxano (5 ml) se le añadió HCl (4 N en dioxano) (2,2 ml, 8,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 19 h. La mezcla de reacción se concentró y se secó a alto vacío durante una noche para proporcionar una sal HCl del compuesto del título (0,55 g) en forma de un sólido de color pardo claro. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,29 min; m/z = 307,15 [M+H]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Intermedio GW-14.1



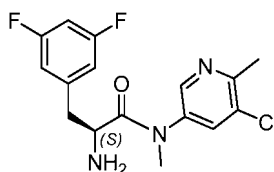
A una solución de cloruro de (S)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propanoilo (1,08 g, 3,09 mmol) y 5-cloro-6-metilpiridin-3-amina (440 mg, 3,09 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió DIPEA (1,1 ml, 6,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua (50 ml) y EtOAc (25 ml), el componente orgánico se secó con Na₂SO₄, se concentró y se purificó con un Biotage Horizon (EtOAc al 10-100 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,66 g) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención de la CL-EM = 3,64 min; m/z = 456,11 [M+H]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,22 (s, 1H), 8,54 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,87 (m, 4H), 7,00 (m, 1H), 6,92 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 5,30 (m, 1H), 3,61 (dd, J = 13,8, 4,5 Hz, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,51 (s, 3H, solapado con DMSO).

Intermedio GW-14.2



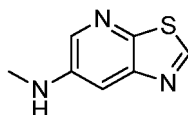
A una solución del intermedio GW-14.1 (0,66 g, 1,5 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió NaH al 60 % (0,064 g, 1,59 mmol) en forma de una dispersión en aceite mineral y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 min. Después se añadió yodometano (0,10 ml, 1,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 17 h y después se calentó a 60 °C durante 1 h. A la mezcla de reacción enfriada, se le añadió NH₄Cl ac. sat. (5 ml) lentamente, seguido de agua (100 ml) y después se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). El componente orgánico combinado se secó con Na₂SO₄, se concentró y se purificó con un Biotage Horizon (EtOAc al 0-70 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,14 g) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención de la CL-EM = 3,80 min; m/z = 470,07 [M+H]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Intermedio GW-14.3



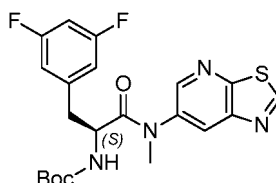
A una solución del intermedio GW-14.2 (0,16 g, 0,34 mmol) en etanol (5 ml) se le añadió hidrato de hidrazina (0,10 ml, 2,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró, se destiló azeotrópicamente con etanol (2 x 10 ml) y se secó a alto vacío durante una noche para proporcionar el compuesto del título (90 mg) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,95 min; m/z = 340,09 [M+H]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Intermedio GW-15.1



A una solución de tiazolo[5,4-b]piridin-6-amina (0,50 g, 3,3 mmol) y formaldehído (0,149 g, 4,96 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió metanolato de sodio (3,78 ml, 16,5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se trató con tetrahidrobórato de sodio (0,313 g, 8,27 mmol) en dos porciones y se agitó a ta durante 2 h. Se añadió agua (5 ml) lentamente, la mezcla de reacción se concentró parcialmente y después se extrajo con EtOAc (20 ml). El componente orgánico se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró y se purificó por Biotage Horizon (EtOAc al 20-100 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,36 g) en forma de un sólido de color rosa. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,04 min; m/z = 166,03 [M+H]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,36 (s, 1H), 8,15 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,25 (m, 1H), 2,78 (d, J = 5,0 Hz, 3H).

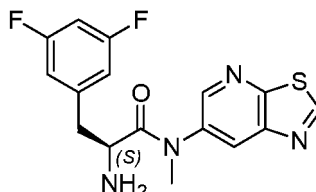
Intermedio GW-15.2



A una solución de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluorofenil)propanoico (656 mg, 2,18 mmol) en

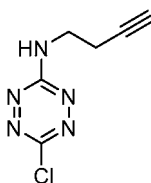
DMF (2 ml) se le añadió el intermedio GW-15.1 (360 mg, 2,18 mmol), DIPEA (0,76 ml, 4,4 mmol) y HATU (870 mg, 2,29 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua (20 ml) y EtOAc (10 ml), el componente orgánico se secó con Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó con un Biotage Horizon (EtOAc al 0-80 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,54 g) en forma de una espuma de color amarillo claro. Tiempo de retención de la CL-EM = 3,71 min; m/z = 471,11 [M+Na]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,63 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,28-6,99 (m, 2H), 6,58 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,26 (dos s, 3H), 2,93 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 1,18 (s, 9H).

Intermedio GW-15.3



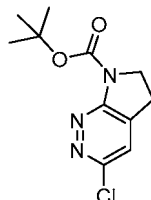
A una solución del intermedio GW-15.2 (500 mg, 1,12 mmol) en dioxano (5 ml) se le añadió HCl (4 N en dioxano) (3,40 ml, 13,6 mmol) y metanol (5 gotas) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró y se secó a alto vacío durante una noche para proporcionar una sal HCl del compuesto del título (0,42 g) en forma de un sólido de color naranja. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,27 min; m/z = 349,10 [M+H]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna C18 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: ACN al 5 %-H₂O al 95 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: ACN al 95 %-H₂O al 5 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Intermedio VN-17.1



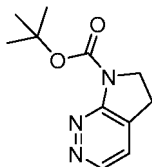
A una solución de 3,6-dicloro-1,2,4,5-tetrazina (2,67 g, 17,7 mmol) en metil *tert*-butil éter (125 ml) a ~25 °C en atmósfera de nitrógeno se le añadió clorhidrato de but-3-in-1-amina (1,87 g, 17,7 mmol), seguido de la adición de *N,N*-diisopropiletilamina (12,4 ml, 70,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ~25 °C en atmósfera de nitrógeno durante 26 h. Se añadió gel de Sílice (~5 g) a la reacción y todos los disolventes se eliminaron al vacío. La malla de gel de sílice se cargó sobre un cartucho de gel de sílice ISCO (220 g) eluyendo con EtOAc al 25 %/hexanos por encima de 2592 ml para proporcionar el compuesto del título (853,3 mg) en forma de un aceite viscoso rojo oscuro/naranja. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,12 (s a, 1H), 3,80 (c, J = 6,3 Hz, 2H), 2,63 (td, J = 6,3, 2,6 Hz, 2H), 2,10 (t, J = 2,6 Hz, 1H).

Intermedio VN-17.2



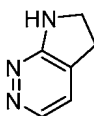
A una solución del intermedio VN-17.1 (0,85 g, 4,6 mmol) en THF (70 ml) se le añadió BOC-anhídrido (4,04 g, 18,5 mmol), seguido de la adición de DMAP (0,085 g, 0,694 mmol). La reacción se agitó a ~25 °C en atmósfera de nitrógeno durante 4 días. Todos los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se recogió en CH₂Cl₂ (3 ml) y se cargó en un cartucho de gel de sílice ISCO (120 g) eluyendo con EtOAc al 50 %/hexanos por encima de 2592 ml para proporcionar el compuesto del título (366,1 mg) en forma de un sólido de color castaño. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,82 min; m/z = 278,10 [M+Na]⁺. (Columna: Phenomenex Luna C18 50 x 2,0 mm 3 µm. Disolvente A = agua al 90 %:MeOH al 10 %:ATF al 0,1 %. Disolvente B = agua al 10 %:MeOH al 90 %:ATF al 0,1 %. Caudal = 0,8 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 4 minutos, después una parada de 1 minuto al 100 % de B. Temperatura del horno = 40 °C. Longitud de onda = 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,61 (s, 1H), 3,96 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 3,15-3,02 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

Intermedio VN-17.3



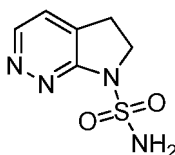
Una mezcla del intermedio VN-17.2 (0,366 g, 1,43 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (0,152 g, 0,143 mmol) en MeOH (25 ml) en un recipiente de reacción de 500 ml Parr se expuso a hidrógeno a 413,685 kPa. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a ~25 °C durante 1 h. La reacción se retiró del hidrógeno y se filtró mediante una jeringa con un filtro de jeringa Whatman Puradisc 13 mm (0,45 mm de tamaño de poro) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (rendimiento cuantitativo) en forma de una espuma de color rosa. El producto se usó sin más purificación. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,10 min; m/z = 244,12 $[M+Na]^+$. (Columna: Phenomenex Luna C18 50 x 2,0 mm 3 μ m. Disolvente A = agua al 90 %:MeOH al 10 %:ATF al 0,1 %. Disolvente B = agua al 10 %:MeOH al 90 %:ATF al 0,1 %. Caudal = 0,8 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 4 minutos, después una parada de 1 minuto al 100 % de B. Temperatura del horno = 40 °C. Longitud de onda = 220 nm). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,02 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,04 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 3,28 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 1,53 (s, 9H).

Intermedio VN-17.4



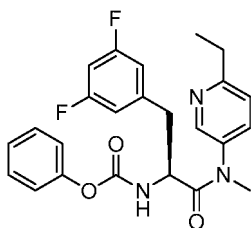
Una solución del intermedio VN-17.3 (0,330 g, 1,491 mmol) en HCl 4 N en dioxano (25 ml) se agitó a ~25 °C durante 16 h. Todos los disolventes se eliminaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (rendimiento cuantitativo) en forma de un sólido de color castaño. Tiempo de retención de la CL-EM = 0,49 min; m/z = no observado. (Columna: Phenomenex Luna C18 50 x 2,0 mm 3 μ m. Disolvente A = agua al 90 %:MeOH al 10 %:ATF al 0,1 %. Disolvente B = agua al 10 %:MeOH al 90 %:ATF al 0,1 %. Caudal = 0,8 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 4 minutos, después una parada de 1 minuto al 100 % de B. Temperatura del horno = 40 °C. Longitud de onda = 220 nm). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,38 (s a, 1H), 8,32 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,58-7,36 (m, 1H), 3,77 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 3,29-3,18 (m, 2H).

Intermedio VN-17.5



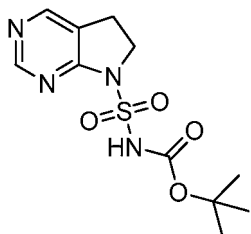
A una solución de cloruro sulfurisocianatídico (0,093 ml, 1,07 mmol) en CH_2Cl_2 (0,5 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se le añadió 2-metilpropan-2-ol (0,102 ml, 1,07 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a 0 °C durante 25 min, después se añadió gota a gota una solución del intermedio VN-17.4 (0,140 g, 0,888 mmol) y trietilamina (0,50 ml, 3,6 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml). La reacción se retiró del baño de refrigeración y se agitó a ~25 °C en atmósfera de nitrógeno durante 24 h. Todos los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se recogió en MeOH (8 ml) y se purificó en una CLAP prep. (Columna: SunFire Prep C18 OBD 30 x 100 mm 5 μ m. Disolvente A = agua al 90 %:MeOH al 10 %:ATF al 0,1 %. Disolvente B = agua al 10 %:MeOH al 90 %:ATF al 0,1 %. Caudal = 30 ml/min. % inicial de B = 25. % final de B = 65. Tiempo de gradiente = 20 minutos, Tiempo de parada = 20 min. Longitud de onda = 220 nm) para proporcionar un aceite viscoso de color castaño/pardo (170,8 mg). La CL/EM indicó que era principalmente una mezcla de (5H-pirrol[2,3-c]piridazin-7(6H)-il)sulfonilcarbamato de *tert*-butilo y el producto compuesto del título. La mezcla se recogió en ATF al 25 %/ CH_2Cl_2 (8 ml) y se agitó a ~25 °C durante 2 h. Todos los disolventes se eliminaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (150 mg) en forma de un sólido de color pardo. Tiempo de retención de la CL-EM = 0,49 min; m/z = 201,05 $[M+H]^+$. (Columna: Phenomenex Luna C18 50 x 2,0 mm 3 μ m. Disolvente A = agua al 90 %:MeOH al 10 %:ATF al 0,1 %. Disolvente B = agua al 10 %:MeOH al 90 %:ATF al 0,1 %. Caudal = 0,8 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 4 minutos, después una parada de 1 minuto al 100 % de B. Temperatura del horno = 40 °C. Longitud de onda = 220 nm). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,81 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,61-7,55 (m, 1H), 3,94 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 3,23-3,13 (m, 2H).

Intermedio GW-16.1



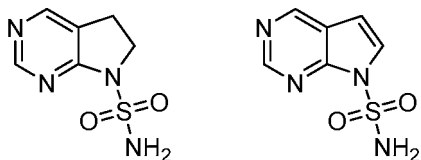
A una solución del intermedio GW-6 (200 mg, 0,51 mmol) en THF (12 ml) se le añadió cloroformiato de fenilo (80 mg, 0,51 mmol) y después TEA (0,20 ml, 1,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 17 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó con un Biotage Horizon (EtOAc al 10-100 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,15 g) en forma de un aceite incoloro. Tiempo de retención de la CL-EM = 3,76 min; m/z = 440,15 $[M+H]^+$. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 μ m; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8,32-8,15 (dos s, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,16 (m, 2H), 7,05 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,70 (m, 1H), 6,48 (m, 3H), 4,56 (dd, J = 16,1, 7,3 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,98 (dd, J = 13,6, 7,3 Hz, 1H), 2,86 (m, 3H), 1,31 (t, J = 7,7 Hz, 3H).

Intermedio VN-19.1



A una solución de 2-metilpropan-2-ol (1,10 g, 14,8 mmol) en éter dietílico (60 ml) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno se le añadió cloruro sulfurisocianatídico (1,29 ml, 14,8 mmol) gota a gota. La reacción se retiró del baño de refrigeración y se agitó a ~25 °C durante 5,5 h. Todos los disolventes se eliminaron al vacío para proporcionar clorosulfonilcarbamato de *tert*-butilo. El clorosulfonilcarbamato de *tert*-butilo en bruto se añadió gota a gota a una solución de 6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, ATF (1,16 g, 4,93 mmol) y trietilamina (3,44 ml, 24,7 mmol) en THF (25 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, después a ~25 °C durante 20 h. Todos los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se recogió en agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). El componente acuoso separado se volvió a extraer con EtOAc (2 x 50 ml). Los componentes orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se recrystalizó en EtOAc/MeOH para proporcionar el compuesto del título (120 mg) en forma de un sólido cristalino de color blanco que se usó sin más purificación. La RMN ¹H sugiere una mezcla del compuesto del título y (7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)sulfonilcarbamato de *tert*-butilo. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,73 min; m/z = 201,04 $[M-Boc+H]^+$. (Columna: Phenomenex Luna C18 50 x 2,0 mm 3 μ m. Disolvente A = agua al 90 %:MeOH al 10 %:ATF al 0,1 %. Disolvente B = agua al 10 %:MeOH al 90 %:ATF al 0,1 %. Caudal = 0,8 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 4 minutos, después una parada de 1 minuto al 100 % de B. Temperatura del horno = 40 °C. Longitud de onda = 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,69 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 4,19 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,17 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 1,27 (s, 9H). Producto secundario de indol: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,20 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 7,84 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 1,19 (s, 9H).

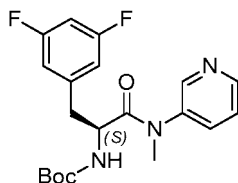
Intermedio VN-19.2.1 y VN-19.2.2



Una solución de una mezcla del intermedio VN-19.1 y (7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)sulfonilcarbamato de *tert*-butilo (0,120 g, 0,400 mmol) en ATF al 25 %/CH₂Cl₂ (6 ml) se agitó a ~25 °C durante 3 h. Todos los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se recogió en MeOH (10 ml) y se concentró al vacío a sequedad (3x). El residuo se recogió después en tolueno (10 ml) y se concentró al vacío a sequedad (3x) para proporcionar una mezcla de los compuestos del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento cuantitativo, 1:0,4 mole ratio) que se usó sin más purificación. Tiempo de retención de la CL-EM = 0,53 y 0,94 min; m/z = no observado. (Columna: Phenomenex Luna C18 50 x 2,0 mm 3 μ m. Disolvente A = agua al 90 %:MeOH al 10 %:ATF al 0,1 %. Disolvente B = agua al 10 %:MeOH al 90

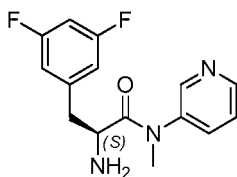
%:ATF al 0,1 %. Caudal = 0,8 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 4 minutos, después una parada de 1 minuto al 100 % de B. Temperatura del horno = 40 °C. Longitud de onda = 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,78 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,84 (s, 2H), 4,02 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,14 (t, J = 8,4 Hz, 2H). Producto secundario de indol: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,17 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,73 (s, 2H), 7,79 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 4,0 Hz, 1H).

Intermedio GW-17.1



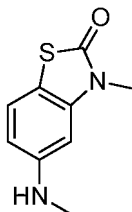
A una solución de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluorofenil)propanoico (0,697 g, 2,31 mmol) y N-metilpiridin-3-amina (0,250 g, 2,31 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió DIPEA (0,808 ml, 4,62 mmol) y después HATU (0,923 g, 2,43 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 17 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua (50 ml) y EtOAc (25 ml), el componente orgánico se secó con Na₂SO₄, se concentró y se purificó con un Biotage Horizon (EtOAc al 20-100 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,27 g) en forma de una espuma de color blanco. Tiempo de retención de la CL-EM = 3,36 min; m/z = 292,16 [M+H]⁺ (-Boc). (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,58 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,53 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,84-2,72 (m, 2H), 1,29 (dos s, 9H).

Intermedio GW-17.2



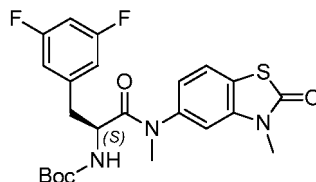
A una solución del intermedio GW-17.1 (0,27 g, 0,69 mmol) en dioxano (2 ml) se le añadió HCl (4 N en dioxano) (1 ml, 4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h. Se añadió metanol (1 ml) y la agitación continuó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y se secó a alto vacío durante una noche para proporcionar una sal HCl del compuesto del título (0,23 g) en forma de un sólido de color naranja. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,15 min; m/z = 292,16 [M+H]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Intermedio GW-18.1



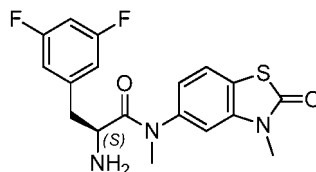
A una suspensión de 5-amino-3-metilbenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (690 mg, 3,83 mmol) y formaldehído (172 mg, 5,74 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió metanolato de sodio (4,4 ml, 19 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se trató con tetrahidroborato de sodio (362 mg, 9,57 mmol) en dos porciones y se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró, la mezcla se cargó en seco con gel de sílice a un Biotage Horizon (EtOAc al 0-80 %/hexanos) para purificación para proporcionar el compuesto del título (0,54 g) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,84 min; m/z = 195,11 [M+H]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,50 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,45 (dd, J = 8,5, 2,3, 1H), 6,40 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,91 (m, 1H), 3,34 (s, 3H, solapado con pico de agua), 2,72 (d, J = 5,0 Hz, 3H).

Intermedio GW-18.2



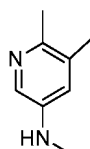
A una solución de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluorofenil)propanoico (0,392 g, 1,30 mmol) y el intermedio GW-18.1 (0,23 g, 1,2 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió DIPEA (0,40 ml, 2,4 mmol) y HATU (0,495 g, 1,30 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua (50 ml) y EtOAc (25 ml), el componente orgánico se secó con Na₂SO₄, se concentró y se purificó dos veces con un Biotage Horizon (120 g SiO₂, 0-70 % de EtOAc/hexanos y después 10-70 % de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,21 g) en forma de una espuma de color blanco. Tiempo de retención de la CL-EM = 3,92 min; m/z = 500,15 [M+Na]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,82-7,74 (m, 1H), 7,47-7,36 (dos s, 1H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,09-7,00 (m, 2H), 6,67-6,55 (m, 2H), 4,23 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,23-3,19 (dos s, 3H), 2,89 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 1,28 (s, 9H).

Intermedio GW-18.3



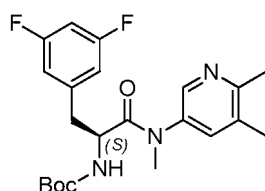
A una solución del intermedio GW-18.2 (210 mg, 0,44 mmol) en dioxano (2 ml) se le añadió HCl (4 N en dioxano) (0,67 ml, 2,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró y se secó a alto vacío durante una noche para proporcionar una sal HCl del compuesto del título (0,19 g) en forma de un sólido de color rosa claro. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,67 min; m/z = 378,10 [M+H]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Intermedio GW-19.1



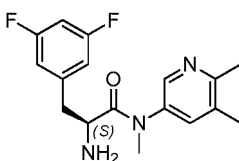
A una suspensión de 5,6-dimetilpiridin-3-amina (650 mg, 5,32 mmol) y formaldehído (240 mg, 7,98 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió metanolato de sodio (6,08 ml, 26,6 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se trató con tetrahidrobórato de sodio (503 mg, 13,3 mmol) en dos porciones y se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y se cargó en seco con gel de sílice a un Biotage Horizon (EtOAc al 20-100 %/hexanos, después MePH al 0-20 %/EtOAc) para purificación, el compuesto del título (0,40 g) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,44 min; m/z = 137,13 [M+H]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,63 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,50 (m, 1H), 2,66 (d, 5,0 Hz, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

Intermedio GW-19.2



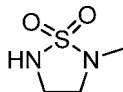
A una solución de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluorofenil)propanoico (0,885 g, 2,94 mmol) y el intermedio GW-19.1 (0,40 g, 2,9 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió DIPEA (1,02 ml, 5,87 mmol) y después HATU (1,17 g, 3,08 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua (50 ml) y EtOAc (25 ml), el componente orgánico se secó con Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó con un Biotage Horizon (EtOAc al 20-100 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,80 g) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención de la CL-EM = 3,27 min; m/z = 442,20 [M+Na]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,32-8,25 (dos s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,71-6,56 (m, 2H), 4,06 (m, 1H), 3,18-3,13 (dos s, 3H), 2,83 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,29 (s, 9H).

Intermedio GW-19.3



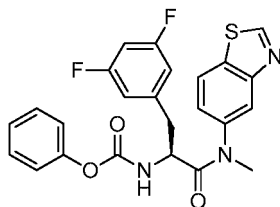
A una solución del intermedio GW-19.2 (0,800 g, 1,90 mmol) en dioxano (6 ml) se le añadió HCl (4 N en dioxano) (2,90 ml, 11,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 20 h. La mayoría del disolvente se eliminó y después se añadió HCl (4 N en dioxano) (2,90 ml, 95 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. Se añadió metanol (2 ml), se agitó durante 1 h, se añadió más metanol (2 ml) y la agitación continuó a ta durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró y se secó a alto vacío para proporcionar una sal HCl del compuesto del título (0,7 g) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,20 min; m/z = 320,19 [M+H]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Intermedio VN-28.1



A una solución de N¹-metiletan-1,2-diamina (2,0 g, 27 mmol) en piridina (30 ml) se le añadió diamida sulfúrica (3,10 g, 32,4 mmol). La reacción se calentó a 120 °C en atmósfera de nitrógeno durante 24 h. Todos los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se repartió entre NaCl saturado (ac., 25 ml) y EtOAc (125 ml) y el componente orgánico se lavó con HCl 1 N (ac., 50 ml) y NaCl saturado (ac., 25 ml). El componente orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo viscoso (799,4 mg). El producto se usó sin más purificación. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,48 (s, 1H), 3,59-3,45 (m, 2H), 3,44-3,33 (m, 2H), 2,75 (s, 3H).

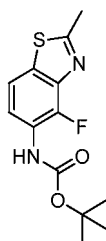
Intermedio VN-29



A una solución en agitación de una sal HCl del intermedio ZY-5 (0,50 g, 1,3 mmol) en THF (30 ml) se le añadió clorofornio de fenilo (0,16 ml, 1,3 mmol) y trietilamina (0,55 ml, 3,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se diluyó con DCM (4 ml) y se purificó usando un Biotage Horizon (80 g SiO₂, EtOAc al 40 %/hexanos) para producir el compuesto del título (545 mg) en forma de una espuma de color blanco. Tiempo de retención de la CL-EM = 3,89 min; m/z = 468,11 [M+H]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,50 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,38-7,29 (m, 2H), 7,22-7,14 (m, 1H), 7,02 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,50 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,22 (s, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,08-

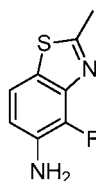
2,92 (m, 1H), 2,88-2,73 (m, 1H).

Intermedio GW-20.1



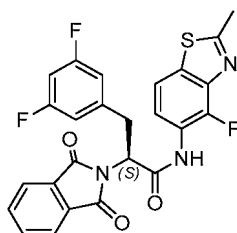
- 5 A una solución de (2-metilbenzo[d]tiazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo (1,28 g, 4,84 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se le añadió selectfluor (3,43 g, 9,68 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 19 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml), el componente orgánico se secó con Na₂SO₄, se filtró y se secó con un Biotage Horizon (EtOAc al 0-40 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,33 g) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención de la CL-EM = 3,86 min; m/z = 283,13 [M+H]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,06 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 2,82 (s, 3H), 1,48 (dos s, 9H).
- 10

Intermedio GW-20.2



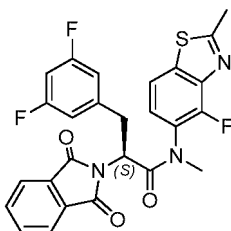
- 15 A una solución del intermedio GW-20.1 (0,33 g, 1,2 mmol) en dioxano (2 ml) se le añadió HCl (4 N en dioxano) (1,1 ml, 4,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h, se añadió metanol (1 ml) y la agitación continuó a ta durante 7 h. Se añadió más HCl (4 N en dioxano) (1,06 ml, 4,24 mmol) y la agitación continuó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título (0,29 g) en forma de un sólido de color pardo. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,24 min; m/z = 183,03 [M+H]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm).
- 20

Intermedio GW-20.3



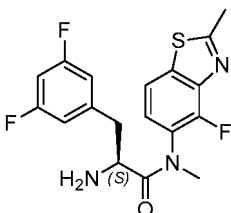
- 25 A una solución del intermedio GW-8.1 (338 mg, 1,02 mmol) y el intermedio GW-20.2 (260 mg, 1,02 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió DIPEA (0,62 ml, 3,6 mmol) y HATU (407 mg, 1,09 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua (10 ml) y EtOAc (5 ml), el componente orgánico se secó con Na₂SO₄, se filtró y se purificó con un Biotage Horizon (EtOAc al 0-70 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título impuro (0,28 g, con impurezas). El material se purificó otra vez con un Biotage Horizon (EtOAc al 10-70 %/hexanos, columna de 120 g) para proporcionar el compuesto del título (0,12 g) en forma de un aceite de color verde. Tiempo de retención de la CL-EM = 3,86 min; m/z = 496,14 [M+H]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,08 (s, 1H), 7,86 (m, 5H), 7,45 (m, 1H), 6,94 (m, 3H), 5,33 (dd, J = 9,0, 6,5 Hz, 1H), 3,64 (dd, J = 13,8, 4,5 Hz, 1H), 3,40 (m, 1H), 2,83 (s, 3H).
- 30
- 35

Intermedio GW-20.4



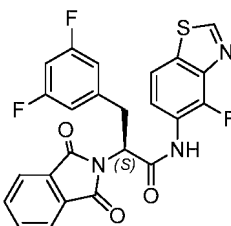
A una solución del intermedio GW-20.3 (0,15 g, 0,30 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió NaH al 60 % (0,013 g, 0,33 mmol) en forma de una suspensión en aceite mineral y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 min. Después se añadió yodometano (0,02 ml, 0,33 mmol) y la agitación continuó a ta durante 17 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua (50 ml) y EtOAc (25 ml), el componente orgánico se secó con Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó con un Biotage Horizon (EtOAc al 0-80 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (60 mg) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención de la CL-EM = 3,92 min; m/z = 510,12 [M+H]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Intermedio GW-20.5



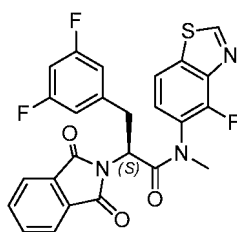
A una solución del intermedio GW-20.4 (60 mg, 0,12 mmol) en etanol (3 ml) se le añadió hidrato de hidrazina (0,030 ml, 0,71 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 5 h. El disolvente se concentró y el residuo se destiló azeotrópicamente con etanol (2 x 10 ml) y se secó a alto vacío durante una noche para proporcionar el compuesto del título (40 mg), sólido de color blanco. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,69 min; m/z = 380,20 [M+H]⁺. (Columna: Phenomenex C18 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Intermedio GW-21.1



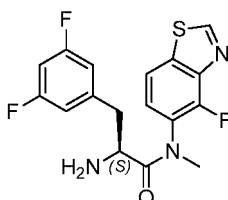
A una solución del intermedio GW-8.1 (838 mg, 2,53 mmol) y 4-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (610 mg, 2,53 mmol) en DMF (6 ml) se le añadió DIPEA (1,5 ml, 8,9 mmol) y HATU (1010 mg, 2,66 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta. durante 3 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua (60 ml) y EtOAc (30 ml), el componente orgánico se secó con Na₂SO₄, se filtró y se purificó con un Biotage Horizon (EtOAc al 0-70 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,62 g) en forma de un aceite incoloro. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,52 min; m/z = 482,15 [M+H]⁺. (Columna: Phenomenex C18 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,16 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,88 (m, 4H), 7,53 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 6,97 (m, 3H), 5,34 (dd, J = 13,8, 4,5 Hz, 1H), 3,64 (dd, J = 13,8, 4,5 Hz, 1H), 3,38 (m, 1H).

Intermedio GW-21.2



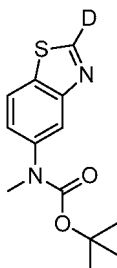
A una solución del intermedio GW-21.1 (0,62 g, 1,3 mmol) en DMF (12 ml) se le añadió NaH al 60 % (0,057 g, 1,42 mmol) en forma de una dispersión en aceite mineral y la mezcla de reacción se agitó durante 3 min. Después se añadió yodometano (0,090 ml, 1,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. Se repartió entre agua (120 ml) y EtOAc (60 ml), el componente orgánico se secó con Na₂SO₄, se filtró y se purificó con un Biotage Horizon (EtOAc al 0-80 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,32 g) en forma de un aceite incoloro. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,35 min; m/z = 496,15 [M+Na]⁺. (Columna: Phenomenex C18 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Intermedio GW-21.3



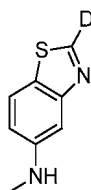
A una solución del intermedio GW-21.2 (320 mg, 0,65 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió hidrato de hidrazina (0,19 ml, 3,88 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 5,5 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se destiló azeotrópicamente con etanol (2 x 10 ml), se secó a alto vacío durante una noche y se purificó con un Biotage Horizon (MeOH al 0-100 %/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (60 mg) en forma de un sólido. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,79 min; m/z = 366,25 [M+H]⁺. (Columna: Phenomenex C18 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Intermedio GW-22.1



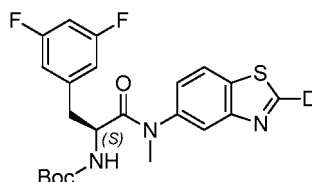
A una solución de benzo[d]tiazol-5-il(metil)carbamato de *tert*-butilo (0,88 g, 3,3 mmol) en THF (40 ml) se le añadió *n*-butillitio (2,5 M en hexanos) (2,26 ml, 5,66 mmol) a -78 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Después se añadió D₂O (0,72 ml, 39,9 mmol), el baño se retiró y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 17 h. La mezcla de reacción se concentró y se repartió entre agua (20 ml) y EtOAc (20 ml), el componente orgánico se secó con Na₂SO₄, se filtró y se purificó con un Biotage Horizon (EtOAc al 10-80 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,48 g) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,63 min; m/z observado = 210,20 [M-tBu+H]⁺. (Columna: Phenomenex C18 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,12 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,44 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

Intermedio GW-22.2



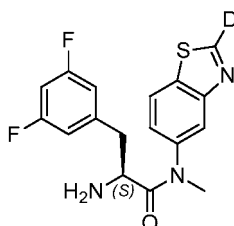
A una mezcla del intermedio GW-22.1 (0,46 g, 1,73 mmol) en dioxano (4 ml) se le añadió HCl (4 N en dioxano) (2,63 ml, 10,52 mmol) y la solución transparente se agitó a ta durante 17 h. La mezcla de reacción se concentró y se secó a alto vacío durante 64 h para proporcionar una sal HCl del compuesto del título (0,4 g) en forma de un sólido de color
 5 beis. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,81 min; m/z = 166,07 $[M+H]^+$. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 μ m; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,36 (s, 1H), 8,15 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,25 (m, 1H), 2,78 (d, J = 5,0 Hz, 3H).

10 Intermedio GW-22.3



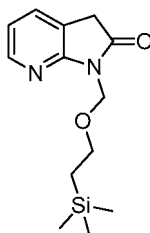
A una solución de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluorofenil)propanoico (0,523 g, 1,74 mmol) y el intermedio GW-22.2 (0,35 g, 1,7 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió DIPEA (0,76 ml, 4,3 mmol) y después HATU
 15 (0,69 g, 1,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua (50 ml) y EtOAc (20 ml) y el componente orgánico se secó con Na₂SO₄, se filtró y se purificó con un Biotage Horizon (EtOAc al 0-80 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,50 g) en forma de una espuma de color amarillo claro. Tiempo de retención de la CL-EM = 3,85 min; m/z = 471,21 $[M+Na]^+$. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 μ m; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1
 20 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,32 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,48-6,38 (m, 2H), 4,30-4,16 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,89 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 2,71 (m, 1H), 1,27 (s, 9H).

Intermedio GW-22.4



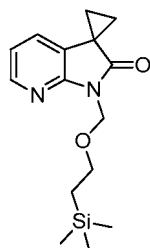
A una solución del intermedio GW-22.3 (0,500 g, 1,12 mmol) en dioxano (3 ml) se le añadió HCl (4 N en dioxano) (1,69 ml, 6,76 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 17 h. Se añadió metanol (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró y se secó a alto vacío durante una noche para proporcionar una sal HCl del compuesto del título (0,43 g) en forma de un sólido de color amarillo claro. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,83 min; m/z = 349,13 $[M+H]^+$. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de
 25 3 μ m; Fase móvil A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Intermedio GW-23.1



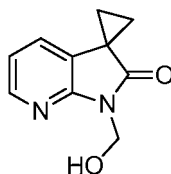
A una solución de 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2(3H)-ona (2,00 g, 14,9 mmol) en DMF (30 ml) y THF (30 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C se le añadió hidruro sódico, 60 % en aceite mineral (0,600 g, 15,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Después se añadió (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (3,17 ml, 17,9 mmol) gota a gota durante 3 min y la reacción se dejó calentar a ta sin retirar el baño de refrigeración durante 21 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua (50 ml) y EtOAc (50 ml), la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x50 ml), el componente orgánico combinado se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó con un Biotage Horizon (EtOAc al 25 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (2,26 g) en forma de un aceite viscoso de color naranja. Tiempo de retención de la CL-EM = 3,49 min; m/z = 265,20 [M+H]⁺. (Columna: Phenomenex C18 50 x 2,0 mm 3 µm. Disolvente A = agua al 90 %:MeOH al 10 %:ATF al 0,1 %. Disolvente B = agua al 10 %:MeOH al 90 %:ATF al 0,1 %. Caudal = 0,8 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 4 minutos, después una parada de 1 minuto al 100 % de B. Temperatura del horno = 40 °C. Longitud de onda = 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,15 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 7,2, 5,4 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,59 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 0,85 (t, J = 8,0 Hz, 2H), -0,06 (s, 9H).

Intermedio GW-23.2



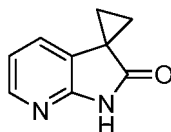
A una solución del intermedio GW-23.1 (2,21 g, 8,38 mmol) en DMF (40 ml) a ta en atmósfera de nitrógeno se le añadió hidruro sódico, 60 % en aceite mineral (0,670 g, 16,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta en atmósfera de nitrógeno durante 1,5 h. A la mezcla de reacción se le añadió 1,2-dibromoetano (0,722 ml, 8,38 mmol) gota a gota durante 3 min y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua (50 ml) y EtOAc (50 ml) y el componente acuoso se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). El componente orgánico combinado se lavó con agua (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó con un Biotage Horizon (columna de 120 g, EtOAc al 25 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (1,87 g) en forma de un aceite viscoso de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,15 (dd, J = 5,1, 1,4 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 7,3, 1,5 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 7,3, 5,3 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,60 (t, J = 1,0 Hz, 2H), 1,77-1,69 (m, 2H), 1,65-1,56 (m, 2H), 0,85 (t, J = 8,0 Hz, 2H), -0,08 (s, 9H).

Intermedio GW-23.3



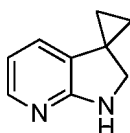
Una solución del intermedio GW-23.2 (1,87 g, 6,44 mmol) en ATF al 25 %/CH₂Cl₂ (60 ml) se agitó a ta durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se basificó cuidadosamente con una solución de NaHCO₃ saturado (ac.) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). El componente orgánico combinado se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar un sólido de color blanquecino. El sólido se volvió a cristalizar en EtOAc para proporcionar el compuesto del título (0,85 g) en forma de cristales de color rosa. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,60 min; m/z = 161,0 [M-MeOH+H]⁺. (Columna: Phenomenex Luna C18 50 x 2,0 mm 3 µm. Disolvente A = agua al 95 %:AcCN al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:AcCN al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,8 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 4 minutos, después una parada de 1 minuto al 100 % de B. Temperatura del horno = 40 °C. Longitud de onda = 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,15 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 7,3, 5,3 Hz, 1H), 6,31 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,75-1,67 (m, 2H), 1,62-1,55 (m, 2H). RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆) δ 175,9, 155,2, 145,3, 127,1, 124,6, 118,1, 61,2, 26,2, 18,8.

Intermedio GW-23.4



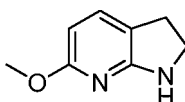
A una suspensión del intermedio GW-23.3 (0,500 g, 2,63 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió HCl 6 N (ac.) (100 ml). La suspensión se transformó en una solución homogénea con agitación a ta durante 5 d. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc (25 ml) y una solución de NaHCO₃ saturado (ac., 25 ml). El componente acuoso se extrajo otra vez con EtOAc (2 x 25 ml) y los componentes orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron dos veces con un Biotage Horizon (columna de 120 g, EtOAc al 75 %/hexanos y después columna de 120 g, EtOAc al 50 %/hexanos). La mezcla resultante se disolvió en MeOH (18 ml) y se purificó por CLAP preparativa (Columna: XTERRA 30 x 100 mm S5. Disolvente A = agua al 90 %:MeOH al 10 %:ATF al 0,1 %. Disolvente B = agua al 10 %:MeOH al 90 %:ATF al 0,1 %. Caudal = 40 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 10 minutos, después una parada de 2 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220 nm) para proporcionar el compuesto del título (0,247 g) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,29 min; m/z = 161,1 [M+H]⁺. (Columna: Phenomenex Luna C18 50 x 2,0 mm 3 µm. Disolvente A = agua al 95 %:AcCN al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:AcCN al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,8 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 4 minutos, después una parada de 1 minuto al 100 % de B. Temperatura del horno = 40 °C. Longitud de onda = 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,18 (s a, 1H), 8,04 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 7,3, 1,5 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 7,3, 5,3 Hz, 1H), 1,68-1,60 (m, 2H), 1,55-1,47 (m, 2H).

Intermedio GW-23.5



A una solución del intermedio GW-23.4 (0,050 g, 0,31 mmol) en THF (1 ml) a ta se le añadió hidruro de litio y aluminio 1 M en THF (0,624 ml, 0,624 mmol) gota a gota durante 1 min. La reacción se agitó a ta durante 18,5 h. La reacción se inactivó cuidadosamente con EtOAc (2 ml) seguido de agua (2 ml). A la suspensión resultante se le añadió una solución de sal de Rochelle (ac., 10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). El componente orgánico combinado se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó con un Biotage Horizon (columna de 24 g, EtOAc al 75 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (22,5 mg) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,93 min; m/z = 147,1 [M+H]⁺. (Columna: Phenomenex Luna C18 50 x 2,0 mm 3 µm. Disolvente A = agua al 95 %:AcCN al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:AcCN al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,8 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 4 minutos, después una parada de 1 minuto al 100 % de B. Temperatura del horno = 40 °C. Longitud de onda = 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,61 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,83-6,77 (m, 1H), 6,46 (s a, 1H), 6,35 (dd, J = 7,0, 5,3 Hz, 1H), 3,45 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 0,96-0,93 (m, 2H), 0,93-0,91 (m, 2H). RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆) δ 164,7, 144,9, 127,6, 124,7, 112,1, 51,8, 22,4, 17,2.

Intermedio AW-2



Etapa 1.

A una solución de 6-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (180 mg, 1,215 mmol) y DMAP (14,8 mg, 0,121 mmol) en THF (5 ml) se le añadió BOC₂O (0,338 ml, 1,46 mmol). La solución resultante se agitó a ta durante 1 h y después se cerró herméticamente y se calentó en un baño de aceite a 70 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (cartucho de gel de sílice de 40 g), eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-35 %/hexanos para proporcionar 6-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (300 mg). Tiempo de retención de la CL-EM = 1,87 min; m/z = 271,07 [M+Na]⁺ (% inicial de B = 0, % final de B = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 1 ml/min, Longitud de onda = 220, Par disolvente = agua:acetonitrilo Acetato de amonio 10 mM, Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 % Acetato de amonio 10 mM, Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 % Acetato de amonio 10 mM, Columna = Phenomenex Luna C18 2,0 X 30 mm 3 µm, Temp. del horno = 40 °C).

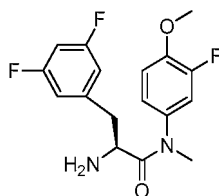
Etapa 2.

A una solución de 6-metoxi-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (298 mg, 1,20 mmol) en metanol (10 ml), se le añadió Pd al 10 %/C (64 mg, 0,060 mmol). La mezcla resultante se puso en 101,325 kPa de H₂ (globo) y se agitó a ta durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite, se lavó con MeOH y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (cartucho de gel de sílice de 40 g), eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-35 %-hexanos para proporcionar el *tert*-butil-1-carboxilato protegido intermedio AW-2 (278 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,32 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,04 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,97 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 1,61 (s, 9H).

Etapas 3.

A una solución del *tert*-butil-1-carboxilato protegido intermedio AW-2 (275 mg, 1,10 mmol) en metanol (1 ml) se le añadió HCl (4 N en dioxano) (5,5 ml, 22 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 6 h. Los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se trituró con éter (10 ml), se filtró, se lavó con éter y se secó al vacío para proporcionar una sal HCl del intermedio AW-2 (170 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,19 min; *m/z* = 151,03 [M+H]⁺ (% inicial de B = 0, % final de B = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 1 ml/min, Longitud de onda = 220, Par disolvente = agua:acetonitrilo Acetato de amonio 10 mM, Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 % Acetato de amonio 10 mM, Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 % Acetato de amonio 10 mM, Columna = Phenomenex Luna C18 2,0 X 30 mm 3 µm, Temp. del horno = 40 °C).

Intermedio AW-3



Etapas 1.

A una mezcla de 3-fluoro-4-metoxianilina (3,00 g, 21,3 mmol) y paraformaldehído (1,28 g, 42,5 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadió metóxido sódico (19,4 ml, 85,0 mmol). La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 55 °C durante 2 h. Después de enfriar a ta, se añadió después borohidruro de sodio (2,01 g, 53,1 mmol) en pequeñas porciones. La mezcla final se agitó a ta ON. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se recogió en EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (150 ml). El componente acuoso se saturó con NaCl y se extrajo con EtOAc (100 ml). Los componentes orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se recogió en DCM (10 ml) y se purificó por CCP (cartucho de gel de sílice de 80 g), eluyendo con gradiente de EtOAc al 5 %-50 %-hexanos para proporcionar 3-fluoro-4-metoxi-*N*-metilanilina (3,08 g) en forma de un aceite de color amarillo claro. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,34 min; *m/z* = 153,42 [M-H]⁻. (% inicial de B = 0, % final de B = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 1 ml/min, Longitud de onda = 220, Par disolvente = agua:acetonitrilo Acetato de amonio 10 mM, Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 % Acetato de amonio 10 mM, Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 % Acetato de amonio 10 mM, Columna = Phenomenex Luna C18 2,0 X 30 mm 3 µm, Temp. del horno = 40 °C).

Etapas 2.

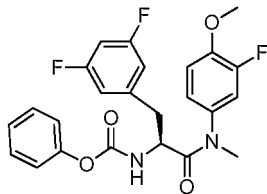
A una solución de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluorofenil)propanoico (971 mg, 3,22 mmol), 3-fluoro-4-metoxi-*N*-metilanilina (500 mg, 3,22 mmol) y HATU (1,35 g, 3,54 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió DIPEA (2,25 ml, 12,9 mmol) gota a gota. La solución de reacción se agitó a ta ON, se diluyó con EtOAc (50 ml) y se vertió en agua (100 ml). El componente acuoso separado se saturó con NaCl, se extrajo con EtOAc (20 ml). Los componentes orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se recogió en DCM (20 ml) y se purificó por FCC (cartucho de gel de sílice de 220 g), eluyendo con un gradiente de EtOAc al 35 %-65 %-hexanos para proporcionar (S)-2-((3-fluoro-4-metoxifenil)(metil)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (1,26 g) en forma de una espuma de color blanco. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,30 min; *m/z* = 439,05 [M+H]⁺. (% inicial de B = 0, % final de B = 98, Tiempo de gradiente = 1,5 min, Caudal = 0,8 ml/min, Longitud de onda = 220, Par disolvente = agua/acetonitrilo/ATF, Disolvente A = agua al 100 %/ATF al 0,05 %, Disolvente B = acetonitrilo al 100 %/ATF al 0,05 %, Columna = Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µm, Temp. del horno = 40 °C).

Etapas 3.

Una mezcla de (3-(3,5-difluorofenil)-1-((3-fluoro-4-metoxifenil)(metil)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (1,26 g, 2,88 mmol) y HCl 4 M en 1,4-dioxano (5,76 ml, 23,0 mmol) se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y después se secó al vacío para proporcionar una sal HCl del compuesto del título (1,10 g) en forma de una espuma de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 0,90 min; *m/z* = 339,20 [M+H]⁺. (% inicial de B = 0, % final de B = 98, Tiempo de gradiente = 1,5 min, Caudal = 0,8 ml/min, Longitud de onda = 220, Par disolvente = agua/acetonitrilo/ATF, Disolvente A = agua al 100 %/ATF al 0,05 %, Disolvente B = acetonitrilo al 100 %/ATF al 0,05 %, Columna = Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µm, Temp. del horno = 40 °C).

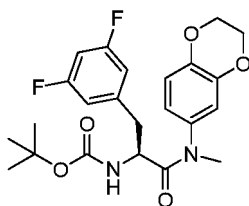
%/ATF al 0,05 %, Columna = Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 μ m, Temp. del horno = 40 °C). RMN 1 H (500 MHz, metanol- d_4) δ 7,17 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,01-6,71 (m, 3H), 6,60 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 4,17 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,11 (dd, J = 13,7, 7,6 Hz, 1H), 2,97 (dd, J = 13,8, 6,7 Hz, 1H).

Intermedio AW-4



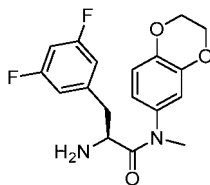
Aj una solución enfiada en baño de hielo de cloroformato de fenilo (0,034 ml, 0,26 mmol) en DCM (2,5 ml) se le añadió una solución de una sal HCl del intermedio AW-3 (101 mg, 0,261 mmol) y TEA (0,109 ml, 0,784 mmol) en DCM (2,5 ml) gota a gota a través de un embudo de adición. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 30 min, después a ta durante 30 min. La mezcla se enfrió a 0 °C, se añadió más cloroformato de fenilo (0,034 ml, 0,26 mmol) y la agitación continuó a ta ON. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 ml), se lavó con agua y salmuera y NaOH 1 M, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título (122 mg) en forma de una goma de color blanquecino que se usó sin más purificación. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,73 min; m/z = 459,20 $[M+H]^+$. (% inicial de B = 0, % final de B = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 1 ml/min, Longitud de onda = 220, Par disolvente = agua:acetonitrilo Acetato de amonio 10 mM, Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 % Acetato de amonio 10 mM, Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 % Acetato de amonio 10 mM, Columna = Phenomenex Luna C18 2,0 X 30 mm 3 μ m, Temp. del horno = 40 °C).

Intermedio ZY-24.1



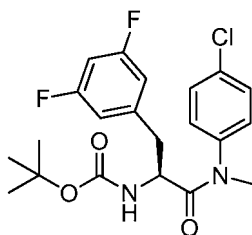
Se añadió HATU (127 mg, 0,33 mmol) a una mezcla de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluorofenil)propanoico (100 mg, 0,33 mmol) y N-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-amina (50 mg, 0,30 mmol) en DMF (2 ml) y DIPEA (0,16 ml, 0,91 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La reacción se filtró y se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (125 mg). Tiempo de retención de la CL-EM = 1,94 min; m/z = 449,2 $[M+H]^+$. (Columna: Waters Aquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Intermedio ZY-24.2



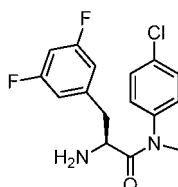
Se añadió una solución de HCl 4 M en dioxano (1,5 ml, 6,00 mmol) a una solución del intermedio ZY-24.1 (125 mg, 0,28 mmol) en MeOH (1,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La reacción se concentró y el residuo se destiló azeotrópicamente con EtOH y se secó para proporcionar una sal HCl del compuesto del título (119 mg) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención de la CL-EM = 0,87 min; m/z = 349,2 $[M+H]^+$. (Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 μ m. Disolvente A = agua al 100 %:ATF al 0,05 %. Disolvente B = acetonitrilo al 100 %:ATF al 0,05 %. Caudal = 0,8 ml/min. Gradiente: 2-98 % de B. Tiempo de gradiente = 1,5 min. Longitud de onda = 220).

Intermedio ZY-25.1



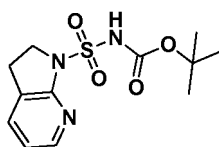
Se añadió HATU (148 mg, 0,39 mmol) a una mezcla de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluorofenil)propanoico (117 mg, 0,39 mmol) y 4-cloro-N-metilnilina (50 mg, 0,35 mmol) en DMF (2 ml) y DIPEA (0,18 ml, 1,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La reacción se filtró, y se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (108,7 mg). Tiempo de retención de la CL-EM = 2,37 min; m/z = 425,0 [M+H]⁺. (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Intermedio ZY-25.2



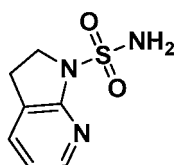
Se añadió una solución de HCl 4 M en dioxano (1,5 ml, 6,0 mmol) a una solución del intermedio ZY-25.1 (108 mg, 0,25 mmol) en MeOH (1,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La reacción se concentró y el residuo se destiló azeotrópicamente con EtOH y se secó para proporcionar una sal HCl del compuesto del título (108 mg) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención de la CL-EM = 0,91 min; m/z = 325,1 [M+H]⁺. (Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 U. Disolvente A = agua al 100 %:ATF al 0,05 %. Disolvente B = acetonitrilo al 100 %:ATF al 0,05 %. Caudal = 0,8 ml/min. Gradiente: 2-98 % de B. Tiempo de gradiente = 1,5 min. Longitud de onda = 220).

Intermedio BB-1.1



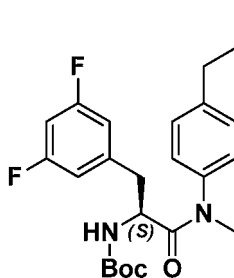
A una solución en agitación de *tert*-butanol (1,59 ml, 16,7 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C se le añadió lentamente cloruro sulfurisocianatídico (2,36 g, 16,7 mmol) en atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 15 min. Una solución en DCM (5 ml) de 2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-*b*]piridina (2,00 g, 16,7 mmol) y TEA (7,0 ml, 40 mmol) se añadió a la mezcla de reacción anterior y se agitó durante 30 min a 0 °C y a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ enfriada en hielo (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (75 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna Redisep® SiO₂ de 24 g, eluyendo con EtOAc al 30 % en n-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (1,6 g) en forma de un líquido viscoso. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,69 min; m/z = 300,2 [M+H]⁺. Columna: KINETIX C18, 75x3 mm 2,6 micrómetros; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOOH al 1 % en agua; Fase móvil B: ACN; 20 % de B a 100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,6 min. al 100 % de B a un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Intermedio BB-1.2



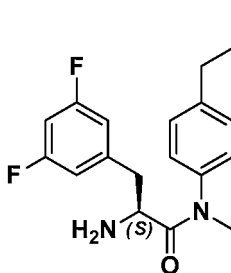
A una solución en agitación del intermedio BB-1.1 (2,00 g, 6,68 mmol) en dioxano (20 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (16,70 ml, 66,8 mmol) y se agitó a TA durante 5 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida; el producto en bruto se inactivó con solución acuosa de bicarbonato sódico (50 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el intermedio BB-1,2 (1,15 g) en forma de un sólido de color amarillo claro. Tiempo de retención de la CL-EM = 0,73 min; m/z = 200 [M+H]⁺. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 µm; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH₄ 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH₄ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,07-8,05 (m, 1H), 7,59-7,57 (m, 1H), 6,93 (dd, *J* = 9,0, 5,2 Hz, 1H), 3,87 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,05 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H).

Intermedio BB-2.1



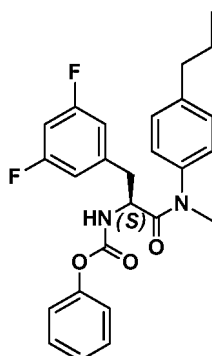
A una solución en agitación de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluorofenil)propanoico (200 mg, 0,66 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió HATU (380 mg, 0,1 mmol), DIPEA (0,39 ml, 1,99 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Se añadió *N*-metil-4-propilanilina (120 mg, 0,8 mmol) a la mezcla de reacción anterior y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución acuosa al 10 % de NaHCO₃ (25 ml), agua (25 ml) y salmuera (25 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna Redisep® SiO₂ de 24 g, eluyendo con EtOAc al 0-15 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,25 g) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,33 min; m/z = 377,2 [M-isobutileno+H]⁺. Columna: Acquity BEH C8 (2,1 x 50 mm) 1,7 µm; Caudal: 0,8 ml/min; Fase móvil A: NH₄OAc 5 mM en agua (pH=3,5):ACN (95:5); Fase móvil B: NH₄OAc 5 mM en agua:ACN (5:95); 5 % de B a 95 % de B durante 1,1 minutos y después una parada de 0,6 min. al 95 % de B a un caudal de 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,13 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,99 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,77-2,58 (m, 4H), 1,70-1,59 (m, 2H), 1,30 (s, 9H), 0,92 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

Intermedio BB-2.2



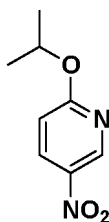
A una solución en agitación del intermedio BB-2.1 (250 mg, 0,58 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió HCl en dioxano (4 M, 457 µl, 1,83 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad; el residuo se trituyó con hexano (2 x 25 ml) para proporcionar el compuesto del título (0,2 g) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,93 min; m/z = 333,2 [M+H]⁺. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 µm; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH₄ 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH₄ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Intermedio BB-2.3



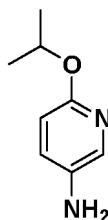
A una solución en agitación del intermedio BB-2.2 (100 mg, 0,3 mmol) y piridina (0,05 ml, 0,6 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió cloroformiato de fenilo (0,05 ml, 0,36 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución 1,5 N de HCl (25 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna Redisep® SiO₂ de 4 g, eluyendo con EtOAc al 25 % en n-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (80 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 3,46 min; m/z = 453,2 [M+H]⁺. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 µm; Caudal: 0,7 ml/min; Fase móvil A: CH₃CO₂NH₄ 5 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: CH₃CO₂NH₄ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38-7,30 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 3H), 7,07 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,67 (tt, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,73-4,63 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,92 (dd, J = 13,4, 6,4 Hz, 1H), 2,74 (dd, J = 13,5, 7,5 Hz, 1H), 2,60 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,65 (m, 2H), 0,96 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Intermedio BB-3.1



A una solución en agitación de 2-cloro-5-nitropiridina (3,5 g, 22 mmol) en 2-propanol (20 ml) y DMF (25 ml) se le añadió NaH (1,32 g, 33,1 mmol, 60 % en aceite mineral) y se agitó a 0 °C durante 20 min. y se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de NH₄Cl (100 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 60 ml) y la capa combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna Redisep® SiO₂ de 80 g, eluyendo con EtOAc al 8 % en n-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (1,65 g) en forma de un líquido amarillo claro. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,64 min; m/z = 182 [M-H]. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 µm; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: CH₃CO₂NH₄ 5 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: CH₃CO₂NH₄ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,07 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 9,1, 3,0 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,37 (sep, J = 6,3 Hz, 1H), 1,34 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

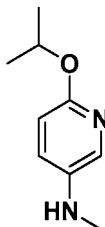
Intermedio BB-3.2



A una solución en agitación del intermedio BB-3.1 (1,65 g, 9,06 mmol) en metanol (60 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (0,241 g, 2,264 mmol) y se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró sobre un lecho de Celite y el filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,15 g) en forma de un líquido de color negro. Tiempo de retención de la CL-EM = 0,99 min; m/z = 153,2 [M+H]⁺. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 µm; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCO₂H al 1 % en agua; Fase móvil B:

ACN; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,48 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,7, 3,0 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,01 (sep, J = 6,2 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 1,21 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

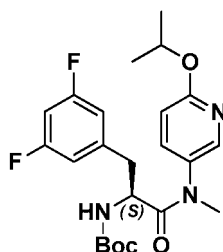
Intermedio BB-3.3



5

A una solución en agitación del intermedio BB-3.2 (1,65 g, 10,8 mmol) en THF (10 ml) se le añadió LDA (8,13 ml, 16,3 mmol) a -78°C en atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Después se añadió yoduro de metilo (0,74 ml, 11,93 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de NH_4Cl (50 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 60 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna Redisep® SiO_2 de 80 g, eluyendo con EtOAc al 15 % en n-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,68 g) en forma de un líquido amarillo claro. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,44 min; m/z = 167,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 μm ; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH_4 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH_4 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,42 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,7, 3,0 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,25 (m, 1H), 5,03 (sep, J = 6,1 Hz, 1H), 2,64 (d, J = 5,3 Hz, 3H), 1,22 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

Intermedio BB-3.4

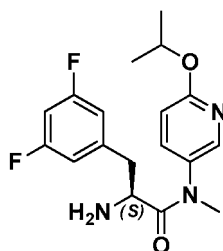


20

A una solución de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluorofenil)propanoico (453 mg, 1,504 mmol) en DCM (5 ml) a 0°C se le añadió el intermedio BB-3.3 (250 mg, 1,50 mmol), piridina (0,608 ml, 7,52 mmol) y POCl_3 (0,280 ml, 3,01 mmol) y la mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna Redisep® SiO_2 de 12 g, eluyendo con EtOAc al 28 % en n-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,35 g) en forma de un sólido de color pardo. Tiempo de retención de la CL-EM = 3,35 min; m/z = 450,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 μm ; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH_4 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH_4 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,13 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 5,26 (sep, J = 6,3 Hz, 1H), 4,10-4,03 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,82 (dd, J = 13,2, 3,6 Hz, 1H), 2,70 (dd, J = 18,2, 10,0 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,28 (s, 9H).

30

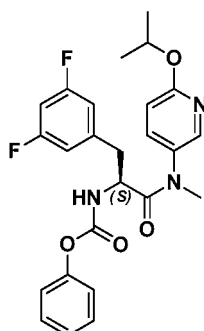
Intermedio BB-3.5



35

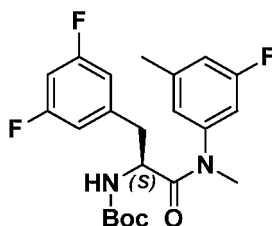
Se añadió HCl en dioxano (solución 4 M, 0,118 ml, 3,89 mmol) al intermedio BB-3.4 (350 mg, 0,779 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción en bruto se concentró a sequedad; el residuo se basificó con solución ac. saturada de NaHCO₃ (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna Redisep® SiO₂ de 12 g, eluyendo con MeOH al 2 % en cloroformo) para proporcionar el compuesto del título (0,260 g) en forma de un líquido de color rojo. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,08 min; m/z = 350,3 [M+H]⁺. Columna: Acquity BEH C8 (2,1 x 50 mm) 1,7 µm; Caudal: 0,5 ml/min; Fase móvil A: NH₄OAc 5 mM en agua:ACN (95:5); Fase móvil B: NH₄OAc 5 mM en agua:ACN (5:95); 20 % de B a 90 % de B durante 1,1 minutos y después una parada de 0,6 min. al 90 % de B a un caudal de 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,95 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,03 (t, *J* = 9,4, 2H), 6,80 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,62-6,57 (m, 2H), 5,23 (sep, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,30-3,25 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,73 (dd, *J* = 13,2, 6,0 Hz, 1H), 2,50 (m, 1H), 1,74 (s a, 2H), 1,30 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H).

Intermedio BB-3.6



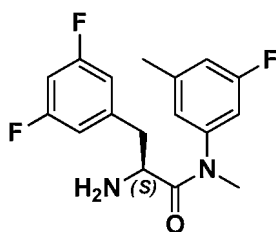
A una solución en agitación del intermedio BB-3.5 (150 mg, 0,429 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió piridina (0,174 ml, 2,15 mmol), cloroformato de fenilo (0,065 ml, 0,515 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con DCM (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución 1,5 N de HCl (40 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna Redisep® SiO₂ de 12 g, eluyendo con EtOAc al 20 % en n-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (180 mg) en forma de un líquido de color rojo. Tiempo de retención de la CL-EM = 3,49 min; m/z = 470,2 [M+H]⁺. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 µm; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH₄ 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH₄ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Intermedio BB-4.1



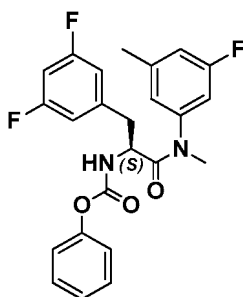
A una solución en agitación de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluorofenil)propanoico (200 mg, 0,66 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió 3-fluoro-*N*,5-dimetilanilina (139 mg, 0,996 mmol), *N*-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina (226 mg, 0,913 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna Redisep® SiO₂ de 40 g, eluyendo con EtOAc al 20 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,25 g) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 3,18 min; m/z = 367,2 [M-isobutileno+H]⁺. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 µm; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: NH₄OAc 5 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: NH₄OAc 5 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,69 (tt, *J* = 9,0, 2,2 Hz, 1H), 6,50 (s a, 2H), 6,40 (s a, 2H), 5,17 (s a, 1H), 4,50 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,88 (dd, *J* = 13,0, 8,3 Hz, 1H), 2,77-2,68 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,40 (s a, 9H).

Intermedio BB-4.2



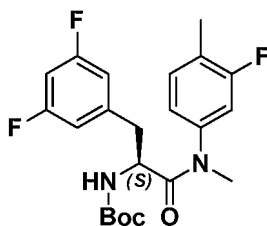
A una solución del intermedio BB-4.1 (250 mg, 0,59 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió HCl en dioxano (4 M, 0,15 ml, 0,59 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad; el residuo se trituró con n-hexano (2 x 25 ml) para proporcionar el compuesto del título (0,2 g) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,83 min; m/z = 323,2 $[M+H]^+$. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 μ m; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: NH_4OAc 5 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: NH_4OAc 5 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Intermedio BB-4.3



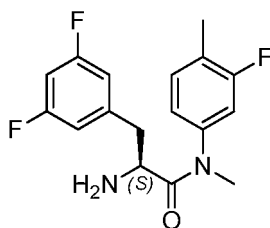
A una solución en agitación del intermedio BB-4.2 (100 mg, 0,3 mmol) y piridina (0,05 ml, 0,6 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió cloroformiato de fenilo (0,05 ml, 0,36 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución 1,5 N de HCl (25 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna Redisep® SiO_2 de 4 g, eluyendo con EtOAc al 30 % en n-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (80 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,32 min; m/z = 443,4 $[M+H]^+$. Columna: Acquity BEH C8 (2,1 x 50 mm) 1,7 μ m; Caudal: 0,5 ml/min; Fase móvil A: NH_4OAc 5 mM en agua:ACN (95:5); Fase móvil B: NH_4OAc 5 mM en agua:ACN (5:95); 20 % de B a 90 % de B durante 1,1 minutos y después una parada de 0,6 min. al 90 % de B a un caudal de 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38-7,32 (m, 2H), 7,23-7,17 (m, 1H), 7,09 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,73 (tt, J = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 6,47 (s, 2H), 5,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,65 (dd, J = 15,2, 8,0 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,97 (dd, J = 13,2, 7,8 Hz, 1H), 2,82 (dd, J = 13,2, 6,4 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H).

Intermedio BB-5.1



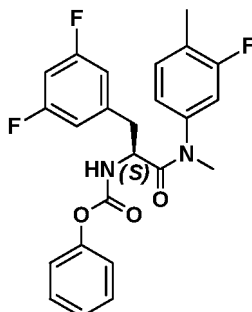
A una solución en agitación de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluorofenil)propanoico (250 mg, 0,83 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió 3-fluoro-*N*,4-dimetilanilina (139 mg, 0,996 mmol), *N*-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina (226 mg, 0,913 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna Redisep® SiO_2 de 40 g, eluyendo con EtOAc al 20 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,27 g) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 3,35 min; m/z = 423,2 $[M+H]^+$. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 μ m; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: NH_4OAc 5 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: NH_4OAc 5 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Intermedio BB-5.2



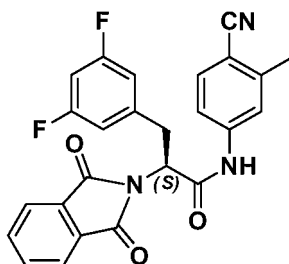
A una solución en agitación del intermedio BB-5.1 (250 mg, 0,59 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió HCl en dioxano (4 M, 0,15 ml, 0,59 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad; el residuo se trituró con n-hexano (2 x 25 ml) para proporcionar el compuesto del título (0,2 g) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,93 min; m/z = 323,2 $[M+H]^+$. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 μ m; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: NH_4OAc 5 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: NH_4OAc 5 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Intermedio BB-5.3



A una solución en agitación del intermedio BB-5.2 (100 mg, 0,300 mmol) y piridina (0,05 ml, 0,6 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió cloroformato de fenilo (0,050 ml, 0,36 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución 1,5 N de HCl (25 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna Redisepp® SiO_2 de 4 g, eluyendo con EtOAc al 30 % en n-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (80 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 3,39 min; m/z = 443,2 $[M+H]^+$. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 μ m; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: NH_4OAc 5 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: NH_4OAc 5 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,36-7,30 (m, 2H), 7,24-7,15 (m, 2H), 7,10 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,78-6,68 (m, 2H), 6,55-6,48 (m, 3H), 5,78 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,70 (dd, J = 15,6, 7,2 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,97 (dd, J = 13,4, 7,8 Hz, 1H), 2,84 (dd, J = 13,4, 6,6 Hz, 1H), 2,27 (d, J = 1,9 Hz, 3H).

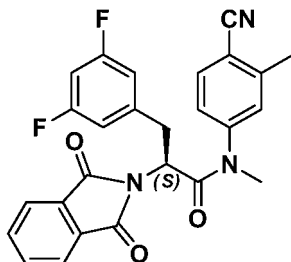
Intermedio BB-6.1



A una solución en agitación del intermedio GW-8.1 (0,400 g, 1,21 mmol), 4-amino-2-metilbenzonitrilo (0,191 g, 1,45 mmol) y piridina (0,586 ml, 7,24 mmol) en DCM (8 ml) se le añadió POCl_3 (0,338 ml, 3,62 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa al 10 % de NaHCO_3 (25 ml) y se extrajo con DCM (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), se filtró, se concentró y el producto en bruto se lavó con mezcla de éter dietílico y DCM (7:3) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,35 g) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 3,02 min; m/z = 446,2 $[M+H]^+$. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 μ m; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH_4 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH_4 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,24 (s, 1H), 7,87 (s, 4H), 7,72 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,03-6,82 (m, 3H), 5,27 (dd, J = 10,76, 4,72 Hz, 1H), 3,59 (dd, J = 13,79, 4,72 Hz, 1H), 3,28 (dd, J =

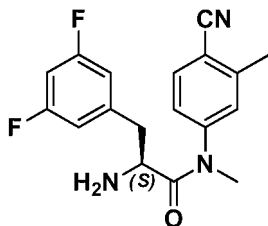
13,79, 4,72 Hz, 1H), 2,42 (s, 3 H).

Intermedio BB-6.2



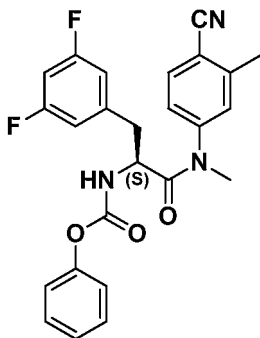
A una solución en agitación del intermedio BB-6.1 (0,35 g, 0,79 mmol) en DMF (8 ml) se le añadió NaH en porciones (0,063 g, 60% en aceite mineral, 1,6 mmol) a 0 °C y se agitó durante 10 min. Se añadió yoduro de metilo (0,197 ml, 3,14 mmol) a 0 °C y se volvió a agitar a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de NH₄Cl (50 ml) enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (75 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna Redisep® SiO₂ de 24 g, eluyendo con EtOAc al 25 % en n-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,25 g) en forma de un sólido de color amarillo claro. Tiempo de retención de la CL-EM = 3,31 min; m/z = 460,2 [M+H]⁺. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 µm; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH₄ 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH₄ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84-7,76 (m, 2H), 7,67 (dd, J = 5,4, 3,02 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,12 (s a, 1H), 6,94 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 5,28 (dd, J = 10,4, 5,2 Hz, 1H), 3,47 (dd, J = 13,8, 4,8 Hz, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,08 (dd, J = 13,8, 10,4 Hz, 1H), 1,99 (s, 3 H).

Intermedio BB-6.3



A una solución en agitación del intermedio BB-6.2 (0,17 g, 0,37 mmol) en etanol (4 ml) en un tubo cerrado herméticamente se le añadió solución acuosa al 40 % de metilamina (0,144 g, 1,85 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 65 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente; el etanol se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna Redisep® SiO₂ de 12 g, eluyendo con MeOH al 3 % en cloroformo) para proporcionar el compuesto del título (100 mg) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención de la CL-EM = 0,98 min; m/z = 330,3 [M+H]⁺. Columna: Acquity BEH C8 (2,1 x 50 mm) 1,7 µm; Caudal: 0,5 ml/min; Fase móvil A: NH₄OAc 5 mM en agua:ACN (95:5); Fase móvil B: NH₄OAc 5 mM en agua:ACN (5:95); 20 % de B a 90 % de B durante 1,1 minutos y después una parada de 0,6 min. al 90 % de B a un caudal de 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

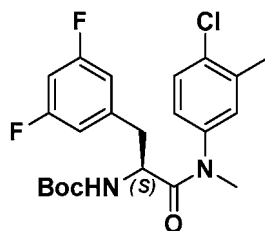
Intermedio BB-6.4



A una solución en agitación del intermedio BB-6.3 (40 mg, 0,12 mmol) y piridina (0,020 ml, 0,24 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió cloroformato de fenilo (0,019 ml, 0,146 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura

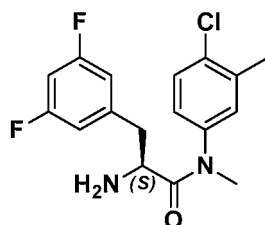
ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución 1,5 N de HCl (25 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna Redisep® SiO₂ de 4 g, eluyendo con EtOAc al 25 % en n-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (33 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 3,17 min; m/z = 450,2 [M+H]⁺. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 µm; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH₄ 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH₄ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Intermedio BB-7.1



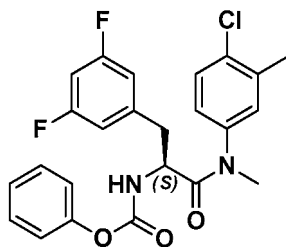
A una solución en agitación de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluorofenil)propanoico (0,25 g, 0,83 mmol) y 4-cloro-*N*-3-dimetilanilina (0,142 g, 0,913 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió *N*-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina (0,226 g, 0,913 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a sequedad y el producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna Redisep® SiO₂ de 120 g, eluyendo con EtOAc al 30 % en n-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,23 g) en forma de un aceite de color amarillo claro. Tiempo de retención de la CL-EM = 3,39 min; m/z = 439 [M+H]⁺. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 µm; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH₄ 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH₄ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,51 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,35-7,11 (m, 3H), 7,03 (t, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,54 (s a, 2H), 4,13 (s a, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,83 (m, 1H), 2,75-2,63 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,28 (s, 9H).

Intermedio BB-7.2



A una solución del intermedio BB-7.1 (0,230 g, 0,524 mmol) en dioxano (1 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (2 ml, 8 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad; el residuo se basificó con solución al 10 % de NaHCO₃ (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título (0,15 g) en forma de un aceite de color amarillo claro. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,6 min; m/z = 339,0 [M+H]⁺. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 µm; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH₄ 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH₄ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

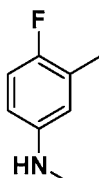
Intermedio BB-7.3



A una solución en agitación del intermedio BB-7.2 (0,100 g, 0,295 mmol) y piridina (0,048 ml, 0,59 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C se le añadió cloroformiato de fenilo (0,04 ml, 0,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml), se extrajo con DCM (3 x 10 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con solución al 10 % de HCl (15 ml) y salmuera (15 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se

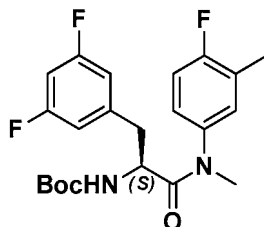
concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna Redisep® SiO₂ de 4 g, eluyendo con EtOAc al 30 % en n-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,11 g) en forma de un aceite de color amarillo claro. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,41 min; m/z = 459,2 [M+H]⁺. Columna: Acquity BEH C8 (2,1 x 50 mm) 1,7 µ; Caudal: 0,5 ml/min; Fase móvil A: NH₄OAc 5 mM en agua:ACN (95:5); Fase móvil B: NH₄OAc 5 mM en agua:ACN (5:95); 20 % de B a 90 % de B durante 1,1 minutos y después una parada de 0,6 min. al 90 % de B a un caudal de 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,28 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,57-7,43 (m, 1H), 7,42-7,29 (m, 3H), 7,27-7,03 (m, 3H), 7,10 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,63 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,21 (s a, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,00-2,90 (m, 1H), 2,88-2,75 (m, 1H), 2,30 (s, 3H).

Intermedio BB-8.1



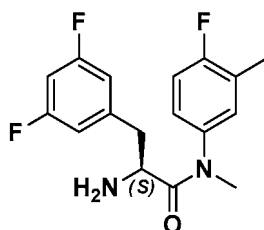
A una suspensión en agitación de metóxido sódico (4,32 g, 80 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió 4-fluoro-3-metilanilina (2,0 g, 16 mmol) y se agitó durante 15 min. La solución resultante se vertió en una suspensión de paraformaldehído (0,672 g, 22,37 mmol) en MeOH (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió NaBH₄ (0,605 g, 15,98 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad; al residuo se le añadió solución 1 N de KOH (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,13 min; m/z = 140 [M+H]⁺. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 µm; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH₄ 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH₄ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6,83 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 6,41-6,22 (m, 2H), 5,39 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 2,62 (d, J = 5,3 Hz, 3H), 2,13 (s, 3H).

Intermedio BB-8.2



A una solución en agitación de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluorofenil)propanoico (0,25 g, 0,83 mmol) y el intermedio BB-8.1 (0,127 g, 0,913 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina (0,226 g, 0,913 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a sequedad y el producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna Redisep® SiO₂ de 12 g, eluyendo con EtOAc al 30 % en n-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,23 g) en forma de un aceite de color amarillo claro. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,36 min; m/z = 423,2 [M+H]⁺. Columna: Acquity BEH C8 (2,1 x 50 mm) 1,7 µ; Caudal: 0,5 ml/min; Fase móvil A: NH₄OAc 5 mM en agua:ACN (95:5); Fase móvil B: NH₄OAc 5 mM en agua:ACN (5:95); 20 % de B a 90 % de B durante 1,1 minutos y después una parada de 0,6 min. al 90 % de B a un caudal de 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,30-7,11 (m, 4H), 7,03 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,12 (s a, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,83 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,29 (s, 9H).

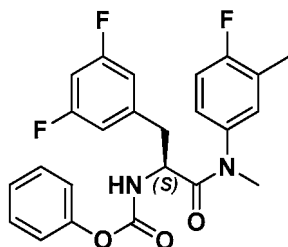
Intermedio BB-8.3



A una solución en agitación del intermedio BB-8.2 (0,230 g, 0,544 mmol) en dioxano 91 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (2 ml, 8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad; el residuo se trató con solución acuosa al 10 % de NaHCO₃ (15 ml) y se extrajo con EtOAc

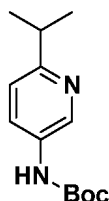
(3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,16 g) en forma de un líquido de color amarillo. Tiempo de retención de la CL-EM = 0,99 min; $m/z = 323,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Columna: Acquity BEH C8 (2,1 x 50 mm) 1,7 μ : Caudal: 0,5 ml/min; Fase móvil A: ATF al 0,1 % en agua; Fase móvil B: ACN; 2 % de B a 98 % de B durante 1,0 minutos, después una parada de 0,6 min. al 98 % de B a un caudal de 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, intercambio D_2O) δ 7,13 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,05-6,95 (m, 1H), 6,95-6,85 (s a, 1H), 6,73 (s a, 1H), 6,57 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,32 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,70 (dd, $J = 13,2, 7,2$ Hz, 1H), 2,54 (dd, $J = 13,2, 7,2$ Hz, 1H), 2,16 (s, 3H).

Intermedio BB-8.4



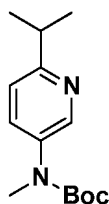
A una solución en agitación enfriada del intermedio BB-8.3 (0,090 g, 0,28 mmol) y piridina (0,045 ml, 0,56 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C se le añadió cloroformiato de fenilo (0,039 ml, 0,31 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml), se extrajo con DCM (3 x 10 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con solución al 10 % de HCl (15 ml) y salmuera (15 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna Redisep® SiO_2 de 4 g, eluyendo con EtOAc al 30 % en n-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,08 g) en forma de un aceite de color amarillo claro. Tiempo de retención de la CL-EM = 3,24 min; $m/z = 443,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 μ m; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH_4 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH_4 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,26 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,41-7,30 (m, 2H), 7,26-7,03 (m, 5H), 6,97 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,62 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,23-4,12 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,95 (dd, $J = 13,2, 4,5$ Hz, 1H), 2,87-2,71 (m, 1H), 2,21 (s, 3H).

Intermedio BB-9.1



A una solución en agitación de 5-(di-Boc-amino)-2-cloropiridina (4,00 g, 12,2 mmol) en THF (200 ml) y NMP (58,5 ml, 608 mmol) se le añadió acetilacetato de hierro (III) (2,58 g, 7,30 mmol) a -30 °C seguido de cloruro de isopropil magnesio (85 ml, 170 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a 0 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de NH_4Cl (100 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 60 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna Redisep® SiO_2 de 80 g, eluyendo con EtOAc al 10 % en n-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (2,2 g) en forma de un sólido de color amarillo claro. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,38 min; $m/z = 237,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 μ m; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH_4 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH_4 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,41 (s a, 1H), 8,48 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 8,4, 2$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 2,93 (spt, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1,51 (s, 9H), 1,22-1,16 (d, $J = 7,4$ Hz, 6H).

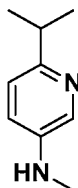
Intermedio BB-9.2



A una solución en agitación del intermedio BB-9.1 (0,500 g, 2,12 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió NaH (0,127 g, 60% en aceite mineral, 3,17 mmol) a 0 °C y se agitó durante 10 min. Se añadió yoduro de metilo (0,265 ml, 4,23 mmol) a

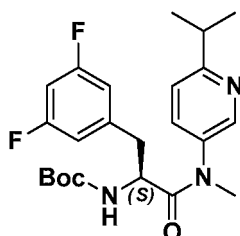
0 °C y la mezcla de reacción se agitó de nuevo a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución saturada de NH₄Cl (50 ml) enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (75 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna Redisep® SiO₂ de 24 g, eluyendo con EtOAc al 10 % en n-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,45 g) en forma de un líquido incoloro. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,76 min; m/z = 251,2 [M+H]⁺. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 µm; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH₄ 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH₄ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ¹H (400 MHZ, DMSO-d₆) δ 8,41 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,3, 2,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,00 (sep, J = 6,8 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,23 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

Intermedio BB-9.3



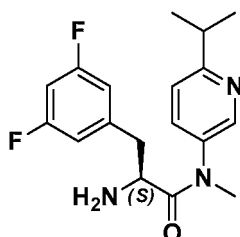
Se añadió HCl en dioxano (2,0 ml, 65,8 mmol, solución 4 M) al intermedio BB-9.2 (0,45 g, 1,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción en bruto se concentró a sequedad, se basificó con solución ac. saturada de NaHCO₃ (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,26 g) en forma de un sólido gomoso de color amarillo claro, que se usó en la etapa siguientes sin más purificación. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,92 min; m/z = 151,2 [M+H]⁺. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 µm; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH₄ 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH₄ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ¹H (400 MHZ, DMSO-d₆) δ 7,84 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 2,84 (sep, J = 7,0 Hz, 1H), 2,67 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

Intermedio BB-9.4



A una solución en agitación de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluorofenil)propanoico (450 mg, 1,49 mmol) y el intermedio BB-9.3 (224 mg, 1,49 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió HATU (1136 mg, 2,99 mmol) y DIPEA (0,058 ml, 0,33 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna Redisep® SiO₂ de 12 g, eluyendo con EtOAc al 30 % en n-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,26 g) en forma de un sólido de color pardo. Tiempo de retención de la CL-EM = 3,19 min; m/z = 434,2 [M+H]⁺. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 µm; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH₄ 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH₄ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

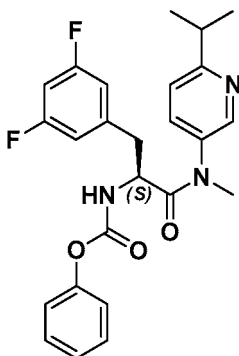
Intermedio BB-9.5



Se añadió HCl en dioxano (5,0 ml, 165 mmol, solución 4 M) al intermedio BB-9.4 (0,26 g, 0,6 mmol) y la mezcla de

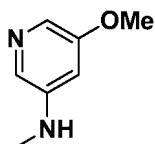
reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción en bruto se concentró a sequedad; el residuo se basificó con solución ac. saturada de NaHCO_3 (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), se filtró, se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna Redisep® SiO_2 de 12 g, eluyendo con MeOH al 2 % en cloroformo) para proporcionar el compuesto del título (0,2 g) en forma de un sólido de color pardo. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,16 min; m/z = 334,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 μm ; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH_4 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH_4 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Intermedio BB-9.6



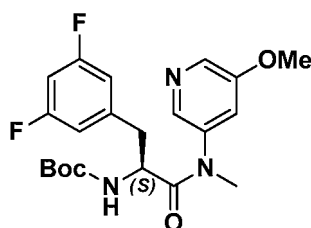
A una solución en agitación del intermedio BB-9.5 (100 mg, 0,3 mmol) y piridina (0,036 ml, 0,45 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió cloroformato de fenilo (0,042 ml, 0,33 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con DCM (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución 1,5 N de HCl (40 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna Redisep® SiO_2 de 12 g, eluyendo con EtOAc al 50 % en n-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (100 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. Tiempo de retención de la CL-EM = 3,31 min; m/z = 454,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 μm ; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH_4 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH_4 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,50 (s a, 1H), 8,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,18 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,52 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,12 (s a, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,13-3,01 (m, 1H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,85-2,75 (m, 1H), 1,25 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

Intermedio BB-10.1



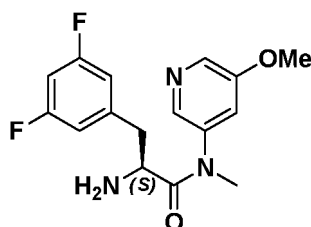
A una suspensión de metóxido sódico (2,176 g, 10,07 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió 5-metoxipiridin-3-amina (0,250 g, 2,01 mmol) y se agitó durante 15 min. La solución resultante se vertió en una suspensión de paraformaldehído (0,085 g, 2,82 mmol) en metanol (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió NaBH_4 (0,114 g, 3,02 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con agua enfriada con hielo (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), se filtró, se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna Redisep® SiO_2 de 12 g, eluyendo con MeOH al 2 % en cloroformo) para proporcionar el compuesto del título (0,24 g) en forma de un sólido de color amarillo claro. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,02 min; m/z = 139,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 μm ; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH_4 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH_4 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,56 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,41 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 5,89 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,68 (d, J = 5,0 Hz, 3H).

Intermedio BB-10.2



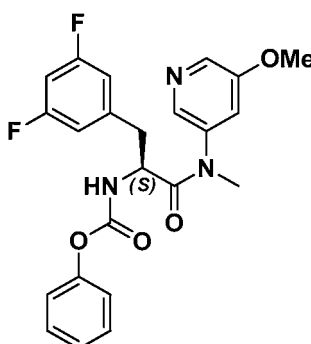
A una solución en agitación del intermedio BB-10.1 (92 mg, 0,66 mmol) y ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluorofenil)propanoico (200 mg, 0,664 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió DIPEA (0,058 ml, 0,33 mmol) y HATU (505 mg, 1,33 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3x10 ml). La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna Redisep® SiO₂ de 12 g, eluyendo con EtOAc al 40 % en n-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (105 mg) en forma de un sólido de color pardo. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,72 min; m/z = 422,2 [M+H]⁺. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 µm; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH₄ 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH₄ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Intermedio BB-10.3



Se añadió HCl en dioxano (5,0 ml, 17 mmol, solución 4 M) al intermedio BB-10.2 (260 mg, 0,617 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad; el residuo se basificó con solución ac. saturada de NaHCO₃ (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna Redisep® SiO₂ de 12 g, eluyendo con MeOH al 2 % en cloroformo) para proporcionar el compuesto del título (0,2 g) en forma de un sólido gomoso de color pardo. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,55 min; m/z = 322,2 [M+H]⁺. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 µm; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH₄ 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH₄ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Intermedio BB-10.4

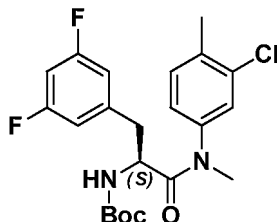


A una solución en agitación del intermedio BB-10.3 (100 mg, 0,311 mmol) y piridina (0,038 ml, 0,47 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió cloroformato de fenilo (0,043 ml, 0,342 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con DCM (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución 1,5 N de HCl (40 ml), se secó

(Na₂SO₄), se filtró, se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna Redisep® SiO₂ de 12 g, eluyendo con EtOAc al 50 % en n-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (100 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,98 min; m/z = 442,2 [M+H]⁺. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 µm; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH₄ 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH₄ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-

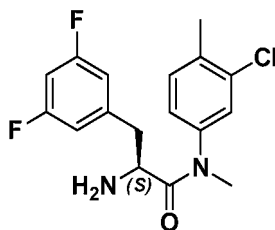
d_6) δ 8,31 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,44-7,31 (m, 3H), 7,18 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,08 (t, $J = 9,3$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,67 (s a, 2H), 4,23 (s a, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,12-3,05 (m, 1H), 2,87-2,80 (m, 1H).

Intermedio BB-11.1



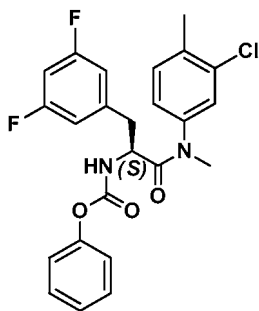
A una solución en agitación de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluorofenil)propanoico (250 mg, 0,83 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió 3-fluoro-*N*,5-dimetilanilina (155 mg, 0,996 mmol), *N*-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina (226 mg, 0,913 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna Rediseq® SiO₂ de 40 g, eluyendo con EtOAc al 20 % en *n*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,25 g) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,46 min; $m/z = 439,2$ $[M+H]^+$. Columna: Acquity BEH C8 (2,1 x 50 mm) 1,7 μ : Caudal: 0,5 ml/min; Fase móvil A: NH₄OAc 5 mM en agua:ACN (95:5); Fase móvil B: NH₄OAc 5 mM en agua:ACN (5:95); 20 % de B a 90 % de B durante 1,1 minutos y después una parada de 0,6 min. al 90 % de B a un caudal de 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,24 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,80-6,66 (m, 3H), 6,50 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 5,19 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,52-4,40 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,87 (dd, $J = 13,2, 8,0$ Hz, 1H), 2,72 (dd, $J = 13,2, 6,0$ Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,41 (s a, 9H).

Intermedio BB-11.2



A una solución en agitación del intermedio BB-11.1 (250 mg, 0,57 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió HCl en dioxano (0,15 ml, 0,57 mmol, 4 M en dioxano) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad; el residuo se trituró con *n*-hexano (2 x 25 ml) para proporcionar el compuesto del título (0,210 g) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 3,13 min; $m/z = 339,2$ $[M+H]^+$. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 μ m; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH₄ 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH₄ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ¹H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,47 (s a, 2H), 7,41 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,23-7,01 (m, 3H), 6,63 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,98 (s a, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,95-2,89 (m, 2H), 2,34 (s, 3H).

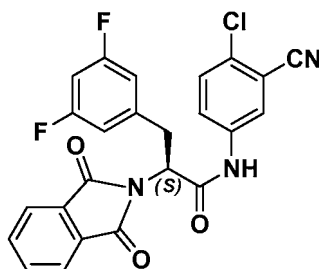
Intermedio BB-11.3



A una solución en agitación del intermedio BB-11.2 (100 mg, 0,295 mmol) y piridina (0,05 ml, 0,6 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió cloroformato de fenilo (0,050 ml, 0,36 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución 1,5 N de HCl (25 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna Rediseq® SiO₂ de 4 g, eluyendo con EtOAc al 30 % en *n*-

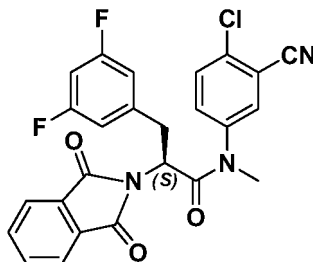
hexanos) para proporcionar el compuesto del título (110 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 3,48 min; m/z = 459,2 $[M+H]^+$. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 μ m; Caudal: 0,7 ml/min; Fase móvil A: NH_4OAc 5 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: NH_4OAc 5 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41-7,32 (m, 2H), 7,26-7,18 (m, 2H), 7,10 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,79-6,69 (m, 2H), 6,54 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,62 (dd, J = 20,0, 10,8 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,96 (dd, J = 17,6, 10,4 Hz, 1H), 2,82 (dd, J = 16,8, 8,4 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H).

Intermedio BB-12.1



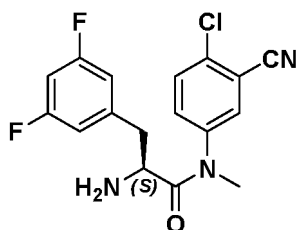
A una solución en agitación del intermedio GW-8.1 (0,25 g, 0,755 mmol), 3-amino-6-clorobenzonitrilo (0,138 g, 0,906 mmol) y piridina (0,366 ml, 4,53 mmol) en DCM (8 ml) se le añadió $POCl_3$ (0,211 ml, 2,26 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa al 10 % de $NaHCO_3$ (25 ml) y se extrajo con DCM (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna Redisep® SiO_2 de 24 g, eluyendo con EtOAc al 25 % en n-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,275 g) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención de la CL-EM = 3,32 min; m/z = 466,2 $[M+H]^+$. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 μ m; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: $HCOONH_4$ 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: $HCOONH_4$ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,60 (s, 1H), 7,93 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,88-7,85 (m, 2H), 7,79-7,76 (m, 2H), 7,70 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,65-6,59 (m, 1H), 5,20 (dd, J = 9,0, 7,5 Hz, 1H), 3,61-3,58 (m, 2H).

Intermedio BB-12.2



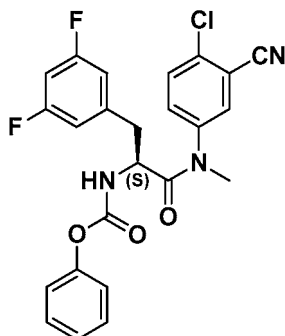
A una solución en agitación del intermedio BB-12.1 (0,25 g, 0,54 mmol) en DMF (8 ml) se le añadió NaH en porciones (0,026 g, 60% en aceite mineral, 0,64 mmol) a 0 °C y se agitó durante 10 min. Se añadió yoduro de metilo (0,05 ml, 0,805 mmol) a 0 °C y se volvió a agitar a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (50 ml) enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (75 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró, se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna Redisep® SiO_2 de 24 g, eluyendo con EtOAc al 25 % en n-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,175 g) en forma de un sólido de color amarillo claro. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,88 min; m/z = 480,2 $[M+H]^+$. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 μ m; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: $HCOONH_4$ 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: $HCOONH_4$ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Intermedio BB-12.3



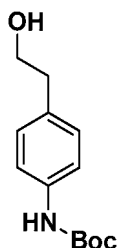
5 A una solución en agitación del intermedio BB-12.2 (0,175 g, 0,365 mmol) en etanol (4 ml) en un tubo cerrado herméticamente se le añadió solución acuosa al 40 % de metilamina (0,227 ml, 1,82 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 65 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida; el residuo se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna Redisep® SiO₂ de 12 g, eluyendo con MeOH al 3 % en cloroformo) para proporcionar el compuesto del título (80 mg) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,04 min; m/z = 350,2 [M+H]⁺. Columna: Acquity BEH C8 (2,1 x 50 mm) 1,7 µ; Caudal: 0,5 ml/min; Fase móvil A: NH₄OAc 5 mM en agua:ACN (95:5); Fase móvil B: NH₄OAc 5 mM en agua:ACN (5:95); 20 % de B a 90 % de B durante 1,1 minutos y después una parada de 0,6 min. al 90 % de B a un caudal de 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Intermedio BB-12.4



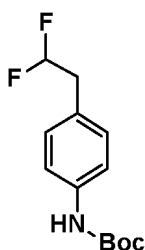
15 A una solución en agitación del intermedio BB-12.3 (75 mg, 0,21 mmol) y piridina (0,035 ml, 0,43 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió cloroformato de fenilo (0,03 ml, 0,236 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución 1,5 N de HCl (25 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna Redisep® SiO₂ de 4 g, eluyendo con EtOAc al 25 % en n-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (33 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,9 min; m/z = 470,2 [M+H]⁺. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 µm; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH₄ 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH₄ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Intermedio BB-13



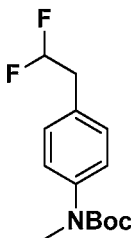
25 A una solución de 2-(4-aminofenil)etanol (1 g, 7,29 mmol) en EtOAc (15 ml) se le añadió Boc-anhídrido (1,862 ml, 8,02 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y se trituro con hexano (30 ml) para proporcionar el compuesto del título (1,65 g) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,84 min; m/z = 238,2 [M+H]⁺. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 µm; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH₄ 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH₄ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,46 (s a, 1H), 3,84 (c, J = 6,4 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,53 (s, 9H).

Intermedio BB-14.1



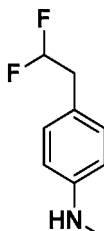
A una solución en agitación de cloruro de oxalilo (0,83 ml, 9,4 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió DMSO (1,84 ml, 26 mmol) a -78 °C y después se le añadió el intermedio BB-13 (1,4 g, 5,9 mmol) en DCM (10 ml) y se agitó a la misma temperatura durante 2 h y después se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se inactivó con TEA (4,11 ml, 29,5 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con solución saturada de NH₄Cl (150 ml), se extrajo con DCM (2 x 75 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El aldehído en bruto se disolvió en DCM (20 ml) y se añadió DAST (1,559 ml, 11,80 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría (100 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml), se lavó con salmuera (75 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna Redisep® SiO₂ de 24 g, eluyendo con EtOAc al 12 % en n-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,56 g) en forma de un líquido incoloro. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,85 min; m/z = 256,2 [M-H]⁺. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 µm; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH₄ 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH₄ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,45 (s, 1H), 5,87 (tt, J = 56,8, 4,8 Hz, 1H), 3,08 (dt, J = 17,19, 4,77 Hz, 2H), 1,55 (s, 9H).

Intermedio BB-14.2



A una solución en agitación del intermedio BB-14.1 (470 mg, 1,83 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió NaH (110 mg, 2,74 mmol, 60% en aceite mineral) y se agitó a 0 °C durante 15 min. Se añadió yoduro de metilo (0,171 ml, 2,74 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con solución saturada de NH₄Cl (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,38 g) en forma de un líquido de color amarillo claro, que se usó en la etapa siguientes sin más purificación. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,25 min; m/z = 216 [M-isobutileno+H]⁺. Columna: Acquity BEH C8 (2,1 x 50 mm) 1,7 µm; Caudal: 0,5 ml/min; Fase móvil A: NH₄OAc 10 mM en agua:ACN (95:5); Fase móvil B: NH₄OAc 10 mM en agua:ACN (5:95); 20 % de B a 90 % de B durante 1,1 minutos y después una parada de 0,6 min. al 90 % de B a un caudal de 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

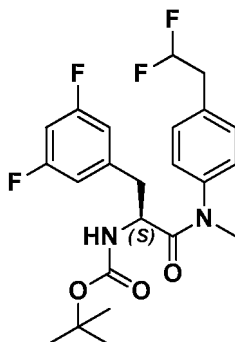
Intermedio BB-14.3



Se añadió HCl en dioxano (solución 4 M, 5 ml, 20 mmol) al intermedio BB-14.2 (550 mg, 2,03 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción en bruto se concentró a sequedad; el residuo se basificó con solución ac. saturada de NaHCO₃ (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,26 g) en forma de un líquido de color amarillo claro, que se usó en la etapa siguientes sin más purificación. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,74 min; m/z = 172,2 [M+H]⁺. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 µm; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH₄ 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH₄ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,57 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,84 (tt, J =

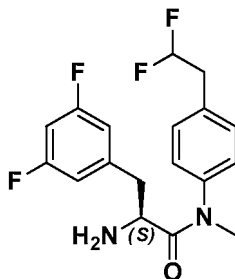
57, 4,8 Hz, 1H), 3,05 (dt, $J = 17,19, 4,77$ Hz, 2H), 2,85 (s, 3H).

Intermedio BB-14.4



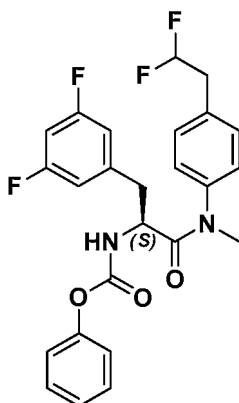
A una solución en agitación del intermedio BB-14.3 (200 mg, 1,17 mmol), ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluorofenil)propanoico (352 mg, 1,17 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió HATU (888 mg, 2,34 mmol), DIPEA (1,020 ml, 5,84 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna Redisep® SiO_2 de 12 g, eluyendo con EtOAc al 28 % en *n*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,38 g) en forma de un líquido amarillo claro. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,48 min; $m/z = 399,2$ [M -isobutileno+ H] $^+$. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 μm ; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH_4 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH_4 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,31 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,97 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,71-6,62 (m, 1H), 6,40 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 5,97 (tt, $J = 56,4, 4,8$ Hz, 1H), 5,25 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,65 (dd, $J = 15,6, 6,9$ Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,20 (dt, $J = 17,4, 4,2$ Hz, 2H), 2,84 (dd, $J = 13,2, 6,8$ Hz, 1H), 2,64 (dd, $J = 13,2, 6,8$ Hz, 1H), 1,40 (s, 9H).

Intermedio BB-14.5



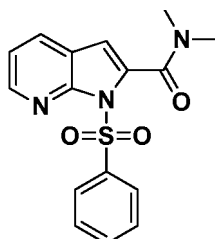
Se añadió HCl en dioxano (solución 4 M, 0,125 ml, 4,18 mmol) al intermedio BB-14.4 (380 mg, 0,836 mmol) en DCM (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción en bruto se concentró a sequedad; el residuo se basificó con solución ac. saturada de NaHCO_3 (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna Redisep® SiO_2 de 12 g, eluyendo con MeOH al 2 % en cloroformo) para proporcionar el compuesto del título (0,25 g) en forma de un sólido de color pardo. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,95 min; $m/z = 355,2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (Agilent 6330 Ion Trap). Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 μm ; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH_4 10 mM en agua; Fase móvil B: ACN; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,91 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,65 (tt, $J = 9,0, 2,3$ Hz, 1H), 6,42 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 5,93 (tt, $J = 56,0, 4,0$ Hz, 1H), 3,54 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,15 (dt, $J = 17,2, 4,4$ Hz, 2H), 2,88 (dd, $J = 13,1, 6,5$ Hz, 1H), 2,57 (dd, $J = 13,3, 7,3$ Hz, 1H).

Intermedio BB-14.6



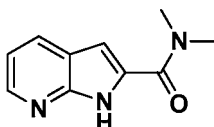
A una solución en agitación del intermedio BB-14.5 (200 mg, 0,564 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió piridina (0,228 ml, 2,82 mmol) y cloroformiato de fenilo (0,106 ml, 0,677 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con DCM (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución 1,5 N de HCl (40 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna Redisep® SiO₂ de 12 g, eluyendo con EtOAc al 15 % en n-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (260 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. Tiempo de retención de la CL-EM = 3,34 min; m/z = 475,2 [M+H]⁺. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 µm; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH₄ 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH₄ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Intermedio BB-15.1



A una solución en agitación de ácido 1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico (3,60 g, 11,9 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió DIPEA (6,24 ml, 35,7 mmol), HATU (6,79 g, 17,8 mmol) y dimetilamina (8,9 ml, 17,8 mmol). La mezcla de reacción resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml), la capa orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml) y salmuera (2 x 30 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener el compuesto del título (4 g) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 0,64 min; m/z = 330,4 [M+H]⁺. Columna: ACQUITY BEH C8 (2,1 x 50 mm) 1,7 µm; Caudal: 0,7 ml/min; Fase móvil A: ATF al 0,1 % en agua; Fase móvil B: ATF al 0,1 % en ACN; 2 % de B a 98 % de B durante 1,0 min, después una parada de 0,6 min. al 98 % de B a un caudal de 0,7 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

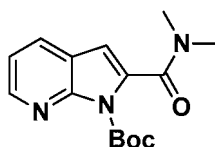
Intermedio BB-15.2



N,N-dimetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxamida

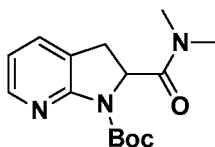
A una solución en agitación del intermedio BB-15.1 (4,00 g, 12,1 mmol) en THF (40 ml) se le añadió *tert*-butóxido de potasio (12,1 ml, 12,1 mmol, 1,0 M) y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con éter dietílico para dar el compuesto del título (2,4 g) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 0,43 min; m/z = 190,2 [M+H]⁺. Columna: Acquity BEH C8 (2,1 x 50 mm) 1,7 µm; Caudal: 0,5 ml/min; Fase móvil A: NH₄OAc 5 mM en agua:ACN (95:5); Fase móvil B: NH₄OAc 5 mM en agua:ACN (5:95); 20 % de B a 90 % de B durante 1,1 min y después una parada de 0,6 min. al 90 % de B a un caudal de 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Intermedio BB-16.1



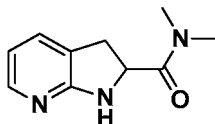
A una solución en agitación de *N,N*-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida (2,4 g, 12,68 mmol) en acetonitrilo (25 ml) se le añadió 4-dimetilaminopiridina (0,155 g, 1,27 mmol), Boc_2O (4,42 ml, 19,03 mmol) y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un compuesto en bruto que se disolvió en acetato de etilo (50 ml), la capa orgánica con agua (2x30 ml), NH_4Cl sat. (2x40 ml), se secó sobre sulfato sódico, se concentró para dar el compuesto del título (1,3 g) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención de la CL-EM = 0,83 min; m/z = 290,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Columna: Acquity BEH C8 (2,1 x 50 mm) 1,7 μ : Caudal: 0,5 ml/min; Fase móvil A: NH_4OAc 5 mM en agua:ACN (95:5); Fase móvil B: NH_4OAc 5 mM en agua:ACN (5:95); 20 % de B a 90 % de B durante 1,1 min y después una parada de 0,6 min. al 90 % de B a un caudal de 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,57 (dd, J = 4,72, 1,70 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 7,74, 1,70 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 7,93, 4,91 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 1,62 (s, 9H).

Intermedio BB-16.2



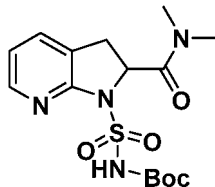
A una solución en agitación del intermedio BB-16.1 (800 mg, 2,77 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (400 mg, 0,376 mmol) en atmósfera inerte y después se agitó a presión de descarga de hidrógeno durante 16 h. La masa de reacción se concentró a sequedad y el producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna Redisep® SiO_2 de 12 g, eluyendo con MeOH al 0-10 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título (600 mg). Tiempo de retención de la CL-EM = 0,66 min; m/z = 292,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Columna: Acquity BEH C8 (2,1 x 50 mm) 1,7 μ : Caudal: 0,5 ml/min; Fase móvil A: NH_4OAc 5 mM en agua:ACN (95:5); Fase móvil B: NH_4OAc 5 mM en agua:ACN (5:95); 20 % de B a 90 % de B durante 1,1 minutos y después una parada de 0,6 min. al 90 % de B a un caudal de 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Intermedio BB-16.3



A una solución del intermedio BB-16.2 (600 mg, 2,06 mmol) en dioxano (5 ml) se le añadió ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (2,57 ml, 10,3 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el intermedio BB-16.3, clorhidrato (500 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 0,49 min; m/z = 192,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Columna: Acquity BEH C8 (2,1 x 50 mm) 1,7 μ : Caudal: 0,5 ml/min; Fase móvil A: NH_4OAc 5 mM en agua:ACN (95:5); Fase móvil B: NH_4OAc 5 mM en agua:ACN (5:95); 20 % de B a 90 % de B durante 1,1 minutos y después una parada de 0,6 min. al 90 % de B a un caudal de 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

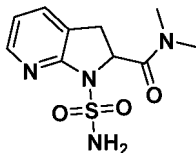
Intermedio BB-16.4



A una solución en agitación de alcohol *terc*-butílico (0,25 ml, 2,6 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió una solución de isocianato clorosulfonilo (0,23 ml, 2,6 mmol) en DCM (5 ml) y se agitó durante 1 h. Después, se añadió una solución del intermedio BB-16.3, clorhidrato (500 mg, 2,61 mmol) y TEA (1,09 ml, 7,84 mmol) en DCM (5 ml) a la mezcla de reacción anterior y se agitó de nuevo durante 1 h a 0 °C y después a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (3 X 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa al 10 % NaHCO_3 (25 ml), agua (25 ml) y salmuera (25 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna Redisep® SiO_2 de 12 g, eluyendo con MeOH al 0-10 % en CHCl_3) para proporcionar el compuesto del título (0,5 g) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 0,48 min; m/z = 371,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Columna: Acquity BEH C8

(2,1 x 50 mm) 1,7 μ : Caudal: 0,5 ml/min; Fase móvil A: NH_4OAc 5 mM en agua:ACN (95:5); Fase móvil B: NH_4OAc 5 mM en agua:ACN (5:95); 20 % de B a 90 % de B durante 1,1 minutos y después una parada de 0,6 min. al 90 % de B a un caudal de 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

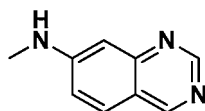
Intermedio BB-16.5



5

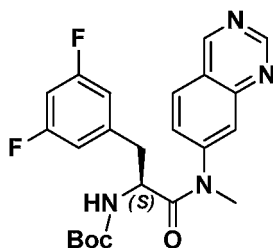
A una solución en agitación del intermedio BB-16.4 (500 mg, 1,35 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió HCl en dioxano (4 M, 0,34 ml, 1,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se trituró con hexano (2 x 25 ml) para proporcionar el compuesto del título (0,4 g) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 0,65 min; m/z = 271,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
 10 Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 μm ; Caudal: 0,7 ml/min; Fase móvil A: NH_4OAc 5 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: NH_4OAc 5 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Intermedio BB-17.1



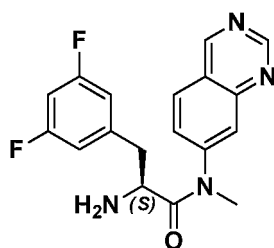
A la solución de 7-bromoquinazolina (0,500 g, 2,39 mmol) y metilamina (7,00 ml, 2,39 mmol) en un tubo de presión se le añadió CuI (0,046 g, 0,24 mmol) y el recipiente de reacción se cerró herméticamente y se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna Redisep® SiO_2 de 12 g, eluyendo con EtOAc al 70 % en n-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,12 g) en forma de un sólido de color verde claro. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,24 min; m/z = 160,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
 20 Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 μm ; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH_4 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH_4 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,20 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,83 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,24 (s a, 1H), 2,99 (d, J = 5,3 Hz, 3H).
 25

Intermedio BB-17.2



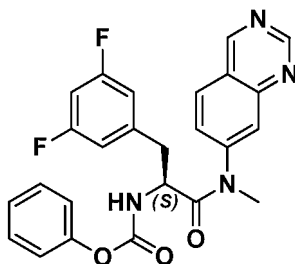
A una solución de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluorofenil)propanoico (0,300 g, 0,996 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió DIPEA (0,52 ml, 3 mmol) y HATU (0,757 g, 2 mmol) a 0 °C y se agitó durante 5 min. Se añadió el intermedio BB-17.1 (0,174 g, 1,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna Redisep® SiO_2 de 12 g, eluyendo con EtOAc al 50 % en n-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,25 g) en forma de un aceite de color amarillo claro. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,77 min; m/z = 443,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
 30 Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 μm ; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH_4 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH_4 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.
 35

Intermedio BB-17.3



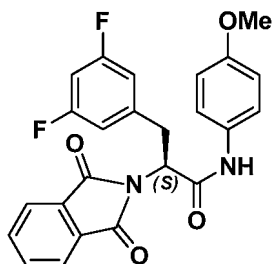
A una solución del intermedio BB-17.2 (0,10 g, 0,23 mmol) en dioxano (0,5 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (1 ml, 4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad; el residuo se basificó con solución acuosa al 10 % de NaHCO₃ (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (15 ml) y salmuera (15 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (50 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro. Tiempo de retención de la CL-EM = 0,56 min; m/z = 343,2 [M+H]⁺. Columna: Acquity BEH C8 (2,1 x 50 mm) 1,7 μ: Caudal: 0,5 ml/min; Fase móvil A: NH₄OAc 5 mM en agua:ACN (95:5); Fase móvil B: NH₄OAc 5 mM en agua:ACN (5:95); 20 % de B a 90 % de B durante 1,1 minutos y después una parada de 0,6 min. al 90 % de B a un caudal de 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,39 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (s a, 1H), 7,38-7,29 (m, 1H), 6,74 (tt, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,50 (s a, 2H), 3,55 (s a, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,98 (m, 1H), 2,73-2,59 (m, 1H).

Intermedio BB-17.4



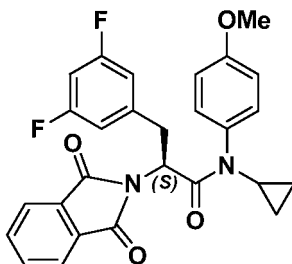
A una solución en agitación del intermedio BB-17.3 (0,1 g, 0,292 mmol) y piridina (0,047 ml, 0,584 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C se le añadió cloroformato de fenilo (0,040 ml, 0,321 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución 1,5 N de HCl (15 ml), agua (15 ml) y salmuera (15 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna Redisep® SiO₂ de 4 g, eluyendo con MeOH al 4 % en CHCl₃) para proporcionar el compuesto del título (0,1 g) en forma de un aceite de color amarillo claro. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,99 min; m/z = 463,2 [M+H]⁺. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 μm; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH₄ 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH₄ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Intermedio BB-18.1



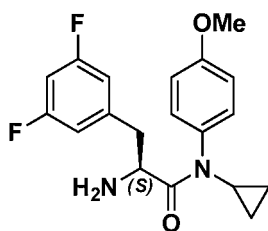
A una solución del intermedio GW-8.1 (1,0 g, 3,0 mmol), HATU (1,4 g, 3,6 mmol) y DIPEA (1,3 ml, 7,5 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió 4-metoxianilina (0,4 g, 3,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La masa de reacción se inactivó en agua (50 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna Redisep® SiO₂ de 40 g, eluyendo con EtOAc al 40-45 % en n-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (1,0 g) en forma de un líquido incoloro. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,16 min; m/z = 437,4 [M+H]⁺. Columna: XBridge BEH C18 (2,1 x 50 mm) 2,5 μ: Caudal: 0,5 ml/min; Fase móvil A: NH₄OAc 5 mM en agua:ACN (95:5); Fase móvil B: NH₄OAc 5 mM en agua:ACN (5:95); 20 % de B a 90 % de B durante 1,1 minutos y después una parada de 0,6 min. al 90 % de B a un caudal de 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,82 (s, 1H), 7,86 (d, J = 1,5 Hz, 4H), 7,43 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,02-6,95 (m, 1H), 6,94-6,87 (m, 4H), 5,21 (dd, J = 11,3, 4,8 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,62 (dd, J = 14,1, 4,5 Hz, 2H).

Intermedio BB-18.2



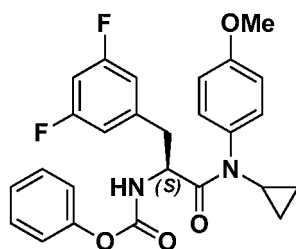
5 A una solución del intermedio BB-18.1 (500 mg, 1,5 mmol) en tolueno (5 ml) se le añadió ácido ciclopropilborónico (197 mg, 2,30 mmol), carbonato de cesio (187 mg, 0,57 mmol), diacetoxicobre. H_2O (208 mg, 1,15 mmol), piridina (0,3 ml, 3,44 mmol) y la mezcla de reacción resultante se dejó en agitación a 90 °C durante 36 h en atmósfera de oxígeno. La mezcla de reacción se inactivó en agua (50 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna Redisep® SiO_2 de 24 g, eluyendo con EtOAc al 40-50 % en n-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,5 g) en forma de un sólido de color amarillo claro. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,58 min; m/z = 477,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Columna: ACQUITY BEH C18 (2,1 x 50 mm) 1,7 μ : Caudal: 0,7 ml/min; Fase móvil A: ATF al 0,1 % en agua; Fase móvil B: ATF al 1 % en ACN; 2 % de B a 98 % de B durante 1,0 minutos, después una parada de 0,6 min. al 98 % de B a un caudal de 0,7 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Intermedio BB-18.3



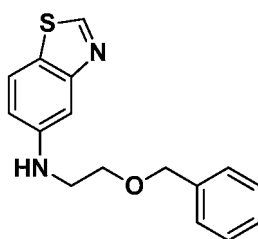
15 A una solución del intermedio BB-18.2 (500 mg, 1,05 mmol) en etanol (20 ml) se le añadió de hidrazina (525 mg, 10,49 mmol) y la solución resultante se calentó a 90 °C y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, el sólido precipitado se eliminó por filtración y el filtrado se concentró para dar el producto en bruto, que se trituró con n-hexano, se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,5 g) en forma de un sólido de color amarillo claro. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,04 min; m/z = 347,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Columna: ACQUITY BEH C18 (2,1 x 50 mm) 1,7 μ : Caudal: 0,7 ml/min; Fase móvil A: ATF al 0,1 % en agua; Fase móvil B: ATF al 0,1% en ACN; 2 % de B a 98 % de B durante 1,0 minutos, después una parada de 0,6 min. al 98 % de B a un caudal de 0,7 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Intermedio BB-18.4



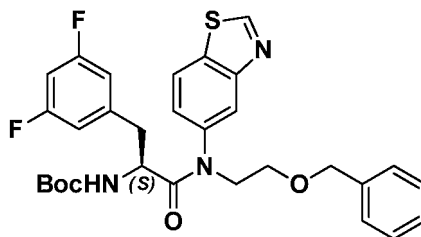
25 A una solución del Intermedio BB-18.3 (350 mg, 1,01 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió piridina (0,25 ml, 3,03 mmol) seguido de clorocarbonato de fenilo (190 mg, 1,21 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se inactivó con agua enfriada con hielo para proporcionar un producto sólido que se filtró, se secó, se trituró con n-hexano para proporcionar el compuesto del título (250 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,12 min; m/z = 467,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Columna: ACQUITY BEH C18 (2,1 x 50 mm) 1,7 μ : Caudal: 0,7 ml/min; Fase móvil A: ATF al 0,1 % en agua; Fase móvil B: ACN; 2 % de B a 98 % de B durante 1,0 minutos, después una parada de 0,6 min. al 98 % de B a un caudal de 0,7 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Intermedio BB-19.1



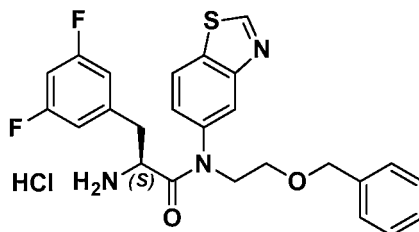
A una solución en agitación de benzo[d]tiazol-5-amina (250 mg, 1,66 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió el K_2CO_3 (276 mg, 2,00 mmol) en porciones durante el periodo de 10 min a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 30 min. Después la temperatura se llevó a 30 °C, se añadió ((2-bromoetoxi)metil)benceno (0,290 ml, 1,83 mmol), la mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad; el material en bruto se disolvió en agua (30 ml), se lavó con éter (2 x 30 ml) para eliminar las impurezas orgánicas y la capa acuosa se neutralizó con HCl 1,5 N a pH 7 y se extrajo con éter (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna Redisep® de 24 g, eluyendo con EtOAc al 30 % en n-hexano) para proporcionar el compuesto del título (285 mg) en forma de un sólido de color pardo claro. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,56 min; m/z = 285,2 $[M+H]^+$. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 μm ; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: $HCOONH_4$ 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: $HCOONH_4$ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,90 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,36-7,25 (m, 6H), 6,83 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,24 (s a, 1H), 3,76 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,42 (m, 2H).

Intermedio BB-19.2



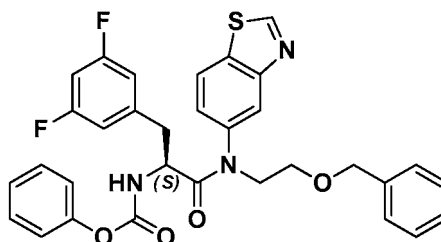
A una solución en agitación de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluorofenil)propanoico (500 mg, 1,66 mmol) en DMF (2,5 ml) se le añadió HATU (947 mg, 2,49 mmol), DIPEA (0,870 ml, 4,98 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Después se añadió el intermedio BB-19.1 (519 mg, 1,83 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución 1,5 N de HCl (25 ml), agua (25 ml) y salmuera (25 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró, se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna Redisep® de 24 g, eluyendo con EtOAc al 30 % en n-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (825 mg) en forma de un sólido de color pardo claro. Tiempo de retención de la CL-EM = 3,71 min; m/z = 568,2 $[M+H]^+$. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 μm ; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: $HCOONH_4$ 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: $HCOONH_4$ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Intermedio BB-19.3



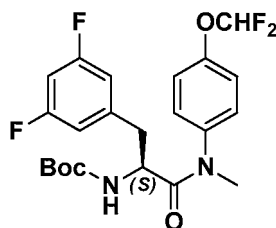
A una solución en agitación del intermedio BB-19.2 (300 mg, 0,528 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,661 ml, 2,64 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad; el residuo se trituró con éter dietílico (3 x 50 ml) y el sólido resultante se dejó reposar y el sobrenadante se decantó para proporcionar una sal de HCl del compuesto del título (245 mg) en forma de un sólido de color pardo. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,68 min; m/z = 468,2 $[M+H]^+$. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 μm ; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: $HCOONH_4$ 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: $HCOONH_4$ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Intermedio BB-19.4



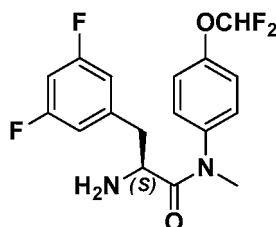
A una solución en agitación enfriada del intermedio BB-19.3 clorhidrato (0,12 g, 0,24 mmol) y piridina (0,039 ml, 0,48 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C se le añadió clorocarbonato de fenilo (0,034 ml, 0,26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (3 X 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución 1,5 N de HCl (15 ml) y salmuera (15 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna Redisep® SiO₂ de 4 g, eluyendo con EtOAc al 30 % en n-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (85 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro. Tiempo de retención de la CL-EM = 3,38 min; m/z = 588,2 [M+H]⁺. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 µm; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH₄ 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH₄ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Intermedio BB-20.1



A una solución en agitación de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluorofenil)propanoico (3,13 g, 10,4 mmol) y 4-(difluorometoxi)-*N*-metilanilina (1,20 g, 6,93 mmol) en DCM (25 ml) se le añadió *N*-etoxicarbinil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina (5,14 g, 20,8 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna Redisep® SiO₂ de 24 g, eluyendo con EtOAc al 10 % en n-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (2,3 g) en forma de un sólido gomoso incoloro. Tiempo de retención de la CL-EM = 3,13 min; m/z = 457,2 [M+H]⁺. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 µm; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH₄ 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH₄ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,13 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,94 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 6,69-6,61 (m, 1H), 6,54 (t, *J* = 73,6 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 5,19 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,51 (dd, *J* = 14,4, 6,8 Hz, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,84 (dd, *J* = 13,1, 7,5 Hz, 1H), 2,68 (dd, *J* = 13,1, 6,5 Hz, 1H), 1,46 (s, 9H).

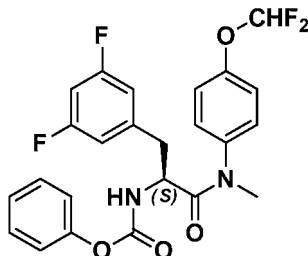
Intermedio BB-20.2



Se añadió HCl en dioxano (solución 4 M, 16,1 ml, 46 mmol) al intermedio BB-20.1 (2,10 g, 4,60 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción en bruto se concentró a sequedad; el residuo se basificó con solución ac. saturada de NaHCO₃ (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna Redisep® SiO₂ de 24 g, eluyendo con MeOH al 2 % en cloroformo) para proporcionar el compuesto del título (1,3 g) en forma de un sólido gomoso de color pardo. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,30 min; m/z = 357,2 [M+H]⁺. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 µm; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH₄ 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH₄ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,15 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,92 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 6,68 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,53 (t, *J* = 73,2 Hz, 1H),

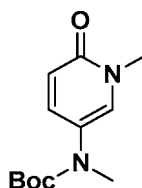
6,48 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,54 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,91 (dd, $J = 13,0, 7,0$ Hz, 1H), 2,61 (dd, $J = 13,0, 7,0$ Hz, 1H).

Intermedio BB-20.3



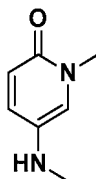
- 5 A una solución en agitación del intermedio BB-20.2 (1,30 g, 3,65 mmol) y piridina (0,443 ml, 5,47 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió cloroformiato de fenilo (0,551 ml, 4,38 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución 1,5 N de HCl (50 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna Redisep® SiO_2 de 24 g, eluyendo con EtOAc al 50 % en n-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (1,3 g) en forma de un sólido de color amarillo claro. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,83 min; $m/z = 477,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 μm ; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH_4 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH_4 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,39-7,31 (m, 2H), 7,24-7,17 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,07 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,95 (s a, 2H), 6,51 (t, $J = 73,6$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 5,74 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,64 (dd, $J = 14,8, 6,4$ Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,95 (dd, $J = 13,2, 7,6$ Hz, 1H), 2,81 (dd, $J = 13,2, 6,4$ Hz, 1H).

Intermedio BB-21.1



- 20 A una solución en agitación de (1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (1,00 g, 4,46 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C se le añadió NaH al 60 % en porciones (0,446 g, 11,2 mmol, dispersión en aceite mineral) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió yoduro de metilo (0,418 ml, 6,69 mmol) gota a gota a la misma temperatura y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1 g) en forma de un aceite de color amarillo claro. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,34 min; $m/z = 239,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 μm ; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH_4 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH_4 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,75 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 9,8, 3,0$ Hz, 1H), 6,34 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 1,37 (s, 9H).

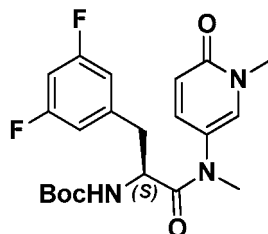
Intermedio BB-21.2



- 35 A una solución en agitación del intermedio BB-21.1 (1,0 g, 4,2 mmol) en dioxano (2 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (6,0 ml, 4,2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad; el residuo se trituró con éter dietílico (3 x 50 ml) y el sólido resultante se dejó reposar y el sobrenadante se decantó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,5 g) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 0,45 min; $m/z = 139,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm,

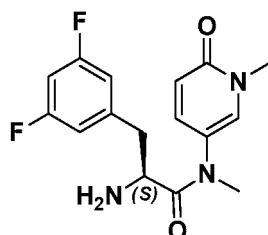
2,6 µm; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH₄ 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH₄ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,67-10,44 (s a, 1H), 8,03 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 10,0, 3,0 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,80 (s, 3H).

5 Intermedio BB-21.3



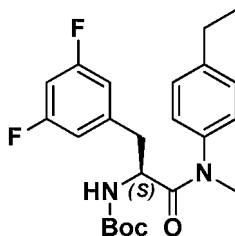
A una solución en agitación de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluorofenil)propanoico (0,250 g, 0,830 mmol) en DMF (2 ml) a 0 °C se le añadió HATU (0,38 g, 1 mmol) y DIPEA (0,73 ml, 4,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Se añadió el intermedio BB-21.2 (0,17 g, 0,91 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución al 10 % de NaHCO₃ (20 ml), agua (25 ml) y salmuera (25 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,31 g) en forma de un aceite de color azul oscuro. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,10 min; *m/z* = 422,2 [M+H]⁺. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 µm; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH₄ 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH₄ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Intermedio BB-21.4



A una solución en agitación del intermedio BB-21.3 (0,30 g, 0,71 mmol) en dioxano (1 ml) a 0 °C se le añadió HCl 4 M en dioxano (3,0 ml, 0,71 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se trituró con éter dietílico (3 x 50 ml). El sólido resultante se dejó reposar y el sobrenadante se decantó para proporcionar el compuesto del título (0,21 g) en forma de un sólido de color pardo. Tiempo de retención de la CL-EM = 0,92 min; *m/z* = 322,2 [M+H]⁺. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 µm; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH₄ 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH₄ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

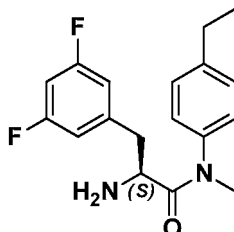
Intermedio BB-22.1



A una solución en agitación de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluorofenil)propanoico (4,46 g, 14,8 mmol) en DMF (100 ml) se le añadió HATU (8,44 g, 22,2 mmol), TEA (4,12 ml, 29,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Se añadió *N*-metil-4-etilanilina (2,00 g, 14,8 mmol) a la mezcla de reacción anterior y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución acuosa al 10 % de NaHCO₃ (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna Redisep® SiO₂ de 40 g, eluyendo con EtOAc al 0-15 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (2,5 g) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 3,7 min; *m/z* = 419,2 [M+H]⁺. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 µm; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH₄ 10 mM en agua al

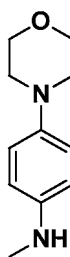
98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH₄ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Intermedio BB-22.2



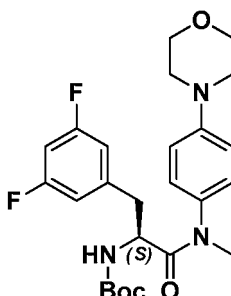
- 5 A una solución en agitación del intermedio BB-22.1 (4,0 g, 9,6 mmol) en DCM (25 ml) se le añadió HCl en dioxano (4 M, 10 ml, 38,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad; el residuo se trituró con hexano (2 x 25 ml) para proporcionar el compuesto del título (3,0 g) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,03 min; m/z = 319,2 [M+H]⁺. Columna: Acquity BEH C8 (2,1 x 50 mm) 1,7 μ: Caudal: 0,8 ml/min; Fase móvil A: NH₄OAc 5 mM en agua:ACN (95:5); Fase móvil B: NH₄OAc 5 mM en agua:ACN (5:95); 5 % de B a 99 % de B durante 1,1 minutos y después una parada de 0,6 min. al 95 % de B a un caudal de 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Intermedio BB-23.1



- 15 A una solución de 4-morfolinoanilina (1,50 g, 8,42 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió metóxido sódico (2,20 ml, 10,1 mmol), paraformaldehído (0,278 g, 9,26 mmol) y la mezcla de reacción estuvo a temperatura ambiente durante 10 h. A esta mezcla de reacción en agitación se le añadió borohidruro sódico (0,480 g, 12,6 mmol) y se siguió agitando a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de NH₄Cl (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (75 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,3 g) en forma de un sólido de color negro. Tiempo de retención de la CL-EM = 0,99 min; m/z = 193,2 [M+H]⁺. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 μm; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH₄ 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH₄ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,77 (d, J = 9,04 Hz, 2H), 6,48 (d, J = 9,04 Hz, 2H), 5,13 (s a, 1H), 3,70 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,89 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,62 (s, 3H).

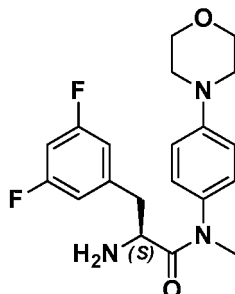
Intermedio BB-23.2



- 30 A una solución en agitación de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluorofenil)propanoico (2,59 g, 8,58 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió el intermedio BB-23.1 (1,50 g, 7,80 mmol), HATU (4,45 g, 11,70 mmol) seguido de DIPEA (6,81 ml, 39,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (2,5 g) en forma de un sólido de color pardo. El producto en bruto se usó en la reacción siguiente sin más purificación. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,8 min; m/z = 476,2 [M+H]⁺. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 μm; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH₄ 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH₄ 10 mM en agua al

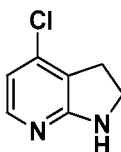
2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Intermedio BB-23.3



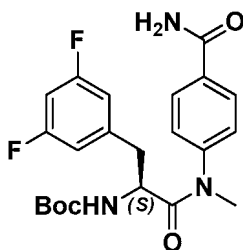
- 5 Se añadió HCl en dioxano (solución 4 M, 13,0 ml, 52,6 mmol) al intermedio BB-23.2 (2,5 g, 5,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción en bruto se concentró a sequedad; se basificó con solución ac. saturada de NaHCO_3 (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,2 g) en forma de un líquido rojo claro. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,93 min; m/z = 376,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 μm ;
- 10 Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH_4 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH_4 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Intermedio BB-24



- 15 A una solución de 4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (3,5 g, 23 mmol) en MeOH (30 ml) se le añadió Ni Raney (9 g) y la mezcla de reacción se agitó a una presión de presión 15000 kPa a 70 °C durante 36 h. La mezcla de reacción se filtró sobre un lecho de celite, se lavó con metanol (50 ml), el filtrado combinado se recogió, se evaporó a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna Redisep® SiO_2 de 40 g, eluyendo con EtOAc al 0-15 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (1 g) en forma de un sólido de color amarillo claro. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,38 min; m/z = 155,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 μm ;
- 20 Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH_4 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH_4 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,63 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,74 (s a, 1H), 6,45 (d, J = 5,52 Hz, 1H), 3,52 (dt, J = 8,53, 1,00 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 8,45 Hz, 2H).

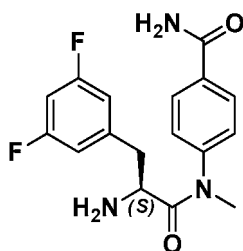
25 Intermedio BB-25.1



- A una solución en agitación de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluorofenil)propanoico (0,250 g, 0,830 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió HATU (0,379 g, 0,996 mmol) y DIPEA (0,725 ml, 4,15 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Se añadió 4-(metilamino)benzamida (0,125 g, 0,83 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución acuosa al 10 % de NaHCO_3 (25 ml), agua (25 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna Redisep® SiO_2 de 12 g, eluyendo con MeOH al 2,5 % en CHCl_3) para proporcionar el compuesto del título (0,08 g) en forma de un aceite de color amarillo claro. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,19 min; m/z = 434,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 μm ; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH_4 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH_4 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm UV a

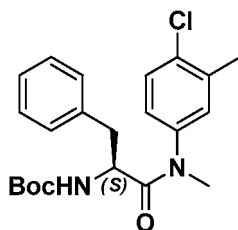
220 nm.

Intermedio BB-25.2



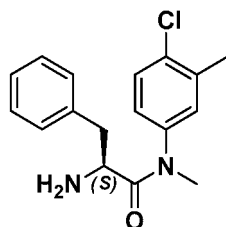
- 5 A una solución en agitación del intermedio BB-25.1 (0,080 g, 0,19 mmol) en dioxano (1 ml) a 0 °C, se le añadió HCl 4 M en dioxano (1 ml, 4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a sequedad; el residuo se trituró con éter dietílico frío (3 x 30 ml). El sólido resultante se dejó reposar y el sobrenadante se decantó. El producto sólido se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 20 ml) para proporcionar el compuesto del título (0,04 g) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención de la CL-EM = 0,34 min; m/z = 334,2 [M+H]⁺. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 µm; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH₄ 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH₄ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Intermedio BB-26.1



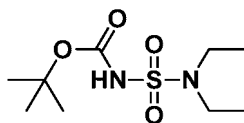
- 15 A una solución en agitación de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-fenilpropanoico (1,39 g, 5,23 mmol) en DCM (30 ml), se le añadió la 4-cloro-*N*,3-dimetilanilina (0,74 g, 4,8 mmol) y *N*-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina (1,29 g, 5,23 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna Redisep® SiO₂ de 40 g, eluyendo con EtOAc al 30 % en *n*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (1,8 g) en forma de un aceite de color amarillo claro. Tiempo de retención de la CL-EM = 3,28 min; m/z = 403,2 [M+H]⁺. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 µm; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH₄ 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH₄ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Intermedio BB-26.2



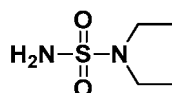
- 25 A una solución en agitación del intermedio BB-26.1 (1,8 g, 4,5 mmol) en dioxano (5 ml) se le añadió el HCl 4 M en dioxano (8 ml, 32 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad; el residuo se trituró con éter dietílico (30 ml) y el producto sólido se filtró, se lavó con hexano y se secó al vacío para proporcionar el producto del título (0,74 g) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,52 min; m/z = 303,2 [M+H]⁺. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 µm; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH₄ 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH₄ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,52 (s, 2H), 7,47-7,26 (m, 4H), 7,09-6,42 (m, 4H), 3,84 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,91 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H).

Intermedio BB-27.1



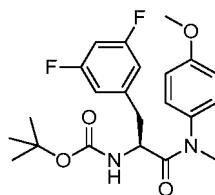
5 A una solución en agitación de 2-metilpropan-2-ol (0,671 ml, 7,07 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió isocianato de cloro sulfonilo (0,617 ml, 7,07 mmol) a 0 °C en nitrógeno a presión seguido de una mezcla de dietil amina (0,731 ml, 7,07 mmol) y trietil amina (2,95 ml, 21,2 mmol) en DCM (5 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con agua (20 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,7 g) en forma de un líquido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,42 (c, *J* = 7,25 Hz, 4H), 2,76-2,91 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,21 (t, *J* = 7,13 Hz, 6H).

Intermedio BB-27.2



10 A una solución en agitación del intermedio BB-27.1 (1,7 g, 7,93 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió ATF (1,832 ml, 23,78 mmol) y se siguió agitando a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar una sal ATF del compuesto del título (1,8 g) un líquido grasiento. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,69 (s a, 2H), 3,29 (c, *J* = 7,0 Hz, 4H), 1,22 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H).

Intermedio BB-28.1

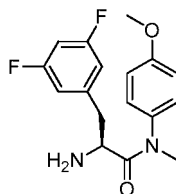


15 Se añadió HATU (1,39 g, 3,65 mmol) a una solución en agitación de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluorofenil)propanoico (1,00 g, 3,32 mmol), 4-metoxi-N-metilanilina (0,455 g, 3,32 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,16 ml, 6,64 mmol) en DMF (35 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta ON. La reacción se concentró a alto vacío para proporcionar el compuesto del título (1,39 g) en forma de un aceite viscoso. Tiempo de retención de la CL-EM = 3,95 min; *m/z* = 443,11 [M+Na]⁺; (Columna: Phenomenex Luna C18 50 x 2,0 mm 3 μm. Disolvente A = agua al 90 %:MeOH al 10 %:ATF al 0,1 %. Disolvente B = agua al 10 %:MeOH al 90 %: ATF al 0,1 %. Caudal = 0,8 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 4 minutos, después una parada de 1 minuto al 100 % de B. Temperatura del horno = 40 °C. Longitud de onda = 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,30 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,16-6,95 (m, 4H), 6,42 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 4,17-4,09 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,79-2,73 (m, 1H), 2,64 (dd, *J* = 13,3, 10,5 Hz, 1H), 1,28 (s, 9H).

20

25

Intermedio BB-28.2

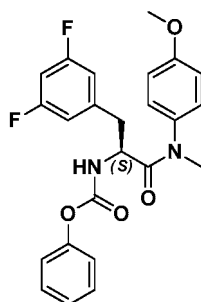


Una solución del Intermedio BB-28.1 (1,39 g, 3,31 mmol) en HCl 4 M en dioxano (50 ml) se agitó a ~25 °C durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar una sal HCl del compuesto del título (1,18 g) en forma de un sólido de color gris. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,98 min; *m/z* = 321,1 [M+H]⁺. (Columna: Phenomenex Luna 50 X 2,0 mm 3 μm. Disolvente A = agua al 90 %:MeOH al 10 %:ATF al 0,1 %. Disolvente B = agua al 10 %:MeOH al 90 %: ATF al 0,1 %. Caudal = 0,8 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 4 minutos, después una parada de 1 minuto al 100 % de B. Longitud de onda = 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,41 (s a, 3H), 7,21-7,05 (m, 3H), 6,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,57 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,90 (s a, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,00-2,92 (m, 1H), 2,90-2,83 (m, 1H) (sal de HCl).

30

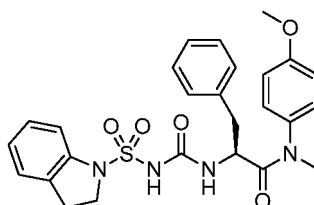
35

Intermedio BB-28.3



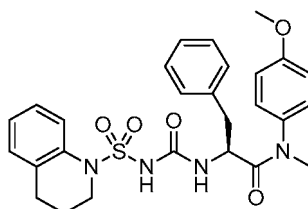
El intermedio BB-28.2 clorhidrato (250 mg, 0,701 mmol) se disolvió en DCM (10 ml), se enfrió a 0 °C y después se añadió piridina (0,085 ml, 1,1 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se trató después con cloroformiato de fenilo (0,11 ml, 0,84 mmol) y se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con hielo H₂O y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). El componente orgánico combinado se secó, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía combiflash (columna de SiO₂ de 80 g, eluyendo con EtOAc al 20 % en n-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (230 mg) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención de la CL-EM = 3,29 min; m/z = 441,2 [M+H]⁺. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 µm; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH₄ 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH₄ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Ejemplo JB-1



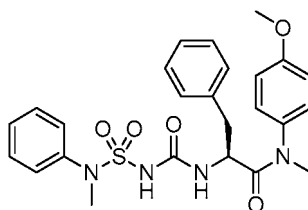
Una solución de una sal HCl del intermedio JB-2 (250 mg, 0,779 mmol) en DCM (~3 ml) se añadió gota a gota a 0 °C a una solución en agitación de cloruro sulfurisocianatídico (0,075 ml, 0,86 mmol) en DCM (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Una porción de esta mezcla de reacción (20%, ~0,8 ml) se añadió después mediante una jeringa a una solución en agitación de indolina (46 mg, 0,39 mmol) en TEA (0,075 ml) y DCM (1 ml) y la reacción se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró, se repartió entre EtOAc (~2 ml) y HCl 1 M (1 ml) y el componente orgánico se lavó con salmuera (1 ml) y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH, se filtró y se purificó por CLAP preparativa para producir el compuesto del título (22,3 mg). Tiempo de retención de la CL-EM = 2,52 min; m/z = 509,3 [M+H]⁺. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm. Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,27-7,07 (m, 6H), 7,03-6,90 (m, 5H), 6,72 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,28 (c app., J = 7,1 Hz, 1H), 4,14-3,98 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,36 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 3,07 (s, 3H), 3,01 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,69 (dd, J = 13,4, 5,7 Hz, 1H), 2,44 (dd, J = 13,4, 7,5 Hz, 1H).

Ejemplo JB-2



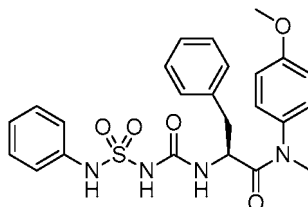
Ejemplo JB-2 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-1 con 1,2,3,4-tetrahidroquinolina reemplazando la indolina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,63 min; m/z = 523,2 [M+H]⁺. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm. Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,21-7,08 (m, 6H), 7,05-6,98 (m, 3H), 6,94 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,50 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,31 (c app., J = 7,0 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,76-3,66 (m, 2H), 3,40-3,32 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,73-2,64 (m, 3H), 2,44 (dd, J = 13,2, 7,3 Hz, 1H), 1,90-1,79 (m, 2H).

Ejemplo JB-3



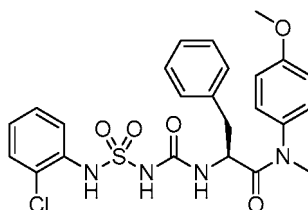
El ejemplo JB-3 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-1 con N-metilanilina reemplazando la indolina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,54 min; m/z = 497,2 [M+H]⁺. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm. Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,21-7,08 (m, 6H), 7,05-6,98 (m, 3H), 6,94 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,50 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,31 (c app., J = 7,0 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,76-3,66 (m, 2H), 3,40-3,32 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,73-2,64 (m, 3H), 2,44 (dd, J = 13,2, 7,3 Hz, 1H), 1,90-1,79 (m, 2H).

Ejemplo JB-4



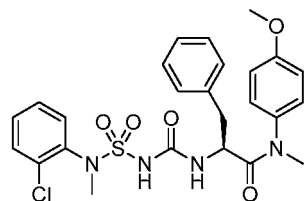
El ejemplo JB-4 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-1 con anilina reemplazando la indolina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,39 min; m/z = 483,2 [M+H]⁺. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm. Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,33-7,25 (m, 2H), 7,19-7,00 (m, 8H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 6,36 (s a, 1H), 4,40-4,31 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,74 (dd, J = 13,2, 5,1 Hz, 1H), 2,56-2,47 (m, 1H).

Ejemplo JB-5



El ejemplo JB-5 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-1 con 2-cloroanilina reemplazando la indolina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,46 min; m/z = 517,7 [M+H]⁺. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm. Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,51-6,95 (m, 10H), 6,92 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,85 (s a, 2H), 4,32 (s a, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,80-2,75 (m, 1H), 2,60-2,52 (m, 1H).

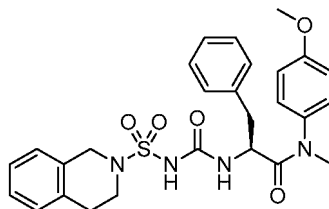
Ejemplo JB-6



El ejemplo JB-6 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-1 con 2-cloro-N-metilanilina reemplazando la indolina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,82 min; m/z = 531,1 [M+H]⁺. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm. Disolvente A = agua al 95

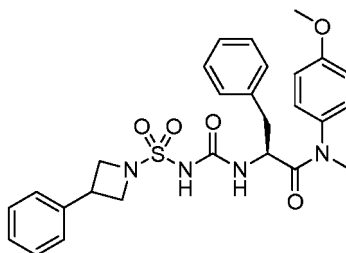
%:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,55 (s a, 1H), 7,47 (s a, 1H), 7,33-6,82 (m, 11H), 6,36 (s a, 1H), 4,46-4,39 (m, 1H), 3,80 (s a, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,99 (s a, 3H), 2,84-2,75 (m, J = 15,4 Hz, 1H), 2,62-2,53 (m, 1H).

Ejemplo JB-7



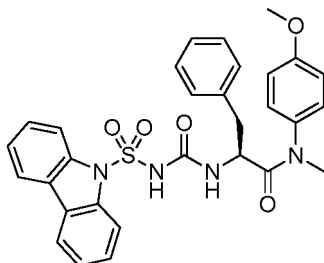
El ejemplo JB-7 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-1 con 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, HCl reemplazando la indolina como la amina introducida final y usándose más TEA (0,10 ml total) en la etapa final. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,87 min; m/z = 523,3 [M+H]⁺. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm. Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,22-7,11 (m, 6H), 7,04 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 6,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,41-4,34 (m, 1H), 4,28 (c app., J = 15,4 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,36-3,28 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,85-2,77 (m, 3H), 2,54-2,47 (m, 1H).

Ejemplo JB-8



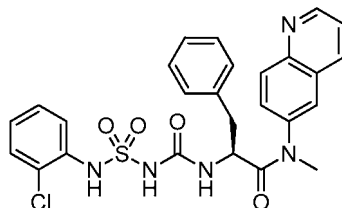
El ejemplo JB-8 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-1 con 3-fenilazetidina, HCl reemplazando la indolina como la amina introducida final y usándose más TEA (0,10 ml total) en la etapa final. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,91 min; m/z = 523,3 [M+H]⁺. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm. Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,36-7,07 (m, 10H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,50-4,42 (m, 1H), 4,20-4,09 (m, 2H), 4,03-3,90 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,73 (dd, J = 16,0, 8,3 Hz, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,89-2,83 (m, 1H), 2,60 (dd, J = 13,4, 8,6 Hz, 1H).

Ejemplo JB-9



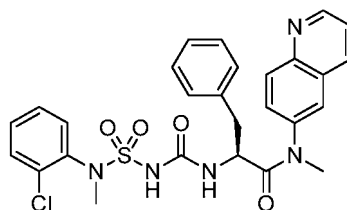
El ejemplo JB-9 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-1 con 2-cloro-N-metilanilina reemplazando la indolina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,70 min; m/z = 557,4 [M+H]⁺. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm. Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo JB-10



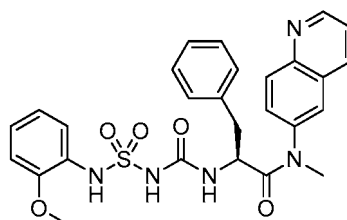
Una solución de una sal HCl del intermedio JB-4 (210 mg, 0,555 mmol) en DCM (~2 ml) y DIPEA (0,20 ml, 1,2 mmol) se añadió gota a gota a 0 °C a una solución en agitación de cloruro sulfurisocianatídico (0,075 ml, 0,86 mmol) en DCM (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y después se trató con TEA (0,12 ml, 0,83 mmol) y se agitó 5 min más. Una porción de esta mezcla de reacción (25 %, ~1,0 ml) se añadió después mediante una jeringa a una solución en agitación de 2-cloroanilina (42,5 mg, 0,333 mmol) en TEA (0,075 ml) y DCM (1 ml) y la reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se repartió entre EtOAc (~2 ml) y NaHCO₃ sat. (~1,5 ml) y el componente orgánico se lavó con salmuera (1 ml) y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH, se filtró y se purificó por CLAP preparativa para producir el compuesto del título. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,51 min; m/z = 538,3 [M+H]⁺. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm. Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,90 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,25 (s a, 1H), 7,98 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,66-7,55 (m, 2H), 7,47-6,96 (m, 9H), 6,94-6,85 (m, 2H), 4,56 (s a, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,96-2,84 (m, 1H), 2,77-2,65 (m, 1H).

Ejemplo JB-11



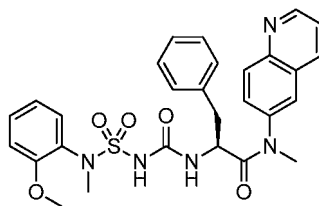
El ejemplo JB-11 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-10 con 2-cloro-N-metilanilina reemplazando la 2-cloroanilina como la amina final. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,70 min; m/z = 552,3 [M+H]⁺. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm. Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo JB-12



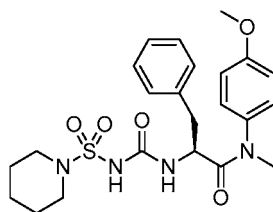
El ejemplo JB-12 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-10 con 2-metoxianilina reemplazando la 2-cloroanilina como la amina final. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,28 min; m/z = 534,3 [M+H]⁺. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm. Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo JB-13



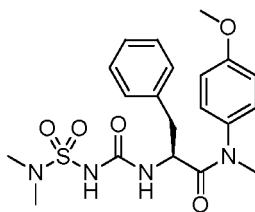
El ejemplo JB-13 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-10 con 2-metoxi-N-metilanilina reemplazando la 2-cloroanilina como la amina final. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,73 min; m/z = 548,3 $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m. Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,98 (s a, 1H), 8,29 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,70-7,51 (m, 3H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,20 (d, J = 7,3 Hz, 4H), 7,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 6,60 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,26 (s, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,93 (s a, 1H), 2,68-2,59 (m, 1H).

Ejemplo JB-14



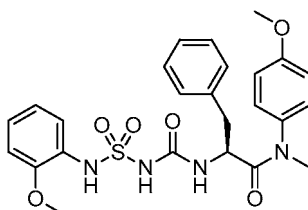
El ejemplo JB-14 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-1 con piperidina reemplazando la indolina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,85 min; m/z = 475,3 $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m. Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,25-7,12 (m, 5H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,46-4,37 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,00-2,90 (m, 4H), 2,85 (dd, J = 13,6, 4,8 Hz, 1H), 2,58-2,52 (m, 1H), 1,52-1,35 (m, 6H).

Ejemplo JB-15



El ejemplo JB-15 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-1 con dimetilamina reemplazando la indolina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,34 min; m/z = 435,3 $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m. Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,25-7,17 (m, 3H), 7,13 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,59 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,43-4,36 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,83 (dd, J = 13,8, 5,0 Hz, 1H), 2,62 (s, 6H).

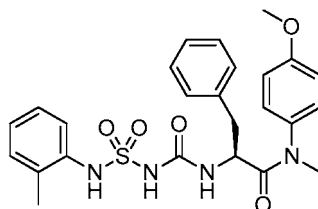
Ejemplo JB-16



Una solución de una sal HCl de (S)-2-amino-N-(4-metoxifenil)-N-metil-3-fenilpropanamida (Intermedio JB-2) (700 mg, 1,86 mmol) en DCM (-2 ml) se añadió gota a gota a 0 °C a una solución en agitación de cloruro sulfurisocianatídico (0,075 ml, 0,857 mmol) en DCM (4 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y después se trató con TEA (0,827 ml, 5,93 mmol) en DCM (2,8 ml) y se agitó 3 min más. Una porción de esta mezcla de reacción (~8,3 %, ~0,8 ml) se añadió después mediante una jeringa a una solución en agitación de 2-metoxianilina (45,7 mg, 0,371 mmol) en DCM (1 ml) y la reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se repartió entre EtOAc (-2 ml) y HCl 1 M (~1 ml) (nota: para las reacciones que siguieron el procedimiento indicado aquí, en el que había una amina básica presente en el ejemplo final, se usó NaHCO₃ ac. sat. en el procedimiento en lugar de HCl 1 M) y el componente orgánico se lavó con salmuera (1 ml) y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH, se filtró y se purificó por CLAP preparativa para producir el compuesto del título. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,57 min; m/z = 513,3 [M+H]⁺. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm. Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,25 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,19-7,06 (m, 6H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 6,89 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,82-6,77 (m, 2H), 6,37 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,40-4,31 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,38 (s a, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,77 (dd, J = 13,2, 4,8 Hz, 1H), 2,58-2,52 (m, 1H).

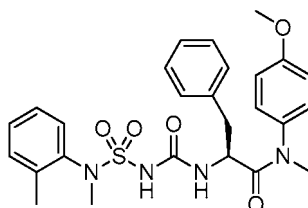
Nota: En las reacciones siguientes, cuando el ejemplo 16 se presenta como el procedimiento de referencia y la amina introducida final es una sal ácida, antes se añade suficiente TEA adicional, durante o después de la adición final para proporcionar una base libre de dicha amina, a menos que se indique otra cosa.

Ejemplo JB-17



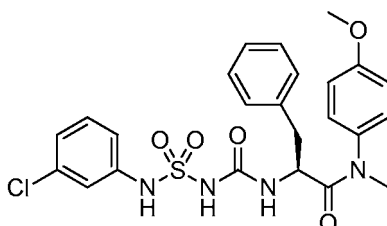
El ejemplo JB-17 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con o-toluidina reemplazando la 2-metoxianilina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,66 min; m/z = 497,4 [M+H]⁺. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm. Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo JB-18



El ejemplo JB-18 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con 2-metil-N-metilaniлина, HCl reemplazando la 2-metoxianilina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,82 min; m/z = 511,4 [M+H]⁺. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm. Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

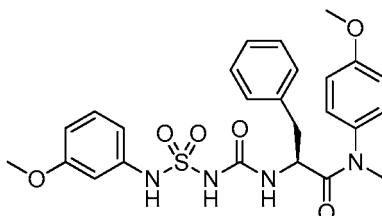
Ejemplo JB-19



El ejemplo JB-19 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con 3-cloroanilina

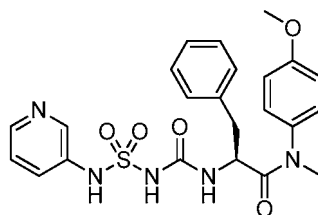
reemplazando la 2-metoxianilina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,57 min; m/z = 517,2 $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m. Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,36-7,30 (m, 1H), 7,22-7,01 (m, 8H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 6,46 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,38-4,31 (m, 1H), 3,38 (s a, 5H), 3,09 (s, 3H), 2,77-2,70 (m, 1H), 2,54-2,48 (m, 1H).

Ejemplo JB-20



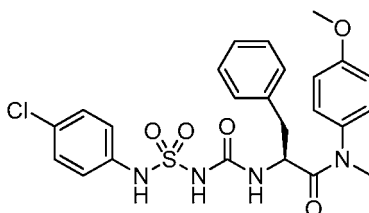
El ejemplo JB-20 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con 3-metoxianilina reemplazando la 2-metoxianilina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,44 min; m/z = 513,3 $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m. Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,20 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,17-7,10 (m, 3H), 7,03 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 6,74-6,70 (m, 2H), 6,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,38-4,32 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,74 (dd, J = 13,6, 5,5 Hz, 1H), 2,55-2,47 (m, 1H).

Ejemplo JB-21



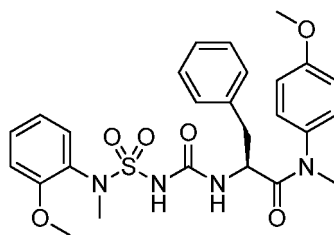
El ejemplo JB-21 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con 3-aminopiridina reemplazando la 2-metoxianilina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,18 min; m/z = 484,2 $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m. Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo JB-22



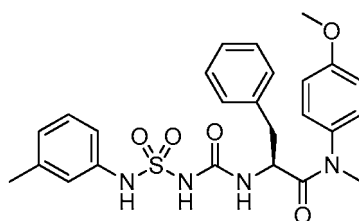
El ejemplo JB-22 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con 4-cloroanilina reemplazando la 2-metoxianilina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,59 min; m/z = 517,3 $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m. Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,33 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,20-7,02 (m, 7H), 6,95 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,75 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 6,39 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,79 (s a, 3H), 3,09 (s a, 3H), 2,74 (s a, 1H), 2,51 (s a, 1H).

Ejemplo JB-23



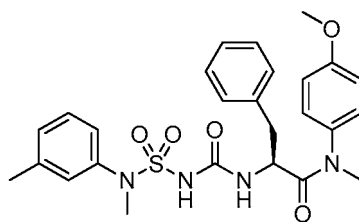
El ejemplo JB-23 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con 2-metoxi-N-metilanilina reemplazando la 2-metoxianilina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,66 min; $m/z = 527,3$ $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,31 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,27-7,10 (m, 6H), 7,08-6,98 (m, 3H), 6,94-6,85 (m, 3H), 6,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,51-4,42 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,86 (dd, J = 13,6, 5,1 Hz, 1H), 2,57 (dd, J = 13,6, 8,4 Hz, 1H).

Ejemplo JB-24



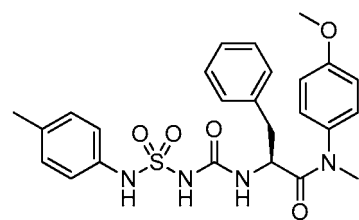
El ejemplo JB-24 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con m-toluidina reemplazando la 2-metoxianilina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,55 min; $m/z = 497,3$ $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,15 (d, J = 5,9 Hz, 4H), 7,03 (s a, 2H), 6,97-6,88 (m, 4H), 6,84 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,81-6,77 (m, 2H), 6,26 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,39-4,30 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,71 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,56-2,52 (m, 1H), 2,24 (s, 3H).

Ejemplo JB-25



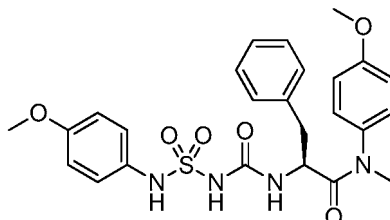
El ejemplo JB-25 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con 3-metil-N-metilanilina reemplazando la 2-metoxianilina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,70 min; $m/z = 511,3$ $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,29-7,19 (m, 4H), 7,14-7,09 (m, 4H), 7,05 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 6,46 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,47-4,39 (m, 1H), 3,35 (s a, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,81 (dd, J = 13,4, 5,3 Hz, 1H), 2,58-2,52 (m, 1H), 2,30 (s, 3H).

Ejemplo JB-26



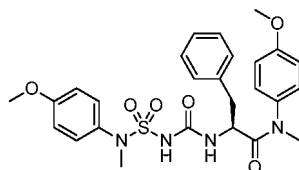
El ejemplo JB-26 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con p-toluidina reemplazando la 2-metoxianilina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,71 min; m/z = 497,3 [M+H]⁺. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm. Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo JB-27



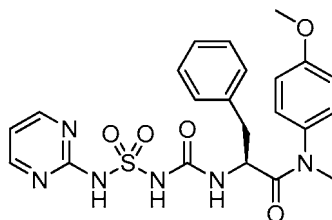
El ejemplo JB-27 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con 4-metoxianilina reemplazando la 2-metoxianilina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,59 min; m/z = 513,3 [M+H]⁺. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm. Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,19 (d, J = 4,0 Hz, 3H), 7,08 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,03-6,95 (m, 4H), 6,86-6,78 (m, 4H), 6,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,45-4,38 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,77 (dd, J = 13,4, 5,0 Hz, 1H), 2,56-2,49 (m, 3H).

Ejemplo JB-28



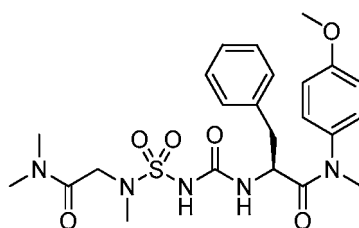
El ejemplo JB-28 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con 4-metoxi-N-metilanilina reemplazando la 2-metoxianilina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,58 min; m/z = 527,3 [M+H]⁺. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm. Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,22 (s a, 3H), 7,17-7,07 (m, 4H), 7,00 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,90-6,83 (m, 4H), 6,44 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,81 (dd, J = 12,8, 4,8 Hz, 1H), 2,57-2,52 (m, 1H), 1,91 (s, 6H).

Ejemplo JB-29



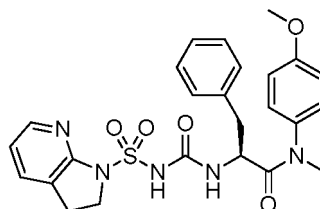
El ejemplo JB-29 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con 2-aminopirimidina reemplazando la 2-metoxianilina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,06 min; m/z = 485,3 [M+H]⁺. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm. Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,39 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 7,27-6,75 (m, 11H), 4,35-4,29 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,78 (dd, J = 13,0, 5,7 Hz, 1H), 2,55 (dd, J = 13,8, 7,9 Hz, 1H).

Ejemplo JB-30



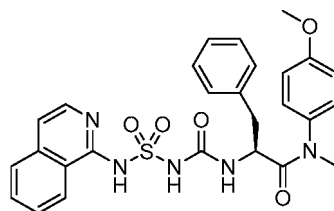
El ejemplo JB-30 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con N,N-dimetil-2-(metilamino)acetamida, HCl reemplazando la 2-metoxianilina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,23 min; m/z = 506,3 $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m. Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,26-7,05 (m, 5H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 6,63 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,41-4,33 (m, 1H), 3,94-3,75 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,85-2,76 (m, 1H), 2,64 (s a, 3H), 2,58 (dd, J = 13,0, 8,3 Hz, 1H).

Ejemplo JB-31



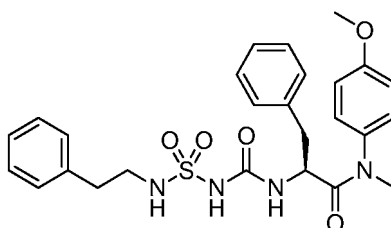
El ejemplo JB-31 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con 2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina reemplazando la 2-metoxianilina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,49 min; m/z = 510,3 $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m. Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,96 (s a, 1H), 7,47 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 3,7 Hz, 3H), 6,87 (s a, 4H), 6,78 (d, J = 3,7 Hz, 3H), 6,23 (s a, 1H), 4,24 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 3,97 (dt, J = 16,5, 8,3 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,99-2,91 (m, 2H), 2,68 (dd, J = 13,2, 5,9 Hz, 1H), 2,44 (dd, J = 12,7, 7,9 Hz, 1H).

Ejemplo JB-32



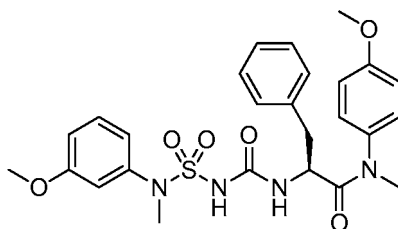
El ejemplo JB-32 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con isoquinolin-1-amina reemplazando la 2-metoxianilina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,56 min; m/z = 534,3 $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m. Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,85-7,78 (m, 2H), 7,68 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,14-7,06 (m, 4H), 6,98-6,75 (m, 7H), 4,34-4,26 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,79 (dd, J = 13,4, 5,7 Hz, 1H), 2,56-2,50 (m, 1H).

Ejemplo JB-33



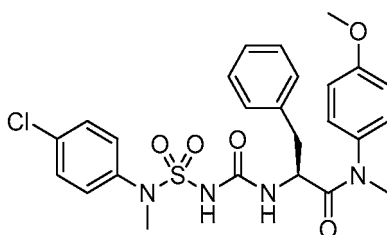
El ejemplo JB-33 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con 2-feniletanamina reemplazando la 2-metoxianilina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,66 min; $m/z = 511,3 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,33-7,26 (m, 2H), 7,24-7,09 (m, 8H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 6,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,44-4,38 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,02-2,90 (m, 2H), 2,84 (dd, J = 13,6, 4,8 Hz, 1H), 2,75-2,67 (m, 2H), 2,56 (dd, J = 13,6, 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo JB-34



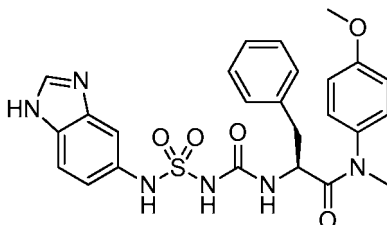
El ejemplo JB-34 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con 3-metoxi-N-metilanilina reemplazando la 2-metoxianilina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,58 min; $m/z = 527,3 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,33-7,20 (m, 5H), 6,99-6,85 (m, 9H), 4,55 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,86 (dd, J = 13,2, 7,1 Hz, 1H), 2,63 (dd, J = 13,3, 7,2 Hz, 1H).

Ejemplo JB-35



El ejemplo JB-35 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con 4-cloro-N-metilanilina reemplazando la 2-metoxianilina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,69 min; $m/z = 531,3 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,34-7,23 (m, 4H), 7,18 (s a, 3H), 7,05 (s a, 2H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,82 (s a, 2H), 6,07 (s a, 1H), 4,33 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,14-3,07 (m, 6H), 2,71 (s a, 1H), 2,54-2,46 (m, 1H).

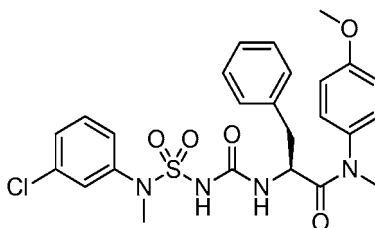
Ejemplo JB-36



El ejemplo JB-36 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con 1H-benzo[d]imidazol-6-amina reemplazando la 2-metoxianilina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,12 min; $m/z = 523,3 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,60 (s a, 1H), 7,27-7,10 (m, 5H), 7,00-6,74 (m, 7H), 4,53 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,81 (dd, J = 13,1, 7,2 Hz, 1H), 2,61 (dd, J = 13,1,

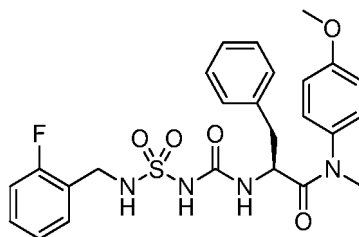
6,7 Hz, 1H).

Ejemplo JB-37



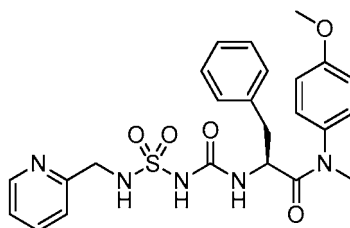
El ejemplo JB-37 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con 3-cloro-N-metilanilina reemplazando la 2-metoxianilina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,61 min; m/z = 531,3 $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m. Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,41-7,36 (m, 2H), 7,31 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,23-7,18 (m, 4H), 7,09 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 6,43 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,43-4,36 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,78 (dd, J = 13,6, 5,5 Hz, 1H), 2,57-2,52 (m, 1H).

Ejemplo JB-38



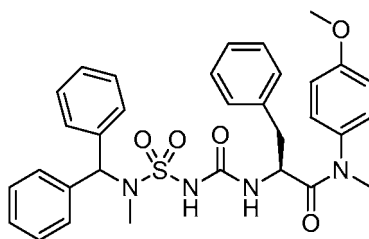
El ejemplo JB-38 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con (2-fluorofenil)metanamina reemplazando la 2-metoxianilina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,60 min; m/z = 515,3 $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m. Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,39 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,24-7,07 (m, 7H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,44 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,43-4,36 (m, 1H), 4,06-3,96 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,81 (dd, J = 13,6, 4,4 Hz, 1H), 2,56 (dd, J = 13,2, 8,4 Hz, 1H).

Ejemplo JB-39



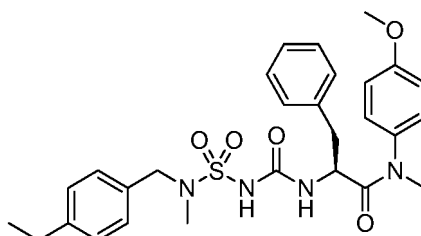
El ejemplo JB-39 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con piridin-2-il-metanamina reemplazando la 2-metoxianilina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,26 min; m/z = 498,3 $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m. Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,47 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,77-7,70 (m, 1H), 7,40 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,31-7,08 (m, 6H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,43-4,34 (m, 1H), 4,18-4,00 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,82 (dd, J = 13,4, 5,0 Hz, 1H), 2,55 (dd, J = 13,8, 8,3 Hz, 1H).

Ejemplo JB-40



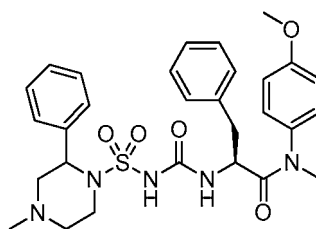
El ejemplo JB-40 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con N-metil-1,1-difenilmetanamina reemplazando la 2-metoxianilina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,98 min; m/z = 587,4 $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m. Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,37-7,12 (m, 13H), 7,05-6,93 (m, 4H), 6,88-6,83 (m, 2H), 6,61 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,41-4,33 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,80 (dd, J = 13,4, 5,7 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,55 (dd, J = 13,4, 7,9 Hz, 1H).

10 Ejemplo JB-41



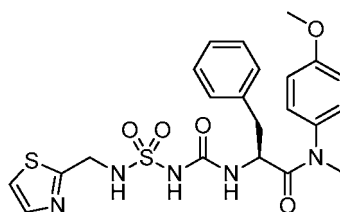
El ejemplo JB-41 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con 1-(4-etilfenil)-N-metilmetanamina, HCl reemplazando la 2-metoxianilina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,99 min; m/z = 539,4 $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m. Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,26-7,12 (m, 9H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,63 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,47-4,41 (m, 1H), 4,14 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,86 (dd, J = 13,6, 5,1 Hz, 1H), 2,62-2,55 (m, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,17 (t, J = 7,7 Hz, 3H).

Ejemplo JB-42



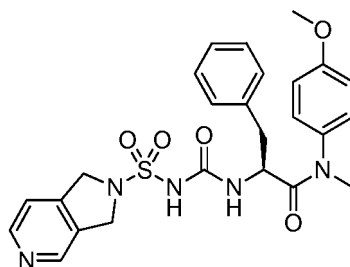
El ejemplo JB-42 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con 1-metil-3-fenilpiperazina racémica reemplazando la 2-metoxianilina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,56 min; m/z = 566,4 $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m. Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). El análisis de espectros por RMN ¹H indica señales distintivas que sugieren una mezcla 1:1 de diastereómeros.

30 Ejemplo JB-43



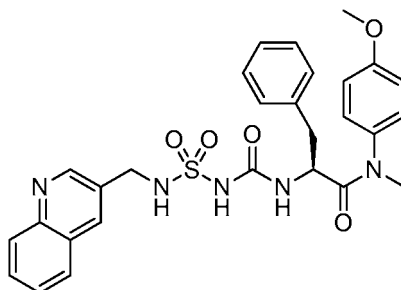
El ejemplo JB-43 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con tiazol-2-il-metanamina, HCl reemplazando la 2-metoxianilina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,24 min; m/z = 504,2 $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m. Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,70 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,35-7,06 (m, 6H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 2,57 (dd, J = 13,6, 8,4 Hz, 1H).

Ejemplo JB-44



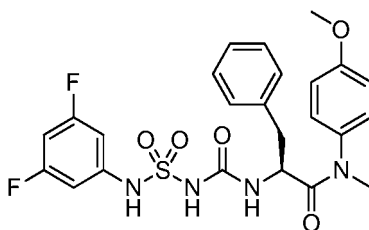
El ejemplo JB-44 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con 2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridina, HCl reemplazando la 2-metoxianilina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,14 min; m/z = 510,4 $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m. Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,53 (s, 1H), 8,47 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,16-6,95 (m, 5H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 6,48 (s a, 1H), 4,66-4,50 (m, 4H), 4,32-4,25 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,79-2,72 (m, 1H), 2,50-2,45 (m, 1H).

Ejemplo JB-45



El ejemplo JB-45 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con quinolin-3-ilmetanamina reemplazando la 2-metoxianilina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,46 min; m/z = 548,3 $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m. Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,85 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,66-7,58 (m, 1H), 7,27-7,16 (m, 4H), 6,91 (d, J = 4,4 Hz, 5H), 4,51 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,43-4,32 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,83 (dd, J = 13,4, 7,1 Hz, 1H), 2,57 (dd, J = 13,3, 7,5 Hz, 1H).

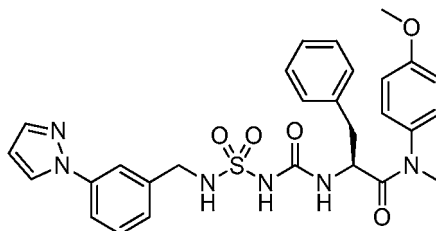
Ejemplo JB-46



El ejemplo JB-46 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con 3,5-difluoroanilina reemplazando la 2-metoxianilina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,22 min; m/z = 519,1 $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m. Disolvente A = agua

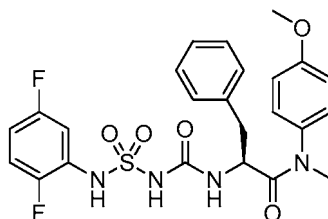
al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,23-6,32 (m, 13H), 4,31 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,76-2,70 (m, 1H), 2,55-2,48 (m, 1H).

5 Ejemplo JB-47



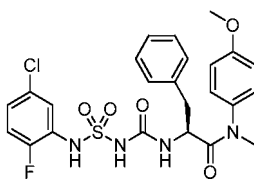
El ejemplo JB-47 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con (3-(1H-pirazol-1-il)fenil)metanamina reemplazando la 2-metoxianilina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,49 min; m/z = 563,4 [M+H]⁺. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm. Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,42 (s, 1H), 7,80-7,66 (m, 3H), 7,41 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,25-7,15 (m, 4H), 7,07 (s, 2H), 6,97 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,55-6,45 (m, 2H), 4,45-4,36 (m, 1H), 4,09-3,98 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,80 (dd, J = 13,8, 5,3 Hz, 1H), 2,58-2,52 (m, 1H).

15 Ejemplo JB-48



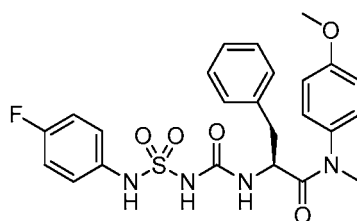
El ejemplo JB-48 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con 2,5-difluoroanilina reemplazando la 2-metoxianilina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,39 min; m/z = 519,1 [M+H]⁺. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm. Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo JB-49



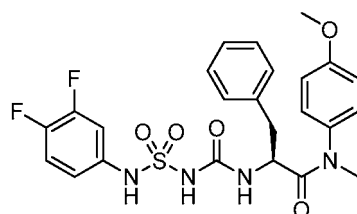
El ejemplo JB-49 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con 5-cloro-2-fluoroanilina reemplazando la 2-metoxianilina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,48 min; m/z = 535,2 [M+H]⁺. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm. Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,45-6,39 (m, 13H), 4,34 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,80-2,73 (m, 1H), 2,58-2,52 (m, 1H).

Ejemplo JB-50



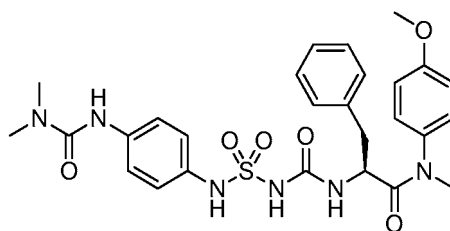
El ejemplo JB-50 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con 4-fluoroanilina reemplazando la 2-metoxianilina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,42 min; m/z = 501,3 $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m. Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,21-7,05 (m, 9H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 6,37 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,43-4,33 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 2,78-2,72 (m, 1H), 2,55-2,47 (m, 1H).

Ejemplo JB-51



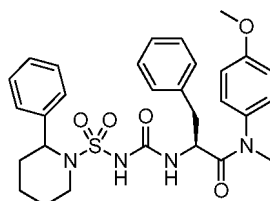
El ejemplo JB-51 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con 3,4-difluoroanilina reemplazando la 2-metoxianilina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,47 min; m/z = 519,3 $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m. Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,39-7,30 (m, 1H), 7,24-6,84 (m, 9H), 6,76 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 6,35 (s a, 1H), 4,34 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,77-2,70 (m, 1H), 2,54-2,46 (m, 1H).

Ejemplo JB-52



El ejemplo JB-52 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con 3-(4-aminofenil)-1,1-dimetilurea reemplazando la 2-metoxianilina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,19 min; m/z = 569,4 $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m. Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,25 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 2,6 Hz, 3H), 7,03 (s a, 2H), 6,98-6,93 (m, 4H), 6,80 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 6,38 (s a, 1H), 4,38 (c app., J = 7,2 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 2,91 (s, 6H), 2,77 (dd, J = 13,6, 5,5 Hz, 1H), 2,54 (d, J = 7,7 Hz, 1H).

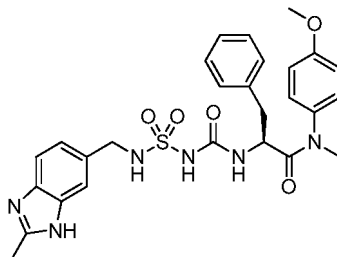
Ejemplo JB-53



El ejemplo JB-53 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con 2-

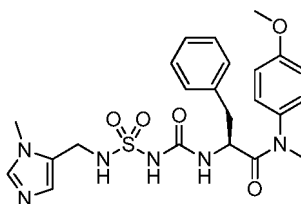
fenilpiperidina racémica, HCl reemplazando la 2-metoxianilina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,00 min; $m/z = 551,4 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). El análisis de espectros por RMN ¹H indica señales distintivas que sugieren una mezcla 1:1 de diastereómeros.

Ejemplo JB-54



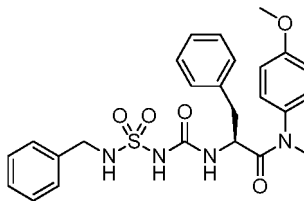
El ejemplo JB-54 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con (2-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)metanamina, 2HCl reemplazando la 2-metoxianilina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,24 min; $m/z = 551,3 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo JB-55



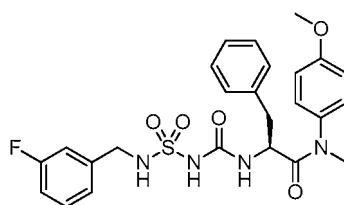
El ejemplo JB-55 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con (1-metil-1H-imidazol-5-il)metanamina reemplazando la 2-metoxianilina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,08 min; $m/z = 501,3 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,52 (s, 1H), 7,25-7,08 (m, 5H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,46 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,98-3,88 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,85-2,79 (m, 1H), 2,56 (dd, J = 13,6, 8,4 Hz, 1H).

Ejemplo JB-56



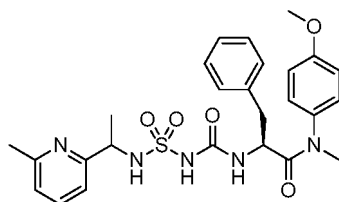
El ejemplo JB-56 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con fenilmetanamina reemplazando la 2-metoxianilina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,55 min; $m/z = 497,3 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,35-7,07 (m, 10H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,49 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,44-4,37 (m, 1H), 4,00-3,89 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,82 (dd, J = 13,0, 5,0 Hz, 1H), 2,56 (dd, J = 13,2, 8,4 Hz, 1H).

Ejemplo JB-57



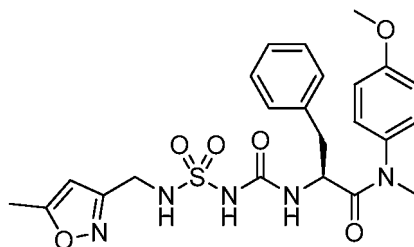
El ejemplo JB-57 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con (3-fluorofenil)metanamina reemplazando la 2-metoxianilina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,60 min; m/z = 515,3 $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m. Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,36-7,29 (m, 1H), 7,26-7,02 (m, 8H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,49 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,44-4,37 (m, 1H), 4,04-3,95 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,81 (dd, J = 13,6, 5,1 Hz, 1H), 2,55 (dd, J = 13,6, 8,1 Hz, 1H).

Ejemplo JB-58



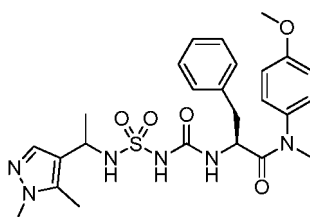
El ejemplo JB-58 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con 1-(6-metilpiridin-2-il)etanamina racémica reemplazando la 2-metoxianilina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,65 min; m/z = 526,2 $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m. Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). El análisis de espectros por RMN ¹H indica señales distintivas que sugieren una mezcla 1:1 de diastereómeros.

Ejemplo JB-59



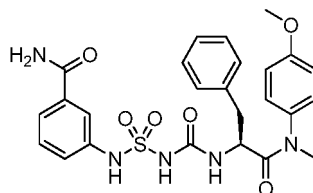
El ejemplo JB-59 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con (5-metilisoxazol-3-il)metanamina reemplazando la 2-metoxianilina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,35 min; m/z = 502,3 $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m. Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,32-7,06 (m, 5H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,42 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,38 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 2,9 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,56 (dd, J = 13,8, 8,3 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H).

Ejemplo JB-60



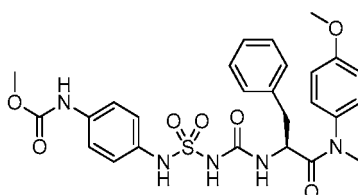
El ejemplo JB-60 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con 1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etanamina racémica reemplazando la 2-metoxianilina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,33 min; m/z = 529,4 [M+H]⁺. (Columna Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm. Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). Mezcla de diastereómeros 1: 1 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,30-7,08 (m, 5H), 7,01-6,82 (m, 5H), 6,45-6,35 (m, 1H), 4,46-4,31 (m, 1H), 4,29-4,16 (m, 1H), 3,80 (s a, 1,5H), 3,80 (s, 1,5H), 3,64 (s, 1,5H), 3,61 (s, 1,5H), 3,13 (s, 1,5H), 3,08 (s, 1,5H), 2,81-2,75 (m, 1H), 2,57-2,52 (m, 1H), 2,14 (s, 1,5H), 2,10 (s, 1,5H), 1,31 (d, J = 7,0 Hz, 1,5H), 1,21 (d, J = 7,0 Hz, 1,5H).

10 Ejemplo JB-61



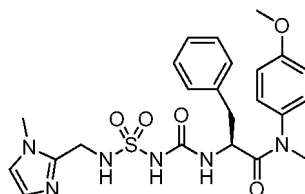
El ejemplo JB-61 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con 3-aminobenzamida reemplazando la 2-metoxianilina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,09 min; m/z = 526,3 [M+H]⁺. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm. Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,90 (s a, 1H), 7,61 (s a, 1H), 7,50 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,38-6,88 (m, 10H), 6,78 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 6,22 (s a, 1H), 4,32 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,70 (s a, 1H), 2,53-2,48 (m, 1H).

20 Ejemplo JB-62



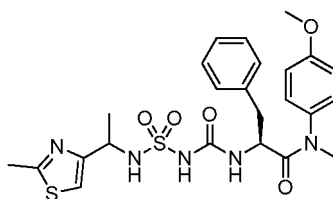
El ejemplo JB-62 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con (4-aminofenil)carbamato de metilo, HCl reemplazando la 2-metoxianilina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,28 min; m/z = 556,4 [M+H]⁺. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm. Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,55 (s a, 1H), 7,34 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,20-6,92 (m, 9H), 6,79 (s a, 2H), 6,24 (s a, 1H), 4,42-4,33 (m, J = 6,2 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,79-2,75 (m, 1H), 2,56-2,52 (m, 1H).

30 Ejemplo JB-63



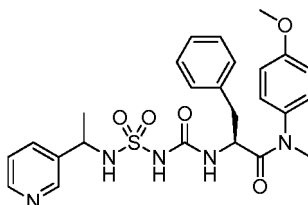
El ejemplo JB-63 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con (1-metil-1H-imidazol-2-il)metanamina reemplazando la 2-metoxianilina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,60 min; m/z = 501,3 [M+H]⁺. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm. Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,25-7,08 (m, 5H), 7,04 (s, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,42 (s a, 1H), 4,38 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,02 (s a, 2H), 3,80 (s, 4H), 3,57 (s, 4H), 2,81 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,57 (dd, J = 13,4, 8,3 Hz, 1H).

40 Ejemplo JB-64



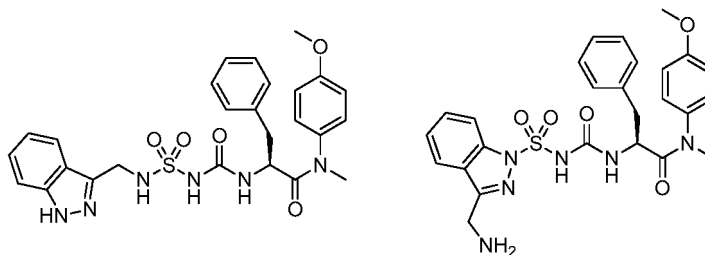
El ejemplo JB-64 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con 1-(2-metiltiazol-4-il)etanamina racémica reemplazando la 2-metoxianilina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,79 min; $m/z = 532,2 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %: NH_4OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %: NH_4OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). Mezcla de diastereómeros 1:1. RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,22 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 7,14 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 7,10-6,92 (m, 4H), 6,86 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 6,43 (dd, $J = 18,3, 8,1$ Hz, 1H), 4,51-4,31 (m, 3H), 3,80 (s, 1,5H), 3,80 (s, 1,5H), 3,12 (s, 1,5H), 3,09 (s, 1,5H), 2,85-2,77 (m, 1H), 2,61 (s, 1,5H), 2,57 (s, 1,5H), 2,56-2,51 (m, 1H), 1,35 (d, $J = 7,0$ Hz, 1,5H), 1,23 (d, $J = 6,6$ Hz, 1,5H).

Ejemplo JB-65



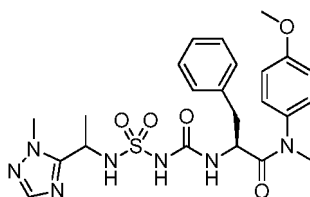
El ejemplo JB-65 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con 1-(piridin-3-il)etanamina racémica reemplazando la 2-metoxianilina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,31 min; $m/z = 512,3 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %: NH_4OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %: NH_4OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). Mezcla de diastereómeros 1:1. RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,52 (s, 1H), 8,45-8,36 (m, 1H), 7,71 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,34-6,92 (m, 8H), 6,86 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 6,41-6,30 (m, 1H), 4,43 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,33 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,81 (s, 1,5H), 3,80 (s, 1,5H), 3,14 (s, 1,5H), 3,08 (s, 1,5H), 2,83-2,76 (m, 1H), 2,58-2,52 (m, 1H), 1,35 (d, $J = 7,0$ Hz, 1,5H), 1,23 (d, $J = 7,0$ Hz, 1,5H).

Ejemplo JB-66 y JB-67



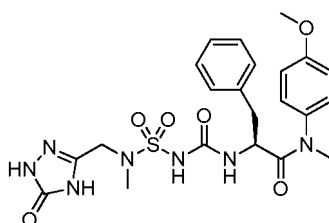
Los ejemplos JB-66 y JB-67 se sintetizaron usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con (1H-indazol-3-il)metanamina reemplazando la 2-metoxianilina como la amina introducida final. Para el ejemplo 66: Tiempo de retención de la CL-EM = 1,56 min; $m/z = 537,3 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %: NH_4OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %: NH_4OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). Para el ejemplo 67: Tiempo de retención de la CL-EM = 1,64 min; $m/z = 537,3 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %: NH_4OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %: NH_4OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,87 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,37 (ddd, $J = 8,4, 7,0, 1,0$ Hz, 1H), 7,26-7,09 (m, 5H), 6,98-6,73 (m, 6H), 4,59-4,45 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,88 (dd, $J = 13,2, 7,1$ Hz, 1H), 2,69-2,59 (m, 1H).

Ejemplo JB-68



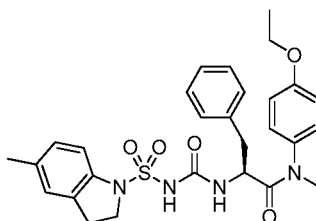
El ejemplo JB-68 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con 1-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)etanamina racémica, 2HCl reemplazando la 2-metoxianilina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,05 min; $m/z = 516,3 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). El análisis de espectros por RMN ¹H indica señales distintivas que sugieren una mezcla 1:1 de diastereómeros.

Ejemplo JB-69



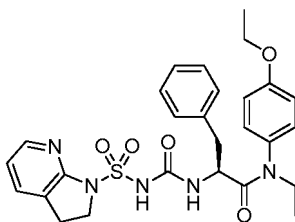
El ejemplo JB-69 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con 3-((metilamino)metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona reemplazando la 2-metoxianilina, HCl como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,03 min; $m/z = 518,3 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,28-7,17 (m, 3H), 7,07-6,84 (m, 6H), 4,65-4,56 (m, 1H), 4,24-4,10 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,99-2,90 (m, 1H), 2,75-2,67 (m, 4H).

Ejemplo JB-70



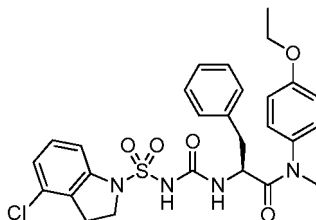
Una solución de una sal HCl del intermedio JB-6 (280 mg, 0,803 mmol) en DCM (2 ml) se añadió gota a gota a 0 °C a una solución en agitación de cloruro sulfurisocianatídico (0,010 ml, 1,1 mmol) en DCM (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y después se añadió TEA (0,358 ml, 2,57 mmol) en DCM (1,1 ml) y mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 min. Una porción de la mezcla de reacción en bruto (~0,8 ml) se añadió a una solución en agitación de 5-metilindolina (32,1 mg, 0,241 mmol) en DCM (1 ml) y la reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se repartió entre EtOAc (~2 ml) y HCl 1 M (~1 ml) (nota: para las reacciones que siguieron el procedimiento indicado aquí, en las que había una amina básica presente en el ejemplo final, se usó NaHCO₃ ac. sat. en el procedimiento en lugar de HCl 1 M) y el componente orgánico se lavó con salmuera (1 ml) y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH, se filtró y se purificó por CLAP preparativa para producir el compuesto del título (5,6 mg). Tiempo de retención de la CL-EM = 2,88 min; $m/z = 551,5 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,24-7,04 (m, 4H), 7,00-6,66 (m, 8H), 6,21 (s a, 1H), 4,18 (c app., J = 7,1 Hz, 1H), 4,04 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,94-3,82 (m, 2H), 3,58 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,49-3,39 (m, 1H), 2,94-2,84 (m, 2H), 2,68 (s a, 1H), 2,47 (dd, J = 13,2, 7,3 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,35 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 0,93 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo JB-71



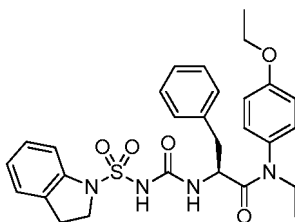
El ejemplo JB-71 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-70 con 2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina reemplazando la 5-metilindolina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,56 min; m/z = 538,4 [M+H]⁺. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm. Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,05 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,25-7,09 (m, 3H), 6,94 (s a, 1H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,73-6,64 (m, 2H), 6,55 (s a, 1H), 4,18-4,00 (m, 5H), 3,59-3,51 (m, 1H), 3,41 (dd, J = 13,6, 7,0 Hz, 1H), 3,04 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 2,69 (dd, J = 13,2, 6,2 Hz, 1H), 2,41 (dd, J = 13,2, 7,3 Hz, 1H), 1,34 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 0,91 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo JB-72



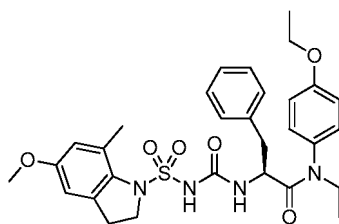
El ejemplo JB-72 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-70 con 4-cloroindolina reemplazando la 5-metilindolina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,06 min; m/z = 571,4 [M+H]⁺. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm. Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,24-7,18 (m, 1H), 7,17-7,06 (m, 4H), 7,01 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,92-6,81 (m, 4H), 6,76 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 6,37 (s a, 1H), 4,17 (c app., J = 7,3 Hz, 1H), 4,11-4,00 (m, 4H), 3,59 (dd, J = 13,6, 7,0 Hz, 1H), 3,48-3,40 (m, 1H), 3,00 (s a, 2H), 2,71 (dd, J = 13,2, 5,9 Hz, 1H), 2,45 (dd, J = 13,2, 7,7 Hz, 1H), 1,35 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo JB-73



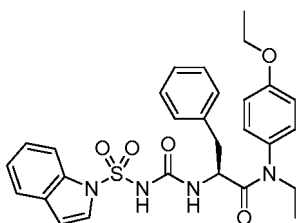
El ejemplo JB-73 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-70 con indolina reemplazando la 5-metilindolina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,76 min; m/z = 537,4 [M+H]⁺. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm. Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,23-7,09 (m, 6H), 6,98-6,81 (m, 5H), 6,76 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,38 (s a, 1H), 4,22-4,15 (m, 1H), 4,08-3,94 (m, 4H), 3,62-3,53 (m, 1H), 3,49-3,40 (m, 1H), 2,98 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,69 (dd, J = 12,7, 5,7 Hz, 1H), 2,45 (dd, J = 13,0, 7,5 Hz, 1H), 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo JB-74



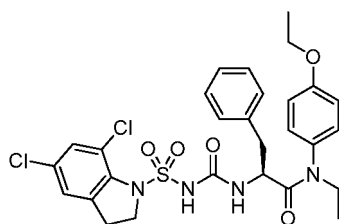
El ejemplo JB-74 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-70 con 5-metoxi-7-metilindolina reemplazando la 5-metilindolina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,85 min; $m/z = 581,5 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,20 (s a, 3H), 6,86 (d, J = 15,0 Hz, 6H), 6,65 (s a, 1H), 6,52 (s a, 1H), 6,40 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,23-4,17 (m, 1H), 4,05 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,91-3,78 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,62-3,52 (m, 1H), 3,51-3,42 (m, 1H), 2,81 (s a, 2H), 2,72-2,62 (m, 1H), 2,45 (dd, J = 13,4, 7,2 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,95 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo JB-75



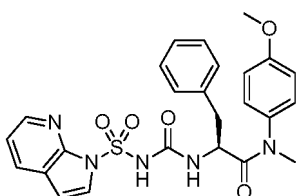
El ejemplo JB-75 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-70 con 1H-indol reemplazando la 5-metilindolina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,98 min; $m/z = 535,5 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,92 (s, 1H), 7,78 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,31-7,20 (m, 2H), 7,13-7,08 (m, 1H), 7,07-7,01 (m, 2H), 6,91-6,76 (m, 4H), 6,70 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,15 (c app., J = 7,3 Hz, 1H), 4,02 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,61-3,52 (m, 1H), 3,50-3,42 (m, 1H), 2,73-2,69 (m, J = 5,5 Hz, 1H), 2,46 (dd, J = 13,2, 7,3 Hz, 1H), 1,33 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,92 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo JB-76



El ejemplo JB-76 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-70 con 5,7-dicloroindolina reemplazando la 5-metilindolina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,92 min; $m/z = 605,4 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

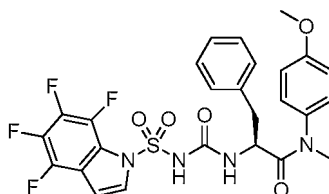
Ejemplo JB-77



El ejemplo JB-77 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con 1H-pirrol[2,3-

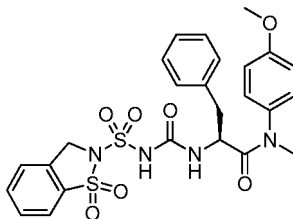
b]piridina reemplazando la 2-metoxianilina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,11 min; $m/z = 508,4$ $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,35 (s a, 1H), 8,15 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,93 (s a, 1H), 7,31-6,83 (m, 9H), 6,70 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 6,48 (s a, 1H), 4,23 (s a, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 7,73-2,68 (m, 1H), 2,49-2,43 (m, 1H).

Ejemplo JB-78



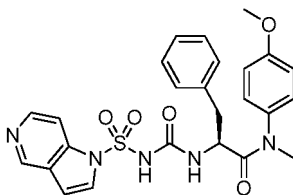
El ejemplo JB-78 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con 4,5,6,7-tetrafluoro-1H-indol reemplazando la 2-metoxianilina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,53 min; $m/z = 579,4$ $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo JB-79



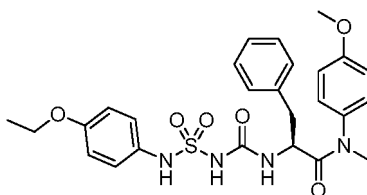
El ejemplo JB-79 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con 1,1-dióxido de 2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol reemplazando la 2-metoxianilina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,19 min; $m/z = 559,4$ $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo JB-80



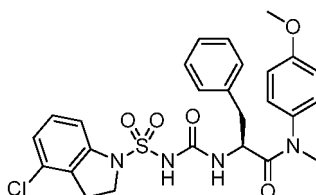
El ejemplo JB-80 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con 1H-pirrolo[3,2-c]piridina reemplazando la 2-metoxianilina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,25 min; $m/z = 506,4$ $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,03 (s, 1H), 8,33 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,10 (s a, 3H), 7,02 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,75 (s a, 3H), 6,23 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,64 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,55-2,47 (m, 1H).

Ejemplo JB-81



El ejemplo JB-81 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo JB-16 con 4-etoxi-N-metilanilina reemplazando la 2-metoxianilina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,58 min; $m/z = 527,5 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

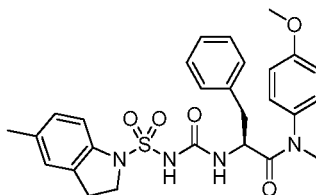
Ejemplo CA-1



Una solución de una sal HCl del intermedio JB-2 (35 mg, 0,11 mmol) en DCE (0,50 ml) se añadió lentamente a una solución en agitación de cloruro sulfurisocianatídico (0,014 ml, 0,16 mmol) en DCE (0,25 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se trató con una solución de TEA (0,049 ml, 0,35 mmol) en DCE (0,25 ml), se agitó a 0 °C durante 5 minutos y después se añadió a una solución de 4-cloroindolina (33,5 mg, 0,218 mmol) en DCE (0,25 ml). La reacción se cerró herméticamente, se agitó a ta durante 2 h, se concentró y después se purificó por CLAP preparativa para producir el compuesto del título. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,70 min; $m/z = 543,2 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,30-7,25 (m, 1H), 7,16-7,07 (m, 5H), 7,02-6,98 (m, 2H), 6,96-6,92 (m, 2H), 6,71 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 6,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,31-4,25 (m, 1H), 4,20-4,13 (m, 1H), 4,12-4,06 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,07-3,01 (m, 2H), 2,74-2,69 (m, 1H), 2,44 (dd, J = 13,6, 7,7 Hz, 1H).

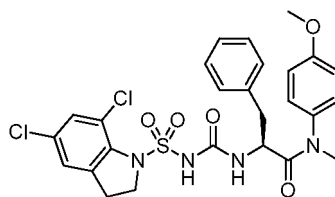
Los ejemplos CA-2 a CA-66 se sintetizaron usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo CA-1 con el precursor alternativo apropiado reemplazando la 4-cloroindolina como la amina introducida final.

Ejemplo CA-2



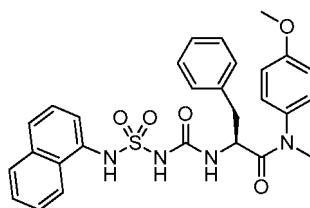
Tiempo de retención de la CL-EM = 2,67 min; $m/z = 523,1 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,17-7,08 (m, 3H), 7,06-6,96 (m, 5H), 6,95-6,91 (m, 2H), 6,70 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,54 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,31-4,25 (m, 1H), 4,15-4,08 (m, 1H), 4,01 (c app., J = 8,9 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,96 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,68 (dd, J = 13,6, 5,5 Hz, 1H), 2,43 (dd, J = 13,2, 7,0 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H).

Ejemplo CA-3



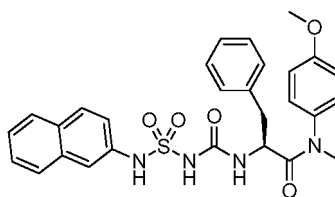
Tiempo de retención de la CL-EM = 1,83 min; $m/z = 577,3$ $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo CA-4



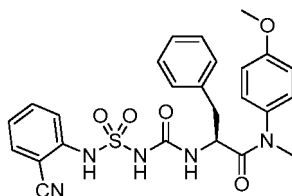
Tiempo de retención de la CL-EM = 2,74 min; $m/z = 533,1$ $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo CA-5



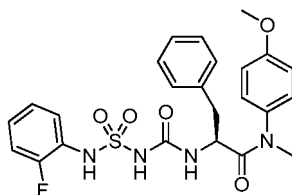
Tiempo de retención de la CL-EM = 2,73 min; $m/z = 533,1$ $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A=agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,83 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,58 (s a, 1H), 7,48 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,08-6,96 (m, 5H), 6,92 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,70 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,30 (s a, 1H), 4,34 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,71-2,64 (m, 1H), 2,49-2,45 (m, 1H).

Ejemplo CA-6



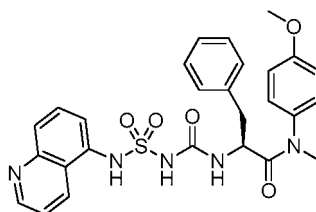
Tiempo de retención de la CL-EM = 2,43 min; $m/z = 508,3$ $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo CA-7



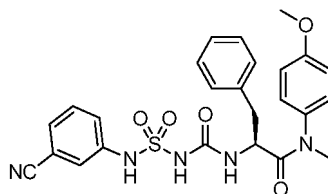
Tiempo de retención de la CL-EM = 2,51 min; $m/z = 501,1 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo CA-8



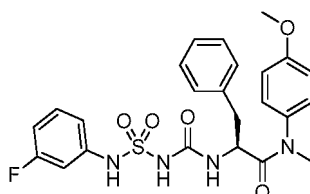
Tiempo de retención de la CL-EM = 2,34 min; $m/z = 534,1 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo CA-9



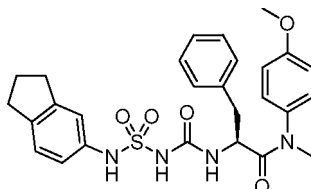
Tiempo de retención de la CL-EM = 1,43 min; $m/z = 508,1 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo CA-10



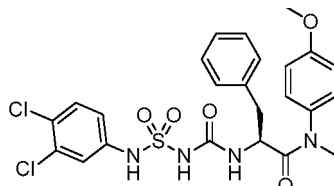
Tiempo de retención de la CL-EM = 1,45 min; $m/z = 501,4 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,38-7,31 (m, 1H), 7,16-7,10 (m, 3H), 7,05 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,98-6,89 (m, 5H), 6,76 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,49 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,38-4,31 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,74 (dd, J = 13,6, 5,5 Hz, 1H), 2,54-2,47 (m, 1H).

Ejemplo CA-11



Tiempo de retención de la CL-EM = 2,80 min; $m/z = 523,5 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

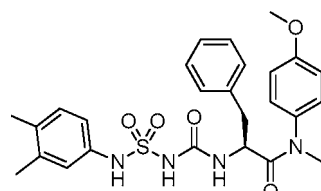
5 Ejemplo CA-12



Tiempo de retención de la CL-EM = 1,64 min; $m/z = 551,3 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

10

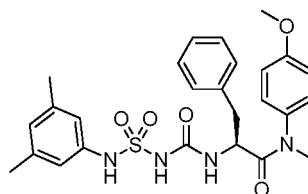
Ejemplo CA-13



Tiempo de retención de la CL-EM = 2,76 min; $m/z = 511,5 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

15

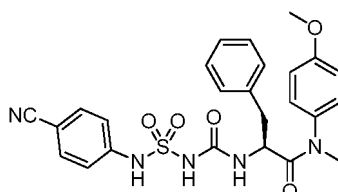
Ejemplo CA-14



Tiempo de retención de la CL-EM = 1,68 min; $m/z = 511,3 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

20

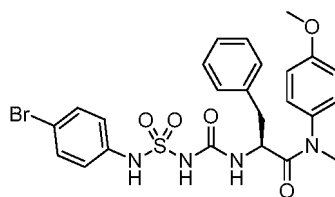
Ejemplo CA-15



Tiempo de retención de la CL-EM = 1,36 min; $m/z = 508,2 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

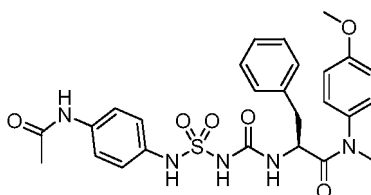
25

Ejemplo CA-16



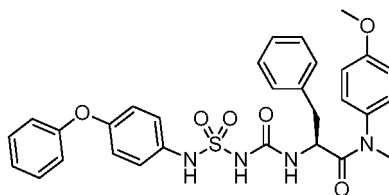
Tiempo de retención de la CL-EM = 1,59 min; $m/z = 561,2 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo CA-17



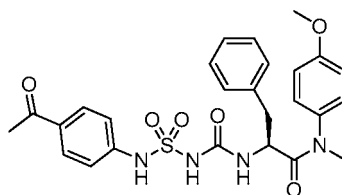
Tiempo de retención de la CL-EM = 2,17 min; $m/z = 540,1 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo CA-18



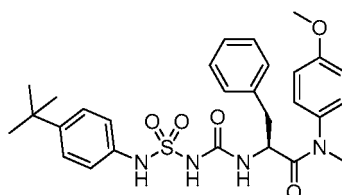
Tiempo de retención de la CL-EM = 2,88 min; $m/z = 575,1 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo CA-19



Tiempo de retención de la CL-EM = 1,30 min; $m/z = 525,3 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

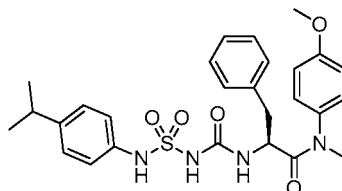
Ejemplo CA-20



Tiempo de retención de la CL-EM = 2,96 min; $m/z = 539,2 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas

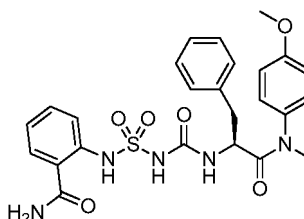
de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,18-7,13 (m, 3H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 4H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 6,36 (s, 1H), 4,42-4,36 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,79-2,74 (m, 1H), 2,55-2,48 (m, 1H), 1,25 (s, 9H).

Ejemplo CA-21



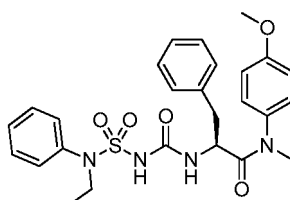
Tiempo de retención de la CL-EM = 1,83 min; m/z = 525,1 [M+H]⁺. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo CA-22



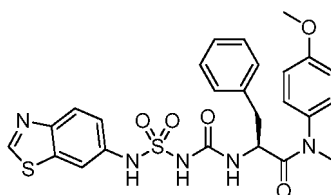
Tiempo de retención de la CL-EM = 1,25 min; m/z = 526,4 [M+H]⁺. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo CA-23



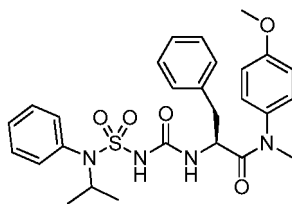
Tiempo de retención de la CL-EM = 2,78 min; m/z = 511,5 [M+H]⁺. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,44-7,32 (m, 3H), 7,28-7,20 (m, 3H), 7,20-7,11 (m, 4H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,52-4,46 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,76-3,69 (m, 1H), 3,61 (dc, J = 14,1, 7,3 Hz, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,86 (dd, J = 13,6, 5,1 Hz, 1H), 2,56 (dd, J = 13,4, 8,3 Hz, 1H), 0,92 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo CA-24



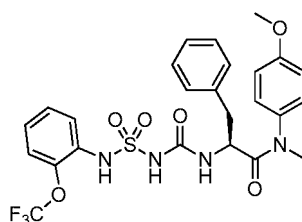
Tiempo de retención de la CL-EM = 1,28 min; m/z = 540,2 [M+H]⁺. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo CA-25



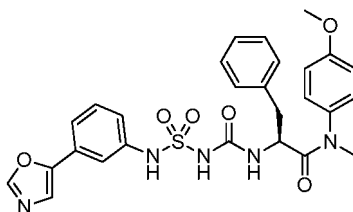
- 5 Tiempo de retención de la CL-EM = 2,90 min; $m/z = 525,1 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %: NH_4OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %: NH_4OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo CA-26



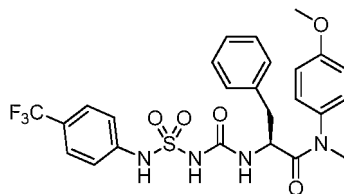
- 10 Tiempo de retención de la CL-EM = 1,62 min; $m/z = 567,1 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %: NH_4OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %: NH_4OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo CA-27



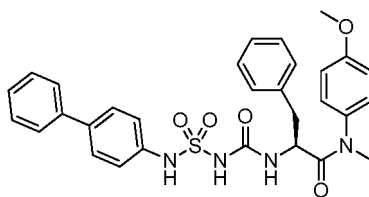
- 15 Tiempo de retención de la CL-EM = 1,39 min; $m/z = 550,2 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %: NH_4OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %: NH_4OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo CA-28



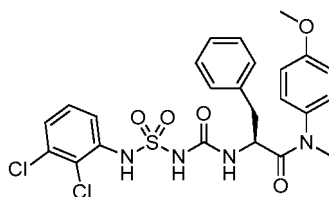
- 20 Tiempo de retención de la CL-EM = 1,61 min; $m/z = 551,2 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %: NH_4OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %: NH_4OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

- 25 Ejemplo CA-29



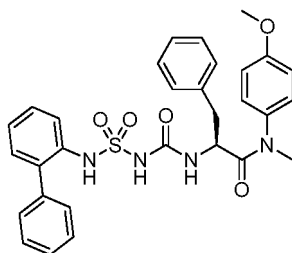
5 Tiempo de retención de la CL-EM = 1,75 min; $m/z = 559,4 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo CA-30



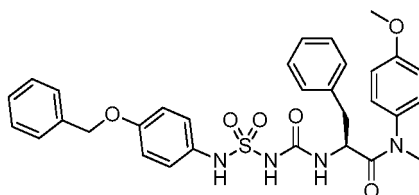
10 Tiempo de retención de la CL-EM = 1,61 min; $m/z = 551,3 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo CA-31



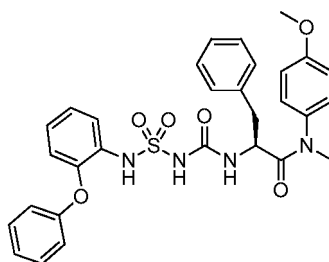
15 Tiempo de retención de la CL-EM = 1,76 min; $m/z = 559,2 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo CA-32



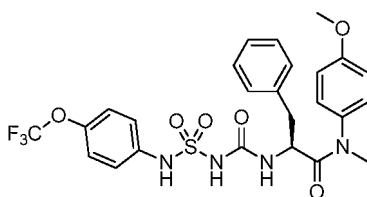
20 Tiempo de retención de la CL-EM = 1,84 min; $m/z = 589,3 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo CA-33



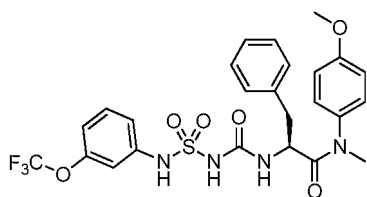
- 5 Tiempo de retención de la CL-EM = 2,85 min; $m/z = 575,1$ $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo CA-34



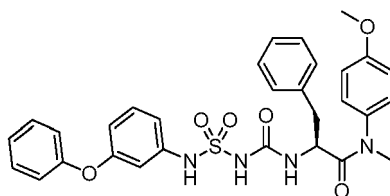
- 10 Tiempo de retención de la CL-EM = 1,65 min; $m/z = 567,4$ $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo CA-35



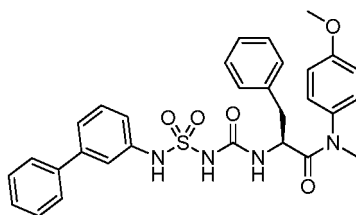
- 15 Tiempo de retención de la CL-EM = 2,71 min; $m/z = 567,4$ $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo CA-36



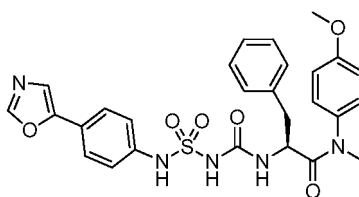
- 20 Tiempo de retención de la CL-EM = 2,80 min; $m/z = 575,2$ $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo CA-37



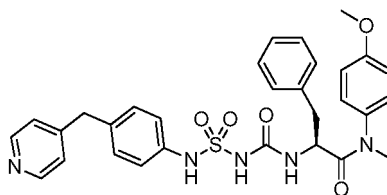
Tiempo de retención de la CL-EM = 2,79 min; $m/z = 559,5 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo CA-38



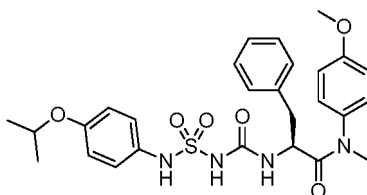
Tiempo de retención de la CL-EM = 1,36 min; $m/z = 550,2 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo CA-39



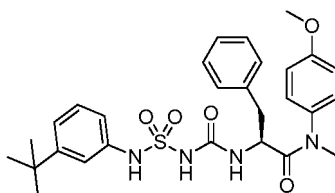
Tiempo de retención de la CL-EM = 2,49 min; $m/z = 574,2 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo CA-40



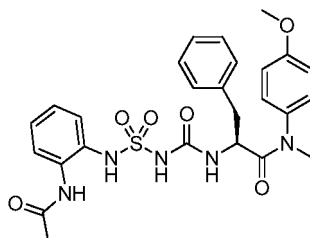
Tiempo de retención de la CL-EM = 2,72 min; $m/z = 541,4 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo CA-41



Tiempo de retención de la CL-EM = 2,88 min; $m/z = 539,5 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

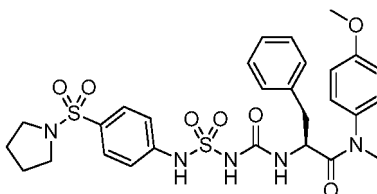
5 Ejemplo CA-42



Tiempo de retención de la CL-EM = 1,30 min; $m/z = 540,1 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

10

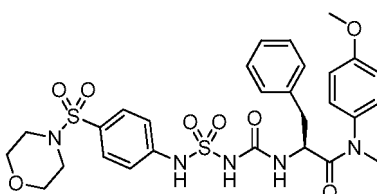
Ejemplo CA-43



Tiempo de retención de la CL-EM = 2,41 min; $m/z = 616,1 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

15

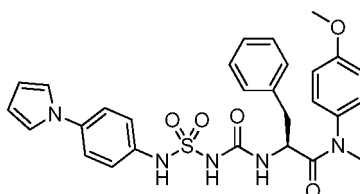
Ejemplo CA-44



Tiempo de retención de la CL-EM = 1,34 min; $m/z = 632,2 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

20

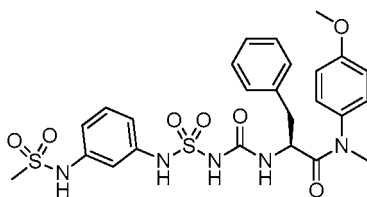
Ejemplo CA-45



Tiempo de retención de la CL-EM = 2,65 min; $m/z = 548,2 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

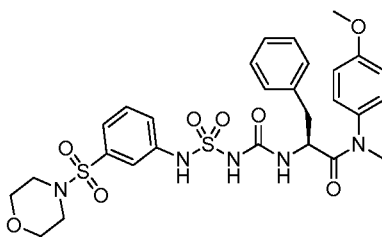
25

Ejemplo CA-46



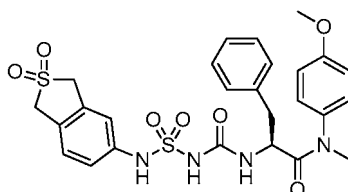
Tiempo de retención de la CL-EM = 1,34 min; $m/z = 576,1 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo CA-47



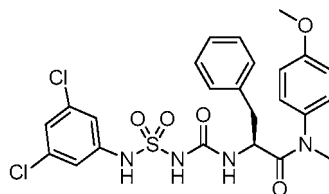
Tiempo de retención de la CL-EM = 1,38 min; $m/z = 632,3 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo CA-48



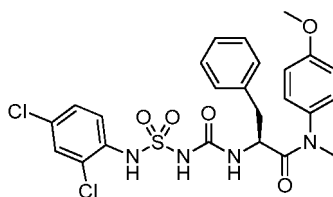
Tiempo de retención de la CL-EM = 1,25 min; $m/z = 573,1 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,27 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,17-7,11 (m, 4H), 7,07 (s a, 3H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 6,30 (s a, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,37-4,30 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,78-2,71 (m, 1H), 2,56-2,48 (m, 1H).

Ejemplo CA-49



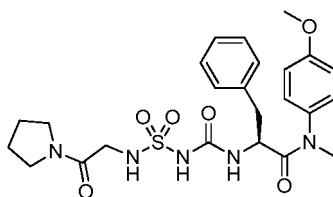
Tiempo de retención de la CL-EM = 1,68 min; $m/z = 551,1 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo CA-50



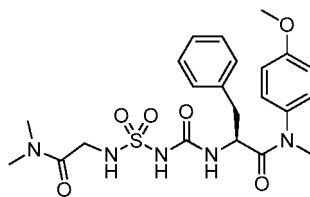
Tiempo de retención de la CL-EM = 2,73 min; $m/z = 551,1 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo CA-51



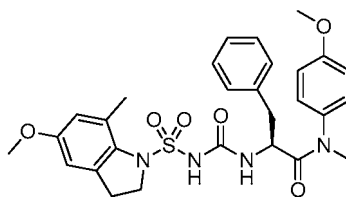
Tiempo de retención de la CL-EM = 1,32 min; $m/z = 518,3 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo CA-52



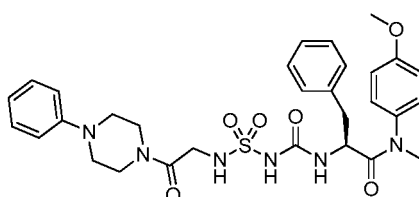
Tiempo de retención de la CL-EM = 1,25 min; $m/z = 492,2 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo CA-56



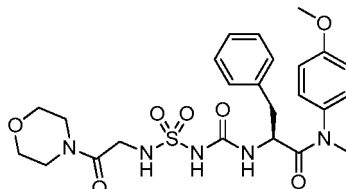
Tiempo de retención de la CL-EM = 2,67 min; $m/z = 553,5 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo CA-58



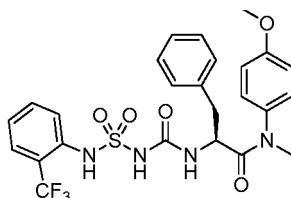
Tiempo de retención de la CL-EM = 2,64 min; $m/z = 609,2 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

5 Ejemplo CA-59



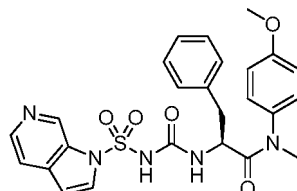
10 Tiempo de retención de la CL-EM = 1,19 min; $m/z = 534,1 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo CA-60



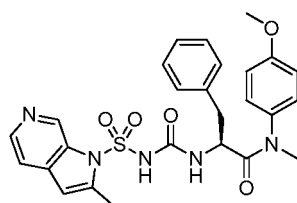
15 Tiempo de retención de la CL-EM = 2,61 min; $m/z = 551,4 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo CA-61



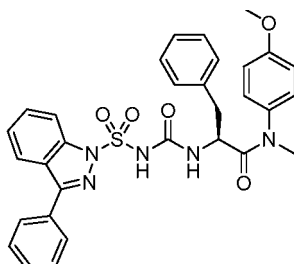
20 Tiempo de retención de la CL-EM = 1,34 min; $m/z = 507,9 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo CA-62



25 Tiempo de retención de la CL-EM = 2,38 min; $m/z = 522,2 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

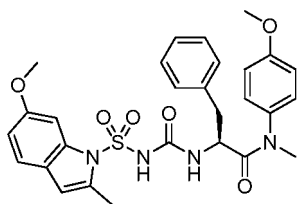
Ejemplo CA-63



5

Tiempo de retención de la CL-EM = 3,09 min; $m/z = 584,4 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %: NH_4OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %: NH_4OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

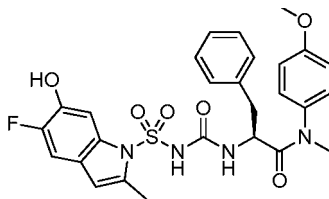
Ejemplo CA-64



10

Tiempo de retención de la CL-EM = 1,66 min; $m/z = 551,2 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %: NH_4OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %: NH_4OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

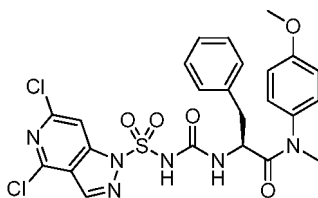
Ejemplo CA-65



15

Tiempo de retención de la CL-EM = 2,53 min; $m/z = 555,2 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %: NH_4OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %: NH_4OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

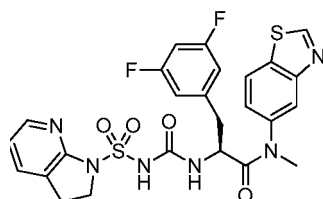
Ejemplo CA-66



20

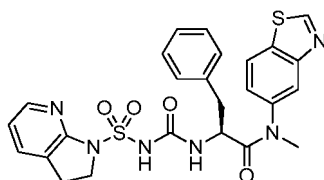
Tiempo de retención de la CL-EM = 1,60 min; $m/z = 577,2 [M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %: NH_4OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %: NH_4OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo ZY-1



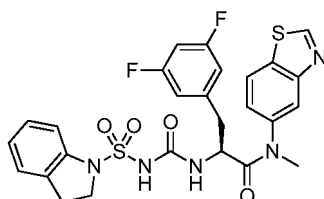
Una solución de una sal HCl del intermedio ZY-5 (55 mg, 0,13 mmol) en DCM (0,5 ml) y TEA (0,018 ml, 0,13 mmol) se añadió a una solución de cloruro sulfurisocianatídico (0,014 ml, 0,16 mmol) en DCM (0,5 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó 0 °C durante 20 min. Después, se añadió 2,3-dihidro-1H-pirrollo[2,3-b]piridina (23,6 mg, 0,196 mmol) en DCM (0,5 ml) y TEA (0,073 ml, 0,52 mmol) a la mezcla de reacción y la agitación continuó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción en bruto se concentró y el residuo se disolvió en MeOH, se filtró y se purificó por CLAP preparativa para producir el compuesto del título (24,5 mg). Tiempo de retención de la CL-EM = 2,22 min; m/z = 571,1 [M-H]⁻. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm. Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,49 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,82 (s a, 1H), 7,56 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,02-6,95 (m, 1H), 6,90 (s a, 1H), 6,66 (s a, 1H), 6,39 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,28 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,06 (s a, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,07 (dd, J = 18,3, 9,2 Hz, 2H), 2,80-2,74 (m, 1H), 2,57-2,52 (m, 1H).

Ejemplo ZY-2



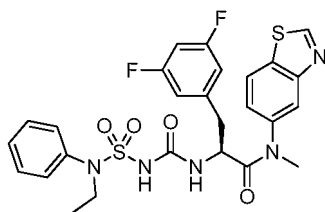
Una solución de una sal HCl del intermedio ZY-3 (50 mg, 0,13 mmol) en DCM (0,5 ml) y TEA (0,036 ml, 0,26 mmol) se añadió a una solución de cloruro sulfurisocianatídico (0,011 ml, 0,13 mmol) en DCM (0,5 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó 0 °C durante 30 min. Después, se añadió 2,3-dihidro-1H-pirrollo[2,3-b]piridina (17,2 mg, 0,143 mmol) en DCM (0,5 ml) y TEA (0,054 ml, 0,39 mmol) a la mezcla de reacción y la agitación continuó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción en bruto se concentró y el residuo se disolvió en MeOH, se filtró y se purificó por CLAP preparativa para producir el compuesto del título (3,9 mg). Tiempo de retención de la CL-EM = 2,49 min; m/z = 536,9 [M+H]⁺. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm. Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3,5 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo ZY-8



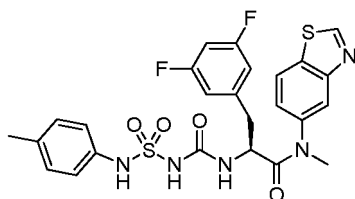
El ejemplo ZY-8 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo ZY-1 con indolina reemplazando la 2,3-dihidro-1H-pirrollo[2,3-b]piridina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,47 min; m/z = 572,6 [M+H]⁺. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm. Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo ZY-9



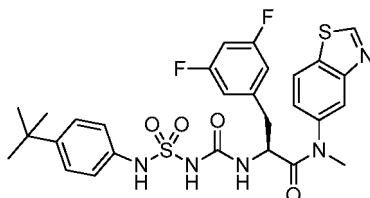
El ejemplo ZY-9 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo ZY-1 con N-etilanilina reemplazando la 2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,71 min; m/z = 574,6 [M+H]⁺. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm. Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo ZY-10



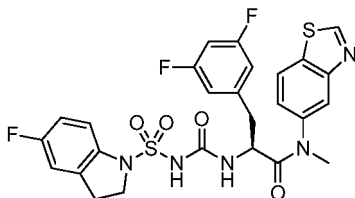
El ejemplo ZY-10 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo ZY-1 con p-toluidina reemplazando la 2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,47 min; m/z = 560,5 [M+H]⁺. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm. Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo ZY-11



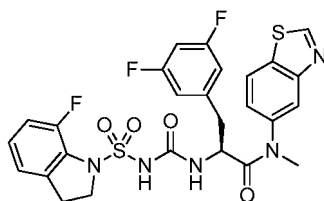
El ejemplo ZY-11 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo ZY-1 con 4-(t-butil)anilina reemplazando la 2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,75 min; m/z = 602,7 [M+H]⁺. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm. Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo ZY-12



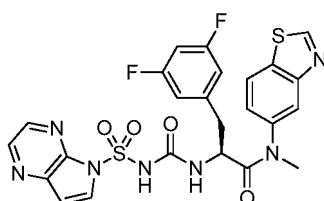
El ejemplo ZY-12 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo ZY-1 con 5-fluoroindolina reemplazando la 2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,47 min; m/z = 590,2 [M+H]⁺. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm. Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo ZY-15



El ejemplo ZY-15 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo ZY-1 con 7-fluoroindolina reemplazando la 2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,36 min; m/z = 590,1 $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m. Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo ZY-18

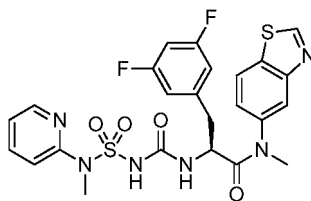


El ejemplo ZY-18 se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo ZY-1 con 5H-pirrol[2,3-b]pirazina reemplazando la 2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina como la amina introducida final. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,04 min; m/z = 572,1 $[M+H]^+$. (Columna Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m. Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Para los ejemplos CA-113 a CA-120, se utilizó el procedimiento siguiente:

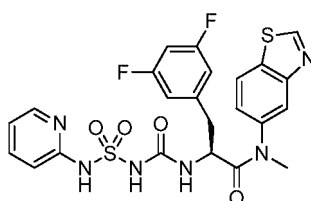
A una solución de una sal HCl del intermedio ZY-5 (380 mg, 1,0 mmol) y trietilamina (280 μ l, 2,0 mmol) en DCM (5,0 ml) se le añadió gota a gota una solución de cloruro sulfurisocianatídico (130 μ l, 1,5 mmol) en DCM (2,5 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó en agitación en atmósfera de nitrógeno a 0 °C durante 1 h. Después se añadió una solución de trietilamina (490 μ l, 3,5 mmol) en DCM (2,5 ml) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 5 min. Después se añadió una porción de la mezcla de reacción en bruto (1 ml) a una solución de la anilina apropiada (0,20 mmol) en DCM (0,25 ml) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a ta durante una noche. La reacción se diluyó con MeOH (0,5 ml), se concentró a sequedad, se disolvió en DMF (1 ml), se filtró y se purificó por CLAP preparativa para producir los compuestos del título respectivos.

Ejemplo CA-113



Tiempo de retención de la CL-EM = 1,30 min; m/z = 561,1 $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m. Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

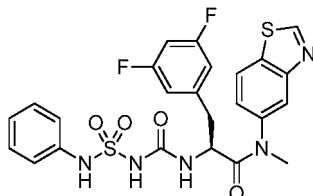
Ejemplo CA-114



Tiempo de retención de la CL-EM = 2,14 min; m/z = 547,2 $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas

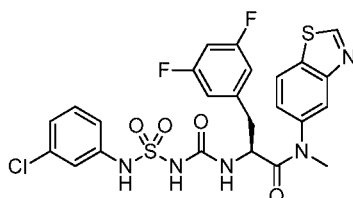
de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo CA-115



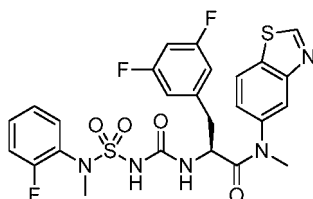
5 Tiempo de retención de la CL-EM = 2,75 min; $m/z = 545,9$ $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

10 Ejemplo CA-116



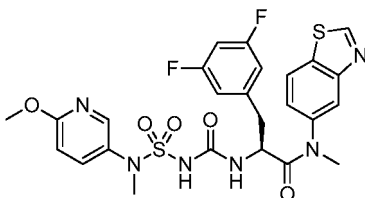
15 Tiempo de retención de la CL-EM = 1,57 min; $m/z = 579,9$ $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo CA-117



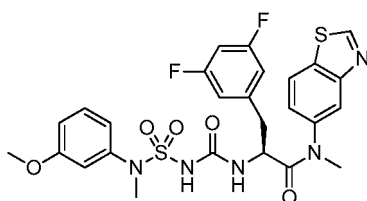
20 Tiempo de retención de la CL-EM = 1,69 min; $m/z = 577,9$ $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo CA-118



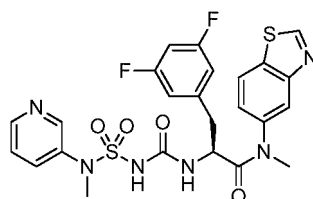
25 Tiempo de retención de la CL-EM = 1,54 min; $m/z = 591,0$ $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm . Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo CA-119



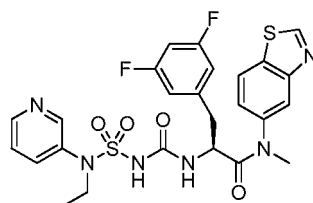
Tiempo de retención de la CL-EM = 2,47 min; m/z = 590,3 $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m. Disolvente A = agua al 95 %:MeOH al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:MeOH al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo CA-120



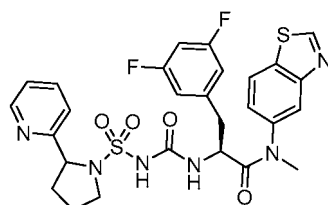
Tiempo de retención de la CL-EM = 1,33 min; m/z = 560,9 $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m. Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo CA-121



Tiempo de retención de la CL-EM = 1,41 min; m/z = 575,1 $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m. Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220).

Ejemplo VN-1 y VN-2



dos diastereómeros

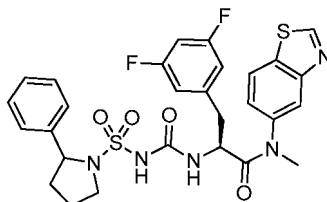
Los ejemplos VN-1 y VN-2 se sintetizaron usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo ZY-1 con 2-(pirrolidin-2-il)piridina reemplazando la 2,3-dihidro-1H-pirrololo[2,3-b]piridina como la amina introducida final. Purificación por CLAP preparativa (Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m CH₃CN, agua, NH₄OAc) para proporcionar el ejemplo VN-1 (39,2 mg) y el ejemplo VN-2 (21,2 mg).

Ejemplo VN-1: Tiempo de retención de la CL-EM = 1,53 min; m/z = 601,1 $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m. Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,51 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,37-8,15 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,73 (app t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,51-7,30 (m, 2H), 7,30-7,14 (m, 1H), 7,14-6,92 (m, 1H), 6,79-6,58 (m, 1H), 6,57-6,45 (m, 2H), 5,08-4,85 (m, 1H), 4,50-4,31 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,19-3,14 (m, 1H), 3,00-2,84 (m, 1H), 2,72-2,58 (m, 1H), 2,19-1,98 (m, 1H), 1,96-1,82 (m, 1H), 1,82-1,62 (m, 3H).

Ejemplo VN-2: Tiempo de retención de la CL-EM = 1,58 min; m/z = 601,1 $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x

50 mm, partículas de 1,7 µm. Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,52 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,38-8,24 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,84-7,63 (m, 1H), 7,63-7,43 (m, 1H), 7,43-7,29 (m, 2H), 7,29-7,13 (m, 1H), 7,09-6,98 (m, 1H), 6,85-6,65 (m, 1H), 6,53-6,43 (m, 2H), 5,25-5,02 (m, 1H), 4,53-4,39 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,23-3,10 (m, 2H), 3,01-2,90 (m, 1H), 2,71-2,61 (m, 1H), 1,85-1,71 (m, 1H), 1,71-1,50 (m, 3H).

Ejemplo VN-3 y VN-4



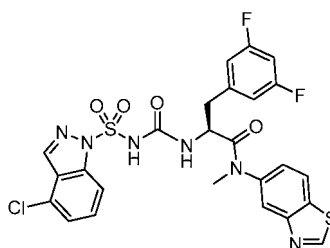
dos diastereómeros

Los ejemplos VN-3 y VN-4 se sintetizaron usando el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo ZY-1 con 2-fenilpirrolidina reemplazando la 2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina como la amina introducida final. Purificación por CLAP preparativa (Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm CH₃CN, agua, NH₄OAc) para proporcionar el ejemplo VN-3 (24,3 mg) y el ejemplo VN-4 (9,7 mg).

Ejemplo VN-3: Tiempo de retención de la CL-EM = 1,82 min; m/z = 600,5 [M+H]⁺. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm. Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,54 (s, 1H), 8,35 (app d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,51 (app d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,36-7,15 (m, 6H), 7,06 (app t, J = 9,9 Hz, 1H), 6,73 (app d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,48 (app d, J = 5,1 Hz, 2H), 5,05-4,98 (m, 1H), 4,50-4,42 (m, 1H), 3,48-3,38 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,23-3,10 (m, 1H), 3,06-2,87 (m, 1H), 2,74-2,55 (m, 1H), 1,99-1,77 (m, 1H), 1,72-1,55 (m, 3H).

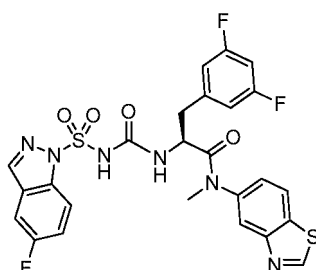
Ejemplo VN-4: Tiempo de retención de la CL-EM = 1,85 min; m/z = 600,6 [M+H]⁺. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm. Disolvente A = agua al 95 %:acetonitrilo al 5 %:NH₄OAc 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %:NH₄OAc 10 mM. Caudal = 0,5 ml/min. % inicial de B = 0. % final de B = 100. Tiempo de gradiente = 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,54 (s, 1H), 8,35 (app d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,51 (app d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,36-7,15 (m, 6H), 7,06 (app t, J = 9,9 Hz, 1H), 6,73 (app d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,48 (app d, J = 5,1 Hz, 2H), 5,05-4,98 (m, 1H), 4,50-4,42 (m, 1H), 3,48-3,16 (m, 5H), 3,06-2,87 (m, 1H), 2,74-2,55 (m, 1H), 1,99-1,77 (m, 1H), 1,72-1,55 (m, 3H).

Ejemplo ZY-19



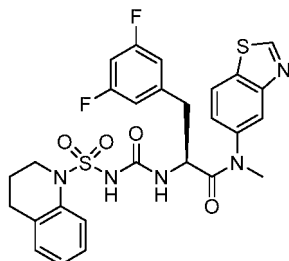
A una solución de cloruro sulfurisocyanatídico (0,016 ml, 0,18 mmol) en DCM (0,5 ml) se le añadió una solución de una sal HCl del intermedio ZY-5 (50 mg, 0,12 mmol) y TEA (0,017 ml, 0,12 mmol) en DCM (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 20 min. Después se añadió 4-cloro-1H-indazol (27,2 mg, 0,18 mmol) en DCM (0,5 ml) y TEA (0,066 ml, 0,47 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 d. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en MeOH, se filtró y se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (4,7 mg). Tiempo de retención de la CL-EM = 1,48 min; m/z = 605,4 [M+H]⁺. (Columna: Waters Acquity BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Ejemplo ZY-20



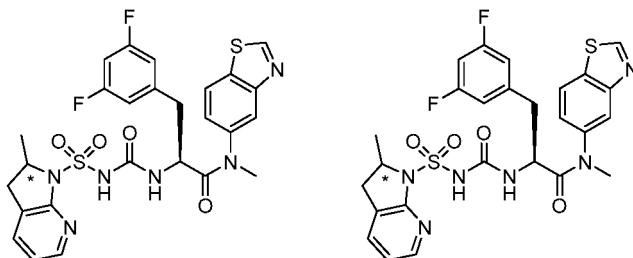
A una solución de cloruro sulfurisocianatídico (0,016 ml, 0,18 mmol) en DCM (0,5 ml) se le añadió una solución de una sal HCl del intermedio ZY-5 (50 mg, 0,12 mmol) y TEA (0,017 ml, 0,12 mmol) en DCM (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. Después se añadió una solución de 5-fluoro-1H-indazol (24,3 mg, 0,18 mmol) en DCM (0,5 ml) y TEA (0,066 ml, 0,47 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La reacción se filtró y se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (10,4 mg). Tiempo de retención de la CL-EM = 1,43 min; m/z = 589,5 $[M+H]^+$. (Columna: Waters Acquity BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Ejemplo VN-5



A una solución de cloruro sulfurisocianatídico (0,022 g, 0,16 mmol) en CH_2Cl_2 (0,5 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C se le añadió una solución de una sal HCl del intermedio ZY-5 (0,050 g, 0,130 mmol) y trietilamina (0,018 ml, 0,130 mmol) en CH_2Cl_2 (0,5 ml) gota a gota durante 1 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C en atmósfera de nitrógeno durante 30 min, después se añadió una solución de 1,2,3,4-tetrahidroquinolina (0,017 g, 0,13 mmol) en CH_2Cl_2 (0,5 ml) gota a gota, seguido de la adición de trietilamina (0,091 ml, 0,65 mmol). La reacción se retiró del baño de refrigeración y se agitó a ~25 °C en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. La reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (2 ml) y se purificó mediante CLAP preparativa (AcCN/agua/ NH_4OAc) para proporcionar el compuesto del título (9,1 mg); Tiempo de retención de la CL-EM = 1,54 min; m/z = 586,5 $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Ejemplo VN-6 y ejemplo VN-7

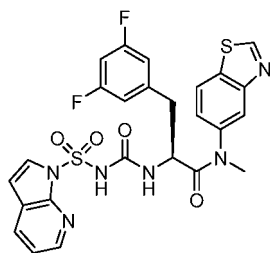


A una solución de cloruro sulfurisocianatídico (0,041 g, 0,29 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C se le añadió una solución de una sal HCl del intermedio ZY-5 (0,10 g, 0,3 mmol) y trietilamina (0,036 ml, 0,26 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml). La reacción se agitó a 0 °C en atmósfera de nitrógeno durante 30 min, después se añadió una solución de una sal HCl del intermedio VN-3 racémico (0,044 g, 0,26 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml), seguido de trietilamina (0,182 ml, 1,303 mmol). La reacción se retiró del baño de refrigeración y se agitó en atmósfera de nitrógeno a ~25 °C durante 18 h. Todos los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se recogió en MeOH (2 ml) y se purificó mediante CLAP preparativa (AcCN/agua/ NH_4OAc), después más separación quiral mediante CFS (Columna: columna preparativa Chiralpak IA, 30 x 250 mm, 5 μ m; Fase móvil: MeOH al 35 % en CO_2 , 15000 kPa; Temperatura: 35 °C. Caudal: 70 ml/min durante 16 min, Detección: UV a 220 nm. Inyección: 0,75 ml de ~4 mg/ml solución en MeOH (~13 mg purificado por inyección apilada) para proporcionar los dos compuestos del título:

Ejemplo VN-6 (2,2 mg); Tiempo de retención de la CL-EM = 1,476 min; m/z = 587,1 $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

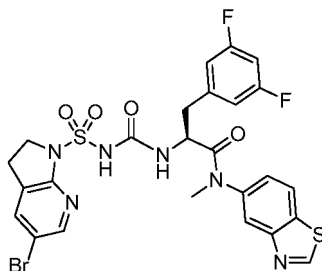
Ejemplo VN-7 (6,8 mg). Tiempo de retención de la CL-EM = 1,381 min; m/z = 587,1 $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Ejemplo VN-8



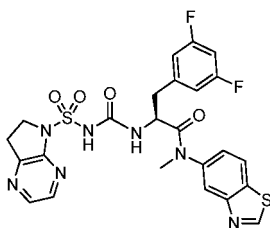
A una solución de cloruro sulfurisocianatídico (0,044 g, 0,31 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C se le añadió una solución de una sal HCl del intermedio ZY-5 (0,10 g, 0,3 mmol) y trietilamina (0,036 ml, 0,26 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) gota a gota durante 1 min. La reacción se agitó a 0 °C en atmósfera de nitrógeno durante 20 min. La mezcla de reacción se añadió después a una mezcla de 1H-pirrol[2,3-b]piridina (0,031 g, 0,26 mmol) y NaH al 60 % (0,031 g, 0,782 mmol) en forma de una dispersión en aceite mineral en DMF (1 ml) en atmósfera de nitrógeno y se agitó a ~25 °C durante 18 h. Todos los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se recogió en MeOH (1 ml) y se purificó mediante CLAP preparativa (AcCN/agua/ NH_4OAc) para proporcionar el compuesto del título (4,4 mg). Tiempo de retención de la CL-EM = 1,27 min; m/z = 571,5 $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Ejemplo ZY-21



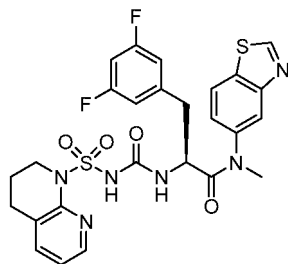
A una solución de cloruro sulfurisocianatídico (0,016 ml, 0,18 mmol) en DCM (0,5 ml) se le añadió una solución de una sal HCl del intermedio ZY-5 (50 mg, 0,12 mmol) en DCM (0,5 ml) y TEA (0,017 ml, 0,12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. Después se añadió 5-bromo-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (35,5 mg, 0,18 mmol) en DMF y TEA (0,066 ml, 0,47 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en MeOH, se filtró y se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (19,8 mg). Tiempo de retención de la CL-EM = 1,39 min; m/z = 651,5 $[M+H]^+$. (Columna: Waters Acquity BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Ejemplo ZY-22



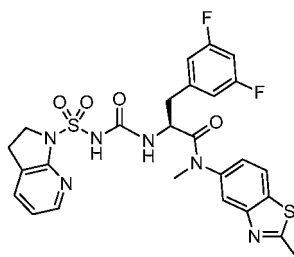
A una solución de cloruro sulfurisocianatídico (0,016 ml, 0,18 mmol) en DCM (0,5 ml) se le añadió una solución de una sal HCl del intermedio ZY-5 (50 mg, 0,12 mmol) y TEA (0,017 ml, 0,12 mmol) en DCM (1,5 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 20 min. Después se añadió una solución de una sal HCl de 6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-b]pirazina (28,1 mg, 0,18 mmol) en DCM (0,5 ml), DMF (1 ml) y TEA (0,066 ml, 0,47 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en MeOH/DMF, se filtró y se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (12,7 mg). Tiempo de retención de la CL-EM = 1,08 min; m/z = 574,5 $[M+H]^+$. (Columna: Waters Acquity BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Ejemplo VN-9



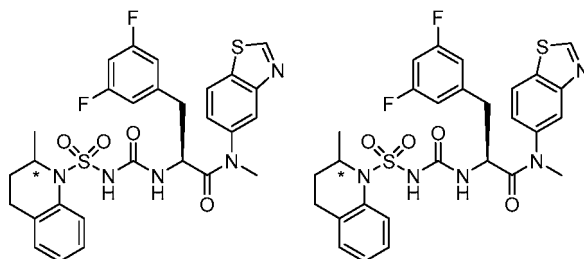
A una solución de cloruro sulfurisocianatídico (0,044 g, 0,31 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C se le añadió una solución de una sal HCl del intermedio ZY-5 (0,10 g, 0,26 mmol) y trietilamina (0,036 ml, 0,26 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) gota a gota durante 1 min. La reacción se agitó a 0 °C en atmósfera de nitrógeno durante 25 min y después se añadió una solución de 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (0,035 g, 0,26 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) gota a gota durante 1 min, seguido de la adición de trietilamina (0,145 ml, 1,04 mmol). La reacción se retiró del baño de refrigeración y se agitó a ~25 °C en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Todos los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se recogió en MeOH (2 ml) y se purificó mediante CLAP preparativa (MeOH/agua/ NH_4OAc) después se volvió a purificar con (AcCN/agua/ NH_4OAc) para proporcionar el compuesto del título (18,0 mg). Tiempo de retención de la CL-EM = 3,024 min; m/z = 587,05 $[M+H]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: 5:95 MeOH:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 MeOH:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Ejemplo ZY-23



A una solución de cloruro sulfurisocianatídico (0,015 ml, 0,17 mmol) en DCM (0,5 ml) se le añadió una solución en DCM (1 ml) de una sal HCl de (S)-2-amino-3-(3,5-difluorofenil)-N-metil-N-(2-metilbenzo[d]tiazol-5-il)propanamida (61 mg, 0,14 mmol) y TEA (0,020 ml, 0,14 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 20 min. Después se añadió una solución de 2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (25,3 mg, 0,21 mmol) en DCM (0,5 ml) y TEA (0,078 ml, 0,56 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en MeOH, se filtró y se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (33,4 mg). Tiempo de retención de la CL-EM = 1,55 min; m/z = 586,9 $[M+H]^+$. (Columna: Waters Acquity BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Ejemplo VN-10 y ejemplo VN-11

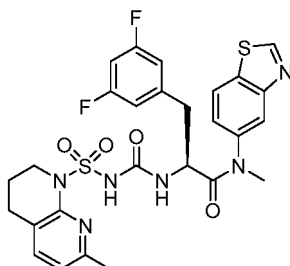


A una solución de cloruro sulfurisocianatídico (0,041 g, 0,29 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C se le añadió una solución de una sal HCl del intermedio ZY-5 (0,1 g, 0,3 mmol) y trietilamina (0,036 ml, 0,26 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) gota a gota durante 1 min. La reacción se agitó a 0 °C en atmósfera de nitrógeno durante 30 min. Después se añadió una solución de 2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina racémica (0,038 g, 0,26 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) gota a gota durante 1 min, seguido de la adición de trietilamina (0,145 ml, 1,04 mmol). La reacción se retiró del baño de refrigeración y se agitó a ~25 °C durante 5,5 h. Todos los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se recogió en MeOH (2 ml) y se purificó mediante CLAP preparativa para proporcionar los dos compuestos del título:

Ejemplo VN-10 (16,1 mg): Tiempo de retención de la CL-EM = 1,81 min; m/z = 600,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm ; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

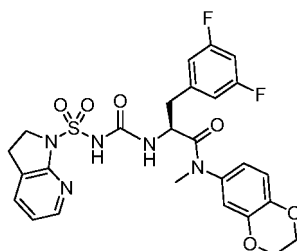
Ejemplo VN-11 (13,1 mg): Tiempo de retención de la CL-EM = 1,85 min; m/z = 600,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm ; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Ejemplo VN-12



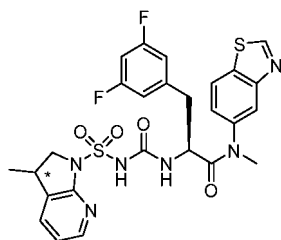
A una solución de cloruro sulfurisocianatídico (0,023 ml, 0,26 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C se le añadió una solución de una sal HCl del intermedio ZY-5 (0,1 g, 0,3 mmol) y trietilamina (0,036 ml, 0,26 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) gota a gota durante 1 min. La reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a 0 °C durante 8 min. Después se añadió una solución de una mezcla del intermedio VN-4.1 y VN 4.2 (0,039 g, 0,26 mmol) (1:0,18) en CH_2Cl_2 (1 ml) a la mezcla de reacción, seguido de la adición de trietilamina (0,182 ml, 1,30 mmol) gota a gota durante 2 min. La reacción se retiró del baño de refrigeración y se agitó a ~25 °C en atmósfera de nitrógeno durante 3,5 h. Todos los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se recogió en MeOH (2 ml) y se purificó mediante CLAP preparativa (AcCN/agua/ NH_4OAc) para proporcionar el compuesto del título (10,9 mg). Tiempo de retención de la CL-EM = 1,685 min; m/z = 600,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$. (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm ; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Ejemplo ZY-24



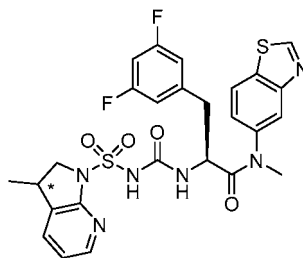
A una solución de cloruro sulfurisocianatídico (0,012 ml, 0,14 mmol) en DCM (0,5 ml) se le añadió una solución en DCM (1 ml) de una sal HCl del intermedio ZY-24.2 (48 mg, 0,13 mmol) y TEA (0,017 ml, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min, se añadió una solución de 2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (22,5 mg, 0,19 mmol) en DCM (0,5 ml) y TEA (0,07 ml, 0,5 mmol) a la reacción y la agitación continuó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en MeOH, se filtró y se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (7,3 mg). Tiempo de retención de la CL-EM = 1,88 min; m/z = 574,0 $[M+H]^+$. (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Ejemplo VN-14



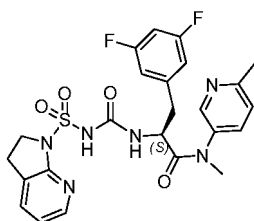
A una solución de cloruro sulfurisocianatídico (0,023 ml, 0,26 mmol) en CH_2Cl_2 (0,5 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se le añadió una solución de una sal HCl del intermedio ZY-5 (0,10 g, 0,26 mmol) y trietilamina (0,036 ml, 0,26 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) gota a gota durante 1 min. La reacción se mantuvo a 0 °C en atmósfera de nitrógeno durante 15 min, después se añadió una solución del Intermedio VN-7 (como un único estereoisómero, estereoquímica absoluta sin determinar) (0,035 g, 0,26 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml), seguido de la adición de trietilamina (0,145 ml, 1,04 mmol) gota a gota durante 2 min en atmósfera de nitrógeno a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 25 min. Todos los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se recogió en MeOH (2 ml) y se purificó mediante CLAP preparativa (AcCN/agua/ NH_4OAc) para proporcionar el compuesto del título (49,4 mg). Tiempo de retención de la CL-EM = 1,566 min; m/z = 586,9 $[M+H]^+$. (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Ejemplo VN-15



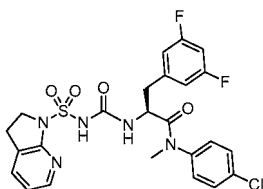
A una solución de cloruro sulfurisocianatídico (0,023 ml, 0,26 mmol) en CH_2Cl_2 (0,5 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se le añadió una solución de una sal HCl del intermedio ZY-5 (0,10 g, 0,26 mmol) y trietilamina (0,036 ml, 0,26 mmol) gota a gota durante 1 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C en atmósfera de nitrógeno durante 20 min. Después se añadió una solución del intermedio VN-8 (como un único estereoisómero, estereoquímica absoluta sin determinar) (0,035 g, 0,26 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml), seguido de la adición de trietilamina (0,145 ml, 1,04 mmol) gota a gota durante 2 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 20 min. Todos los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se recogió en MeOH (2 ml) y se purificó mediante CLAP preparativa (AcCN/agua/ NH_4OAc) para proporcionar el compuesto del título (28,1 mg). Tiempo de retención de la CL-EM = 1,540 min; m/z = 586,9 $[M+H]^+$. (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Ejemplo GW-2



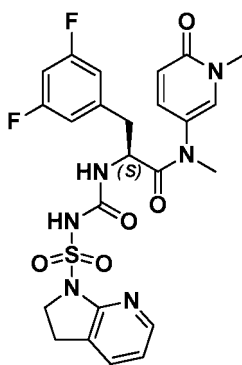
A una solución de cloruro sulfurisocianatídico (34 mg, 0,24 mmol) en DCM (1 ml) en un baño de hielo-agua se le añadió una solución de una sal HCl del intermedio GW-3 (75 mg, 0,20 mmol) y TEA (0,1 ml, 0,6 mmol) en DCM (1 ml) durante 2 min y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min. Después se añadió una solución de 2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (36 mg, 0,30 mmol) en DCM (1 ml), seguido de TEA (0,1 ml, 0,79 mmol), el baño se retiró y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió de nuevo en metanol y se purificó mediante CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (9,8 mg). Tiempo de retención de la CL-EM = 2,69 min; m/z = 553,08 [M+Na]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10%-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Ejemplo ZY-25



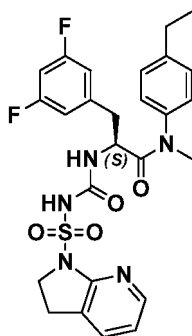
A una solución de cloruro sulfurisocianatídico (0,012 ml, 0,14 mmol) en DCM (0,5 ml) se le añadió una solución en DCM (1 ml) de una sal HCl del intermedio ZY-25.2 (46,4 mg, 0,13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min. Después se añadió una solución de 2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (23,1 mg, 0,19 mmol) en DCM (0,5 ml) y TEA (0,072 ml, 0,51 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en MeOH, se filtró y se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (27,3 mg). Tiempo de retención de la CL-EM = 1,72 min; m/z = 549,9 [M+H]⁺. (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Ejemplo BB-1



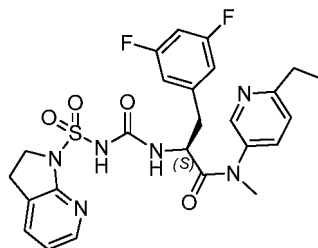
A una solución en agitación del intermedio BB-21.4 (0,05 g, 0,16 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió 2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (0,028 g, 0,23 mmol) seguido de TEA (0,022 ml, 0,16 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min para formar una solución homogénea. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de cloruro sulfurisocianatídico (0,026 g, 0,19 mmol) en DCM (2 ml) y TEA (10,84 µl, 0,078 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el producto en bruto se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (2,8 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,15 min; m/z = 547,1 [M+H]⁺. Columna: Ascentis Express C18 (50 x 2,1) mm, 2,7 µm; Caudal: 1,1 ml/min; Fase móvil A: NH₄OAc 10 mM en agua:ACN (95:5); Fase móvil B: NH₄OAc 10 mM en agua:ACN (5:95); Temperatura: 50 °C; 0 % de B a 100 % de B durante 3 minutos; Detección de UV a 220 nm.

Ejemplo BB-2



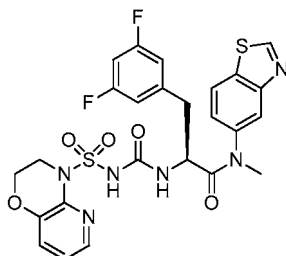
A una solución en agitación del intermedio BB-22.2 (100 mg, 0,31 mmol) y el intermedio BB-1.2 clorhidrato (57 mg, 0,47 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TEA (0,04 ml, 0,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió una solución de isocianato de clorosulfonilo (0,03 ml, 0,37 mmol) en DCM (1,0 ml) gota a gota y la solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró y el producto en bruto se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (18 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempos de retención de la CL-EM = 1,79 min; m/z = 544,2 [M+H]⁺. Columna: Ascentis Express C18 (50 x 2,1) mm, 2,7 µm; Caudal: 1,1 ml/min; Fase móvil A: NH₄OAc 10 mM en agua:ACN (95:5); Fase móvil B: NH₄OAc 10 mM en agua:ACN (5:95); Temperatura: 50 °C; 0 % de B a 100 % de B durante 3 minutos; Detección de UV a 220 nm.

Ejemplo GW-3



A una solución de cloruro sulfurisocianatídico (22 mg, 0,15 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió una solución de una sal HCl del intermedio GW-6 (50 mg, 0,13 mmol) y TEA (0,05 ml, 0,4 mmol) en DCM (1 ml) en un baño de hielo-agua y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min. Después se añadió una solución de 2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (23 mg, 0,19 mmol) en DCM (1 ml), seguido de TEA (0,07 ml, 0,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 min, el baño se retiró y la agitación continuó a ta durante 2 h. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió de nuevo en DMF y se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (3,6 mg). Tiempo de retención de la CL-EM = 2,89 min; m/z = 567,07 [M+Na]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10%-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

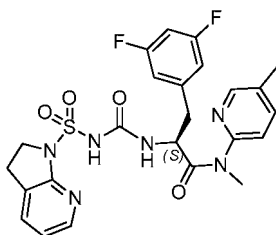
Ejemplo AW-1



A una solución de cloruro sulfurisocianatídico 0,1 M en DCM (2,88 ml, 0,288 mmol) se le añadió una solución del intermedio ZY-5 (100 mg, 0,288 mmol) en DCM (2 ml) a -15 °C gota a gota. Después, la mezcla de reacción se agitó a -15 °C durante 30 min. Después se añadió 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina (39,2 mg, 0,288 mmol) y TEA (0,160 ml, 1,15 mmol) y la solución de reacción se agitó a ta durante 30 min. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se recogió en DMF (1 ml), se filtró y se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (22 mg) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,07 min; m/z = 589,15 [M+H]⁺. (% inicial de B = 0, % final de B = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 1,0 ml/min, Longitud de onda = 220, Par disolvente = agua/acetonitrilo/ATF, Disolvente A = acetonitrilo al 10 %/agua al 90 %/ATF al 0,1 %, Disolvente B = acetonitrilo al

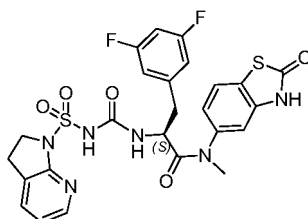
90 %/agua al 10 %/ATF al 0,1 %, Columna = Phenomenex Luna 30 x 2,0 MM 3 μ m Temp. del horno = 40 °C).

Ejemplo GW-4



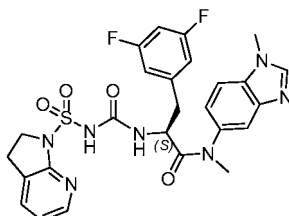
- 5 A una solución de cloruro sulfurisocianatídico (22 mg, 0,16 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió una mezcla de una sal HCl del intermedio GW-8 (50 mg, 0,13 mmol) y TEA (0,05 ml, 0,39 mmol) en DCM (1 ml) en un baño de hielo-agua y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min. Después se añadió una solución de 2,3-dihidro-1H-pirrólo[2,3-b]piridina (23,8 mg, 0,20 mmol) en DCM (1 ml), seguido de TEA (0,1 ml, 0,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 min, el baño se retiró y la agitación continuó a ta durante 1,5 h. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió de nuevo en DMF y se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (5,5 mg). Tiempo de retención de la CL-EM = 3,41 min; m/z = 553,05 [M+Na]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 μ m; Fase móvil A: MeOH al 10%-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Ejemplo GW-5



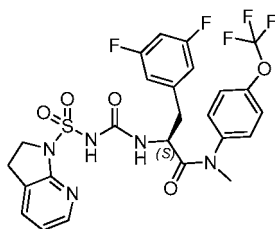
- 15 A una solución de cloruro sulfurisocianatídico (27,6 mg, 0,20 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió una solución de una sal HCl del intermedio GW-4,3 (65 mg, 0,16 mmol) y TEA (0,05 ml, 0,3 mmol) en DCM (1 ml) en un baño de hielo-agua y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min. Después se añadió una solución de 2,3-dihidro-1H-pirrólo[2,3-b]piridina (29 mg, 0,24 mmol) en DCM (1 ml), seguido de TEA (0,10 ml, 0,65 mmol), el baño se retiró y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió de nuevo en metanol y se purificó mediante CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (5,7 mg). Tiempo de retención de la CL-EM = 3,44 min; m/z = 589,06 [M+H]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 μ m; Fase móvil A: MeOH al 10%-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Ejemplo GW-6



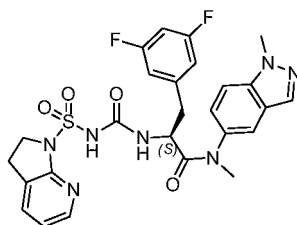
- 30 A una solución de cloruro sulfurisocianatídico (20 mg, 0,14 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió una mezcla de una sal HCl del intermedio GW-5,2 (50 mg, 0,12 mmol) y TEA (0,05 ml, 0,4 mmol) en DCM (1 ml) durante 2 min en un baño de hielo-agua y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 20 min. Se añadió una solución de 2,3-dihidro-1H-pirrólo[2,3-b]piridina (22 mg, 0,18 mmol) en DCM (1 ml), seguido de TEA (0,07 ml, 0,48 mmol) y después el baño se retiró y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió de nuevo en metanol y se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (2,6 mg). Tiempo de retención de la CL-EM = 2,45 min; m/z = 570,05 [M+H]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 μ m; Fase móvil A: MeOH al 10%-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Ejemplo GW-7



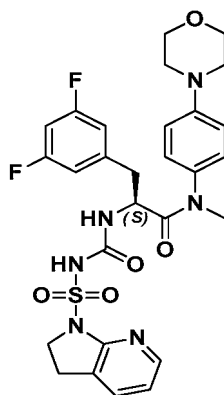
A una solución de cloruro sulfurisocianatídico (25 mg, 0,18 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió una mezcla de una sal HCl del intermedio GW-6,2 (60 mg, 0,15 mmol) y TEA (0,04 ml, 0,3 mmol) en DCM (1 ml) durante 2 min en un baño de hielo-agua y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 20 min. Después se añadió una solución de 2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (26 mg, 0,22 mmol) en DCM (1 ml), seguido de TEA (0,08 ml, 0,6 mmol), el baño se retiró y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió de nuevo en metanol y se purificó mediante CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (10,7 mg). Tiempo de retención de la CL-EM = 3,86 min; m/z = 622,14 [M+Na]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10%-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Ejemplo GW-8



A una solución de cloruro sulfurisocianatídico (27 mg, 0,19 mmol) en DCM (1 ml) en un baño de hielo-agua se le añadió lentamente una mezcla del intermedio GW-7,2 (65 mg, 0,16 mmol) y TEA (0,1 ml, 0,47 mmol) en DCM (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min. Después se añadió una solución de 2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (28 mg, 0,23 mmol) en DCM (1 ml), seguido de TEA (0,10 ml, 0,62 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min, el baño se retiró y la agitación continuó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió de nuevo en metanol y se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (1,2 mg). Tiempo de retención de la CL-EM = 3,50 min; m/z = 592,21 [M+Na]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10%-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

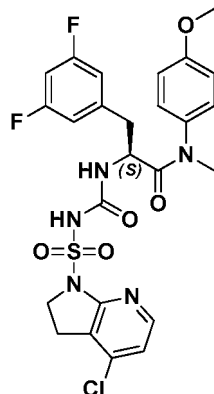
Ejemplo BB-3



A una solución en agitación de 2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (96 mg, 0,80 mmol), intermedio BB-23,3 (200 mg, 0,533 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió isocianato de cloro sulfonilo (0,057 ml, 0,64 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con agua (20 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró y el producto en bruto se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el producto del título (7 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,54 min; m/z = 601,2 [M+H]⁺. Columna: Ascentis Express C18 (50 x 2,1) mm, 2,7 µm; Caudal: 1,1 ml/min; Fase móvil A: NH₄OAc 10 mM

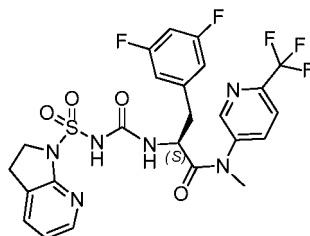
en agua:ACN (95:5); Fase móvil B: NH₄OAc 10 mM en agua:ACN (5:95); Temperatura: 50 °C; 0 % de B a 100 % de B durante 3 minutos; Detección de UV a 220 nm.

Ejemplo BB-4



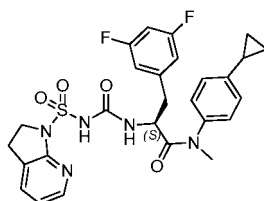
- 5 A una solución en agitación del intermedio BB-24 (145 mg, 0,937 mmol), intermedio BB-28.2 HCl (200 mg, 0,624 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió cloruro sulfurisocianatídico (0,066 ml, 0,75 mmol) y se siguió agitando a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con agua (20 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró y el producto en bruto se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el producto del título (15 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,64 min; m/z = 580,1 [M+H]⁺.
- 10 Columna: Ascentis Express C18 (50 x 2,1) mm, 2,7 µm; Caudal: 1,1 ml/min; Fase móvil A: NH₄OAc 10 mM en agua:ACN (95:5); Fase móvil B: NH₄OAc 10 mM en agua:ACN (5:95); Temperatura: 50 °C; 0 % de B a 100 % de B durante 3 minutos; Detección de UV a 220 nm. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,00 (d, *J* = 5,52 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 5,52 Hz, 1H), 6,91-7,06 (m, 5H), 6,68 (d, *J* = 8,53 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,29 (dd, *J* = 8,16, 5,27 Hz, 1H), 4,16 (t, *J* = 8,53 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,18 (s, 3H) 3,08-3,15 (m, 3H) 2,74 (dd, *J* = 13,80, 5,27 Hz, 1H).

15 Ejemplo GW-9



- A una solución de cloruro sulfurisocianatídico (36 mg, 0,25 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió una solución del intermedio GW-8.4 (90 mg, 0,25 mmol) y TEA (0,05 ml, 0,38 mmol) en DCM (2 ml) en un baño de hielo-agua y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min. Después se añadió una solución de 2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina (45,1 mg, 0,376 mmol) en DCM (2 ml), seguido de TEA (0,11 ml, 0,751 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 min. Después el baño se retiró y la agitación continuó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió de nuevo en metanol y se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (24,4 mg). Tiempo de retención de la CL-EM = 3,53 min; m/z = 607,14 [M+Na]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10%-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm).
- 20
- 25

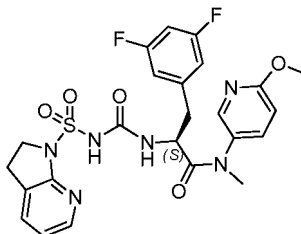
Ejemplo GW-10



- 30 A una solución de cloruro sulfurisocianatídico (35 mg, 0,25 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió una solución del intermedio GW-9.2 (100 mg, 0,25 mmol) y TEA (0,1 ml, 0,7 mmol) en DCM (2 ml) en un baño de hielo-agua y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min. Después se añadió una solución de 2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina (45 mg, 0,37 mmol) en DCM (2 ml), seguido de TEA (0,14 ml, 0,99 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 min, el

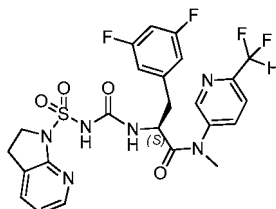
baño se retiró y la agitación continuó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió de nuevo en metanol y se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (14,2 mg). Tiempo de retención de la CL-EM = 3,91 min; m/z = 578,21 [M+Na]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10%-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Ejemplo GW-11



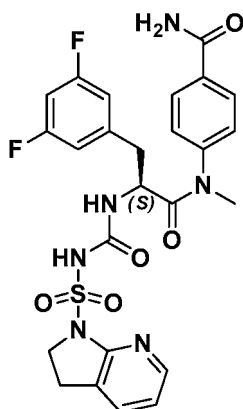
A una solución de cloruro sulfurisocianatídico (36 mg, 0,25 mmol) en DCM (2 ml) en un baño de hielo-agua se le añadió una solución del intermedio GW-10.2 (100 mg, 0,25 mmol) y TEA (0,1 ml, 0,8 mmol) en DCM (2 ml), se agitó durante 1 min, después se añadió una solución de 2,3-dihidro-1H-pirrololo[2,3-b]piridina (46 mg, 0,38 mmol) en DCM (2 ml), seguido de TEA (0,14 ml, 1,0 mmol), se agitó durante 3 min, el baño se retiró y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró, se volvió a disolver en DMF y se purificó por CLAP preparativa (MeOH/agua/ATF) y después se purificó mediante CLAP preparativa (ACN/agua/ATF) para proporcionar el compuesto del título (8,0 mg). Tiempo de retención de la CL-EM = 3,43 min; m/z = 569,18 [M+Na]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10%-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,08 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,18 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,84-6,67 (m, 2H), 6,52 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 4,38 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 4,27-4,15 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,27 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,91 (dd, J = 13,5, 7,0 Hz, 1H), 2,71 (dd, J = 13,5, 7,0 Hz, 1H).

Ejemplo GW-12



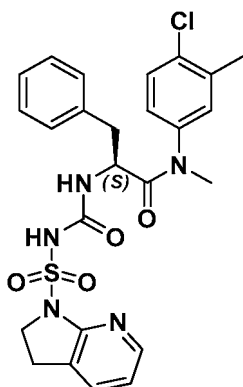
A una solución de cloruro sulfurisocianatídico (21 mg, 0,15 mmol) en DCM (1 ml) en un baño de hielo-agua se le añadió una solución del intermedio GW-11.3 (50 mg, 0,15 mmol) y TEA (0,020 ml, 0,15 mmol) en DCM (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 min. Después se añadió una solución de 2,3-dihidro-1H-pirrololo[2,3-b]piridina (26 mg, 0,22 mmol) en DCM (1 ml), seguido de TEA (0,04 ml, 0,29 mmol), el baño se retiró y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se volvió a disolver en metanol y se purificó mediante CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (2,9 mg). Tiempo de retención de la CL-EM = 2,72 min; m/z = 567,00 [M+H]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10%-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Ejemplo BB-5



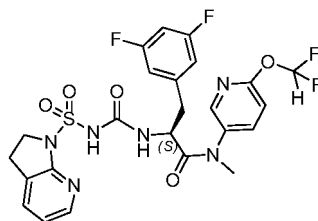
A una solución en agitación del intermedio BB-25.2 (0,120 g, 0,360 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió 2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-*b*]piridina (0,065 g, 0,54 mmol) seguido de TEA (0,050 ml, 0,36 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min para formar una solución homogénea. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de cloruro sulfurisocianatídico (0,038 ml, 0,43 mmol) en DCM (2 ml) y TEA (0,025 ml, 0,18 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el producto en bruto se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el producto del título (14,5 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,19 min; m/z = 559,1 [M+H]⁺. Ascentis Express C18 (50x2,1)mm, 2,7 µm; Temperatura 50 °C; Caudal: 1,1 ml/min; Fase móvil A: NH₄OAc 10 mM en agua al 95 %/ACN al 5 %; Fase móvil B: NH₄OAc 10 mM en agua al 5 %/ACN al 95 %; 0 % de B a 100 % de B durante 3 min; Detección: UV a 220 nm.

Ejemplo BB-6



A una solución en agitación del intermedio BB-26.2 (0,20 g, 0,66 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió 2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-*b*]piridina (0,119 g, 0,991 mmol) seguido de TEA (0,092 ml, 0,66 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min para formar una solución homogénea. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de cloruro sulfurisocianatídico (0,069 ml, 0,79 mmol) en DCM (2 ml) y TEA (0,046 ml, 0,330 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el producto en bruto se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el producto del título (6 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,83 min; m/z = 528,1 [M+H]⁺. Columna: Ascentis Express C18 (50x2,1) mm, 2,7 µm; Temperatura 50 °C; Caudal: 1,1 ml/min; Fase móvil A: NH₄OAc 10 mM en agua al 95 %/ACN al 5 %; Fase móvil B: NH₄OAc 10 mM en agua al 5 %/ACN al 95 %; 0 % de B a 100 % de B durante 3 min; después una parada de 1 min al 100 % de B con un caudal de 1,1 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

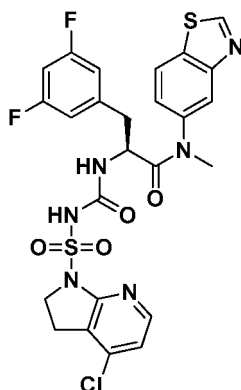
Ejemplo GW-13



A una solución de cloruro sulfurisocianatídico (23 mg, 0,16 mmol) en DCM (2 ml) en un baño de hielo-agua se le añadió una solución del intermedio GW-12.3 (70 mg, 0,16 mmol) y TEA (0,07 ml, 0,5 mmol) en DCM (2 ml) y la mezcla de

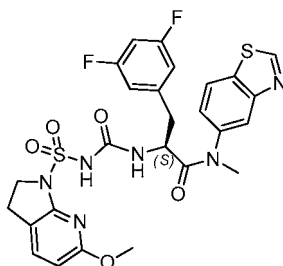
reacción se agitó durante 1 min. Se añadió una solución de 2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (29 mg, 0,24 mmol) en DCM (2 ml), seguido de TEA (0,1 ml, 0,65 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 min, el baño se retiró y la agitación continuó a ta durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró, se volvió a disolver en DMF y se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (13,7 mg). Tiempo de retención de la CL-EM = 3,57 min; m/z = 605,17 [M+Na]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10%-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Ejemplo BB-8



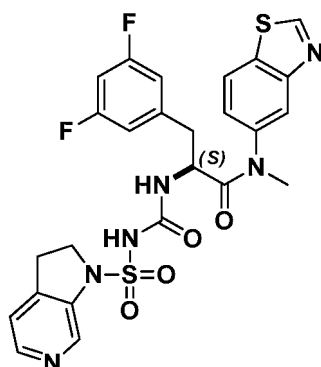
A una solución en agitación del intermedio BB-24 (66,8 mg, 0,432 mmol), intermedio ZY-5 (100 mg, 0,288 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió cloruro sulfurisocianatídico (0,031 ml, 0,35 mmol) y se siguió agitando a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con agua (20 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró y el producto en bruto se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el producto del título (15 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,03 min; m/z = 607,1 [M+H]⁺. Columna: Ascentis Express C18 (50x2,1) mm, 2,7 µm; Temperatura 50 °C; Caudal: 1,1 ml/min; Fase móvil A: NH₄OAc 10 mM en agua al 95 %/ACN al 5 %; Fase móvil B: NH₄OAc 10 mM en agua al 5 %/ACN al 95 %; 0 % de B a 100 % de B durante 3 min; después una parada de 1 min al 100 % de B con un caudal de 1,1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,73 (s, 1H), 9,51 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 8,60 (s a, 1H), 8,36 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,14 (s a, 1H), 8,02 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 6,11 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 6,11 Hz, 1H), 6,95 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,26-4,08 (m, 1H), 3,95-3,85 (m, 2H), 3,23-3,19 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,95 (m, 1H), 2,80 (m, 1H).

Ejemplo AW-2



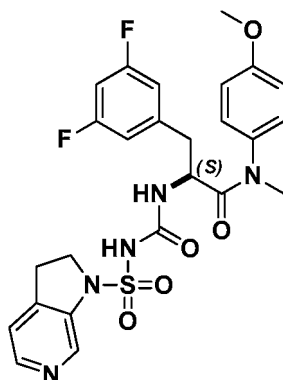
A una solución de cloruro sulfurisocianatídico (0,017 ml, 0,20 mmol) en DCM (1 ml) a 0 °C se le añadió una solución prefabricada de una sal HCl del intermedio ZY-5 (70 mg, 0,17 mmol) y TEA (0,023 ml, 0,17 mmol) en DCM (0,5 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió una solución de una sal HCl del intermedio AW-2 (59,5 mg, 0,266 mmol) en DCM (0,5 ml) y TEA (0,116 ml, 0,833 mmol) a 0 °C y la solución resultante se agitó a ta durante 2 h. Después, el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se recogió en DMF (1 ml), se filtró y se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (17 mg) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,18 min; m/z = 603,05 [M+H]⁺. (% inicial de B = 0, % final de B = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 1,0 ml/min, Longitud de onda = 220, Par disolvente = agua/acetonitrilo/ATF, Disolvente A = acetonitrilo al 10 %/agua al 90 %/ATF al 0,1 %, Disolvente B = acetonitrilo al 90 %/agua al 10 %/ATF al 0,1 %, Columna = Phenomenex Luna 30 x 2,0 MM 3 µm, Temp. del horno = 40 °C).

Ejemplo BB-9



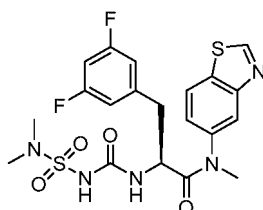
A una solución en agitación del intermedio ZY-5 (150 mg, 0,432 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió isocianato de clorosulfonilo (0,030 ml, 0,35 mmol), TEA (0,181 ml, 1,30 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Después se añadió la 2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridina (78 mg, 0,648 mmol) en DCM (10 ml) seguido de TEA (0,18 ml, 1,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad; el material en bruto se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el producto del título (7 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,43 min; m/z = 573,1 $[M+H]^+$. Columna: Ascentis Express C18 (50 x 2,1) mm, 2,7 μ m; Caudal: 1,1 ml/min; Fase móvil A: NH_4OAc 10 mM en agua:ACN (95:5); Fase móvil B: NH_4OAc 10 mM en agua:ACN (5:95); Temperatura: 50 °C; 0 % de B a 100 % de B durante 3 minutos; Detección de UV a 220 nm. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,25-10,93 (s a, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,54 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,30-4,20 (m, 1H), 4,20-4,05 (m, 2H), 3,25-3,15 (m, 5H), 2,85-2,75 (m, 1H), 2,65-2,55 (m, 1H).

Ejemplo BB-10



A una solución en agitación del intermedio BB-28.2 HCl (150 mg, 0,47 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió isocianato de clorosulfonilo (0,033 ml, 0,38 mmol), TEA (0,20 ml, 1,4 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Después se añadió la 2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridina (84 mg, 0,702 mmol) en DCM (10 ml) seguido de TEA (0,20 ml, 1,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad; el material en bruto se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el producto del título (3 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,53 min; m/z = 546,2 $[M+H]^+$. Columna: Ascentis Express C18 (50 x 2,1) mm, 2,7 μ m; Caudal: 1,1 ml/min; Fase móvil A: NH_4OAc 10 mM en agua:ACN (95:5); Fase móvil B: NH_4OAc 10 mM en agua:ACN (5:95); Temperatura: 50 °C; 0 % de B a 100 % de B durante 3 min; Detección de UV a 220 nm. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,82 (s a, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,27 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,43 (s a, 1H), 7,14 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,02 (m, 1H), 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,28 (s a, 1H), 4,10-4,00 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,16 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,80-2,50 (m, 2H).

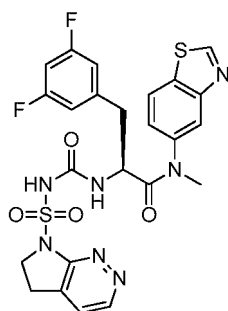
Ejemplo VN-16



A una solución del intermedio VN-29 (0,050 g, 0,11 mmol) y *N,N*-dimetilsulfamida (0,015 g, 0,12 mmol) en acetonitrilo

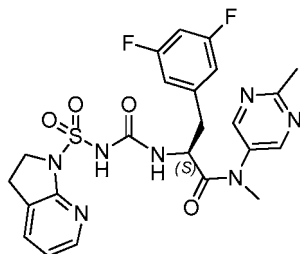
(1 ml) se le añadió DBU (0,018 ml, 0,12 mmol). La reacción se agitó a ~25 °C en atmósfera de nitrógeno durante 45 min. Todos los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se recogió en MeOH (2 ml) y se purificó mediante CLAP preparativa (AcCN/agua/NH₄OAc) para proporcionar el compuesto del título (33,0 mg). Tiempo de retención de la CL-EM = 1,400 min; m/z = 497,9 [M+H]⁺. (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Ejemplo VN-17



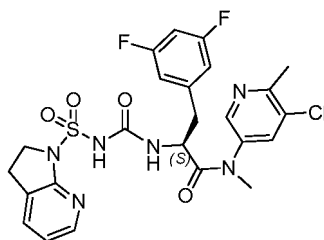
A una mezcla del intermedio VN-29 (0,060 g, 0,13 mmol) y el intermedio VN-17.5 (0,028 g, 0,14 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se le añadió DBU (0,021 ml, 0,14 mmol). La reacción se agitó a ~25 °C durante 3,5 h. Se añadió otro equivalente de DBU (0,021 ml, 0,14 mmol) y la reacción se calentó a 40 °C durante 3,5 h. La reacción se eliminó del calentamiento y todos los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se recogió en MeOH (2 ml) y se purificó mediante CLAP preparativa (AcCN/agua/NH₄OAc) para proporcionar el compuesto del título (21,3 mg); Tiempo de retención de la CL-EM = 1,348 min; m/z = 573,9 [M+H]⁺. (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Ejemplo GW-14



A una solución de cloruro sulfurisocianatídico (37 mg, 0,26 mmol) en DCM (2 ml) en un baño de hielo-agua se le añadió una solución del intermedio GW-13.2 (100 mg, 0,26 mmol) y TEA (0,11 ml, 0,79 mmol) en DCM (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 min. Después se añadió una solución de 2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (48 mg, 0,39 mmol) en DCM (2 ml), seguido de TEA (0,15 ml, 1,1 mmol), el baño se retiró y la agitación continuó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió de nuevo en DMF y se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (31,4 mg). Tiempo de retención de la CL-EM = 3,06 min; m/z = 554,16 [M+Na]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10%-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

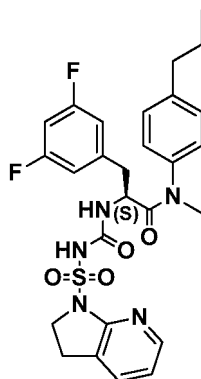
Ejemplo GW-15



A una solución de cloruro sulfurisocianatídico (25 mg, 0,18 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió una solución del intermedio GW-14.3 (60 mg, 0,18 mmol) y TEA (0,040 ml, 0,27 mmol) en DCM (2 ml) en un baño de hielo-agua y la

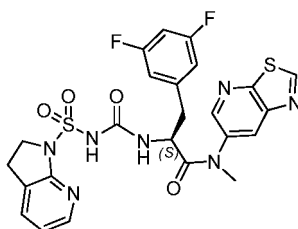
mezcla de reacción se agitó durante 20 min. Después se añadió una solución de 2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (32 mg, 0,27 mmol) en DCM (2 ml), seguido de TEA (0,07 ml, 0,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 min, el baño retiró y la agitación continuó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió de nuevo en metanol y se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (13,7 mg). Tiempo de retención de la CL-EM = 3,53 min; m/z = 565,10 $[M+H]^+$. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 μ m; Fase móvil A: MeOH al 10%-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Ejemplo BB-11



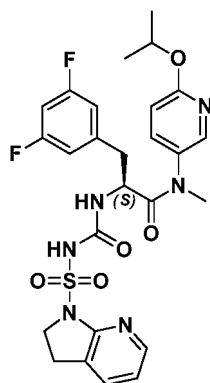
A una solución en agitación del intermedio BB-2.3 (80 mg, 0,17 mmol) y el intermedio BB-1.2 clorhidrato (35 mg, 0,17 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió DBU (40 mg, 0,27 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml) y la capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (3 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempos de retención de la CL-EM = 3,32 min; m/z = 558,2 $[M+H]^+$. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 μ m; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH₄ 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH₄ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Ejemplo GW-16



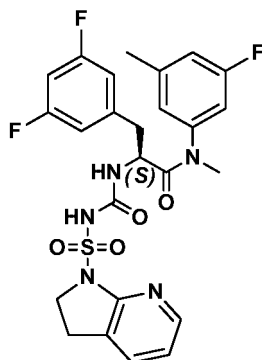
A una solución de cloruro sulfurisocianatídico (24 mg, 0,17 mmol) en DCM (2 ml) en un baño de hielo-agua se le añadió una solución del intermedio GW-15.3 (70 mg, 0,17 mmol) y TEA (0,07 ml, 0,5 mmol) en DCM (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 min. Después se añadió una solución de 2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (30 mg, 0,25 mmol) en DCM (2 ml), seguido de TEA (0,050 ml, 0,33 mmol), el baño se retiró y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se volvió a disolver en DMF y se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (4,0 mg). Tiempo de retención de la CL-EM = 3,13 min; m/z = 573,95 $[M+H]^+$. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 μ m; Fase móvil A: MeOH al 10%-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Ejemplo BB-12



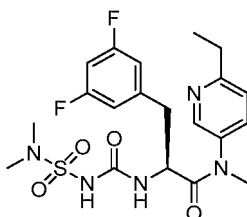
A una solución en agitación del intermedio BB-3.6 (118 mg, 0,251 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió el intermedio BB-1.2 clorhidrato (50 mg, 0,25 mmol), DBU (0,076 ml, 0,50 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró y el producto en bruto se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (15 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,64 min; m/z = 575,2 [M+H]⁺. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 µm; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH₄ 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH₄ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Ejemplo BB-13



A una solución en agitación del intermedio BB-4.3 (110 mg, 0,25 mmol) y el intermedio BB-1.2 clorhidrato (50 mg, 0,25 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió DBU (57 mg, 0,37 mmol) y mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró y el producto en bruto se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (18 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempos de retención de la CL-EM = 1,97 min; m/z = 548,2 [M+H]⁺. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 µm; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: NH₄OAc 5 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: NH₄OAc 5 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,04 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,01-6,93 (m, 2H), 6,84-6,76 (m, 1H), 6,50 (d, J = 5,5 Hz, 4H), 4,48 (s a, 1H), 4,21 (m, 2H), 3,15 (m, 5H), 2,88 (dd, J = 13,3, 7,8 Hz, 1H), 2,66 (dd, J = 13,6, 7,0 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H). MeOH

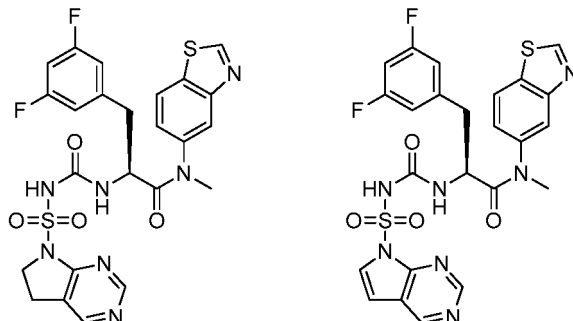
Ejemplo GW-17



A una solución del intermedio GW-16.1 (60 mg, 0,18 mmol) y N,N-dimetilsulfamida (19 mg, 0,15 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se le añadió DBU (0,020 ml, 0,15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió de nuevo en DMF y se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (34,7 mg). Tiempo de retención de la CL-EM = 4,73 min; m/z = 470,14 [M+H]⁺. (Columna:

Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10%-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Ejemplo VN-19 y ejemplo VN-20

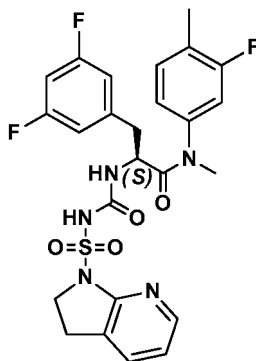


A una mezcla del intermedio VN-29 (0,060 g, 0,128 mmol) y una mezcla del intermedio VN-19.2.1/ VN-19.2.2 (0,028 g) en acetonitrilo (1 ml) se le añadió DBU (0,021 ml, 0,14 mmol). La reacción se agitó a ~25 °C durante 1,5 h. Todos los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se recogió en MeOH (2 ml) y se purificó mediante CLAP preparativa (AcCN/agua/NH₄OAc) para proporcionar los compuestos del título:

Ejemplo VN-19 (36,0 mg): Tiempo de retención de la CL-EM = 1,157 min; m/z = 574,0 [M+H]⁺. (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm)

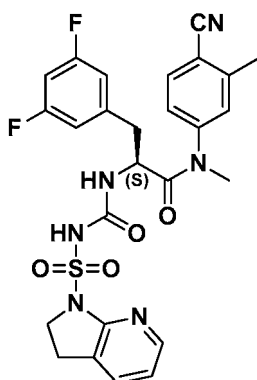
Ejemplo VN-20 (6 mg): Tiempo de retención de la CL-EM = 1,335 min; m/z = 571,9 [M+H]⁺. (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Ejemplo BB-14



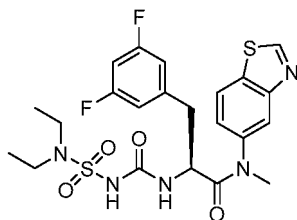
A una solución en agitación del intermedio BB-5.3 (110 mg, 0,249 mmol) y el intermedio BB-1.2 clorhidrato (50 mg, 0,25 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió DBU (57 mg, 0,37 mmol) y mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (45 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempos de retención de la CL-EM = 2,61 min; m/z = 548,2 [M+H]⁺. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 µm; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCO₂NH₄ 5 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCO₂NH₄ 5 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7,92 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 7,0, 5,5 Hz, 1H), 6,64 (m, 1H), 6,62-6,52 (m, 2H), 6,46 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 4,49 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,26-4,17 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,87 (dd, J = 13,3, 6,8 Hz, 1H), 2,64 (dd, J = 13,6, 7,5 Hz, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,17 (s, 3H).

Ejemplo BB-15



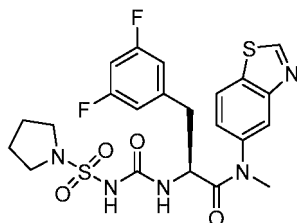
A una solución en agitación del intermedio BB-6.4 (30 mg, 0,067 mmol) y el intermedio BB-1.2 clorhidrato (18,88 mg, 0,080 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se le añadió DBU (0,015 ml, 0,100 mmol) y mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (2,3 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,73 min; *m/z* = 555,2 [M+H]⁺. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 µm; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH₄ 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH₄ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección:

Ejemplo VN-21



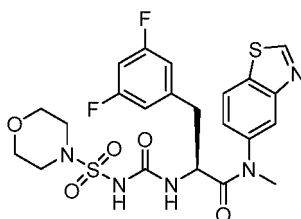
A una mezcla del intermedio VN-29 (0,050 g, 0,11 mmol) y dietilsulfamida (0,018 g, 0,12 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se le añadió DBU (0,018 ml, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ~25 °C durante 2 h. Todos los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (2 ml) y se purificó mediante CLAP preparativa (AcCN/agua/NH₄OAc) para proporcionar el compuesto del título (47,5 mg). Tiempo de retención de la CL-EM = 1,643 min; *m/z* = 526,0 [M+H]⁺. (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Ejemplo VN-22



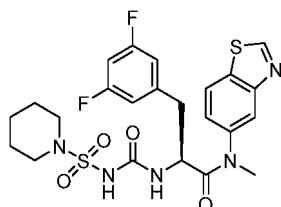
A una mezcla del intermedio VN-29 (0,050 g, 0,11 mmol) y pirrolidin-1-sulfonamida (0,018 g, 0,12 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se le añadió DBU (0,018 ml, 0,12 mmol). La reacción se agitó a ~25 °C durante 2 h. Todos los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (2 ml) y se purificó mediante CLAP preparativa (AcCN/agua/NH₄OAc) para proporcionar el compuesto del título (45,8 mg). Tiempo de retención de la CL-EM = 1,517 min; *m/z* = 524,0 [M+H]⁺. (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Ejemplo VN-23



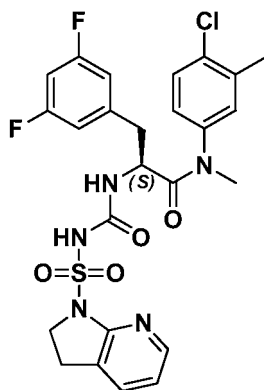
A una solución del intermedio VN-29 (0,050 g, 0,11 mmol) y morfolin-4-sulfonamida (0,020 g, 0,12 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se le añadió DBU (0,018 ml, 0,12 mmol). La reacción se agitó a ~25 °C durante 2 h. Todos los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (2 ml) y se purificó mediante CLAP preparativa (AcCN/agua/NH₄OAc) y se volvió a purificar mediante CLAP preparativa (MeOH/agua/NH₄OAc) para proporcionar el compuesto del título (44,7 mg). Tiempo de retención de la CL-EM = 1,267 min; m/z = 540,0 [M+H]⁺. (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Ejemplo VN-24



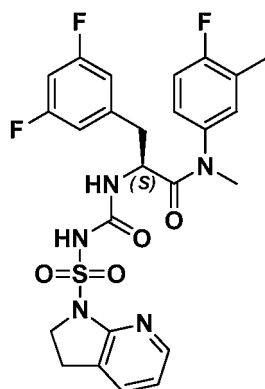
A una mezcla del intermedio VN-29 (0,033 g, 0,070 mmol) y piperidin-1-sulfonamida (0,013 g, 0,077 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se le añadió DBU (0,012 ml, 0,077 mmol). La reacción se agitó a ~25 °C durante 2,5 h. Todos los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (2 ml) y se purificó mediante CLAP preparativa (AcCN/agua/NH₄OAc) para proporcionar el compuesto del título (27,9 mg). Tiempo de retención de la CL-EM = 1,623 min; m/z = 538,0 [M+H]⁺. (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Ejemplo BB-16



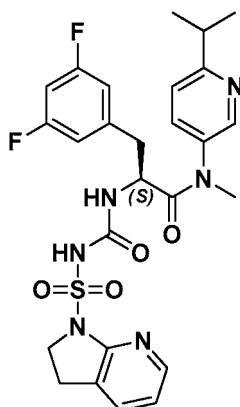
A la solución en agitación del intermedio BB-7.3 (0,050 g, 0,11 mmol), intermedio BB-1.2 clorhidrato (0,024 g, 0,12 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se le añadió DBU (0,025 ml, 0,16 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (15 ml) y salmuera (15 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna Redisep® SiO₂ de 4 g, eluyendo con MeOH al 2,5 % en CHCl₃) seguido de CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (4,7 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,81 min; m/z = 564,2 [M+H]⁺. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 µm; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH₄ 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH₄ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Ejemplo BB-17



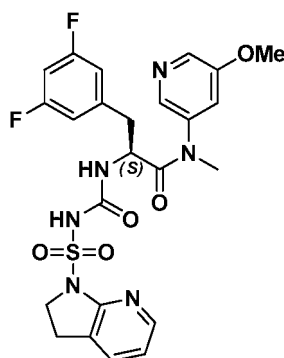
A una solución del intermedio BB-8.4 (0,050 g, 0,11 mmol) y el intermedio BB-1.2 clorhidrato (0,025 g, 0,12 mmol) en acetonitrilo (1 ml), se le añadió DBU (0,026 ml, 0,17 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml) y se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna Redisep® SiO_2 de 4 g, eluyendo con MeOH al 2,5 % en CHCl_3) seguido de CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (6 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,92 min; m/z = 548,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 μm ; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH_4 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH_4 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,99 (s a, 1H), 7,58 (s a, 1H), 7,14 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 6,91 (s a, 3H), 6,69 (s a, 1H), 6,47 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,24 (dd, J = 13,2, 7,2 Hz, 1H), 4,10-3,98 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,10-3,00 (s a, 2H), 2,72 (d, J = 13,6, 6,0 Hz, 1H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,18 (s, 3H).

Ejemplo BB-18



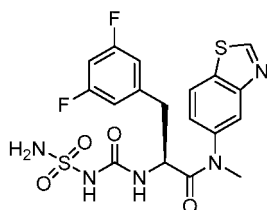
A una solución en agitación del intermedio BB-9.6 (100 mg, 0,221 mmol) y el intermedio BB-1.2 clorhidrato (43,9 mg, 0,221 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se le añadió DBU (0,066 ml, 0,44 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (25 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,67 min; m/z = 559,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 μm ; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH_4 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH_4 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ^1H : (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 8,15 (s a, 1H), 8,03 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,40 (s a, 1H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,96 (dd, J = 7,5, 5,5 Hz, 1H), 6,78 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 4,39 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,21 (dd, J = 18,8, 9,2 Hz, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,19-3,06 (m, 3H), 2,87 (dd, J = 13,6, 6,5 Hz, 1H), 2,66 (dd, J = 13,6, 7,5 Hz, 1H), 1,33 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

Ejemplo BB-19



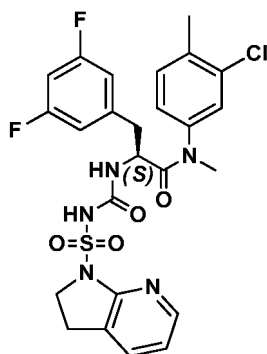
A una solución en agitación del intermedio BB-10.4 (100 mg, 0,227 mmol) y el intermedio BB-1.2 clorhidrato (45,1 mg, 0,227 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se le añadió DBU (0,068 ml, 0,45 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución 1,5 N de HCl (25 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró y el producto en bruto se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (29 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,31 min; m/z = 547,2 [M+H]⁺. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 μ m; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH₄ 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH₄ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,25 (s a, 1H), 8,03 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,73 (s a, 1H), 7,61 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,13 (s a, 1H), 6,97 (dd, J = 7,3, 5,3 Hz, 1H), 6,80 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 4,42 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,31-4,12 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,19-3,10 (m, 2H), 2,91 (dd, J = 13,2, 7,2 Hz, 1H), 2,70 (dd, J = 13,2, 6,4 Hz, 1H).

Ejemplo VN-25



A una solución del intermedio VN-29 (0,050 g, 0,11 mmol) y diamida sulfúrica (0,011 g, 0,12 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se le añadió DBU (0,018 ml, 0,12 mmol). La reacción se agitó a ~25 °C durante 3,5 h. Todos los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (2 ml) y se purificó mediante CLAP preparativa (AcCN/agua/NH₄OAc) para proporcionar el compuesto del título (47,7 mg). Tiempo de retención de la CL-EM = 1,29 min; m/z = 469,9 [M+H]⁺. (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

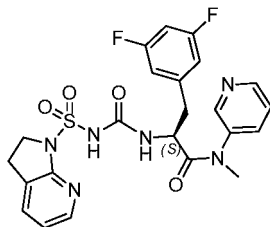
Ejemplo BB-20



A una solución del intermedio BB-11.3 (110 mg, 0,249 mmol) y el intermedio BB-1.2 clorhidrato (50 mg, 0,25 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió DBU (57 mg, 0,37 mmol) y mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (110 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempos de retención de la CL-EM = 2,16 min; m/z = 564,2 [M+H]⁺. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 μ m; Caudal: 1 ml/min; Fase

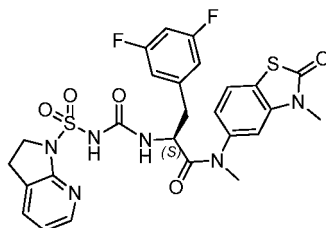
móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua; Fase móvil B: ACN; 5 % de B a 40 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,5 min. al 100 % de B a un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ^1H (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 8,04 (d, $J = 5,02$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 6,53$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,03$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J = 7,28, 5,27$ Hz, 1H), 6,90 (s a, 1H), 6,85-6,75 (m, 2H), 6,48 (d, $J = 6,02$ Hz, 2H), 4,44 (m, 1H), 4,29-4,14 (m, 2H), 3,20-3,10 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,87 (dd, $J = 13,55, 7,53$ Hz, 1H), 2,65 (dd, $J = 13,55, 7,03$ Hz, 1H), 2,39 (s, 3H).

Ejemplo GW-18



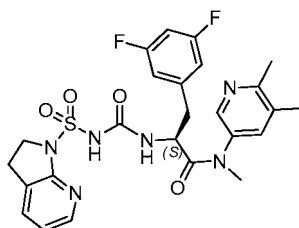
A una solución de cloruro sulfurisocianatídico (23 mg, 0,17 mmol) en DCM (1 ml) en un baño de hielo-agua se le añadió una solución del intermedio GW-17.2 (60 mg, 0,17 mmol) y DIPEA (0,06 ml, 0,33 mmol) en DCM (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 min. Después se añadió una solución de 2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (30 mg, 0,25 mmol) en DCM (1 ml), seguido de DIPEA (0,1 ml, 0,66 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 min. El baño se retiró, la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h, se concentró, el residuo se disolvió de nuevo en DMF y se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (9,9 mg). Tiempo de retención de la CL-EM = 2,54 min; $m/z = 517,20$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. (Columna: Phenomenex C18 2,0 X 50 mm, partículas de 3 μm ; Fase móvil A: MeOH al 10%-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Ejemplo GW-19



A una solución de cloruro sulfurisocianatídico (22 mg, 0,16 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió una solución del intermedio GW-18.3 (70 mg, 0,15 mmol) y DIPEA (0,05 ml, 0,3 mmol) en DCM (2 ml) en un baño de hielo-agua y la mezcla de reacción se agitó durante 2 min. Después se añadió una solución de 2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (28,0 mg, 0,233 mmol) en DCM (2 ml), seguido de DIPEA (0,11 ml, 0,62 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 min, el baño se retiró y la agitación continuó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (19,4 mg). Tiempo de retención de la CL-EM = 3,37 min; $m/z = 603,20$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. (Columna: Phenomenex C18 2,0 X 50 mm, partículas de 3 μm ; Fase móvil A: MeOH al 10%-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

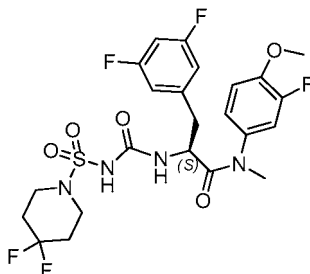
Ejemplo GW-20



A una solución de cloruro sulfurisocianatídico (27 mg, 0,19 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió una solución del intermedio GW-19.3 (75 mg, 0,19 mmol) y DIPEA (0,07 ml, 0,4 mmol) en DCM (2 ml) en un baño de hielo-agua y la mezcla de reacción se agitó durante 2 min. Después se añadió una solución de 2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (35 mg, 0,29 mmol) en DCM (2 ml), seguido de DIPEA (0,13 ml, 0,77 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 min, el baño se retiró y la agitación continuó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió de nuevo en DMF y se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (19,9 mg). Tiempo de

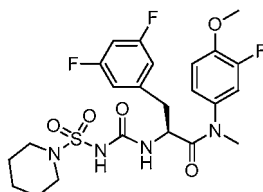
retención de la CL-EM = 2,64 min; m/z = 545,20 $[M+H]^+$. (Columna: Phenomenex C18 2,0 X 50 mm, partículas de 3 μ m; Fase móvil A: MeOH al 10%-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

5 Ejemplo AW-3



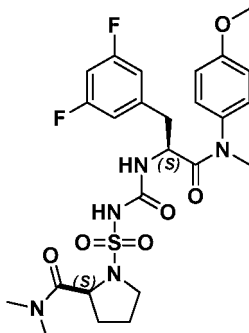
A una solución de cloruro sulfurisocianatídico 0,1 M en DCM (2,28 ml, 0,228 mmol) a 0 °C se le añadió una solución prefabricada de una sal HCl del intermedio AW-3 (80 mg, 0,21 mmol) y TEA (0,029 ml, 0,21 mmol) en DCM (0,5 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Después se añadió una solución de 4,4-difluoropiperidina, HCl (49,0 mg, 0,311 mmol) y TEA (0,144 ml, 1,04 mmol) en DCM (0,5 ml), el baño de refrigeración se retiró y la solución resultante se agitó a ta durante 1 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se recogió en DMF (1 ml), se filtró y se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (45 mg) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,86 min; m/z = 565,15 $[M+H]^+$. (% inicial de B = 0, % final de B = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 1,0 ml/min, Longitud de onda = 220, Par disolvente = agua/acetonitrilo/ATF, Disolvente A = acetonitrilo al 10 %/agua al 90 %/ATF al 0,1 %, Disolvente B = acetonitrilo al 90 %/agua al 10 %/ATF al 0,1 %, Columna = Phenomenex Luna 30 x 2,0 MM 3 μ m, Temp. del horno = 40 °C).

Ejemplo AW-4



A una solución de piperidin-1-sulfonamida (16 mg, 0,097 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se le añadió DBU (0,018 ml, 0,12 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 10 min. Después se añadió el intermedio AW-4 (45 mg, 0,097 mmol) y la agitación continuó a ta durante 2 h. Después, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en DMF (1 ml), se filtró y se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (26 mg) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,86 min; m/z = 529,20 $[M+H]^+$. (% inicial de B = 0, % final de B = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 1,0 ml/min, Longitud de onda = 220, Par disolvente = agua/acetonitrilo/ATF, Disolvente A = acetonitrilo al 10 %/agua al 90 %/ATF al 0,1 %, Disolvente B = acetonitrilo al 90 %/agua al 10 %/ATF al 0,1 %, Columna = Phenomenex Luna 30 x 2,0 MM 3 μ m, Temp. del horno = 40 °C).

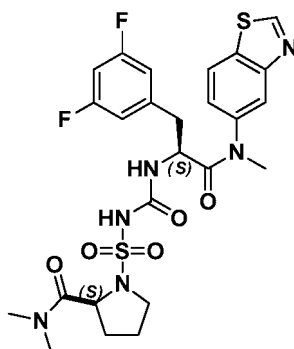
Ejemplo BB-21



A una solución en agitación del intermedio BB-28.3 (50 mg, 0,114 mmol) y (S)-N,N-dimetil-1-sulfamoilpírrolidin-2-carboxamida clorhidrato (29,3 mg, 0,114 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se le añadió DBU (0,04 ml, 0,227 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró y el producto en bruto se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (10 mg) en forma de

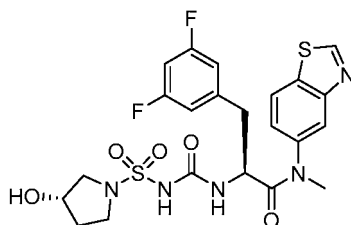
un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,15 min; m/z = 568,2 $[M+H]^+$. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 μ m; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH_4 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH_4 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ^1H (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,00 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 2H), 6,76 (tt, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 6,52 (m, 2H), 5,04 (dd, J = 8,3, 4,3 Hz, 1H), 4,59 (dd, J = 8,0, 6,0 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,56-3,46 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,95 (dd, J = 13,55, 7,53 Hz, 1H), 2,84 (dd, J = 13,6, 5,6 Hz, 1H), 2,30-2,23 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,97-1,87 (m, 2H).

Ejemplo BB-22



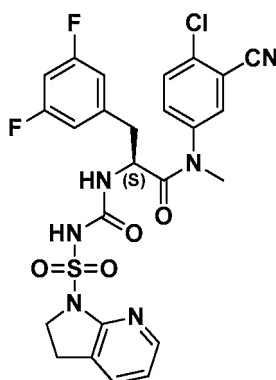
A una solución en agitación del intermedio VN-29 (50 mg, 0,107 mmol) y (S)-N,N-dimetil-1-sulfamoilpirrolidin-2-carboxamida clorhidrato (27,6 mg, 0,107 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se le añadió DBU (0,032 ml, 0,214 mmol) y mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La capa orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), se filtró, se concentró y el producto en bruto se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (4,5 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,62 min; m/z = 595,2 $[M+H]^+$. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 μ m; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH_4 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH_4 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Ejemplo VN-26



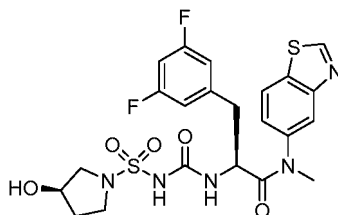
A una solución de cloruro sulfurisocianatídico (0,021 ml, 0,24 mmol) en CH_2Cl_2 (0,5 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se le añadió una solución de una sal HCl del intermedio ZY-5 (0,1 g, 0,2 mmol) y trietilamina (0,033 ml, 0,24 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) gota a gota durante 1 min. La reacción se retiró del baño de refrigeración y se agitó a ~25 °C en atmósfera de nitrógeno durante 30 min, después se enfrió a 0 °C y se añadió una suspensión de clorhidrato de (S)-pirrolidin-3-ol (0,044 g, 0,36 mmol) y trietilamina (0,166 ml, 1,19 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) gota a gota durante 1 min. La reacción se retiró del baño de refrigeración y se agitó a ~25 °C durante 4,5 h. Todos los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se recogió en MeOH (2 ml) y se purificó mediante CLAP preparativa ($\text{AcCN}/\text{agua}/\text{NH}_4\text{OAc}$) y se volvió a purificar ($\text{MeOH}/\text{agua}/\text{NH}_4\text{OAc}$) para proporcionar el compuesto del título (5,6 mg). Tiempo de retención de la CL-EM = 1,682 min; m/z = 539,9 $[M+H]^+$. (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Ejemplo BB-23



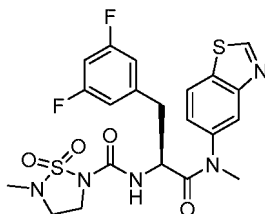
A una solución en agitación del intermedio BB-12.4 (50 mg, 0,106 mmol) y el intermedio BB-1.2 clorhidrato (21,2 mg, 0,106 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se le añadió DBU (0,016 ml, 0,106 mmol) y mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró y el producto en bruto se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (5,2 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,12 min; *m/z* = 575,2 [M+H]⁺. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 µm; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH₄ 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH₄ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Ejemplo VN-27



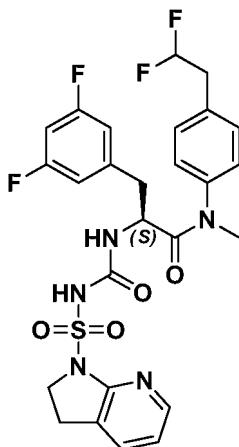
A una solución de cloruro sulfurisocianatídico (0,025 ml, 0,29 mmol) en CH₂Cl₂ (0,5 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se le añadió una solución de una sal HCl del intermedio ZY-5 (0,10 g, 0,2 mmol) y trietilamina (0,033 ml, 0,24 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) gota a gota durante 1 min. La reacción se retiró del baño de refrigeración y se agitó a ~25 °C en atmósfera de nitrógeno durante 35 min, después se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con una solución de (*R*)-pirrolidin-3-ol (0,031 g, 0,357 mmol) y trietilamina (0,166 ml, 1,190 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) durante 1 min. La reacción se retiró del baño de refrigeración y se agitó a ~25 °C en atmósfera de nitrógeno durante 1,5 h. Todos los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se recogió en MeOH (2 ml) y se purificó mediante CLAP preparativa (ACN/agua/NH₄OAc) para proporcionar el compuesto del título (13,6 mg). Tiempo de retención de la CL-EM = 1,275 min; *m/z* = 540,0 [M+H]⁺. (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Ejemplo VN-28



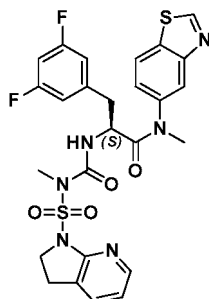
A una mezcla del intermedio VN-29 (0,050 g, 0,11 mmol) y el intermedio VN-28.1 (0,016 g, 0,118 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se le añadió DBU (0,018 ml, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ~25 °C durante 3 h. La reacción se diluyó con acetonitrilo (1 ml) y se purificó mediante CLAP preparativa (AcCN/agua/NH₄OAc) para proporcionar el compuesto del título (9,3 mg). Tiempo de retención de la CL-EM = 1,579 min; *m/z* = 510,0 [M+H]⁺. (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Ejemplo BB-24



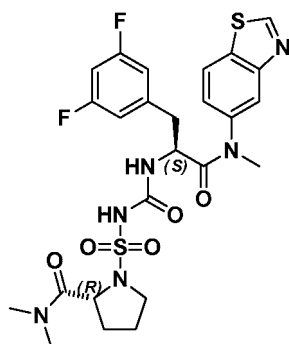
A una solución en agitación del intermedio BB-14.6 (100 mg, 0,211 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió el intermedio BB-12 clorhidrato (42,0 mg, 0,211 mmol) y DBU (0,048 ml, 0,32 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró y el producto en bruto se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (25 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,83 min; m/z = 580,2 [M+H]⁺. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 µm; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH₄ 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH₄ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,95-6,85 (m, 4H), 6,61-6,54 (m, 1H), 6,33 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,94 (tt, J = 56,4, 4,8 Hz, 1H), 4,65 (dd, J = 15,6, 6,9 Hz, 1H), 4,36-4,21 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,17-3,09 (m, 4H), 2,76 (dd, J = 13,3, 6,8 Hz, 1H), 2,58 (dd, J = 13,6, 7,0 Hz, 1H).

Ejemplo BB-25



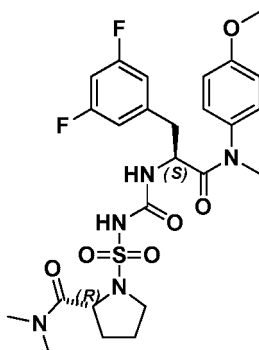
A una solución del ejemplo ZY-1 (80 mg, 0,14 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió Na₂CO₃ (14,81 mg, 0,14 mmol) seguido de yoduro de metilo (0,04 ml, 0,7 mmol) y la reacción resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con DCM (2 x 25 ml), la capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se evaporó y el producto en bruto se purificó CLAP para proporcionar el compuesto del título (10 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 3,27 min; m/z = 587,2 [M+H]⁺. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 µm; Caudal: 0,7 ml/min; Fase móvil A: NH₄OAc 5 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: NH₄OAc 5 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Ejemplo BB-26



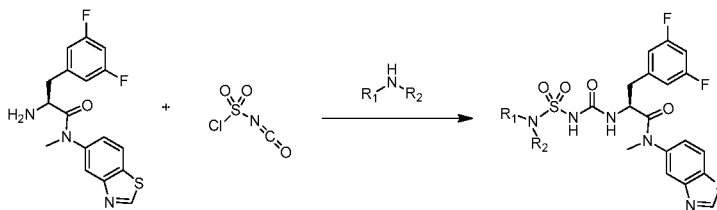
A una solución en agitación del intermedio VN-29 (75 mg, 0,160 mmol) y (*R*)-*N,N*-dimetil-1-sulfamoilpirrolidin-2-carboxamida clorhidrato (41,3 mg, 0,160 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se le añadió DBU (0,048 ml, 0,32 mmol) y mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La capa orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (4,5 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,70 min; m/z = 595,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 μm ; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH_4 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH_4 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ^1H (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 9,38 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,98 (s a, 1H), 7,36 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,77 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 5,06 (dd, J = 8,0, 4,0 Hz, 1H), 4,62 (dd, J = 8,0, 5,6 Hz, 1H), 3,42 (s a, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 3,06-2,99 (dd, J = 13,6, 9,0 Hz, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,82 (dd, J = 13,6, 9,0 Hz, 1H), 2,10-1,90 (m, 2H), 1,80 (s a, 2H).

Ejemplo BB-27



A una solución en agitación del intermedio BB-28.3 (75 mg, 0,17 mmol) y (*R*)-*N,N*-dimetil-1-sulfamoilpirrolidin-2-carboxamida clorhidrato (43,9 mg, 0,170 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se le añadió DBU (0,034 ml, 0,34 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La capa orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), se filtró, se concentró y el producto en bruto se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (4,5 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,94 min; m/z = 568,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 μm ; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH_4 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH_4 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ^1H (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,81 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 5,07 (dd, J = 7,6, 3,2 Hz, 1H), 4,65 (dd, J = 8,8, 4,8 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,51-3,40 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,25-3,13 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,02-2,95 (m, 1H), 2,75 (dd, J = 13,6, 9,0 Hz, 1H), 2,15-1,95 (m, 2H), 1,80 (m, 2H).

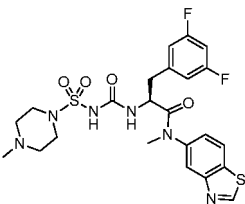
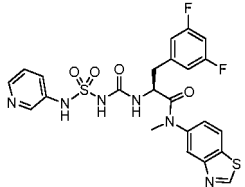
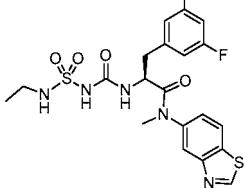
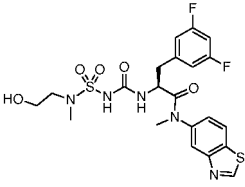
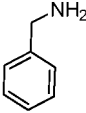
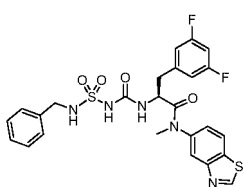
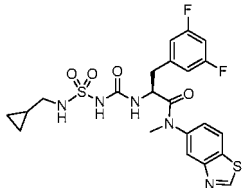
Ejemplos CA-122 a CA-158



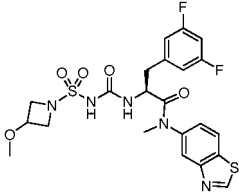
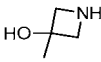
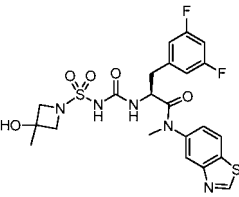
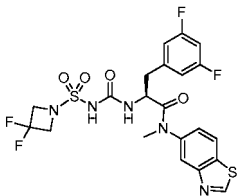
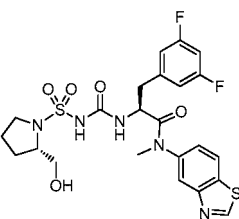
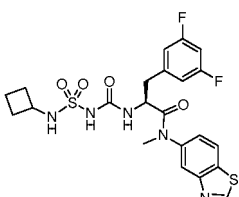
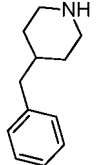
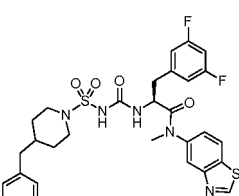
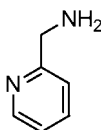
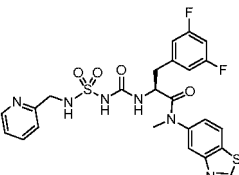
Procedimiento experimental genérico

5

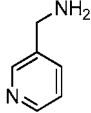
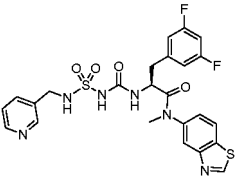
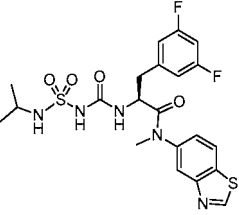
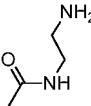
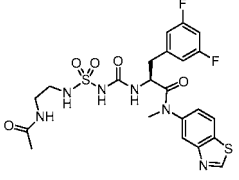
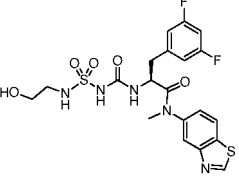
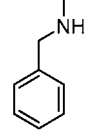
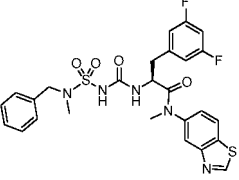
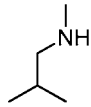
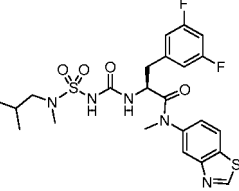
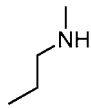
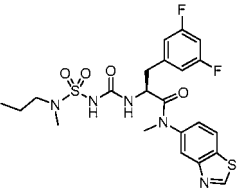
A una solución de cloruro sulfurisocianatídico (750 μ l, 8,5 mmol) en DCM (8,5 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de una sal HCl del intermedio ZY-5 (1,4 g, 3,4 mmol) y TEA (950 μ l, 6,8 mmol) en DCM (17 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación en atmósfera de nitrógeno a 0 °C durante 5 minutos antes de añadir una solución de trietilamina (2,1 ml, 15 mmol) en DCM (8,5 ml). Después se añadió una porción (1,0 ml, 0,10 mmol) de la mezcla de reacción anterior a una solución de una amina introducida (0,20 mmol) en DCM (0,25 ml) y el recipiente de reacción se cerró herméticamente y se dejó en agitación a ta durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (0,5 ml), se concentró a sequedad, se disolvió en DMF (1 ml), se filtró y se purificó por CLAP preparativa para proporcionar los ejemplos (CA-122 a CA-158) en la tabla siguiente.

N.º de ejemplo	Amina introducida	Estructura ejemplo	Masa (mg)	TR (min)	Masa observ. [M+1]	Cond. de CL-EM*
CA-122			13.ATF	1,19	553,0	QC-ACN-AA-XB
CA-123			2,0	1,22	547,0	QC-ACN-ATF-XB
CA-124			3,4	2,00	498,0	QC-ACN-AA-XB
CA-125			19,5	1,40	528,0	QC-ACN-ATF-XB
CA-126			5,7	1,63	560,0	QC-ACN-AA-XB
CA-127			11,2	1,71	524,0	QC-ACN-ATF-XB

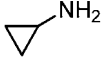
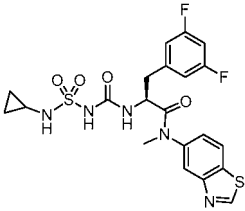
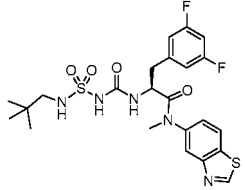
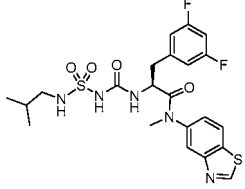
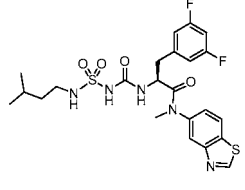
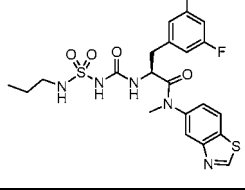
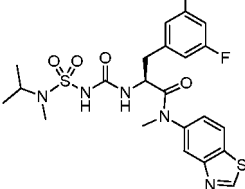
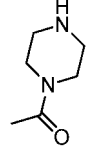
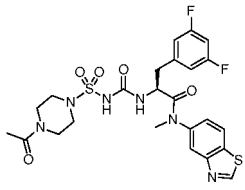
(continuación)

N.º de ejemplo	Amina introducida	Estructura ejemplo	Masa (mg)	TR (min)	Masa observ. [M+1]	Cond. de CL-EM*
CA-128			8,3 ATF	1,41	540,0	QC-ACN-AA-XB
CA-129			5,2 ATF	1,34	540,0	QC-ACN-AA-XB
CA-130			11,1	1,76	545,9	QC-ACN-ATF-XB
CA-131			8,7	1,44	554,0	QC-ACN-AA-XB
CA-132			14,4	1,58	524,0	QC-ACN-AA-XB
CA-133			15,9	2,10	628,0	QC-ACN-AA-XB
CA-134			13,3	1,31	561,0	QC-ACN-ATF-XB

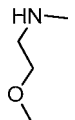
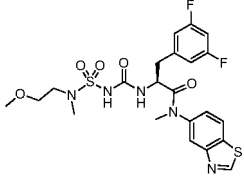
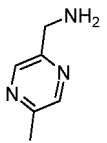
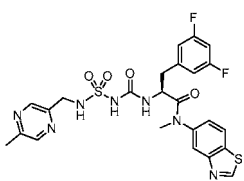
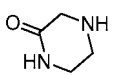
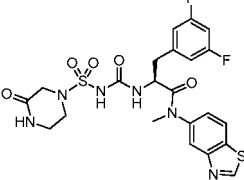
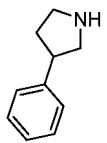
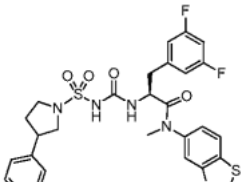
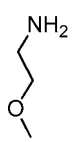
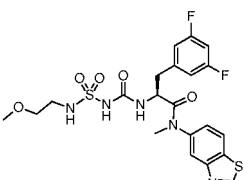
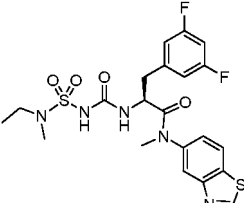
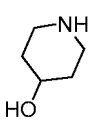
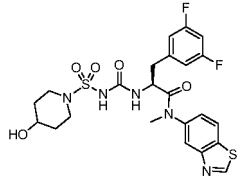
(continuación)

N.º de ejemplo	Amina introducida	Estructura ejemplo	Masa (mg)	TR (min)	Masa observ. [M+1]	Cond. de CL-EM*
CA-135			18,5	1,28	561,0	QC-ACN-ATF-XB
CA-136			9,5	1,57	512,0	QC-ACN-AA-XB
CA-137			14,4	1,26	555,0	QC-ACN-AA-XB
CA-138			8,0	1,38	513,9	QC-ACN-ATF-XB
CA-139			12,3	1,85	574,0	QC-ACN-AA-XB
CA-140			12,3	1,82	540,1	QC-ACN-AA-XB
CA-141			5,7	1,79	526,0	QC-ACN-ATF-XB

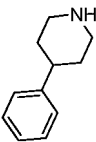
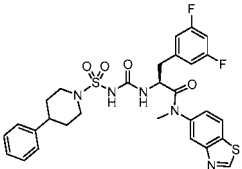
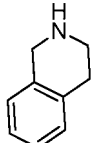
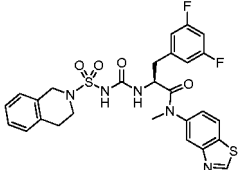
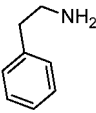
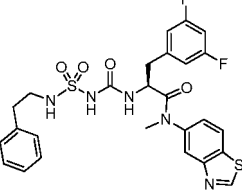
(continuación)

N.º de ejemplo	Amina introducida	Estructura ejemplo	Masa (mg)	TR (min)	Masa observ. [M+1]	Cond. de CL-EM*
CA-142			3,2	1,58	509,9	QC-ACN-ATF-XB
CA-143			3,6	1,80	540,0	QC-ACN-AA-XB
CA-144			6,0	1,70	526,0	QC-ACN-AA-XB
CA-145			7,6	1,88	540,0	QC-ACN-ATF-XB
CA-146			10,0	1,58	512,0	QC-ACN-AA-XB
CA-147			11,5	1,76	526,0	QC-ACN-ATF-XB
CA-148			45,6	1,27	581,0	QC-ACN-AA-XB

(continuación)

N.º de ejemplo	Amina introducida	Estructura ejemplo	Masa (mg)	TR (min)	Masa observ. [M+1]	Cond. de CL-EM*
CA-149			15,6	1,54	542,0	QC-ACN-AA-XB
CA-150			18,4	1,39	576,0	QC-ACN-AA-XB
CA-151			22,0	1,36	553,0	QC-ACN-ATF-XB
CA-152		 (mezcla diastereomérica)	10,0	2,01	600,1	QC-ACN-AA-XB
CA-153			1,1	1,52	528,0	QC-ACN-ATF-XB
CA-154			1,2 ATF	1,68	512,0	QC-ACN-ATF-XB
CA-155			5,1	1,27	554,0	QC-ACN-AA-XB

(continuación)

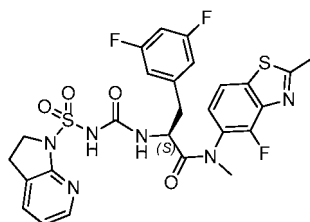
N.º de ejemplo	Amina introducida	Estructura ejemplo	Masa (mg)	TR (min)	Masa observ. [M+1]	Cond. de CL-EM*
CA-156			7,3 ATF	1,94	614,1	QC-ACN-AA-XB
CA-157			2,9 ATF	1,74	586,0	QC-ACN-AA-XB
CA-158			8,6 ATF	1,78	574,0	QC-ACN-AA-XB

*QC-ACN-ATF-XB-Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

*QC-ACN-AA-XB - Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm

Nota: Si el "ATF" está presente directamente por debajo de la cantidad de masa de la tabla anterior, después la purificación por CLAP preparativa utilizó eluyentes tamponados con ATF pero la composición de ATF exacta del producto final no se determinó.

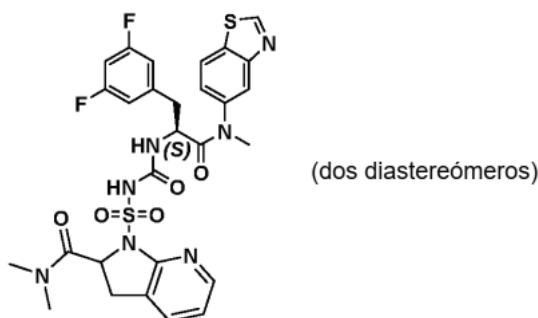
Ejemplo GW-21



5 A una solución de cloruro sulfurisocyanatídico (15 mg, 0,11 mmol) en DCM (1 ml) en un baño de hielo-agua se le añadió una solución del intermedio GW-20.5 (40 mg, 0,11 mmol) y TEA (0,018 ml, 0,11 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 min y después se añadió una solución de 2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (19 mg, 0,16 mmol) en DCM (1 ml), seguido de TEA (0,04 ml, 0,21 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 min. Después el baño se retiró y la agitación continuó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió de nuevo en DMF y se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (17,3 mg).

10 Tiempo de retención de la CL-EM = 3,03 min; m/z = 605,20 [M+H]⁺. (Columna: Phenomenex C18 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10%-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Ejemplo BB-28 y ejemplo BB-29

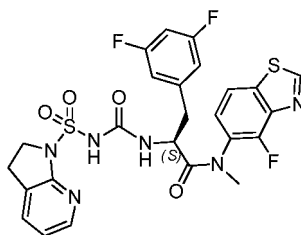


A una solución en agitación del intermedio VN-29 (100 mg, 0,21 mmol), intermedio BB-16.5 (57,8 mg, 0,21 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió DBU (49 mg, 0,32 mmol) y mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró y el producto en bruto se purificó por CLAP preparativa para proporcionar los dos diastereómeros del compuesto del título ejemplo BB-28 (22 mg) sólido de color blanquecino y ejemplo BB-29 (4 mg) en forma de un sólido de color blanquecino.

Ejemplo BB-28: Tiempos de retención de la CL-EM = 1,25 min m/z = 644,2 [M+H]⁺. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 μ m; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCO₂NH₄ 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCO₂NH₄ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,10 (s, 1H), 8,23 (s a, 1H), 7,94 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,64 (s a, 1H), 7,41 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,09 (s a, 1H), 6,89 (s a, 1H), 6,65 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 6,47 (m, 2H), 5,46 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,75 (dd, J = 14,0, 6,8 Hz, 1H), 3,56 (dd, J = 15,8, 11,0 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,10-2,90 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,90-2,75 (s a, 2H)

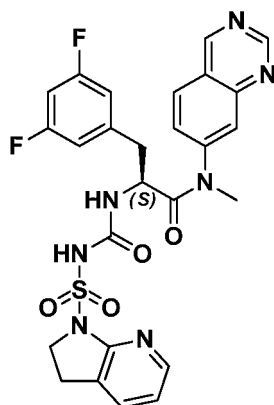
Ejemplo BB-29: Tiempos de retención de la CL-EM = 1,26 min m/z = 644,2 [M+H]⁺. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 μ m; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCO₂NH₄ 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCO₂NH₄ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,10 (s, 1H), 8,23 (s a, 1H), 7,94 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,64 (s a, 1H), 7,41 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,09 (s a, 1H), 6,89 (s a, 1H), 6,65 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 6,47 (m, 2H), 5,46 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,75 (dd, J = 14,0, 6,8 Hz, 1H), 3,56 (dd, J = 15,8, 11,0 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,10-2,90 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,90-2,75 (s a, 2H)

Ejemplo GW-22



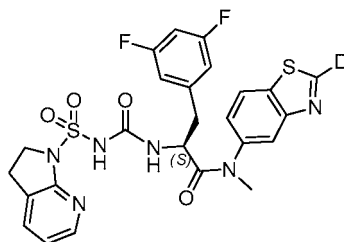
A una solución de cloruro sulfurisocianatídico (17 mg, 0,12 mmol) en DCM (1 ml) en un baño de hielo-agua se le añadió una solución del intermedio GW-21.3 (45 mg, 0,12 mmol) y TEA (0,02 ml, 0,1 mmol) en DCM (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 min. Después se añadió una solución de 2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (22 mg, 0,18 mmol) en DCM (1 ml), seguido de TEA (0,040 ml, 0,25 mmol), el baño se retiró y la agitación continuó a ta durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió de nuevo en DMF y se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (4,8 mg). Tiempo de retención de la CL-EM = 2,37 min; m/z = 591,25 [M+H]⁺. (Columna: Phenomenex C18 2,0 X 50 mm, partículas de 3 μ m; Fase móvil A: MeOH al 10%-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Ejemplo BB-30



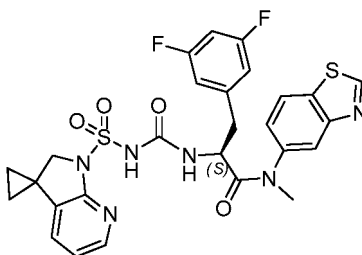
A una solución en agitación del intermedio BB-17.4 y el intermedio BB-1.2 clorhidrato (0,019 g, 0,095 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se le añadió DBU (0,020 ml, 0,13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (40 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (5,76 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,02 min; m/z = 568,2 [M+H]⁺. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 µm; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH₄ 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH₄ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 9,42 (s a, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,68 (s a, 1H), 7,56 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,93 (s a, 1H), 6,81 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 6,48 (s a, 2H), 4,51 (s a, 1H), 4,25-4,08 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,29 (m, 2H), 2,92 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,72 (s a, 1H).

Ejemplo GW-23



A una solución de cloruro sulfurisocianatídico (20,2 mg, 0,142 mmol) en DCM (1 ml) en un baño de hielo-agua se le añadió una solución de una sal HCl del intermedio GW-22.4 (60 mg, 0,14 mmol) y TEA (0,050 ml, 0,29 mmol) en DCM (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 min. Después se añadió una solución de 2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (26 mg, 0,21 mmol) en DCM (1 ml), seguido de TEA (0,08 ml, 0,43 mmol), el baño se retiró y la agitación continuó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió de nuevo en DMF y se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (1,5 mg). Tiempo de retención de la CL-EM = 3,46 min; m/z = 574,22 [M+H]⁺. (Columna: Phenomenex-Luna 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: MeOH al 10%-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

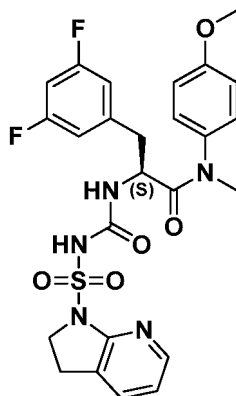
Ejemplo GW-24



Se añadió una solución del intermedio ZY-5 (39 mg, 0,09 mmol) y TEA (0,030 ml, 0,18 mmol) en DCM (1 ml) a una solución de cloruro sulfurisocianatídico (0,09 M en DCM, 1 ml, 0,09 mmol) y la mezcla de reacción se cerró herméticamente y se agitó durante 1 min. Después se añadió una solución del intermedio GW-23.5 (20 mg, 0,14 mmol) en DCM (1 ml), seguido de TEA (0,050 ml, 0,28 mmol), el baño se retiró y la agitación continuó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió de nuevo en DMF y se purificó por CLAP preparativa para

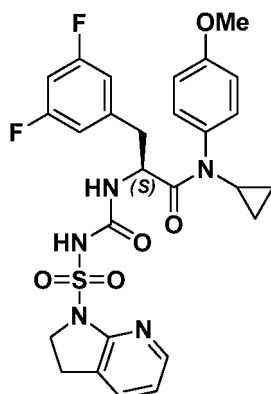
proporcionar el compuesto del título (1,4 mg). Tiempo de retención de la CL-EM = 3,10 min; m/z = 599,10 $[M+H]^+$. (Columna: Phenomenex C18 2,0 X 50 mm, partículas de 3 μ m; Fase móvil A: MeOH al 10%-H₂O al 90 %-ATF al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-ATF al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min, después una parada de 1 min al 100 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

5 Ejemplo BB-31



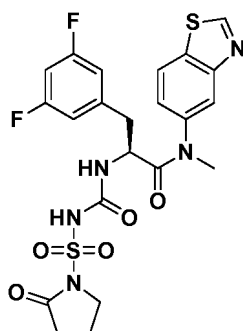
A una solución en agitación del intermedio BB-28.3 (80 mg, 0,18 mmol) y el intermedio BB-1.2 clorhidrato (39,8 mg, 0,200 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se le añadió DBU (0,041 ml, 0,27 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml), la capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (13,6 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,49 min; m/z = 546,2 $[M+H]^+$. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 μ m; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH₄ 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH₄ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 6,02 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,92 (dd, J = 7,2, 5,2 Hz, 1H), 6,85 (s a, 4H), 6,59 (tt, J = 8,97, 2,32 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 6,02 Hz, 2H), 4,63 (dd, J = 15,2, 7,2 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 17,6, 8,4 Hz, 1H), 4,21 (dd, J = 18,8, 7,6 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,13 (t, J = 8,53 Hz, 2H), 2,81 (dd, J = 13,6, 7,0 Hz, 1H), 2,61 (dd, J = 13,4, 6,8 Hz, 1H).

Ejemplo BB-32



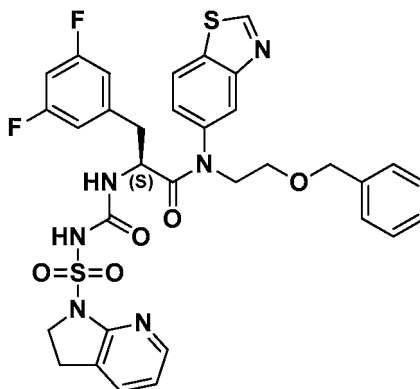
A una solución en agitación del intermedio BB-18.4 (120 mg, 0,25 mmol) y el intermedio BB-1.2 clorhidrato (62 mg, 0,31 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió DBU (0,08 ml, 0,5 mmol) y mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró y el producto en bruto se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (2,26 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,81 min; m/z = 572,2 $[M+H]^+$. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 μ m; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH₄ 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH₄ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

30 Ejemplo BB-33



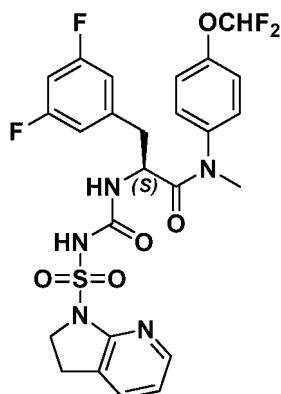
A una solución de pirrolidin-2-ona (50 mg, 0,59 mmol) en THF (10 ml) se le añadió *N*-metil-*N*-(trimetilsilil)trifluoroacetamida (0,33 ml, 1,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se evaporó a presión reducida lentamente durante un periodo de 30 min para proporcionar un residuo. El intermedio ZY-5 (204 mg, 0,588 mmol) en DCM (1 ml) se enfrió a 0 °C y después se añadió cloruro sulfurisocianatídico (0,052 ml, 0,588 mmol) seguido de una solución en THF (5 ml) del residuo anterior y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró, el producto en bruto se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (55 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,11 min; *m/z* = 538,2 [M+H]⁺. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 µm; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH₄ 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH₄ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,50 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,40 (s a, 1H), 7,06-6,99 (m, 4H), 6,48 (s a, 2H), 4,34 (s a, 2H), 3,69 (s a, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,81 (s a, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,25 (s a, 2H), 1,84 (s a, 2H).

Ejemplo BB-34



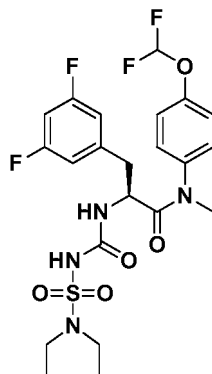
A una solución en agitación del intermedio BB-19.4 (85 mg, 0,15 mmol) y el intermedio BB-1.2 clorhidrato (34,6 mg, 0,174 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se le añadió DBU (0,033 ml, 0,22 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml), la capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (12,17 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,08 min; *m/z* = 693,2 [M+H]⁺. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 µm; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH₄ 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH₄ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Ejemplo BB-35



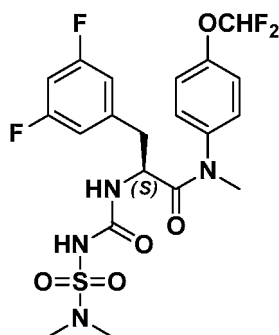
A una solución en agitación del intermedio BB-20.3 (100 mg, 0,210 mmol) y el intermedio BB-1.2 clorhidrato (41,8 mg, 0,210 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se le añadió DBU (0,063 ml, 0,42 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución 1,5 N de HCl (25 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (28 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 1,73 min; m/z = 582,2 [M+]⁺. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 µm; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH₄ 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH₄ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8,02 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,06-6,62 (m, 4H), 6,84 (t, *J* = 73,6 Hz, 1H), 6,73 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 4,46 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,18 (dd, *J* = 16,0, 6,8 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,16-3,10 (m, 2H), 2,86 (dd, *J* = 12,9, 6,6 Hz, 1H), 2,63 (dd, *J* = 12,6, 7,4 Hz, 1H).

Ejemplo BB-36



A una solución en agitación del intermedio BB-20.3 (100 mg, 0,210 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió una sal ATF del intermedio BB-27.2 (55,9 mg, 0,210 mmol) y DBU (0,095 ml, 0,630 mmol) y mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con agua (20 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró y el material en bruto se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el producto del título (35 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,68 min; m/z = 535,2 [M+H]⁺. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 µm; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH₄ 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH₄ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,17 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,02-6,95 (s a, 2H), 6,93 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,70 (tt, *J* = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,57 (t, *J* = 72,0 Hz, 1H), 6,47 (dd, *J* = 7,9, 2,1 Hz, 2H), 4,71 (dd, *J* = 8,16, 5,27 Hz, 1H), 3,34 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 2,87 (dd, *J* = 13,6, 7,2 Hz, 1H), 2,75 (dd, *J* = 13,2, 6,8 Hz, 1H), 1,19 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H).

Ejemplo BB-37



A una solución en agitación del intermedio BB-20,3 (50 mg, 0,11 mmol) y DBU (0,016 ml, 0,11 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se añadió dimetilsulfamiloil amina (0,020 g, 0,16 mmol) y mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución 1,5 N de HCl (25 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por CLAP preparativa para proporcionar el compuesto del título (17 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de la CL-EM = 2,07 min; m/z = 507,2 [M+H]⁺. Columna: KINETIX XB-C18, 75x3 mm, 2,6 µm; Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: HCOONH₄ 10 mM en agua al 98 %/ACN al 2 %; Fase móvil B: HCOONH₄ 10 mM en agua al 2 %/ACN al 98 %; 20 % de B a 100 % de B durante 4 min, después una parada de 0,6 min al 100 % de B con un caudal de 1,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7,27 (s, 4H), 6,91 (t, *J* = 73,6 Hz, 1H), 6,82 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,60 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,96 (dd, *J* = 13,3, 5,8 Hz, 1H), 2,80 (s, 6H), 2,75 (dd, *J* = 13,3, 5,8 Hz, 1H).

Procedimientos biológicos

El ensayo de cultivo celular de VIH - células MT-2, Células 293T y el clon de ADN provírico del virus NL₄₋₃ se obtuvieron del Programa de Investigación y Referencia de Reactivos de SIDA del NIH. Las células MT-2 se propagaron en medio RPMI 1640 suplementado con suero bovino fetal (FBS) inactivado por calor al 10 %, 100 µg/ml de penicilina G y hasta 100 unidades/ml de estreptomicina. Las células 293T se propagaron en medio DMEM suplementado con FBS inactivado por calor al 10 %, 100 µg/ml de penicilina G y 100 µg/ml de estreptomicina. Un clon provírico de NL₄₋₃ recombinante, en el que una sección del gen *nef* fue reemplazada por el gen de la luciferasa Renilla, se utilizó para hacer el virus de referencia utilizado en estos estudios. El virus recombinante se preparó mediante transfección del clon provírico de NL₄₋₃ recombinante en células 293T usando el reactivo de transfección Transit-293 de Mirus Bio LLC (Madison, WI). El sobrenadante se recolectó después de 2-3 días y la cantidad de virus presente se tituló en células MT-2 usando la actividad de la enzima luciferasa como marcador midiendo la actividad de la enzima luciferasa. La luciferasa se cuantificó usando el sustrato de células vivas EnduRen de Promega (Madison, WI). Las actividades antivíricas de los compuestos hacia el virus recombinante se cuantificaron midiendo la actividad de luciferasa en células MT-2 infectadas durante 4-5 días con el virus recombinante en presencia de diluciones en serie del compuesto.

La concentración eficaz al 50 % (CE₅₀) se calculó utilizando la forma exponencial de la ecuación del efecto medio en la que (Fa) = 1/[1+ (DE₅₀/conc. de fármaco)^m] (Johnson VA, Byington RT. Infectivity Assay. En Techniques in HIV Research. ed. Aldovini A, Walker BD. 71-76. Nueva York: Stockton Press. 1990).

La citotoxicidad compuesta y los correspondientes valores de CC₅₀ se determinaron usando el mismo protocolo que se describe en el ensayo antivírico, excepto que se usaron células no infectadas. La citotoxicidad se evaluó el día 4 en células MT2 no infectadas utilizando un ensayo colorimétrico basado en XTT (2,3-bis[2-metoxi-4-nitro-5-sulfofenil]-2H-tetrazolio-5-carboxianilida) (Sigma-Aldrich, San Luis, Mo).

Los compuestos demuestran actividad antivírica tal como se representa en la Tabla 1 a continuación. Una actividad igual a A se refiere a un compuesto que tiene una CE₅₀ ≤ 100 nM, mientras que B y C denotan compuestos que tienen una CE₅₀ entre 100 nM y 1 µM (B) o > 1 µM (C).

Tabla 1.

Ejemplo n.º	CE50 (uM)	CC50 (uM)	
JB-2	0,11	>	33,3
JB-3	0,13	>	100,0
JB-4	0,14	>	100,0
JB-5	0,10	>	100,0

(continuación)

Ejemplo n.º	CE50 (uM)	CC50 (uM)	
JB-6	0,66	>	100,0
JB-7	0,20	>	100,0
JB-8	2,69	>	100,0
JB-1	0,11	>	100,0
JB-9	0,44		74,2
JB-11	0,04	>	100,0
JB-12	0,17		57,7
JB-13	0,26	>	33,3
JB-14	0,69	>	100,0
JB-15	1,92	>	100,0
JB-10	0,05	>	100,0
JB-17	0,08	>	100,0
JB-18	0,56	>	100,0
JB-16	0,17	>	100,0
JB-19	0,05	>	100,0
JB-20	0,10	>	100,0
JB-21	1,78	>	100,0
JB-22	0,07	>	100,0
JB-23	0,87	>	100,0
JB-24	0,10	>	100,0
JB-25	0,08	>	100,0
JB-26	0,04	>	100,0
JB-27	0,15	>	100,0
JB-28	0,21	>	100,0
JB-29	1,60	>	100,0
JB-30	1,95	>	100,0
JB-31	0,14	>	100,0
JB-32	1,45	>	100,0
JB-33	0,68	>	100,0
JB-34	0,08	>	100,0
JB-35	0,08	>	100,0
JB-36	2,26	>	100,0
JB-37	0,06	>	100,0
JB-38	1,60	>	100,0
JB-39	1,38	>	100,0
JB-40	2,88		66,5
JB-41	5,06	>	33,3

(continuación)

Ejemplo n.º	CE50 (uM)	CC50 (uM)	
JB-42	0,45	>	100,0
JB-43	0,76	>	100,0
JB-44	1,75	>	100,0
JB-45	9,45	>	50,0
JB-46	0,08	>	100,0
JB-47	3,41	>	100,0
JB-48	0,17	>	100,0
JB-49	0,20	>	100,0
JB-50	0,10	>	100,0
JB-51	0,11	>	100,0
JB-52	5,94	>	100,0
JB-53	1,10		85,5
JB-54	11,98	>	100,0
JB-55	14,78	>	100,0
JB-56	1,87	>	100,0
JB-57	6,43	>	100,0
JB-58	0,69	>	100,0
JB-59	1,86	>	100,0
JB-60	0,27	>	100,0
JB-61	4,91	>	100,0
JB-62	0,29	>	100,0
JB-63	6,50	>	100,0
JB-64	0,68	>	100,0
JB-65	0,62	>	100,0
JB-66	1,18	>	100,0
JB-67	0,18	>	100,0
JB-68	2,37	>	100,0
JB-69	3,69	>	100,0
JB-70	0,10	>	33,3
JB-71	0,13	>	33,3
JB-72	0,18	>	33,3
JB-73	0,05	>	33,3
JB-74	1,12	>	100,0
JB-75	0,07	>	33,3
CA-1	0,25		21,4
CA-2	0,14	>	33,3
CA-3	5,72	>	100,0

(continuación)

Ejemplo n.º	CE50 (uM)	CC50 (uM)	
JB-76	8,75	>	33,3
CA-4	0,41		89,4
CA-5	0,18	>	33,3
CA-6	0,38	>	100,0
CA-7	0,14	>	100,0
CA-8	0,59	>	100,0
CA-9	0,26	>	100,0
CA-10	0,07	>	100,0
CA-11	0,07	>	100,0
CA-12	0,09	>	33,3
CA-13	0,06	>	100,0
CA-14	0,12	>	33,3
CA-15	0,07	>	100,0
CA-16	0,09	>	100,0
CA-17	1,94	>	100,0
CA-18	0,35	>	33,3
CA-19	0,12	>	100,0
CA-20	0,04	>	100,0
CA-21	0,08	>	100,0
CA-22	2,51	>	100,0
CA-23	0,06	>	100,0
CA-24	0,06	>	100,0
CA-25	1,01	>	33,3
CA-26	0,27	>	100,0
CA-27	0,31	>	100,0
CA-28	0,05	>	100,0
CA-29	3,26	>	33,3
CA-30	0,08	>	100,0
CA-31	1,17	>	33,3
CA-32	0,98	>	33,3
CA-33	2,04	>	33,3
CA-34	0,18	>	33,3
CA-35	0,38		30,3
CA-36	0,20	>	33,3
CA-37	1,20	>	33,3
CA-38	0,25	>	100,0
CA-39	0,33	>	100,0

(continuación)

Ejemplo n.º	CE50 (uM)	CC50 (uM)	
CA-40	0,22	>	100,0
CA-41	0,26	>	33,3
CA-42	4,12	>	100,0
CA-43	0,30	>	100,0
CA-44	0,62	>	100,0
CA-45	0,52	>	33,3
CA-46	11,55	>	100,0
CA-47	2,14	>	100,0
CA-48	0,26	>	100,0
CA-49	0,18	>	33,3
CA-50	0,11	>	100,0
CA-51	4,59	>	100,0
CA-52	0,91	>	100,0
CA-56	1,31	>	100,0
CA-58	7,45	>	100,0
CA-59	6,14	>	100,0
CA-60	0,87	>	100,0
JB-77	0,45	>	100,0
JB-78	0,37	>	33,3
JB-79	8,61	>	100,0
JB-80	0,36	>	100,0
JB-81	0,26	>	100,0
CA-61	0,40	>	100,0
CA-62	3,69	>	100,0
CA-63	30,24		73,7
CA-64	0,44		62,4
CA-65	4,04	>	100,0
CA-66	14,56	>	100,0
ZY-1	0,01	>	100,0
ZY-2	0,05	>	53,0
ZY-8	0,02		88,0
ZY-9	0,18	>	100,0
ZY-10	0,05	>	100,0
ZY-11	0,08		66,9
ZY-12	0,11	>	100,0
ZY-15	0,03	>	33,3
ZY-18	0,15	>	100,0

(continuación)

Ejemplo n.º	CE50 (uM)	CC50 (uM)	
CA-113	0,14	>	100,0
CA-114	0,10	>	100,0
CA-115	0,06	>	100,0
CA-116	0,06		73,2
CA-117	0,12	>	100,0
CA-118	0,16	>	100,0
CA-119	0,06	>	33,3
CA-120	0,27	>	100,0
VN-1	2,48	>	100,0
VN-2	0,61	>	100,0
CA-121	0,99		7,3
VN-3	0,85		52,4
VN-4	0,19		57,5
ZY-19	0,36	>	33,3
ZY-20	4,19	>	100,0
VN-5	0,04		95,9
VN-6	0,02	>	1,0
VN-7	0,05	>	1,0
VN-8	0,05	>	100,0
ZY-21	0,49	>	100,0
ZY-22	0,52	>	100,0
VN-9	0,01	>	100,0
ZY-23	0,08	>	100,0
VN-10	0,10	>	33,3
VN-11	0,09		93,5
VN-12	0,01	>	50,0
ZY-24	0,06		53,4
VN-14	0,00	>	100,0
VN-15	0,03	>	100,0
GW-2	0,07	>	100,0
ZY-25	0,03		97,1
BB-1	11,04	>	100,0
BB-2	0,02		96,0
GW-3	0,02	>	100,0
AW-1	0,11	>	100,0
GW-4	0,22	>	100,0
GW-5	0,32	>	100,0

(continuación)

Ejemplo n.º	CE50 (uM)	CC50 (uM)	
GW-6	0,63	>	25,0
GW-7	0,03		16,8
GW-8	0,10	>	25,0
BB-3	0,34		68,1
BB-4	0,42		61,9
GW-9	0,18		35,1
GW-10	0,03		91,0
GW-11	0,09	>	100,0
GW-12	0,12	>	100,0
BB-5	4,91	>	100,0
BB-6	0,34	>	33,3
GW-13	0,06	>	100,0
BB-8	0,44		82,4
AW-2	0,01	>	100,0
BB-9	0,41	>	100,0
BB-10	1,08	>	100,0
VN-16	0,03	>	100,0
VN-17	0,07	>	100,0
GW-14	1,61	>	100,0
GW-15	0,97		5,1
BB-11	0,01		66,3
GW-16	0,28	>	100,0
BB-12	0,02		94,9
BB-13	0,27		89,5
GW-17	0,10	>	100,0
VN-19	0,68		70,5
VN-20	0,94	>	100,0
BB-14	0,02		93,1
BB-15	0,46	>	100,0
VN-21	0,02	>	33,3
VN-22	0,05	>	100,0
VN-23	0,17	>	100,0
VN-24	0,09	>	100,0
BB-16	0,03		56,3
BB-17	0,07		91,2
BB-18	0,01	>	100,0
BB-19	3,27	>	100,0

(continuación)

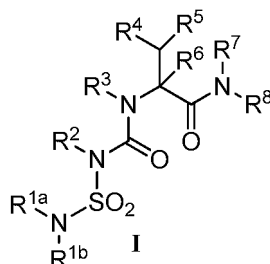
Ejemplo n.º	CE50 (uM)	CC50 (uM)	
VN-25	0,15		79,6
BB-20	0,06		60,7
GW-18	0,18	>	100,0
GW-19	0,06	>	100,0
GW-20	0,23	>	100,0
AW-3	0,98	>	100,0
AW-4	0,48	>	100,0
BB-21	0,75	>	100,0
BB-22	0,38	>	100,0
VN-26	0,11		20,0
BB-23	0,28	>	100,0
VN-27	0,09	>	100,0
VN-28	0,25	>	100,0
BB-24	0,01	>	33,3
BB-25	0,53	>	33,3
BB-26	0,31	>	100,0
BB-27	0,97	>	100,0
CA-122	0,28	>	33,3
CA-123	0,16	>	100,0
CA-124	0,11	>	100,0
CA-125	0,16	>	100,0
CA-126	0,52	>	100,0
CA-127	0,06	>	100,0
CA-128	0,10	>	100,0
CA-129	0,14	>	100,0
CA-130	0,45	>	100,0
GW-21	0,08	>	100,0
CA-131	0,21	>	100,0
CA-132	0,05	>	100,0
CA-133	0,72		86,4
CA-134	0,43	>	100,0
CA-135	1,53	>	100,0
CA-136	0,06	>	100,0
CA-137	1,22	>	100,0
CA-138	0,27	>	100,0
CA-139	0,22	>	100,0
CA-140	0,04	>	100,0

(continuación)

Ejemplo n.º	CE50 (uM)	CC50 (uM)	
CA-141	0,04	>	100,0
CA-142	0,04	>	100,0
CA-143	0,05	>	100,0
CA-144	0,04	>	100,0
CA-145	0,12	>	100,0
CA-146	0,05	>	100,0
CA-147	0,08	>	100,0
CA-148	10,26	>	100,0
CA-149	0,08	>	100,0
CA-150	0,46	>	100,0
CA-151	1,07	>	100,0
CA-152	0,55	>	100,0
CA-153	0,15		9,0
CA-154	0,03	>	50,0
CA-155	0,20	>	100,0
CA-156	8,32		99,2
CA-157	0,88		99,7
CA-158	0,34	>	100,0
BB-28	6,05	>	100,0
BB-29	2,43	>	100,0
GW-22	0,01	>	100,0
BB-30	0,26	>	100,0
GW-23	0,02	>	10,0
GW-24			
BB-31	0,01	>	33,3
BB-32	0,05		62,6
BB-33	0,45	>	100,0
BB-34	0,04		70,6
BB-35	0,01		97,2
BB-36	0,16	>	100,0
BB-37	0,10	>	100,0

REIVINDICACIONES

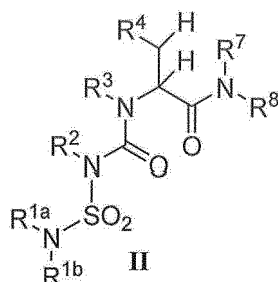
1. Un compuesto de fórmula I, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables del mismo:



en la que:

- 5 cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, ariloxiarilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo y -alquilCO(R^x); en los que dicho heterociclilo está unido a la molécula precursora a través de un átomo de carbono y en los que además dichos grupos R^{1a} y R^{1b} están sustituidos con 0-4 grupos seleccionados independientemente entre alquenilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alquilo, alquiltioxi, benciloxi, alquinilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ácido carboxílico, ciano, cicloalquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, heterociclilo, heterocicilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, tioxi, -CH₂NH₂, -alquil-heteroarilo, -CO-alquilo, CO(R^x), -CON(R^y)₂, -NHCON(R^y)₂, -NHCO-alquilo, -NHCO₂alquilo, -NHCO₂-alquilo, -OCH₂-arilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-N(R^y)₂ y -SO₂-heterociclilo; o
- 10 R^{1a} y R^{1b}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo que está sustituido con 0-4 grupos seleccionados independientemente entre alquenilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alquilo, alquiltioxi, benciloxi, alquinilo, arilo, ácido carboxílico, ciano, halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, tioxi, -CH₂NH₂, -alquilheteroarilo, -CO-alquilo, -CO(R^x), -CON(R^y)₂, -N(R^y)CON(R^y)₂, -N(R^y)CO-alquilo, -N(R^y)CO₂alquilo, -N(R^y)SO₂-alquilo, -OCH₂-arilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-N(R^y)₂ y -SO₂-heterociclilo;
- 15 R² es -H, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₄;
- R³ es -H, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₄;
- 20 R⁴ es -H, alquilo, arilo, bicicloalquilo C₅-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇ o heteroarilo con 0-4 grupos seleccionados independientemente entre alquenilo, alqueno, alcoxi, alcoxicarbonilo, alquilo, benciloxi, carboamida, ciano, halo, haloalquilo, haloalquilo, -NHCO(alquilo), -SO₂(R^x), -OH y -CH₂OH;
- R⁵ y R⁶ son independientemente H o alquilo o R⁵ y R⁶, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo C₃-C₄;
- 25 R⁷ es -H, alquilo, arilo, heterociclilo o cicloalquilo C₃-C₇, en los que dicho arilo o heterociclilo está sustituido con 0-3 grupos seleccionados entre -OH, -NHCOalquilo, -NHCON(alquilo)₂, -NHCO₂-alquilo, -CONH₂, -CN, -SO₂N(alquilo)₂, alcoxi, alquilo, halo, haloalcoxi y haloalquilo;
- R⁸ es -H, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, halocicloalquilo, alquenilo o ariloxialquilo o R⁷ y R⁸, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo que está sustituido con 0-4 grupos seleccionados independientemente entre -OH,
- 30 -NHCOalquilo, -NHCON(alquilo)₂, -NHCO₂-alquilo, -CONH₂, -CN, -SO₂N(alquilo)₂, alcoxi, alquilo, halo, haloalcoxi y haloalquilo;
- R^x es dialquilamina o un heterociclo que contiene nitrógeno que está unido al fragmento precursor a través de un átomo de nitrógeno y
- 35 cada R^y es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo o arilo.
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y -alquilCO(R^x), en los que el heteroarilo está unido a la estructura precursora a través de un átomo de carbono.
3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, fenilo, bifenilo, naftaleno, dihidroindeno, piridina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, benzotiazol, benzoimidazol, 2,2-dióxido de 1,3-dihidrobenzo[c]tiofeno, -CH₂CO(R^x) y un resto alquilo unido a uno cualquiera de los grupos siguientes: fenilo, bifenilo, piridilo, quinolina, benzoimidazol, imidazol, isotiazol, pirrazol, tiazol, indazol, triazol y triazolona.
4. El compuesto de la reivindicación 2, en el que cada uno de R^{1a} y R^{1b} está independientemente sustituido por al menos un miembro seleccionado entre alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, haluro, fenilo, tiazol, pirrazol, fenoxi, oxazol, pirrol, benciloxi, piridilalquilo, metilcarbamato, ciano, acetamida, morfolin-4-ilsulfonilo, pirrolidin-1-ilsulfonilo, piperidin-1-ilsulfonilo, -NHSO₂Me, -CONH₂, -NHCONMe₂ y -COCH₃.
5. El compuesto de la reivindicación 3, en el que cada uno de R^{1a} y R^{1b} está independientemente sustituido por al menos un miembro seleccionado entre alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, haluro, fenilo, tiazol, pirrazol, fenoxi, oxazol, pirrol, benciloxi, piridilalquilo, metilcarbamato, ciano, acetamida, morfolin-4-ilsulfonilo, pirrolidin-1-ilsulfonilo, piperidin-1-ilsulfonilo, -NHSO₂Me, -CONH₂, -NHCONMe₂ y -COCH₃.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^{1a} y R^{1b} tomados juntos forman un heterociclo junto con el nitrógeno al que están unidos y en el que dicho heterociclo tiene 1-3 anillos con un total de 4-14 átomos de carbono y al menos un átomo de nitrógeno y opcionalmente al menos un átomo seleccionado entre oxígeno y azufre.
7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que el heterociclo formado se seleccionará entre tetrahydroquinolina, azatetrahydroquinolina, diazatetrahydroquinolina, tetrahydroisoquinolina, indolina, azaindolina, diazaindolina, indol, azaindol, diazaindol, indazol, carbazol, azetidina, pirrolidina, piperidina, piperizina, morfolina, 2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridina, 1,1-dióxido de 2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol, 1H-pirazolo[4,3-c]piridina, 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina y espiro[ciclopropan-1,3'-indolina].
8. El compuesto de la reivindicación 6, en el que el heterociclo formado está sustituido con al menos un miembro seleccionado entre fenilo, aminoalquilo, alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, haluro, hidroxilo, piridina, sulfonilalquilo, $-\text{CO}_2\text{NMe}_2$ y ciano.
9. El compuesto de la reivindicación 7, en el que el heterociclo formado está sustituido con al menos un miembro seleccionado entre fenilo, aminoalquilo, alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, haluro, hidroxilo, piridina, sulfonilalquilo, $-\text{CO}_2\text{NMe}_2$ y ciano.
10. El compuesto de la reivindicación 2, en el que al menos uno de dichos R^{1a} y R^{1b} es fenilo.
11. El compuesto de la reivindicación 10, en el que dicho fenilo está sustituido con al menos un miembro seleccionado entre alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, haluro, fenilo, tiazol, pirrazol, fenoxi, oxazol, pirrol, benciloxi, piridilalquilo, metilcarbamato, ciano, acetamida, morfolin-4-ilsulfonilo, pirrolidin-1-ilsulfonilo, piperidin-1-ilsulfonilo, $-\text{NHSO}_2\text{Me}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NHCONMe}_2$ y $-\text{COCH}_3$.
12. Una composición que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo, excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.
13. Un compuesto de la reivindicación 1 para su uso para tratar la infección por VIH.
14. Un compuesto de fórmula II, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables del mismo:



en la que:

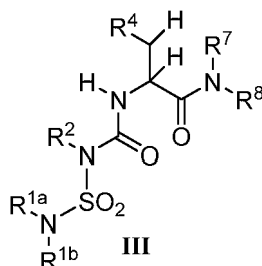
- cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, ariloxiarilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo y $-\text{alquilCO}(R^x)$; en los que dicho heterociclilo está unido a la molécula precursora a través de un átomo de carbono y en los que además dichos grupos R^{1a} y R^{1b} están sustituidos con 0-4 grupos seleccionados independientemente entre alquenoilo, alcoxi, alcocarbonilo, alquilo, alquiltioxi, benciloxi, alquinilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ácido carboxílico, ciano, cicloalquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, heterociclilo, heterocicilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, tioxo, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{alquil-heteroarilo}$, $-\text{CO-alquilo}$, $\text{CO}(R^x)$, $-\text{CON}(R^y)_2$, $-\text{NHCON}(R^y)_2$, $-\text{NHCO-alquilo}$, $-\text{NHCO}_2\text{alquilo}$, $-\text{NHSO}_2\text{-alquilo}$, $-\text{OCH}_2\text{-arilo}$, $-\text{SO}_2\text{-alquilo}$, $-\text{SO}_2\text{-N}(R^y)_2$ y $-\text{SO}_2\text{-heterociclilo}$; o
- R^{1a} y R^{1b} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo que está sustituido con 0-4 grupos seleccionados independientemente entre alquenoilo, alcoxi, alcocarbonilo, alquilo, alquiltioxi, benciloxi, alquinilo, arilo, ácido carboxílico, ciano, halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, tioxo, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{alquilheteroarilo}$, $-\text{CO-alquilo}$, $-\text{CO}(R^x)$, $-\text{CON}(R^y)_2$, $-\text{N}(R^y)\text{CON}(R^y)_2$, $-\text{N}(R^y)\text{CO-alquilo}$, $-\text{N}(R^y)\text{CO}_2\text{alquilo}$, $-\text{N}(R^y)\text{SO}_2\text{-alquilo}$, $-\text{OCH}_2\text{-arilo}$, $-\text{SO}_2\text{-alquilo}$, $-\text{SO}_2\text{-N}(R^y)_2$ y $-\text{SO}_2\text{-heterociclilo}$;
- R^2 es $-\text{H}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$ o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_4$;
- R^3 es $-\text{H}$ o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$;
- R^4 es arilo, bicicloalquilo $\text{C}_5\text{-C}_{10}$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$ o heteroarilo con 0-4 grupos seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalquilo y haloalquilo;
- R^7 es arilo, heterociclilo o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$, en los que dicho arilo o heterociclilo está sustituido con 0-3 grupos seleccionados entre $-\text{OH}$, $-\text{NHCOalquilo}$, $-\text{NHCON}(\text{alquilo})_2$, $-\text{NHCO}_2\text{-alquilo}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{alquilo})_2$, alcoxi, alquilo, halo, haloalcoxi y haloalquilo;
- R^8 es alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, halocicloalquilo, alquenoilo o ariloxialquilo;
- R^x es dialquilamina o un heterociclo que contiene nitrógeno que está unido al fragmento precursor a través de un átomo de nitrógeno y

cada R^y es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo o arilo.

15. El compuesto de la reivindicación 14, en el que cada uno de R^2 y R^3 es -H.

16. El compuesto de la reivindicación 14, en el que R^4 es arilo.

17. Un compuesto de fórmula III, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables del mismo:



en la que:

cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, ariloxiarilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo y -alquilCO(R^x); en los que dicho heterociclilo está unido a la molécula precursora a través de un átomo de carbono y en los que además dichos grupos R^{1a} y R^{1b} están sustituidos con 0-4 grupos seleccionados independientemente entre alquenoilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilo, alquiltioxi, benciloxi, alquinoilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ácido carboxílico, ciano, cicloalquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, heterociclilo, heterociclilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, tioxi, -CH₂NH₂, -alquil-heteroarilo, -CO-alquilo, CO(R^x), -CON(R^y)₂, -NHCON(R^y)₂, -NHCO-alquilo, -NHCO₂alquilo, -NHCO₂alquilo, -NHCO₂alquilo, -OCH₂-arilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-N(R^y)₂ y -SO₂-heterociclilo; o

R^{1a} y R^{1b} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo que está sustituido con 0-4 grupos seleccionados independientemente entre alquenoilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilo, alquiltioxi, benciloxi, alquinoilo, arilo, ácido carboxílico, ciano, halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, tioxi, -CH₂NH₂, -alquilheteroarilo, -CO-alquilo, -CO(R^x), -CON(R^y)₂, -N(R^y)CON(R^y)₂, -N(R^y)CO-alquilo, -N(R^y)CO₂alquilo, -N(R^y)SO₂-alquilo, -OCH₂-arilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-N(R^y)₂ y -SO₂-heterociclilo;

R^2 es -H o alquilo C₁-C₂;

R^4 es arilo o heteroarilo con 0-3 grupos seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, ciano o halo;

R^7 es arilo, heterociclilo, en los que dicho arilo o heterociclilo está sustituido con 0-3 grupos seleccionados entre -OH, -NHCOalquilo, -NHCON(alquilo)₂, -NHCO₂-alquilo, -CONH₂, -CN, alcoxi, alquilo, halo, haloalcoxi y haloalquilo;

R^8 es alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, halocicloalquilo, alquenoilo o benciloxialquilo;

R^x es dialquilamina o un heterociclo que contiene nitrógeno que está unido al fragmento precursor a través de un átomo de nitrógeno y

cada R^y es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo o arilo.

18. El compuesto de la reivindicación 17, en el que R^2 es -H.

19. El compuesto de la reivindicación 17, en el que R^4 es fenilo.

20. El compuesto de la reivindicación 17, en el que R^8 es alquilo.