

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 890 226**

(51) Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61P 11/12** (2006.01)  
**A61K 31/4985** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.11.2017 PCT/GB2017/053499**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **31.05.2018 WO18096325**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.11.2017 E 17807900 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.06.2021 EP 3544981**

---

(54) Título: **Compuestos de benzodiazolio como inhibidores del ENaC**

(30) Prioridad:

**22.11.2016 GB 201619694**

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

**18.01.2022**

(73) Titular/es:

**ENTERPRISE THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)  
Sussex Innovation Centre University of Sussex  
Science Park Square  
Falmer, Brighton BN1 9SB, GB**

(72) Inventor/es:

**MCCARTHY, CLIVE;  
HARGRAVE, JONATHAN, DAVID;  
HAY, DUNCAN, ALEXANDER;  
SCHOFIELD, THOMAS, BEAUREGARD y  
WENT, NAOMI**

(74) Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

**ES 2 890 226 T3**

---

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de benzodiazolio como inhibidores del ENaC

5 **Descripción**

La presente invención se refiere a compuestos novedosos que tienen actividad como inhibidores del canal de sodio epitelial (ENaC). La invención también se refiere al uso de estos compuestos en el tratamiento de enfermedades y 10 condiciones moduladas por el ENaC, particularmente enfermedades y condiciones respiratorias, métodos de preparación de los compuestos y composiciones farmacéuticas que los contienen.

Los humanos pueden inhalar hasta 12.000 l de aire cada día y con esto viene el potencial de patógenos transportados por el aire (bacterias, virus, esporas fúngicas). Para protegerse contra estos patógenos transportados por el aire, el 15 pulmón ha evolucionado los mecanismos de defensa innatos para minimizar el potencial de infección y la colonización de las vías respiratorias. Uno de esos mecanismos es el sistema de eliminación de mucusidad, con el cual la mucusidad secretada se expulsa hacia arriba y hacia afuera de las vías respiratorias por la sacudida coordinada de los cilios junto con la eliminación por tos. La "limpieza" en curso del pulmón remueve constantemente partículas y microbios inhalados reduciendo de este modo el riesgo de infección.

20 En años recientes se ha vuelto claro que la hidratación del gel de la mucusidad es crítica para habilitar la eliminación de la mucusidad (Boucher 2007; Matsui *et al.*, 1998). En una a través de respiratoria sana, normal, el gel de la mucusidad es normalmente 97 % de agua y 3 % de sólidos bajo cuyas condiciones la mucusidad se elimina por la acción mucociliar. La hidratación de la mucosa de la a través de respiratoria es regulada por la actividad coordinada de un número de canales y transportadores de iones. El equilibrio de la secreción de anión ( $\text{Cl}^- / \text{HCO}_3^-$ ) mediada a 25 través del Regulador de Conductancia de Transmembrana de Fibrosis Quística (CFTR) y la Conductancia de Cloruro Activado por Calcio (CaCC; TMEM16A, también conocido como Ano1) y la absorción de  $\text{Na}^+$  a través del canal de  $\text{Na}^+$  epitelial (ENaC) determinan el estado de hidratación de la mucosa de la a través de respiratoria. A medida que los iones son transportados a través del epitelio, el agua es obligada osmóticamente a seguir y así el fluido es ya sea secretado o absorbido. A medida que los iones son transportados a través del epitelio, el agua es obligada 30 osmóticamente a seguir y así el fluido es ya sea secretado o absorbido.

En las enfermedades respiratorias tal como bronquitis crónica y fibrosis quística, el % de sólidos del gel de la mucusidad aumenta a medida que se reduce la hidratación y se reduce la eliminación de la mucusidad (Boucher, 2007). En la fibrosis quística, donde la pérdida de las mutaciones de función en CFTR atenúa la capacidad de la a 35 través de respiratoria para secretar fluido, el % sólidos puede aumentarse a 15 % que se cree contribuye al taponamiento de las vías respiratorias bajas y a la falla de la eliminación de mucusidad. Además, en la fibrosis quística se ha reportado un aumento en la actividad de ENaC por muchos grupos (Knowles *et al.*, 1983; Middleton *et al.*, 1993) y este aumento en la función de ENaC ha demostrado correlacionarse con la gravedad de la enfermedad (Fajac *et al.*, 2004; Leal *et al.*, 2008).

40 Las estrategias para aumentar la hidratación de la mucusidad de la a través de respiratoria incluyen ya sea la estimulación de anión y de este modo la secreción de fluido o la inhibición de la absorción de  $\text{Na}^+$ . Para este fin, el bloqueo de la actividad de ENaC inhibirá la absorción de  $\text{Na}^+$  y por lo tanto aumentará la acumulación de fluido en la mucusidad de la a través de respiratoria, hidratará la mucusidad y mejorará los mecanismos de eliminación de mucusidad.

45 ENaC se expresa en el epitelio renal, colónico, de la córnea, el conducto sudoríparo y respiratorio donde forma un canal de baja conductancia (~4 pS) con una selectividad para  $\text{Na}^+$  sobre  $\text{K}^+$  de aproximadamente 10 veces (Kellenberger 2002). La pérdida y ganancia de las mutaciones de función en el canal pueden provocar enfermedad humana incluyendo pseudohipoaldosteronismo tipo 1 (PHA1), una enfermedad de pérdida de sales (Chang *et al.*, 1996), y el síndrome de Liddles, una enfermedad asociada con la retención de sales e hipertensión (Botero-Velez *et al.*, 1994). De apreciación particular para la fisiología del pulmón es la observación de que los pacientes con mutaciones de pérdida de función de PHA1 en ENaC tienen una tasa mejorada de eliminación mucociliar de la a través de respiratoria (MCC) en comparación con la población sana normal, normalmente 3-4 veces más rápida (Kerem *et al.*, 1999). Además, las vías respiratorias altas de estos pacientes parecen estar 'húmedas' y tienen extra-hidratación en 55 comparación a lo normal. Estas observaciones soportan además el papel saliente que el ENaC juega en la a través de respiratoria humana en la regulación de la hidratación y el beneficio terapéutico que bloquear el ENaC en la a través de respiratoria podría suministrar en términos de mejorar el MCC y la defensa innata.

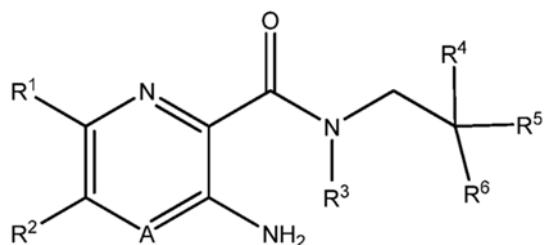
60 La amilorida, un pequeño compuesto bloqueador de ENaC, ha demostrado aumentar el MCC tanto en controles sanos como en pacientes con CF, además soporta la significancia fisiológica de este mecanismo (App *et al.*, 1990). Sin embargo, la falta de un efecto robusto de la amilorida inhalada en puntos finales clínicos (Bowler *et al.*, 1995; Graham *et al.*, 1993; Knowles *et al.*, 1990; Pons *et al.*, 2000) fue adscrita a la corta duración de la acción de este compuesto en los pulmones (Noone *et al.*, 1997). Por lo tanto, se predice que los nuevos bloqueadores de ENaC, diseñados específicamente para una larga duración de acción en la a través de respiratoria proporcionan con precisión una 65 mejora extendida del MCC con un beneficio clínico resultante a largo plazo.

Un desafío con el diseño de los bloqueadores de ENaC inhalados para el tratamiento de enfermedades respiratorias ha sido el potencial para el efecto secundario de base renal de la hipercalaemía (Perazela *et al.*, 2000). El ENaC se expresa en el conducto de recolección corticoide del epitelio renal y el bloqueo del canal aquí puede llevar a una acumulación sistémica de  $K^+$ . Por esta razón, es deseable que un bloqueador de ENaC inhalado evite la exposición renal después de absorción del pulmón. Esto se podría lograr a través de ya sea una alta retención del pulmón del bloqueador de ENaC habilitando por lo tanto que se administre solo una baja dosis o a través del diseño de un compuesto que será transformado rápidamente a un metabolito inactivo antes de que alcance el riñón.

5 Los bloqueadores de ENaC también han estado implicados en la hidratación de la piel y la superficie del ojo (Frateschi *et al.*, 2010; Thelin *et al.*, 2012).

10 Se conocen muchos bloqueadores de ENaC. Por ejemplo, el WO 2011/113894 se refiere a compuestos que se dice que son de uso para el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstrutivas de las vías respiratorias o para promover la hidratación mucosal. Los compuestos son de la fórmula:

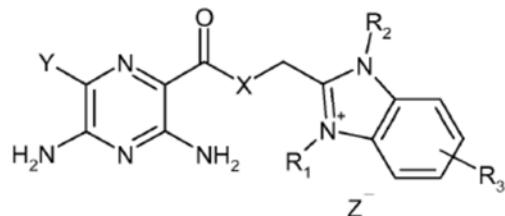
15



en donde A es N o  $CR^{4a}$  y  $R^2$  es haloalquilo. Ninguno de los compuestos ejemplificados en este documento contiene una porción bencimidazol.

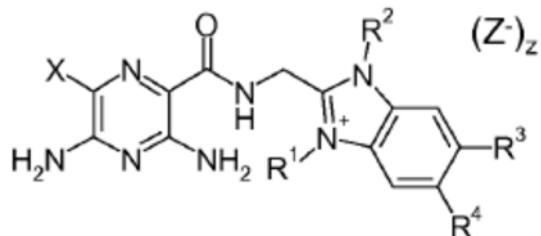
20

WO 2011/079087 se refiere a compuestos de la fórmula:



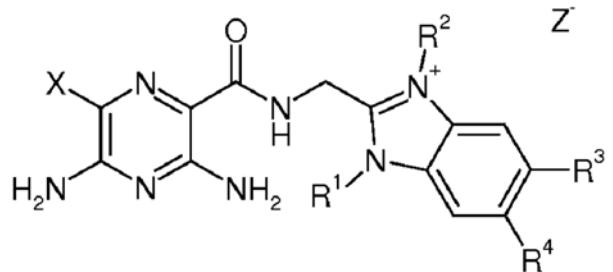
25

WO 2015/007516, WO 2015/007517 y WO 2015/007519 todos se refieren a compuestos de la fórmula:

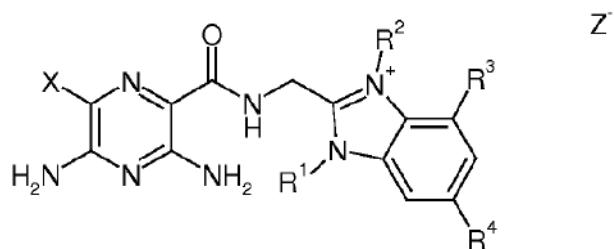


30

WO 2016/113168, WO 2016/113167 y WO 2016/113169 se refieren a compuestos de la fórmula:



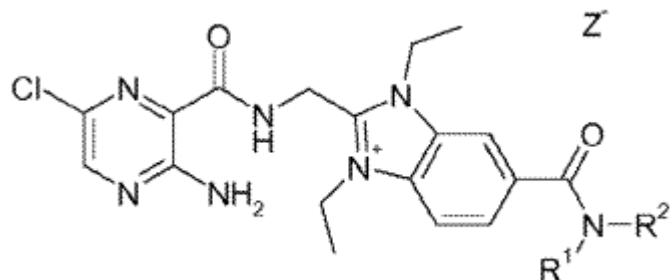
WO 2016/113170 se refiere a compuestos de la fórmula:



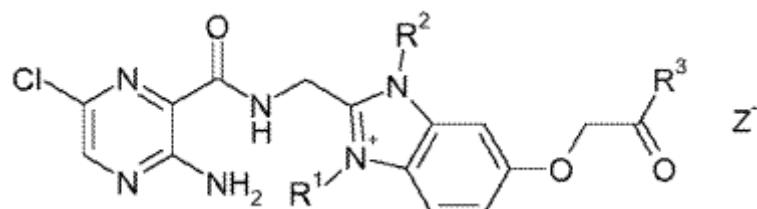
5

Los compuestos descritos en estos documentos todos contienen un grupo 6-halo-3,5-diaminopirazina y este grupo también tiene una característica estructural de los inhibidores de ENaC revelados en numerosos de otros documentos incluyendo WO2013/0664450, WO2013/092674, WO2014/044849, WO 2014/177469, WO 2015/003958, WO 10 10 2015/018754, WO 2011/028740, WO 2007/071396, WO 2007/071400, WO 2008/135557, WO 2009/074575, WO 2009/138378, WO 2009/150137 y WO 2012/035158. Otros documentos relacionados a derivados de pirazina con actividad inhibidora de ENaC incluyen WO 2015/003083, WO 2004/073629, WO 03/070184, WO 03/070182, WO 2006/022935, WO 2007/018640, WO 2008/124491, WO 2009/139948, WO 2005/044180, WO 2005/016879, WO 2005/018644, WO 2005/025496, WO 2005/034847 y WO 2013/181232. Sin embargo, cada compuesto ejemplificado en estos documentos contiene un grupo 6-halo-3,5-diaminopirazina y es por lo tanto claro que un anillo pirazina con sustituyentes amino en las posiciones 3 y 5 y el sustituyente 6-halo fue, hasta recientemente, considerado esencial para la actividad de bloqueo de ENaC.

Algunos de los documentos más recientes se refieren a compuestos bloqueadores de ENaC en los que el grupo 5-amino no está presente. Por ejemplo, WO 2017/028926 se refiere a compuestos inhibidores de ENaC de la fórmula:

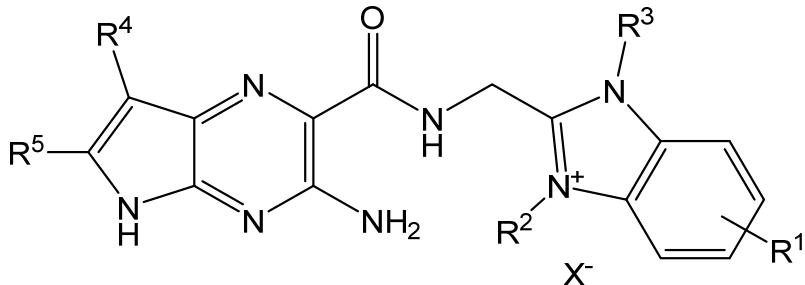


25 y WO 2017/028927 se refiere a compuestos inhibidores de ENaC de la fórmula:



Nuestra solicitud anterior PCT/GB2017/051815 también se refiere a compuestos que comprenden un grupo pirazina con un solo sustituyente amino en la posición 3, con la mayoría de estos compuestos teniendo también un sustituyente en la posición 6 de la pirazina.

- 5 Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que los compuestos con estructuras alternativas a la 6-halo-3,5-diamino pirazina o 6-sustituida-3-aminopirazina también tienen actividad bloqueadora de ENaC y pueden tener propiedades benéficas en comparación con los compuestos conocidos, particularmente en relación a las propiedades de ADME (Absorción, Excreción, Distribución y Metabolismo).
- 10 En la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula general (I) incluyendo todas las formas tautoméricas, todos los enantiómeros y variantes isotópicas y sales de los mismos:



15

(I)

en donde

20 X- es un anión;  
R1 es:

i. H o halo; o

25 ii. -L1R10, en donde  
L1 es:

-Z1-, -Q1-, -Z1Q1-, -Q1Z1-, -Z1Q1Z2-, -Q1Q2-, -Q1Q2Z1-, -Q1Q2Z1Q3Z2-, -Z1Q1OQ2OQ3-;  
-OZ1-, -OQ1-, -OZ1Q1-, -OQ1Z1-, -OZ1Q1Z2-, -OQ1Q2-, -OQ1Q2Z1-, -OQ1Q2Z1Q3Z2-;

30 -Z1N(R7)Z2-, -Q1Z1N(R7)Z2-, -Z1N(R7)Z2Q1-, -Q1Z1N(R7)Z2Q2Z3-;  
-Z1O(CH2CH2O)nZ2-, -Z1O(CH2CH2O)nQ1-, -Z1O(CH2CH2O)nZ2Q1, -Z1O(CH2CH2O)nQ1Z2-, -Q1Z1O(CH2CH2O)nZ2-, -Q1Z1O(CH2CH2O)nZ2Q1-,  
-Z1O(CH2CH2O)nZ2Q1Z3-;

35 -C(O)Z1-, -C(O)Q1-, -C(O)Z1Q1-, -C(O)Z1Q1Z2-, -C(O)Q1Z1-, -C(O)Q1Q2-, -C(O)Q1Q2Z1-,  
-C(O)Q1N(R7)C(O)Z1-, -C(O)Q1N(R7)C(O)Z1Q2-, -C(O)Q1N(R7)C(O)Z1Q2Q3-,  
-C(O)Q1N(R7)C(O)Z1Q2Z2-, -C(O)Z1Q1OQ2OQ3-;

40 -C(O)N(R7)Z1-, -C(O)N(R7)Q1-, -C(O)N(R7)Z1Q1-, -C(O)N(R7)Z1Q1Z2-, -C(O)N(R7)Q1Z1-,  
-C(O)N(R7)Q1Q2-, -C(O)N(R7)Q1Q2Z1-, -C(O)N(R7)Z1O(CH2CH2O)nZ2-, -C(O)N(R7)Z1Q1Z2N(R8)Z3-,  
-C(O)N(R7)Z1N(R8)Z2-, -C(O)N(R7)Q1Z1N(R8)Z2-, -C(O)N(R7)Z1Q1OQ2OQ3-,  
-C(O)N(R7)Z1Q1OQ2OQ3Z2-;

45 -Z1C(O)N(R7)Z2-, -Z1C(O)N(R7)Q1-, -Z1C(O)N(R7)Q1Z2-, -Z1C(O)Q1Z2-, -Z1C(O)N(R7)Q1Q2Z2-;  
-C(O)OZ1-, -C(O)OQ1-, -C(O)OZ1Q1-, -C(O)OZ1Q1Z2-, -C(O)OQ1Z1-, -C(O)OQ1Q2-,  
-C(O)OQ1Q2Z1-;

50 -Q1C(O)Q2-, Q1C(O)Z1-, -Q1C(O)Q2Z1-, Q1C(O)Q2Q3-, Q1C(O)Z1Q2-, Q1C(O)Q2Q3Z1-;  
-C(=NR9)N(R7)Z1-, -C(=NR9)N(R7)Q1-, -C(=NR9)N(R7)Z1Q1-, -C(=NR9)N(R7)Z1Q1Z2-,  
-C(=NR9)N(R7)Q1Z1-, -C(=NR9)N(R7)Q1Q2- o C(=NR9)N(R7)Q1Q2Z1-; en donde

55 cada uno de Z1, Z2 y Z3 es independientemente alquíleno C1-12, alquenileno C2-12, alquinileno C2-12 cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OH, C(O)NR15R16, C(O)OR15 y NR15R16;

cada R15 y R16 es independientemente H o alquilo C1-6 o R15 y R16 junto con el átomo de nitrógeno al que está unido puede formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S;

- cada uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup> y Q<sup>3</sup> es independientemente carbociclico, heterociclico, arilo o heteroarilo cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OH, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, C(O)OR<sup>15</sup> y NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, y, para los grupos cicloalquilo y heterociclico, oxo, en donde R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> son como se definieron anteriormente;
- 5 n es 1 a 6;  
 cada R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> es independientemente seleccionado entre H y alquilo C<sub>1-12</sub> opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo u OH, o  
 cuando un R<sup>7</sup> y un R<sup>8</sup> o dos grupos R<sup>8</sup> se unen a un átomo de nitrógeno pueden, junto con el átomo de nitrógeno combinarse para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S;
- 10 R<sup>9</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>;
- 15 R<sup>10</sup> es H, -N(R<sup>7</sup>)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=NR<sup>9</sup>)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)-C(O)OR<sup>8</sup>, OR<sup>7</sup> o -C(O)OR<sup>7</sup>; o  
 un grupo catiónico seleccionado entre -N(R<sup>7</sup>)-C(O)-(C<sub>1-3</sub> alquieno)-N<sup>+</sup>(R<sup>8</sup>)<sub>3</sub> y -N<sup>+</sup>(R<sup>8</sup>)<sub>3</sub>, en cuyo caso, se requerirá un anión X<sup>-</sup> adicional; y  
 R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son como se definieron anteriormente; o  
 iii. -R<sup>12</sup>, -OR<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -Q<sup>1</sup>R<sup>12</sup>-, -Q<sup>10</sup>R<sup>12</sup> -Q<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -Q<sup>1</sup>C(O)OR<sup>12</sup>, -Q<sup>1</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -Q<sup>1</sup>C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -Q<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>OR<sup>12</sup>, -Q<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -Q<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>C(O)OR<sup>12</sup>, -Q<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> o -Q<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>; en donde
- 20 Q<sup>1</sup> y Q<sup>2</sup> se definen como anteriormente; y  
 cada R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> es independientemente H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> o heterociclico de C<sub>3-8</sub>, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OR<sup>7</sup>, C(O)OR<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)R<sup>8</sup> y C(O)N(R<sup>7</sup>)R<sup>8</sup> y, en el caso de los grupos cicloalquilo o heterociclico, oxo; en donde  
 25 R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son como se definieron anteriormente;
- 30 cada uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-10</sub>, en donde uno o más grupos -CH<sub>2</sub>- es reemplazado opcionalmente por -O-, -S- o -NR<sup>7</sup>- a condición de que los grupos -CH<sub>2</sub>- adyacentes no sean reemplazados y que estén sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OH, SH, N(R<sup>7</sup>)R<sup>8</sup>, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclico, -C(O)OR<sup>7</sup>, -C(O)N(R<sup>7</sup>)R<sup>8</sup>, OR<sup>7</sup> y -N(R<sup>7</sup>)R<sup>8</sup>, en donde R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son como se definieron anteriormente;  
 R<sup>4</sup> es H, halo, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, C(O)OR<sup>16</sup> o C(O)N(R<sup>16</sup>)R<sup>17</sup>;
- 35 en donde los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, -OR<sup>7</sup> y -N(R<sup>7</sup>)R<sup>8</sup>, en donde R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son como se definieron anteriormente;  
 cada R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1-6</sub> o R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que está unido puede formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N y S; y  
 R<sup>5</sup> es H o metilo.
- 40 Los compuestos de fórmula general (I) tienen actividad bloqueadora de ENaC y, además, se espera que tengan una o ambas de las siguientes propiedades ventajosas.
- 45 • Eliminación mucociliar eficaz *in vivo*.  
 • Retención prolongada en el pulmón a modo de reducir la dosis requerida para dar una inhibición adecuada de ENaC commensurada con dosificación b.i.d. o q.d. sin llevar a hipercalaemia.
- 50 En la presente memoria descriptiva, excepto cuando el contexto requiere otra cosa debido al lenguaje expreso o implicación necesaria, la palabra "comprende", o variaciones tales como "comprende" o "comprendiendo" se utiliza en un sentido inclusivo, es decir, para especificar la presencia de las características establecidas pero no para impedir la presencia o adición de características adicionales en diversas modalidades de la invención.
- 55 En la presente memoria descriptiva, las referencias a "uso farmacéutico" se refieren al uso para la administración a un humano o un animal, en particular un humano o un mamífero, por ejemplo un mamífero domesticado o de ganado, para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o condición médica. El término "composición farmacéutica" se refiere a una composición que es adecuada para uso farmacéutico y "farmacéuticamente aceptable" se refiere a un agente que es adecuado para uso en una composición farmacéutica. Otros términos similares se deben considerar de conformidad.
- 60 En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término "pluralidad" se refiere a dos o más.
- 65 El anión X<sup>-</sup> puede tener cualquier carga negativa y estará equilibrado por el número adecuado de cationes. Así, por ejemplo, un compuesto de fórmula general (I) en el que X<sup>-</sup> es un anión que tiene una sola carga negativa tendrá una relación 1:1 de catión:anión mientras que si el anión X<sup>-</sup> tiene una carga de -2, la relación de catión:anión en el compuesto de fórmula general (I) será 2:1. El anión X<sup>-</sup> es convenientemente un anión farmacológicamente aceptable, aunque otros aniones también pueden ser útiles, particularmente en precursores sintéticos a los compuestos de fórmula general (I). Aniones adecuados, X<sup>-</sup> incluyen haluro, sulfato, nitrato, fosfato, formiato, acetato, trifluoroacetato,

fumarato, citrato, tartrato, oxalato, succinato, mandelato, metano sulfonato y p-toluen sulfonato. Un anión X<sup>-</sup> adicional o un anión con carga negativa adicional, por ejemplo una carga de -2, será requerido si el sustituyente R<sup>1</sup> contiene una porción R<sup>10</sup> que es catiónica de modo que la carga en el compuesto de fórmula general (I) está equilibrada.

- 5 Todos los compuestos de fórmula general (I) son sales. En la presente memoria descriptiva, las referencias a sales de los compuestos de fórmula (I) pueden referirse a sales de un átomo de nitrógeno básico adicional, por ejemplo un átomo de nitrógeno al que están unidas las porciones R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>. Los contraíones para esas sales son como se definen por X<sup>-</sup>.
- 10 Alternativamente, cuando R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> o R<sup>3</sup> comprenden un grupo carboxilo C(O)OH, se pueden formar sales. Los contraíones adecuados para esas sales incluyen sodio, potasio, calcio, aluminio, cinc, magnesio y otros iones metálicos así como colina, dietanolamina, etanolamina, etil diamina, megulmina y otras sales de adición básica como se resumen en Paulekuhn *et al.*, (2007) *J. Med. Chem.* **50**: 6665-6672 y/o conocidas por los expertos en la materia. En algunos casos, R<sup>2</sup> o R<sup>3</sup> puede comprender un grupo aniónico, por ejemplo C(O)O<sup>-</sup>, que puede actuar como contraíón a la porción N<sup>+</sup> en el anillo bencimidazolio.

En la presente memoria descriptiva, el término alquilo "C<sub>1-6</sub>" se refiere a un grupo hidrocarburo completamente saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El término abarca metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y t-butilo. Otros grupos alquilo, por ejemplo alquilo C<sub>1-12</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> son como se definieron anteriormente pero contienen diferentes números de átomos de carbono.

20 25 El término "alquenilo C<sub>2-6</sub>" se refiere a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y por lo menos un doble enlace carbono-carbono. Ejemplos incluyen etenilo, prop-1-enilo, hex-2-enilo etc. Otros grupos alquenilo, por ejemplo alquenilo C<sub>1-12</sub> son como se definieron anteriormente excepto que contienen el número especificado (por ejemplo 1 a 12) de átomos de carbono.

30 35 El término "alquinilo C<sub>2-6</sub>" se refiere a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y por lo menos un triple enlace carbono-carbono. Ejemplos incluyen etinilo, prop-1-inilo, hex-2-inilo etc. Otros grupos alquinilo, por ejemplo alquinilo C<sub>2-12</sub> son como se definieron anteriormente excepto que contienen el número especificado (por ejemplo 2 a 12) de átomos de carbono.

40 45 El término "alquileno C<sub>1-6</sub>" se refiere a una cadena de hidrocarburo completamente saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquileno incluyen -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)- y -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-. Otros grupos alquileno, por ejemplo alquileno C<sub>1-12</sub> son como se definieron anteriormente excepto que contienen el número especificado (por ejemplo 1 a 12) de átomos de carbono.

50 55 El término "alquenileno C<sub>2-6</sub>" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y por lo menos un doble enlace carbono-carbono. Ejemplos de grupos alquenileno incluyen -CH=CH-, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>CH=CH-, -CH=CHCH<sub>2</sub>-, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH-, CH<sub>2</sub>CH=C(CH<sub>3</sub>)- y -CH<sub>2</sub>CH=C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-. Otros grupos alquenileno, por ejemplo alquenileno C<sub>2-12</sub>, son como se definieron anteriormente excepto que contienen el número especificado (por ejemplo 2 a 12) de átomos de carbono.

60 65 El término "alquinileno C<sub>2-6</sub>" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y por lo menos un triple enlace carbono-carbono. Ejemplos de grupos alquinileno incluyen -C≡C-, -CH<sub>2</sub>C≡C-, -C≡C-CH<sub>2</sub>-, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C≡C-, CH<sub>2</sub>C≡CCH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>CH≡C-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-). Otros grupos alquinileno, por ejemplo alquinileno C<sub>2-12</sub>, son como se definieron anteriormente excepto que contienen el número especificado (por ejemplo 2 a 12) de átomos de carbono.

70 75 Los términos "carbocíclico" y "carbociclico" se refieren a un sistema de anillo de hidrocarburo no aromático que contiene de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo, a menos que se indique de otro modo, y opcionalmente uno o más dobles enlaces. El grupo carbocíclico puede ser un solo anillo o puede contener dos o tres anillos que pueden estar fusionados o puenteados. Ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo.

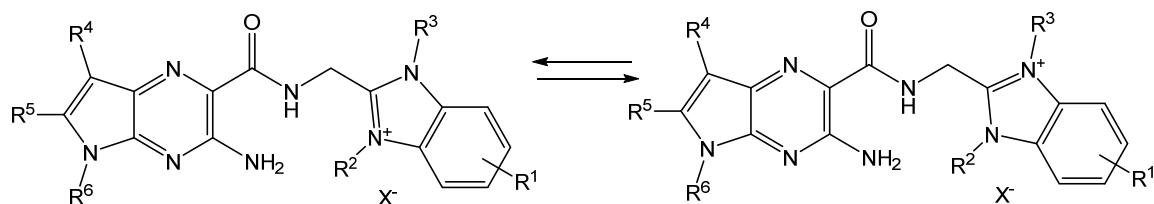
80 85 90 Los términos "heterocíclico" y "heterociclico" se refieren a un sistema de anillo no aromático que contiene 3 a 10 átomos en el anillo que incluye por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S. El grupo heterocíclico puede ser un solo anillo o puede contener dos o tres anillos que pueden estar fusionados o puenteados. Ejemplos incluyen tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidina, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo y tiomorfolinilo.

95 100 Los términos "arilo" y "aromático" en el contexto de la presente memoria descriptiva se refieren a un sistema de anillo con carácter aromático que tiene de 5 a 14 átomos de carbono en el anillo y que contiene hasta tres anillos. Cuando un grupo arilo contiene más de un anillo, no todos los anillos deben ser completamente aromáticos en carácter. Ejemplos de porciones aromáticas son benceno, naftaleno, fluoreno, indano e indeno.

105 Los términos "heteroarilo" y "heteroaromático" en el contexto de la memoria descriptiva se refieren a un sistema de

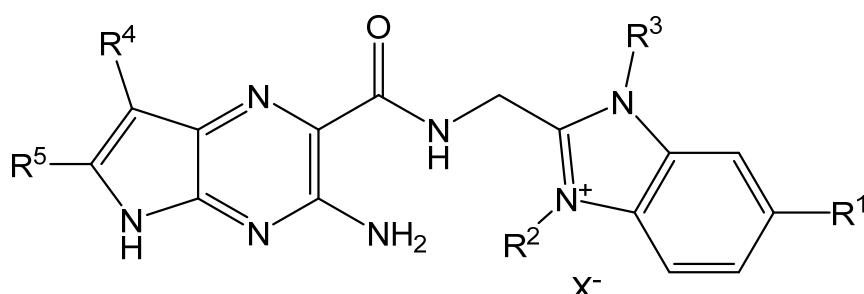
anillo con carácter aromático que tiene de 5 a 14 átomos en el anillo, por lo menos uno de los cuales es un heteroátomo seleccionado entre N, O y S, y que contiene hasta tres anillos. Cuando un grupo heteroarilo contiene más de un anillo, no todos los anillos deben ser completamente aromáticos en carácter. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen piridina, pirimidina, indol, benzofurano, bencimidazol e indoleno.

- 5 El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, el término "halo" para grupos fluoro, cloro, bromo o yodo y "haluro" para fluoruro, cloruro, bromuro o yoduro.
- 10 El término "haloalquilo C<sub>1-6</sub>" como se usa en la presente se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> como se definió anteriormente en que uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo halo. Cualquier número de átomos de hidrógeno se puede reemplazar, hasta la sustitución perhalo. Los ejemplos incluyen trifluorometilo, cloroetilo y 1,1-difluoroetilo. Otros grupos haloalquilo, por ejemplo haloalquilo C<sub>1-12</sub> son como se definieron anteriormente excepto que contienen el número especificado (por ejemplo 1 a 12) de átomos de carbono.
- 15 El término "variante isotópica" se refiere a compuestos marcados isotópicamente que son idénticos a los citados en la fórmula (I), pero por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o número de masa más comúnmente encontrado en la naturaleza, o en el que se ha incrementado la proporción de un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa que se encuentra menos comúnmente en la naturaleza (este último concepto se denomina "enriquecimiento isotópico").
- 20 Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor, yodo y cloro tales como 2H (deuterio), 3H, 11C, 13C, 14C, 18F, 123I o 125I (por ejemplo, 3H, 11C, 14C, 18F, 123I o 125I), que pueden ser isótopos de origen natural o no naturales.
- 25 El concepto de formas canónicas es bien comprendido por la persona experta en la materia. Así, un compuesto de fórmula general (I) puede tener formas canónicas como sigue a continuación:



Ambas de estas formas canónicas se incluyen dentro del alcance de la invención.

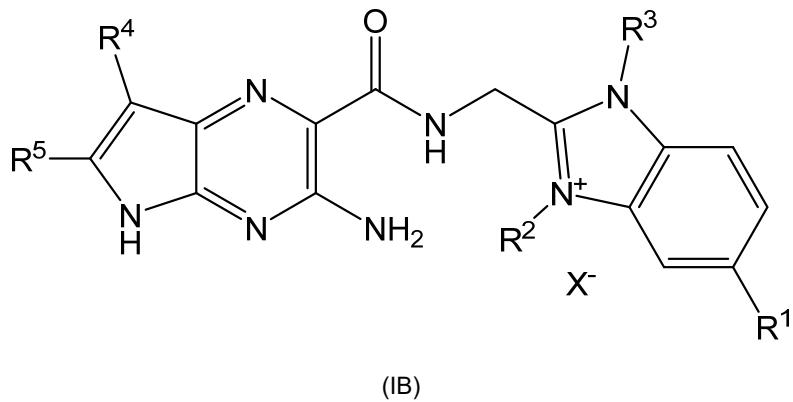
- 30 El sustituyente R<sup>1</sup> está convenientemente en la posición 5 o 6 y así el compuesto de fórmula general (I) puede ser un compuesto de fórmula general (IA):



- 35 (IA)

en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> R<sup>5</sup> y X<sup>-</sup> son como se definen para la fórmula general (I);  
o un compuesto de fórmula general (IB):

40



5 en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$   $R^5$  y  $X^-$  son como se definen para la fórmula general (I).

Se debe apreciar que, ya que el compuesto de fórmula general (I) puede tener diferentes formas canónicas como se discutió anteriormente, si  $R^2$  y  $R^3$  son iguales entonces las posiciones 5 y 6 son equivalentes.

10 En algunos compuestos adecuados de fórmula general (I),  $R^1$  es:

$H$ , halo,  $-R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$  o  $-OR^{12}$ ; en particular,  $H$ , halo, o alquilo  $C_{1-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ ,  $-O(alquilo\ C_{1-6})$ ,  $-O(C_{2-6}\ alquinilo)$  o  $-O(alquinilo\ C_{2-6})$ , cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes halo.

15 Más convenientemente en estos compuestos,  $R^1$  es  $H$ , halo, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi de  $C_{1-6}$  o haloalcoxi de  $C_{1-6}$ .

Ejemplos de esos grupos  $R^1$  incluyen  $H$ , cloro, metilo, trifluorometilo, metoxi y trifluorometoxi.

20 En otros compuestos adecuados de fórmula general (I),  $R^1$  es  $-L^1R^{10}$ .

Convenientemente en esos compuestos,  $L^1$  es:

25  $-Z^1$ ,  $-Q^1$ ,  $-Z^1Q^1$ ,  $-Q^1Z^1$ ,  $-Z^1Q^1Z^2$ ,  $-Q^1Q^2$ ,  $-Q^1Q^2Z^1$ ,  $-Q^1Q^2Z^1Q^3Z^2$ ;  
 $-OZ^1$ ,  $-OZ^1Q^1$ ,  $-OZ^1Q^1Z^2$ ;  
 $-Z^1N(R^7)Z^2$ ,  $-Q^1Z^1N(R^7)Z^2$ ;  
 $-C(O)Q^1$ ,  $-C(O)Q^1Z^1$ ,  $-C(O)Q^1Q^2$ ,  $-C(O)Q^1Q^2Z^1$ ,  $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1$ ,  
 $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1$ ;

30  $-C(O)N(R^7)Z^1$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1$ ,  
 $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^1$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2N(R^8)Z^3$ ,  
 $-C(O)N(R^7)Z^1N(R^8)Z^2$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1N(R^8)Z^2$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3$ ,  
 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3Z^2$ ;

35  $-C(O)OZ^1$ ,  $-C(O)OZ^1Q^1$ ,  $C(O)OZ^1Q^1Z^2$ ,  $-Q^1C(O)Q^2$ ,  $Q^1C(O)Z^1$ ,  $Q^1C(O)Q^2Z^1$ ,  $Q^1C(O)Q^2Q^3$ ,  $Q^1C(O)Z^1Q^2$  o  $Q^1C(O)Q^2Q^3Z^1$ .

En algunos compuestos más adecuados,  $L^1$  es:

40  $-Z^1$ ,  $-Q^1$ ,  $-Q^1Z^1$ ,  $-Q^1Q^2$ ,  $-Q^1Q^2Z^1$ ,  $-Q^1Q^2Z^1Q^3Z^2$ ;  
 $-OZ^1$ ;  
 $-Z^1N(R^7)Z^2$ ,  $-Q^1Z^1N(R^7)Z^2$ ;  
 $-C(O)Q^1$ ,  $-C(O)Q^1Z^1$ ,  $-C(O)Q^1Q^2$ ,  $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1$ ;  
 $-C(O)N(R^7)Z^1$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^1$ ,  
 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^2Z^1$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1N(R^8)Z^2$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3$ ,  
 $45 C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3Z^2$ ; o  $-Q^1C(O)Q^2$ .

En otros compuestos más adecuados,  $L^1$  es:

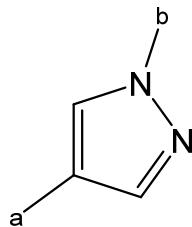
50  $-Z^1$ ,  $-Q^1$ ,  $-Q^1Z^1$ ,  $-Q^1Q^2$ ,  $-Q^1Q^2Z^1$ ;  
 $-OZ^1$ ;  
 $-C(O)Q^1$ ,  $-C(O)Q^1Z^1$ ;  
 $-C(O)N(R^7)Z^1$ ,  $C(O)N(R^7)Q^1$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^2Z^2$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2$ ,  
 $C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2$  o  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2N(R^8)Z^3$ .

En algunos compuestos adecuados donde  $R^1$  es  $-LR^{10}$ , los grupos cíclicos  $Q^1$ ,  $Q^2$  y  $Q^3$  son independientemente seleccionados entre grupos arilo y heteroarilo de 5 y 6 miembros y grupos carbociclico y heterociclico 4 a 8 miembros.

Más convenientemente,  $Q^1$ ,  $Q^2$  y  $Q^3$  son seleccionados entre fenilo, grupos heteroarilo de 5 y 6 miembros y grupos heterociclico de 4 a 7 miembros, incluso más convenientemente fenilo, grupos heteroarilo que contienen nitrógeno de 5 a 6 miembros y heterociclico que contiene nitrógeno de 4 a 7 miembros.

Ejemplos de esos grupos heteroarilo  $Q^1$ ,  $Q^2$  y  $Q^3$  incluyen grupos piridilo, pirimidinilo, pirazolilo, imidazolilo y oxazolilo, con anillos de 5 miembros tal como imidazolilo y oxazolilo y especialmente pirazolilo siendo particularmente adecuado.

10 Cuando  $Q^1$ ,  $Q^2$  o  $Q^3$  es pirazolilo, puede tener la siguiente regioquímica:



Cuando a y b muestran los enlaces al resto de la molécula.

15 Ejemplos de grupos heterociclico  $Q^1$ ,  $Q^2$  y  $Q^3$  incluyen azetidinilo, piperidinilo, piperazinilo, y aziridinilo, con anillos de 6 miembros tales como piperazinilo y siendo piperidinilo más adecuado. El piperidinilo es un grupo heterociclico particularmente adecuado, especialmente 1,4-piperidinilo.

20 Otros grupos  $Q^1$ ,  $Q^2$  y  $Q^3$  más adecuados incluyen grupos ciclohexilo y tetrahidropirano, cualquiera o que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, o  $NR^{15}R^{16}$ , especialmente OH, NH<sub>2</sub> o NHCH<sub>3</sub>.

Cuando  $L^1$  comprende una porción C(O) enlazada a una porción Q, la porción Q puede ser un anillo heterociclico que contiene nitrógeno en el que C(O) está enlazado al átomo de nitrógeno.

25 Por ejemplo, en  $-C(O)Q^1-$ ,  $-C(O)Q^1Z^1-$ ,  $-C(O)Q^1Q^2-$ ,  $-C(O)Q^1Q^2Z^1-$ ,  $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1-$ ,  $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2-$ ,  $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2Q^3-$ ,  $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2Z^2-$ ,  $Q^1$  es convenientemente un anillo heterociclico de 5 o 6 miembros que está enlazado a la porción  $-C(O)$  a través de un átomo de nitrógeno del anillo. Convenientemente,  $Q^1$  es un anillo heterociclico de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno tal como piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo, más convenientemente piperidin-1-ilo. Convenientemente, cuando  $Q^1$  es piperidin-1-ilo el resto de la molécula está enlazado a la posición 4 del anillo piperidina. Cuando  $Q^1$  es pirrolidin-1-ilo, el resto de la molécula puede estar enlazado a la posición 3 del anillo pirrolidina.

30 35 Cuando  $L^1$  es  $-Q^1C(O)Q^2-$ ,  $-Q^1C(O)Q^2Z^1-$ ,  $Q^1C(O)Q^2Q^3-$ ,  $Q^1C(O)Q^2Q^3Z^1-$ ,  $Q^2$  es convenientemente un anillo heterociclico de 5 o 6 miembros que está enlazado a la porción  $-C(O)$  a través de un átomo de nitrógeno del anillo. Convenientemente,  $Q^2$  es piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo, más convenientemente piperidin-1-ilo. Convenientemente, cuando  $Q^1$  es piperidin-1-ilo el resto de la molécula está enlazado a la posición 4 del anillo piperidina. Cuando  $Q^1$  es pirrolidin-1-ilo, el resto de la molécula puede estar enlazado a la posición 3 del anillo pirrolidina.

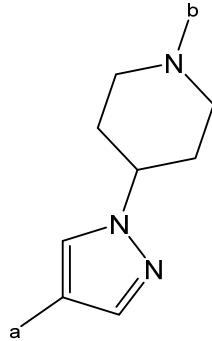
40 45 En otros casos, sin embargo, cuando  $L^1$  comprende una porción C(O) enlazada a una porción Q, la porción Q puede ser un grupo heterociclico que está enlazado a la porción C(O) a través de un átomo de carbono del anillo. Ejemplos de grupos heterociclicos incluyen anillos de 5 y 6 miembros, convenientemente anillos que contienen nitrógeno tal como piperidinilo o pirrolidinilo. Convenientemente, en este caso, cuando  $Q^1$  es un anillo piperidina es un grupo piperidin-4-ilo de modo que la posición 4 de piperidina está enlazada a la porción C(O). Convenientemente, el átomo de nitrógeno de piperidina está enlazado al resto de la molécula. Ejemplos de porciones  $L^1$  de este tipo incluyen  $C(O)Q^1Z^1$ , en el que  $Q^1$  puede ser un anillo piperidina en el que la posición 4 está enlazada a C(O) y la posición 1 está enlazada a Z<sup>1</sup>.

50 Cuando  $L^1$  comprende una porción  $-C(O)N(R^7)-$  enlazada a una porción Q, la porción Q es convenientemente un anillo heterociclico, por ejemplo un anillo heterociclico de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno, que está enlazado a la porción  $-C(O)N(R^7)-$  a través de un átomo de carbono del anillo.

55 Por ejemplo, cuando  $L^1$  es  $-C(O)N(R^7)Q^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1N(R^8)Z^2-$ ,  $-Z^1C(O)N(R^7)Q^1-$ ,  $-Z^1C(O)N(R^7)Q^1Z^2-$  o  $-Z^1C(O)N(R^7)Q^1Q^2-$ ,  $Q^1$  es convenientemente un anillo heterociclico de 5 o 6 miembros que está enlazado a la porción  $-C(O)N(R^7)-$  a través de un átomo de carbono del anillo, con el resto de la molécula estando enlazado a un átomo de nitrógeno del anillo. Convenientemente,  $Q^1$  es piperidin-4-ilo o pirrolidinilo. Cuando  $Q^1$  es piperidin-4-ilo, el resto de la molécula está convenientemente enlazada a la posición 1 del anillo piperidina.

Para otros grupos  $L^1$  en los que  $Q^1$  y/o  $Q^2$  y/o  $Q^3$  es piperidinilo, son convenientemente ya sea piperidin-1-ilo o piperidin-4-ilo.

- 5 Cuando el  $L^1$  comprende una porción  $-Q^1Q^2-$  o  $-Q^2Q^3-$ , este puede ser, por ejemplo:



Cuando a y b muestran los enlaces al resto de la molécula.

10 Otros ejemplos de porciones  $-Q^1Q^2-$  y  $-Q^2Q^3-$  incluyen bifenilo, convenientemente una porción 1,1'-bifenil-4-ilo. Este tipo de porción  $-Q^1Q^2-$  o  $-Q^2Q^3-$  está convenientemente enlazada en cada lado a una porción Z, por ejemplo como en  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2-$

15 En algunos compuestos adecuados donde  $R^1$  es  $-L^1R^{10}$ , y  $L^1$  contiene  $Z^1$  y opcionalmente  $Z^2$  y  $Z^3$ , cada uno de  $Z^1$ ,  $Z^2$  y  $Z^3$  es independientemente alquíleno  $C_{1-12}$ , opcionalmente sustituido por uno o más grupos halo u OH.

En algunos compuestos de la invención,  $R^1$  es  $L^1R^{10}$  y  $L^1$  comprende una porción  $Z^1$ , y opcionalmente una  $Z^2$  y opcionalmente una  $Z^3$ .

20 En compuestos donde  $L^1$  es:

$-Z^1-$ ,  $-Z^1Q^1-$ ,  $-Q^1Z^1-$ ,  $-Z^1Q^1Z^2-$ ,  $-Q^1Q^2Z^1-$ ,  $-Q^1Q^2Z^1Q^3Z^2-$ ,  $-Z^1Q^1OQ^2OQ^3-$ ;  
 $-OZ^1-$ ,  $-OZ^1Q^1-$ ,  $-OQ^1Z^1-$ ,  $-OZ^1Q^1Z^2-$ ,  $-OQ^1Q^2Z^1-$ ,  $-OQ^1Q^2Z^1Q^3Z^2-$ ,  $-OZ^1Q^1OQ^2OQ^3-$ ;

25  $-Z^1N(R^7)Z^2-$ ,  $-Q^1Z^1N(R^7)Z^2-$ ,  $-Z^1N(R^7)Z^2Q^1-$ ,  $-Q^1Z^1N(R^7)Z^2Q^2Z^3-$ ;  
 $-Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$ ,  $-Z^1O(CH_2CH_2O)_nQ^1-$ ,  $-Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2Q^1-$ ,  $-Z^1O(CH_2CH_2O)_nQ^1Z^2-$ ,  $-Q^1Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$ ,  
 $-Q^1Z^1O(CH_2CH_2O)_nQ^1-$ ,  $-Q^1Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2Q^1-$ ,  $-Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2Q^1Z^3-$ ;

30  $-C(O)Z^1-$ ,  $-C(O)Z^1Q^1-$ ,  $-C(O)Z^1Q^1Z^2-$ ,  $-C(O)Q^1Z^1-$ ,  $-C(O)Q^1Q^2Z^1-$ ,  $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1-$ ,  $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2-$ ,  
 $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2Q^3-$ ,  $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2Z^2-$ ,  $-C(O)Z^1Q^1OQ^2OQ^3-$ ;

35  $-C(O)N(R^7)Z^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2-$ ,  
 $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2N(R^8)Z^3-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1N(R^8)Z^2-$ ,  
 $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1N(R^8)Z^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3Z^2-$ ;

35  $-Z^1C(O)N(R^7)Z^2-$ ,  $-Z^1C(O)N(R^7)Q^1-$ ,  $-Z^1C(O)N(R^7)Z^2Q^1-$ ,  $-Z^1C(O)N(R^7)Q^1Z^2-$ ,  $-Z^1C(O)N(R^7)Q^1Q^2-$ ,  
 $-Z^1C(O)Q^1-$ ,  $-Z^1C(O)Q^1Z^2-$ ,  $-Z^1C(O)Q^1Q^2-$ ,  $-Z^1C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^2-$ ;

35  $-C(O)OZ^1-$ ,  $-C(O)OZ^1Q^1-$ ,  $-C(O)OZ^1Q^1Z^2-$ ,  $-C(O)OQ^1Z^1-$ ,  $-C(O)OQ^1Q^2-$ ,  $-C(O)OQ^1Q^2Z^1-$ ,  $-Q^1C(O)Z^1-$ ,  $-Q^1C(O)Q^2Z^1-$ ,  
 $-Q^1C(O)Z^1Q^2-$ ,  $-Q^1C(O)Q^2Q^3Z^1-$ ;

$-C(=NR^9)N(R^7)Z^1-$ ,  $-C(=NR^9)N(R^7)Q^1-$ ,  $-C(=NR^9)N(R^7)Z^1Q^1-$ ,  $-C(=NR^9)N(R^7)Z^1Q^1Z^2-$ ,  
 $-C(=NR^9)N(R^7)Q^1Z^1-$ ,  $-C(=NR^9)N(R^7)Q^1Q^2-$ ,  $C(=NR^9)N(R^7)Q^1Q^2Z^1-$ ;

40 los grupos  $Z^1$  y, cuando están presentes,  $Z^2$  y  $Z^3$  comprenden convenientemente alquíleno  $C_{1-8}$ , alquenileno  $C_{2-8}$ , alquinileno  $C_{2-8}$  cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más halo, OH,  $C(O)NR^{15}R^{16}$ ,  $C(O)OR^{15}$  o  $NR^{15}R^{16}$ , en donde  $R^{15}$  y  $R^{16}$  son como se definieron anteriormente.

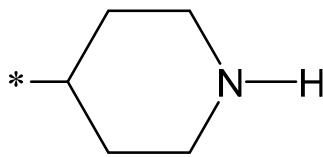
45 En algunos compuestos más adecuados, los grupos  $Z^1$  y, cuando están presentes,  $Z^2$  y  $Z^3$  comprenden alquíleno  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por uno o más halo, OH,  $C(O)NR^{15}R^{16}$ ,  $C(O)OR^{15}$  o  $NR^{15}R^{16}$ ; en donde  $R^{15}$  y  $R^{16}$  son como se definieron anteriormente.

50 Incluso más convenientemente, los grupos  $Z^1$  y, cuando están presentes,  $Z^2$  y  $Z^3$  comprenden alquíleno  $C_{1-4}$  que está no sustituido o sustituido por uno o más halo, OH,  $C(O)NR^{15}R^{16}$ ,  $C(O)OR^{15}$  o  $NR^{15}R^{16}$ , en donde cada  $R^{15}$  y  $R^{16}$  es H. Normalmente,  $Z^1$  y cuando están presentes,  $Z^2$  y  $Z^3$  comprenden alquíleno  $C_{1-4}$  que está no sustituido o sustituido con uno o más OH, halo,  $C(O)NH_2$  o  $C(O)OH$ .

En algunos compuestos particularmente adecuados,  $Z^1$  y, cuando están presentes,  $Z^2$  y  $Z^3$  son alquíleno  $C_{1-4}$  no sustituido.

En otros compuestos particularmente adecuados  $Z^1$  es alquíleno  $C_{1-4}$  sustituido con uno o más halo,  $C(O)NH_2$  o  $C(O)OH$ .

- 5 Estas porciones  $Z^1$ ,  $Z^2$  y  $Z^3$  son particularmente adecuadas cuando  $L^1$  es:
- $Z^1$ -, - $Q^1Z^1$ - donde  $Q^1$  está enlazado a través de un átomo de carbono del anillo a  $Z^1$ , - $Q^1Q^2Z^1$ - donde  $Q^2$  está enlazado a través de un átomo de carbono del anillo a  $Z^1$ ;
- $OZ^1$ ;
- 10 - $C(O)Q^1Z^1$ -, donde  $Q^1$  está enlazado a través de un átomo de nitrógeno del anillo a  $C(O)$  y a través de un átomo de carbono del anillo a  $Z^1$ ;
- $C(O)N(R^7)Z^1$ -, - $C(O)N(R^7)Q^1Z^1$ -, - $C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2$ -, - $C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2$ -  
- $C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2N(R^8)Z^3$ -.
- 15 En algunos compuestos de fórmula general (I),  $Z^1$ ,  $Z^2$  o  $Z^3$  puede estar directamente enlazado a un grupo cíclico a través de un átomo de nitrógeno del anillo. Esto puede ocurrir, por ejemplo, en compuestos donde  $R^1$  es  $L^1R^{10}$  y  $L^1$  es:
- $Q^1Z^1$ -, - $Z^1Q^1Z^2$ -, - $Q^1Q^2Z^1$ -, - $OQ^1Z^1$ -, - $OZ^1Q^1Z^2$ -, - $OQ^1Q^2Z^1$ -, - $Z^1O(CH_2CH_2O)_nQ^1Z^2$ -, - $Q^1Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2$ -, - $Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2Q^1Z^3$ -, - $C(O)Z^1Q^1Z^2$ -, - $C(O)Q^1Z^1$ -, - $C(O)Q^1Q^2Z^1$ -, - $C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2Z^2$ -, - $C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2$ -, - $C(O)N(R^7)Q^1Z^1$ -, - $C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^1$ -, - $C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2$ -, - $C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3Z^2$ -,  $Z^1C(O)N(R^7)Q^1Z^2$ -, - $Z^1C(O)Q^1Z^2$ -,  $Z^1C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^2$ -, - $C(O)OZ^1Q^1Z^2$ -, - $C(O)OQ^1Z^1$ -, - $C(O)OQ^1Q^2Z^1$ -,  $Q^1C(O)Q^2Z^1$ -,  $Q^1C(O)Q^2Q^3Z^1$ -, - $C(=NR^9)N(R^7)Z^1Q^1Z^2$ -, - $C(=NR^9)N(R^7)Q^1Z^1$ -, - $C(=NR^9)N(R^7)Q^1Q^2Z^1$ -.
- 25 En algunos de esos compuestos, el grupo  $Z^1$  o  $Z^2$  o  $Z^3$  también está enlazado a  $R^{10}$ . Cuando este es el caso, el grupo  $Z^1$  o  $Z^2$  o  $Z^3$  puede ser alquíleno  $C_{1-12}$  sustituido con uno o más grupos OH, convenientemente por una pluralidad de grupos OH, por ejemplo 2-11 grupos OH. Normalmente, el número de grupos OH será uno menos que el número de átomos de carbono en el grupo alquíleno;
- 30 Más convenientemente en este caso,  $Z^1$  es un grupo alquíleno  $C_{1-8}$  sustituido con 2-7 grupos OH, por ejemplo 5-7 grupos OH.
- Ejemplos de grupos adecuados  $Z^1$  o  $Z^2$  o  $Z^3$  de este tipo incluyen  $-CH_2[CH(OH)]_n$ -, donde  $n$  es convenientemente 3-7. Lo más convenientemente,  $Z^1$  o  $Z^2$  o  $Z^3$  cuando es apropiado es  $-CH_2-CH(OH)-CH(OH)-CH(OH)-CH(OH)-CH(OH)-$ .
- 35 En esos compuestos,  $R^{10}$  es convenientemente H de modo que la porción  $Z^1R^{10}$ ,  $Z^2R^{10}$  o  $Z^3R^{10}$  es  $-CH_2[CH(OH)]_nH$ , donde  $n$  es convenientemente 3-7, por ejemplo  $-CH_2-[CH(OH)]_4-CH_2OH$ .
- 40 En compuestos donde  $R^1$  es  $-L^1R^{10}$ , grupos adecuados  $R^{10}$  incluyen H, - $N(R^7)R^8$ , - $N(R^7)C(=NR^9)N(R^8)_2$ , - $N(R^7)C(O)OR^8$ , - $N(R^7)C(O)-(alquíleno C_{1-3})-N^+(R^8)_3$ , - $N^+(R^8)_3$ ,  $OR^7$  o - $C(O)OR^7$ .
- 45 Más convenientemente,  $R^{10}$  es H, - $N(R^7)R^8$ , - $N(R^7)C(=NR^9)N(R^8)_2$ , - $N(R^7)C(O)OR^8$  o - $C(O)OR^7$ .
- Cuando  $R^{10}$  es H,  $L^1$  es convenientemente - $Z^1$ -,  $Q^1$ -, - $Q^1Z^1$ -, - $Z^1Q^1Z^2$ -, - $Q^1Q^2$ -, - $Q^1Q^2Z^1$ -,
- 50 - $OZ^1$ -, - $OQ^1Z^1$ -, - $OZ^1Q^1Z^2$ -, - $OQ^1Q^2Z^1$ -, - $Z^1O(CH_2CH_2O)_nQ^1Z^2$ -, - $Q^1Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2$ -, - $Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2Q^1Z^3$ -, - $C(O)Z^1$ -, - $C(O)Z^1Q^1Z^2$ -, - $C(O)Q^1Z^1$ -, - $C(O)Q^1Q^2Z^1$ -, - $C(O)N(R^7)Z^1$ -, - $C(O)N(R^7)Q^1$ -, - $C(O)N(R^7)C(O)Z^1Q^2Z^2$ -, - $C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2$ -, - $C(O)N(R^7)Q^1Z^1$ -, - $C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^1$ -, - $C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2$ -, - $C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3Z^2$ -,  $Z^1C(O)N(R^7)Q^1Z^2$ -, - $C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^1$ -, - $Z^1C(O)Q^1Z^2$ -,  $Z^1C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^2$ -, - $C(O)OZ^1$ -, - $C(O)OZ^1Q^1Z^2$ -, - $C(O)OQ^1Z^1$ -, - $C(O)OQ^1Q^2$ -,  $C(O)OQ^1Q^2Z^1$ -, - $C(O)OQ^1Z^1$ -, - $C(O)OQ^1Q^2Z^1$ -,  $Q^1C(O)Q^2Z^1$ -,  $Q^1C(O)Q^2Q^3Z^1$ -, - $C(=NR^9)N(R^7)Z^1$ -,  $C(=NR^9)N(R^7)Z^1Q^1Z^2$ -, - $C(=NR^9)N(R^7)Q^1Z^1$ -,  $C(=NR^9)N(R^7)Q^1Q^2Z^1$ -.
- 55 En algunos compuestos más adecuados, cuando  $R^{10}$  es H,  $L^1$  es - $OZ^1$ -, donde  $Z^1$  es como se definió anteriormente pero es convenientemente alquíleno  $C_{1-8}$  opcionalmente sustituido como se describió anteriormente. Más convenientemente en estos compuestos,  $Z^1$  es alquíleno  $C_{1-4}$  de modo que el grupo - $OZ^1R^{10}$  es - $O(alquilo C_{1-4})$ , por ejemplo metoxi, etoxi isopropoxi o *t*-butiloxi. En una modalidad (por ejemplo como se usa en los Ejemplos 4, 7-14 y 19),  $R^1$  es metoxi.
- 60 En otros compuestos más adecuados, cuando  $R^{10}$  es H,  $L^1$  es - $Q^1$ -, - $Q^1Q^2$ - o - $C(O)N(R^7)Q^1$ -, donde el grupo  $Q^1$  o, para - $Q^1Q^2$ -, el grupo  $Q^2$ , es un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno que está enlazado al grupo  $R^{10}$  a través de un átomo de nitrógeno del anillo. Ejemplos de esos grupos  $Q^1R^{10}$  o grupos  $Q^2R^{10}$  incluyen:



donde \* indica el punto en el cual el grupo se une al resto de la molécula.

5 En una modalidad (por ejemplo como se usa en el Ejemplo 30), R<sup>1</sup> es -Q<sup>1</sup>-H.

En una modalidad (por ejemplo como se usa en el Ejemplo 31), R<sup>1</sup> es -Q<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>-H.

10 En una modalidad (por ejemplo como se usa en el Ejemplo 40), R<sup>1</sup> es -C(O)N(R<sup>7</sup>)Q<sup>1</sup>-H.

10 En incluso otros compuestos más adecuados, cuando R<sup>10</sup> es H, L<sup>1</sup> es:

-Z<sup>1</sup>-, Q<sup>1</sup>, -Q<sup>1</sup>Z<sup>1</sup>-, -Q<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>, -Q<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>Z<sup>1</sup>-,

-OZ<sup>1</sup>-, -OQ<sup>1</sup>Z<sup>1</sup>-, -OQ<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>Z<sup>1</sup>-,

15 -C(O)Z<sup>1</sup>-, -C(O)Q<sup>1</sup>Z<sup>1</sup>-, -C(O)Q<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>Z<sup>1</sup>-,

-C(O)N(R<sup>7</sup>)Z<sup>1</sup>-, -C(O)N(R<sup>7</sup>)Q<sup>1</sup>Z<sup>1</sup>-, -C(O)N(R<sup>7</sup>)Q<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>Z<sup>1</sup>-,

-C(O)OZ<sup>1</sup>-, -C(O)OQ<sup>1</sup>Z<sup>1</sup>-, -C(O)OQ<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>-, C(O)OQ<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>Z<sup>1</sup>-,

-C(=NR<sup>9</sup>)N(R<sup>7</sup>)Z<sup>1</sup>-, -C(=NR<sup>9</sup>)N(R<sup>7</sup>)Q<sup>1</sup>Z<sup>1</sup>- o C(=NR<sup>9</sup>)N(R<sup>7</sup>)Q<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>Z<sup>1</sup>-,

20 En incluso otros compuestos más adecuados, cuando R<sup>10</sup> es H, y que contienen un grupo cíclico Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup> o Q<sup>3</sup> enlazado a Z<sup>1</sup> o Z<sup>2</sup> o Z<sup>3</sup>, el grupo cíclico puede ser un grupo heterociclico que contiene nitrógeno enlazado a Z<sup>1</sup> o Z<sup>2</sup> o Z<sup>3</sup> a través de un átomo de nitrógeno del anillo. Esto puede ocurrir, por ejemplo, en compuestos donde R<sup>1</sup> es L<sup>1</sup>R<sup>10</sup> y L<sup>1</sup> es:

-Q<sup>1</sup>Z<sup>1</sup>-, -Z<sup>1</sup>Q<sup>1</sup>Z<sup>2</sup>-, -Q<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>Z<sup>1</sup>-,

25 -OQ<sup>1</sup>Z<sup>1</sup>-, -OZ<sup>1</sup>Q<sup>1</sup>Z<sup>2</sup>-, -OQ<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>Z<sup>1</sup>-,

-Z<sup>1</sup>O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>Q<sup>1</sup>Z<sup>2</sup>-, -Q<sup>1</sup>Z<sup>1</sup>O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>Z<sup>2</sup>-, -Z<sup>1</sup>O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>Z<sup>2</sup>Q<sup>1</sup>Z<sup>3</sup>-,

-C(O)Z<sup>1</sup>Q<sup>1</sup>Z<sup>2</sup>-, -C(O)Q<sup>1</sup>Z<sup>1</sup>-, -C(O)Q<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>Z<sup>1</sup>-, -C(O)Q<sup>1</sup>N(R<sup>7</sup>)C(O)Z<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>Z<sup>2</sup>-, -C(O)N(R<sup>7</sup>)Z<sup>1</sup>Q<sup>1</sup>Z<sup>2</sup>-, -C(O)N(R<sup>7</sup>)Q<sup>1</sup>Z<sup>1</sup>-, -

C(O)N(R<sup>7</sup>)Q<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>Z<sup>1</sup>-, -C(O)N(R<sup>7</sup>)Z<sup>1</sup>Q<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>Z<sup>2</sup>-, -C(O)N(R<sup>7</sup>)Z<sup>1</sup>Q<sup>1</sup>OQ<sup>2</sup>OQ<sup>3</sup>Z<sup>2</sup>-,

Z<sup>1</sup>C(O)N(R<sup>7</sup>)Q<sup>1</sup>Z<sup>2</sup>-, -Z<sup>1</sup>C(O)Q<sup>1</sup>Z<sup>2</sup>-, Z<sup>1</sup>C(O)N(R<sup>7</sup>)Q<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>Z<sup>2</sup>-,

30 -C(O)OZ<sup>1</sup>Q<sup>1</sup>Z<sup>2</sup>-, -C(O)OQ<sup>1</sup>Z<sup>1</sup>-, -C(O)OQ<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>Z<sup>1</sup>-,

Q<sup>1</sup>C(O)Q<sup>2</sup>Z<sup>1</sup>-, Q<sup>1</sup>C(O)Q<sup>2</sup>Q<sup>3</sup>Z<sup>1</sup>-,

-C(=NR<sup>9</sup>)N(R<sup>7</sup>)Z<sup>1</sup>Q<sup>1</sup>Z<sup>2</sup>-, -C(=NR<sup>9</sup>)N(R<sup>7</sup>)Q<sup>1</sup>Z<sup>1</sup>- o -C(=NR<sup>9</sup>)N(R<sup>7</sup>)Q<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>Z<sup>1</sup>-,

35 Compuestos particularmente adecuados de este tipo son esos en los cuales R<sup>10</sup> es H y L<sup>1</sup> es -Q<sup>1</sup>Z<sup>1</sup>-, -Q<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>Z<sup>1</sup>-, -C(O)N(R<sup>7</sup>)Q<sup>1</sup>Z<sup>1</sup>-, o -C(O)Q<sup>1</sup>Z<sup>1</sup>-, o, incluso más convenientemente, -Q<sup>1</sup>Z<sup>1</sup>-, -Q<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>Z<sup>1</sup>- o -C(O)N(R<sup>7</sup>)Q<sup>1</sup>Z<sup>1</sup>.

En compuestos donde R<sup>10</sup> es H y en el cual L<sup>1</sup> contiene una porción Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> o Z<sup>3</sup> enlazada directamente a R<sup>10</sup>, la porción Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> o Z<sup>3</sup> es convenientemente un grupo alquíleno C<sub>1-12</sub> sustituido por una pluralidad de grupos OH, por ejemplo 2 a 11 grupos OH. Normalmente, el número de grupos OH será uno menos que el número de átomos de carbono en el grupo alquíleno;

Más convenientemente en este caso, Z<sup>1</sup> es un grupo alquíleno C<sub>1-8</sub> sustituido con 2-7 grupos OH, por ejemplo 5-7 grupos OH.

45 Ejemplos de grupos adecuado Z<sup>1</sup> de este tipo incluyen -CH<sub>2</sub>[CH(OH)]<sub>n</sub>-, donde n es convenientemente 3-7. Lo más convenientemente, n es 5 y en este caso, Z<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>[CH(OH)]<sub>4</sub>-CH(OH)- de modo que el grupo Z<sup>1</sup>R<sup>10</sup>, Z<sup>2</sup>R<sup>10</sup> o Z<sup>3</sup>R<sup>10</sup> es una porción -CH<sub>2</sub>[CH(OH)]<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>OH.

50 Ejemplos de compuestos donde el grupo Z<sup>1</sup>R<sup>10</sup> es una porción -CH<sub>2</sub>[CH(OH)]<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>OH incluyen esos en los cuales R<sup>1</sup> es:

-piperidinil-4-il-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH(OH)-CH(OH)-CH<sub>2</sub>(OH).

-pirazol-4-il-piperidin-4-il-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH(OH)-CH(OH)-CH(OH)-CH<sub>2</sub>(OH).

-C(O)NH-piperidin-4-il-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH(OH)-CH(OH)-CH(OH)-CH<sub>2</sub>(OH).

55 55 En una modalidad (por ejemplo como se usa en el Ejemplo 46), R<sup>1</sup> es -Q<sup>1</sup>Z<sup>1</sup>-H.

En una modalidad (por ejemplo como se usa en el Ejemplo 47), R<sup>1</sup> es -Q<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>Z<sup>1</sup>-H.

60 60 En una modalidad (por ejemplo como se usa en el Ejemplo 49), R<sup>1</sup> es C(O)N(R<sup>7</sup>)Q<sup>1</sup>Z<sup>1</sup>-H.

Otros compuestos adecuados en los cuales  $R^{10}$  es H incluyen esos en los cuales  $R^{10}$  está unido a un átomo de nitrógeno del anillo de una porción  $Q^1$ ,  $Q^2$  o  $Q^3$  o el grupo  $L^1$ .

5 Cuando  $R^{10}$  es distinto de H,  $Z^1$ ,  $Z^2$  y  $Z^3$ , cuando está presente, puede ser  $-(CH_2)_n-$  donde n es 1 a 6 o  $-O(CH_2)_m-$ , donde m es 1 a 5.

En compuestos donde  $R^{10}$  es  $-C(O)OR^7$ ,  $L^1$  es convenientemente:

10  $-Q^1-$  o  $-Q^1Q^2-$  donde  $Q^1$  o, para  $-Q^1Q^2-$ ,  $Q^2$  es un grupo carbociclico o heterociclico y está enlazado a  $R^{10}$  a través de un átomo de carbono del anillo; o

15  $C(O)N(R^7)Q^1$ , donde  $Q^1$  es un grupo carbociclico o heterociclico y está enlazado a  $R^{10}$  a través de un átomo de nitrógeno del anillo.

En estos compuestos,  $R^7$  es convenientemente alquilo  $C_{1-6}$ , incluso más convenientemente alquilo  $C_{1-4}$ , por ejemplo *t*-butilo.

20 En una modalidad (por ejemplo como se usa en el Ejemplo 25),  $R^1$  es  $-Q^1C(O)OR^7$ , donde  $Q^1$  es piperidin-4-ilo y  $R^7$  es *t*-butilo. En una modalidad (por ejemplo como se usa en el Ejemplo 26),  $R^1$  es  $-Q^1Q^2C(O)OR^7$ , donde  $Q^1$  es pirazol-4-ilo,  $Q^2$  es piperidin-4-ilo y  $R^7$  es *t*-butilo. En una modalidad (por ejemplo como se usa en el Ejemplo 36),  $R^1$  es  $C(O)NHQ^1C(O)OR^7$ , donde  $Q^1$  es piperidin-1-ilo y  $R^7$  es

25 Cuando  $R^{10}$  es  $-N(R^7)R^8$ ,  $-N(R^7)C(=NR^9)N(R^8)_2$  o  $-N(R^7)C(O)OR^{8-}$ ,  $L^1$  es convenientemente:

- $Z^1-$ ,

- $OZ^1-$ ;

25  $-C(O)N(R^7)Z^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2N(R^8)Z^3$ ,

- $C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2$ ;

30  $-C(O)N(R^7)Q^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1-$  o  $-C(O)Q^1-$ , donde  $Q^1$  es un grupo carbociclico o heterociclico y está enlazado a  $R^{10}$  a través de un átomo de carbono del anillo; o

$C(O)Q^1Z^1-$ .

Compuestos en los que  $R^{10}$  es  $-N(R^7)R^8$  son particularmente adecuados.

35 Normalmente, cuando  $R^{10}$  es  $-N(R^7)R^8$ , cada uno de  $R^7$  y  $R^8$  es independientemente cualquiera de H o alquilo  $C_{1-8}$  opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH. En algunos casos, ambos de  $R^7$  y  $R^8$  son H.

40 En el caso donde cualquiera o ambos de  $R^7$  y  $R^8$  es alquilo  $C_{1-8}$ , puede ser sustituido con una pluralidad de grupos OH, por ejemplo 2-7 grupos OH. Normalmente, el número de grupos OH será uno menos que el número de átomos de carbono en el grupo alquilo. Más convenientemente en compuestos de este tipo, uno o preferentemente ambos, de  $R^7$  y  $R^8$  pueden ser  $-CH_2[CH(OH)]_mCH_2OH$ , donde m es convenientemente 2-6. Lo más convenientemente, m es 4 y en este caso, el grupo  $R^7$  y/o  $R^8$  es una porción  $-CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH$ .

En compuestos particularmente adecuados  $R^{10}$  es  $-N\{CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH\}_2$ .

45 En una modalidad (por ejemplo como se usa en el Ejemplo 29),  $L^1$  es  $-Z^1-$  y  $R^{10}$  es  $NH_2$ .

En una modalidad (por ejemplo como se usa en los Ejemplos 27 y 28),  $L^1$  es  $-OZ^1-$  y  $R^{10}$  es  $NH_2$ .

En una modalidad (por ejemplo como se usa en el Ejemplo 39),  $L^1$  es  $-C(O)N(R^7)Z^1-$  y  $R^{10}$  es  $NH_2$ .

En una modalidad (por ejemplo como se usa en el Ejemplo 41),  $L^1$  es  $-C(O)Q^1-$  y  $R^{10}$  es  $NH_2$ .

En una modalidad (por ejemplo como se usa en el Ejemplo 42),  $L^1$  es  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1$  y  $R^{10}$  es  $NH_2$ .

50 En una modalidad (por ejemplo como se usa en los Ejemplos 43 y 44),  $L^1$  es  $-OZ^1-$  y  $R^{10}$  es  $-N\{CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH\}_2$ .

En una modalidad (por ejemplo como se usa en el Ejemplo 45),  $L^1$  es  $-Z^1-$  y  $R^{10}$  es  $-N\{CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH\}_2$ .

En una modalidad (por ejemplo como se usa en los Ejemplos 48, 57, 58 y 61),  $L^1$  es  $-C(O)N(R^7)Z^1-$  y  $R^{10}$  es  $-N\{CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH\}_2$ .

En una modalidad (por ejemplo como se usa en los Ejemplos 50, 53, 54, 65 y 66),  $L^1$  es  $-C(O)Q^1-$  y  $R^{10}$  es  $-N\{CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH\}_2$ .

En una modalidad (por ejemplo como se usa en el Ejemplo 51),  $L^1$  es  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1$  y  $R^{10}$  es  $-N\{CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH\}_2$ .

En una modalidad (por ejemplo como se usa en los Ejemplos 55 y 56),  $L^1$  es  $-C(O)N(R^7)Q^1$  y  $R^{10}$  es  $-N\{CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH\}_2$ .

60 En una modalidad (por ejemplo como se usa en el Ejemplo 59),  $L^1$  es  $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$  y  $R^{10}$  es  $-N\{CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH\}_2$ .

En una modalidad (por ejemplo como se usa en el Ejemplo 60),  $L^1$  es  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2-$  y  $R^{10}$  es  $-N\{CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH\}_2$ .

65 En una modalidad (por ejemplo como se usa en el Ejemplo 62),  $L^1$  es  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2N(R^8)Z^3-$  y  $R^{10}$  es  $-N\{CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH\}_2$ .

- 5 Cuando  $R^{10}$  es  $-N(R^7)C(=NR^9)N(R^8)_2$ , cada uno de  $R^7$  y  $R^9$  es convenientemente H o alquilo  $C_{1-4}$ , particularmente H o metilo y especialmente H; y cada  $R^8$  es independientemente cualquiera de H o alquilo  $C_{1-8}$  opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH. En el caso donde cualquiera o ambos  $R^8$  grupos es un grupo alquilo  $C_{1-8}$ , puede estar sustituido con una pluralidad de grupos OH, por ejemplo 2-7 grupos OH. Normalmente, el número de grupos OH será uno menos que el número de átomos de carbono en el grupo alquilo. Más convenientemente en compuestos de este tipo, uno o preferentemente ambos, grupos  $R^8$  pueden ser  $-CH_2[CH(OH)]_mCH_2OH$ , donde  $m$  es convenientemente 2-6. Los más convenientemente,  $m$  es 4 y en este caso, uno o preferentemente ambos de los grupos  $R^8$  es una porción  $-CH_2[CH(OH)]_4CH_2OH$ .
- 10 En compuestos particularmente adecuados  $-N(R^7)C(=NR^9)N(R^8)_2$  es:
- NHC(=NH)-N{CH<sub>2</sub>[CH(OH)]<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>OH}<sub>2</sub>.
- 15 Cuando  $R^{10}$  es  $-N(R^7)C(O)OR^8$ , cada uno de  $R^7$  y  $R^8$  es convenientemente H o alquilo  $C_{1-6}$ . Más convenientemente,  $R^7$  es H y  $R^8$  es alquilo  $C_{1-6}$ , incluso más convenientemente alquilo  $C_{1-4}$ , por ejemplo *t*-butilo.
- 20 En incluso otros compuestos de fórmula general (I),  $R^1$  es  $-OR^{12}$ ,  $-SO_2R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-C(O)NR^{12}R^{13}$ ,  $-C(=NR^9)NR^{12}R^{13}$ ,  $-Q^1OR^{12}$ ,  $-Q^1SO_2R^{12}$ ,  $-Q^1C(O)OR^{12}$ ,  $-Q^1C(O)NR^{12}R^{13}$ ,  $-Q^1C(=NR^7)NR^{12}R^{14}$ ,  $-Q^1Q^2OR^{12}$ ,  $-Q^1SO_2R^{12}$ ,  $-Q^1Q^2C(O)OR^{12}$ ,  $-Q^1Q^2C(O)NR^{12}R^{13}$  o  $-Q^1Q^2C(=NR^9)NR^{12}R^{13}$ ,
- 25 Grupos adecuados  $Q^1$  y  $Q^2$  son como se estableció anteriormente.
- 30 Grupos adecuados  $R^{12}$  y  $R^{13}$  incluyen H y alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo y OR<sup>7</sup>.
- 35 Como se mencionó anteriormente, cada uno de  $R^2$  y  $R^3$  es independientemente alquilo  $C_{1-10}$  en que uno o más grupos -CH<sub>2</sub>- está opcionalmente reemplazado por -O-, -S- o -NR<sup>7</sup>- y que está opcionalmente sustituido como se definió anteriormente. Puede, por ejemplo, no haber esos sustituyentes o un solo sustituyente.
- 40 Convenientemente, cada uno de  $R^2$  y  $R^3$  es independientemente alquilo  $C_{1-10}$  en que uno o más grupos -CH<sub>2</sub>- está opcionalmente reemplazado por -O- o -S- y que está opcionalmente sustituido como se definió anteriormente.
- 45 Ejemplos de grupos  $R^2$  y  $R^3$  incluyen  $-(CH_2)_sCH_3$  o  $(CH_2CH_2O)_tH$ , cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido como se definió anteriormente; y en donde  $s$  es 0-9, más convenientemente 0-6 e incluso más convenientemente 0-3; y  $t$  es 1-3, especialmente 2 o 3.
- 50 Compuestos particularmente adecuados de fórmula general (I) son esos en los cuales  $R^2$  y  $R^3$  son iguales o diferentes y ambos son alquilo  $C_{1-4}$  no sustituido, por ejemplo metilo o etilo. En algunos de esos compuestos  $R^2$  y  $R^3$  son iguales y ambos son metilo o ambos etilo. En otros de esos compuestos, uno de  $R^2$  y  $R^3$  es metilo y el otro de  $R^2$  y  $R^3$  es etilo.
- 55 Sustituyentes adecuados para  $R^2$  y  $R^3$  incluyen OH, SH, halo,  $N(R^7)R^8$ ,  $C(O)OR^7$ ,  $C(O)N(R^7)R^8$ , fenilo o piridilo, donde  $R^7$  y  $R^8$  son como se definieron anteriormente. Sustituyentes particularmente adecuados para  $R^2$  incluyen OH, SH, fenilo o piridilo, particularmente OH, fenilo, piridilo,  $C(O)O$ -alquilo  $C_{1-6}$ ,  $C(O)OH$ ,  $C(O)NH_2$  o  $C(O)N(R^7)R^8$ , donde cada uno de  $R^7$  y  $R^8$  es alquilo  $C_{1-3}$  o  $R^7$  y  $R^8$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo pirrolidina, piperidina, piperazina o morfolina.
- 60 En algunos compuestos de fórmula general (I), por lo menos uno de  $R^2$  y  $R^3$  es  $-(CH_2)_sCH_3$ , en donde  $s$  es como se definió anteriormente, y está opcionalmente sustituido con un solo sustituyente como se definió anteriormente.
- 65 En algunos de esos compuestos de fórmula general (I) por lo menos uno de  $R^2$  y  $R^3$  es metilo, etilo, bencilo, piridilmetilo, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.
- 70 En otros compuestos particularmente adecuados, por lo menos uno de  $R^2$  y  $R^3$  es  $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OH$  o  $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$
- 75 En compuestos adecuados de fórmula general (I),  $R^4$  es H, halo, ciano o alquilo  $C_{1-3}$ . En compuestos más adecuados de fórmula general (I),  $R^4$  es H, cloro, bromo, ciano o metilo. En compuestos particularmente adecuados de fórmula general (I),  $R^4$  es H, cloro o metilo y especialmente H.
- 80 Como se estableció anteriormente,  $R^5$  es H o metilo, más convenientemente H.
- 85 En algunos compuestos de fórmula general (I), ambos de  $R^4$  y  $R^5$  son H.
- 86 En otros compuestos de fórmula general (I),  $R^4$  es H y  $R^5$  es metilo.
- 87 En otros compuestos de fórmula general (I),  $R^4$  es metilo y  $R^5$  es H.
- 90 En otros compuestos de fórmula general (I),  $R^4$  es halo (por ejemplo cloro o bromo) y  $R^5$  es H.
- 95 En otros compuestos de fórmula general (I),  $R^4$  es ciano y  $R^5$  es H.

Algunos compuestos particularmente adecuados de la presente invención incluyen esos que tienen un catión seleccionados entre:

- 5 1. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido}metil]-1-etil-3-metil-1H-1,3-benzodiazol-3-*io*;  
 2. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido}metil]-1-etil-6-fluoro-3-metil-1H-1,3-benzodiazol-3-*io*;  
 3. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido}metil]-6-cloro-1-etil-3-metil-1H-1,3-benzodiazol-3-*io*;  
 4. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido}metil]-1-etil-6-metoxi-3-metil-1H-1,3-benzodiazol-3-*io*;  
 5. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido}metil]-1-etil-3-metil-6-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-3-*io*;  
 10 6. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido}metil]-1-etil-3-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-1,3-benzodiazol-3-*io*;  
 7. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido}metil]-1,3-dietil-6-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-3-*io*;  
 8. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido}metil]-3-bencil-1-etil-6-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-3-*io*;  
 9. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido}metil]-1-etil-6-metoxi-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1H-1,3-benzodiazol-3-*io*;  
 15 10. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido}metil]-3-(carboxilátomoetil)-1-etil-6-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-3-*io*  
 11. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido}metil]-3-(carbamoilmethyl)-1-etil-6-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-3-*io*;  
 12. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido}metil]-1-etil-6-metoxi-3-[2-(methylsulfanil)ethyl]-1H-1,3-benzodiazol-3-*io*;  
 20 13. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido}metil]-1-etil-3-(2-hidroxietil)-6-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-3-*io*;  
 14. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido}metil]-1-etil-3-{2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]ethyl}-6-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-3-*io*;  
 25 15. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido}metil]-1-bencil-3-metil-1H-1,3-benzodiazol-3-*io*;  
 16. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido}metil]-3-bencil-6-cloro-1-etil-1H-1,3-benzodiazol-3-*io*;  
 17. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido}metil]-3-bencil-1-etil-6-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-3-*io*;  
 18. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido}metil]-3-bencil-1-[2-oxo-2-(piperidin-1-il)ethyl]-1H-1,3-benzodiazol-3-*io*;  
 30 19. 2-[{(3-amino-6-metil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido}metil]-1-etil-6-metoxi-3-metil-1H-1,3-benzodiazol-3-*io*;  
 20. 2-[{(3-amino-7-metil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido}metil]-6-cloro-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-*io*;  
 21. 2-[{(3-amino-7-cloro-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido}metil]-6-cloro-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-*io*;  
 22. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido}metil]-6-(2-[(terc-butoxi)carbonil]amino)etoxi)-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-*io*;  
 35 23. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido}metil]-6-(3-[(terc-butoxi)carbonil]amino)propoxi)-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-*io*;  
 24. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido}metil]-6-(3-[(terc-butoxi)carbonil]amino)propil)-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-*io*;  
 25. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido}metil]-6-{1-[(terc-butoxi)carbonil]piperidin-4-il}-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-*io*;  
 40 40. 1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-*io*;  
 26. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido}metil]-6-(1-{1-[(terc-butoxi)carbonil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-il)-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-*io*;  
 27. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido}metil]-6-(2-aminoetoxi)-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-*io*;  
 28. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido}metil]-6-(3-aminopropoxi)-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-*io*;  
 45 29. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido}metil]-6-(3-aminopropil)-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-*io*;  
 30. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido}metil]-1,3-dietil-6-(piperidin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-3-*io*;  
 31. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido}metil]-1,3-dietil-6-[1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-1,3-benzodiazol-3-*io*;  
 32. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido}metil]-6-(2-carbamimidamidoetoxi)-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-*io*;  
 50 33. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido}metil]-6-(3-carbamimidamidopropil)-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-*io*;  
 34. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido}metil]-6-carboxi-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-*io*;  
 35. Ácido 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido}metil]-6-[3-[(terc-butoxi)carbonil]amino]carbamoil)-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-*io* fórmico;  
 55 36. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido}metil]-6-{1-[(terc-butoxi)carbonil]piperidin-4-il}carbamoil)-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-*io*;  
 37. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido}metil]-6-(4-[(terc-butoxi)carbonil]amino)piperidin-1-carbonil)-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-*io*;  
 60 38. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido}metil]-6-[2-(4-[(terc-butoxi)carbonil]amino)piperidin-1-il]carbamoil)-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-*io*;  
 39. -[(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido]metil]-6-[3-aminopropil]carbamoil)-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-*io*;  
 40. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido}metil]-1,3-dietil-6-[(piperidin-4-il)carbamoil]-1H-1,3-benzodiazol-3-*io*;  
 65 41. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido}metil]-6-(4-aminopiperidin-1-carbonil)-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-*io*;

benzodiazol-3-*io*;

42. 2-[({3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido)metil]-6-[2-(4-aminopiperidin-1-*il*)etil]carbamoi]-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*;

43. 2-[({3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido)metil]-5-(2-{bis[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino)etoxi}-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*;

44. 2-[({3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido)metil]-5-(3-{bis[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino)propoxi}-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*;

45. 2-[({3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido)metil]-5-(3-{bis[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino)propil}-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*;

46. 2-[({3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido)metil]-1,3-dietil-6-{1-[({2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]piperidin-4-*il*}-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*;

47. 2-[({3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido)metil]-1,3-dietil-6-(1-{1-[({2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]piperidin-4-*il*}-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*;

48. 2-[({3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido)metil]-6-[3-{bis[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino)propil]carbamoi]-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*;

49. 2-[({3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido)metil]-1,3-dietil-6-(1-{1-[({2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]piperidin-4-*il*}carbamoi)-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*;

50. 2-[({3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido)metil]-6-(4-{bis[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino)piperidin-1-carbonil}-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*;

51. 2-[({3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido)metil]-6-[2-(4-{bis[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino)piperidin-1-*il*}etil]carbamoi]-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*;

52. 2-[({3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido)metil]-5-[4-{bis[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino}metil)piperidin-1-carbonil]-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*;

53. 2-[({3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido)metil]-6-[({3*R*)-3-{bis[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino}pirrolidin-1-carbonil]-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*;

54. 2-[({3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido)metil]-6-[({3*S*)-3-{bis[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino}pirrolidin-1-carbonil]-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*;

55. 2-[({3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido)metil]-1,3-dietil-6-[{[(1*r*,4*r*)-4-{bis[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino)ciclohexil]carbamoi}-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*;

56. 2-[({3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido)metil]-1,3-dietil-6-[{[(1*s*,4*s*)-4-{bis[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino)ciclohexil]carbamoi}-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*;

57. 2-[({3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido)metil]-6-[3-{bis[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino)propil)carbamoi]-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*;

58. 2-[({3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido)metil]-6-[2-{bis[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino)etil]carbamoi]-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*;

59. 2-[({3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido)metil]-1,3-dietil-5-[{[(14*S*,15*R*,16*R*,17*R*)-14,15,16,17,18-pentahidroxi-12-[({2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]-3,6,9-trioxa-12-azaoctadecan-1-*il*]carbamoi}-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*;

60. 2-[({3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido)metil]-6-[{2-[4'-2-{bis[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino}etil]-[1,1'-bifenil]-4-*il*]etil]carbamoi]-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*;

61. 2-[({3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido)metil]-6-[{[(3*S*)-3-[3-{bis[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino}propil)amino]3-carbamoi}propil]carbamoi]-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*;

62. 2-[({3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido)metil]-6-[{4-[4-{3-[3-{bis[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino}propil)amino]3-carbamoi}propil]fenil]butil]carbamoi]-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*;

63. 2-[({3-amino-7-cloro-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido)metil]-6-carboxi-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*;

64. 2-[({3-amino-7-bromo-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido)metil]-6-carboxi-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*;

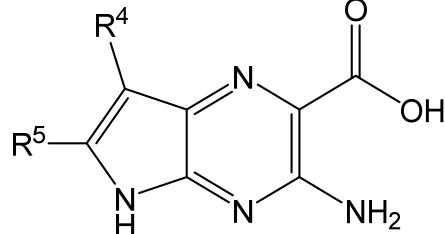
65. 2-[({3-amino-7-cloro-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido)metil]-6-(4-{bis[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino)piperidin-1-carbonil}-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*;

66. 2-[({3-amino-7-bromo-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido)metil]-6-(4-{bis[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino)piperidin-1-carbonil}-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*;

67. 2-[({3-amino-7-ciano-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido)metil]-1,3-dietil-6-metoxi-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*;

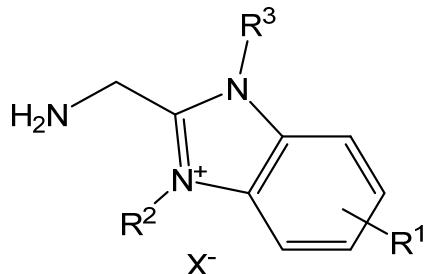
y un anión *X*<sup>-</sup> como se define por la fórmula general (I).

55. Los compuestos de fórmula general (I) puede ser preparados al reaccionar un compuesto de fórmula general (II) o un sal o derivado activado del mismo:



(II)

- 5 en donde  $R^4$  y  $R^5$  son como se definen por la fórmula general (I);  
con una sal de fórmula general (III):



(III)

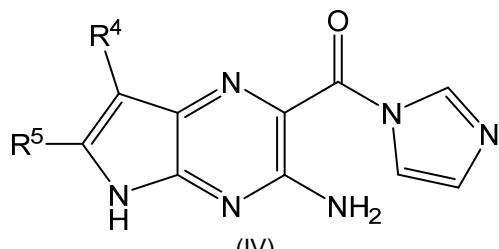
- 10 en donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen por la fórmula general (I);  
y  $X^-$  es como se define por la fórmula general (I) y que puede ser igual o diferente del  $X^-$  del producto de la fórmula general (I).
- 15 Convenientemente la reacción se lleva a cabo bajo condiciones básicas en la presencia de un reactivo de acoplamiento, que puede generar un ácido activado como un Intermedio. Las condiciones básicas pueden ser suministradas por una base no nucleofílica tal como *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) o trimetilamina. Reactivos de acoplamiento adecuados incluyen O-(7-Azabenzotriazol-1-*il*)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU), O-(Benzotriazol-1-*il*)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio tetrafluoroborato (TBTU), *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(1*H*-benzotriazol-1-*il*)uronio hexafluorofosfato (HBTU) o una combinación de 1-etyl-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiímida (EDC) con 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt) o hidroxibenzotriazol (HOBr).

En algunos casos, se puede usar carbonildiimidazol (CDI) como un reactivo de acoplamiento.

- 25 En otros casos, se puede usar imidazol o una sal del mismo (por ejemplo clorhidrato de imidazol).

La reacción puede ser realizada a una temperatura de aproximadamente 10 a 50 °C, más usualmente a 15 a 30 °C, o temperatura ambiente y en un disolvente orgánico tal como *N,N*-dimetilformamida.

- 30 Cuando se usa un reactivo de acoplamiento de CDI, un compuesto de la fórmula general (I) se puede preparar al reaccionar un compuesto de fórmula general (III) como se definió anteriormente con un compuesto activado de fórmula general (IV):



- 35 en donde  $R^4$  y  $R^5$  son como se definen para la fórmula general (I).

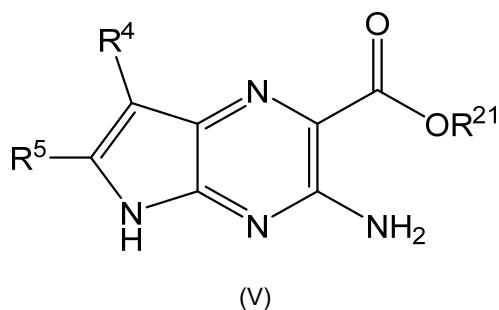
- 40 Como se discutió anteriormente, la reacción se realiza convenientemente a una temperatura de aproximadamente 10 a 50 °C, más usualmente de 15 a 30 °C, o temperatura ambiente y en un disolvente orgánico tal como *N,N*-dimetilformamida.

- 45 Los compuestos activados de fórmula general (IV) se preparan al reaccionar un compuesto de fórmula general (II) como se definió anteriormente o un sal del mismo con carbonil diimidazol (CDI). Convenientemente la reacción sucede en un disolvente orgánico tal como *N,N*-dimetilformamida y a una temperatura de aproximadamente 10 a 30 °C, más usualmente 15 a 25 °C o temperatura ambiente.

En casos donde el compuesto objetivo de fórmula general (I) tiene un  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y/o  $R^5$  sustituyente que es sensible a las condiciones usadas cuando el compuesto de fórmula general (III) se reacciona con un compuesto de fórmula

general (II) o un derivado activado del mismo, por ejemplo un compuesto de fórmula general (IV), los compuestos de las fórmulas generales (III) puede comprender un sustituyente  $R^1$ ,  $R^2$  y/o  $R^3$  protegido y/o los compuestos de las fórmulas generales (II) y (IV) pueden comprender un sustituyente  $R^4$  y/o  $R^5$  protegido. Esto se ilustra en el Ejemplo 46, donde un compuesto de fórmula general (IV) se reacciona con un derivado protegido de un compuesto de fórmula general (III) en el que  $R^1$  es un grupo  $LR^{10}$ , donde L es un grupo  $-Q^1-Z^1$ , donde  $Z^1$  es  $-\text{CH}_2[\text{CH}(\text{OH})]_5-$  y  $R^{10}$  es H (Intermedio 98) para dar un derivado protegido de fórmula general (I) (Intermedio 99). En los Intermedios 98 y 99, dos de los grupos OH están protegidos al formar un grupo 1,3-dioxanilo protegido. Este grupo protector puede ser removido por tratamiento con ácido acuoso, por ejemplo ácido clorhídrico acuoso (véase el Ejemplo 46). De manera similar, los Intermedios 89 y 93, que son compuestos de fórmula general (III) se preparan al desproteger los Intermedios 88 y 92 respectivamente.

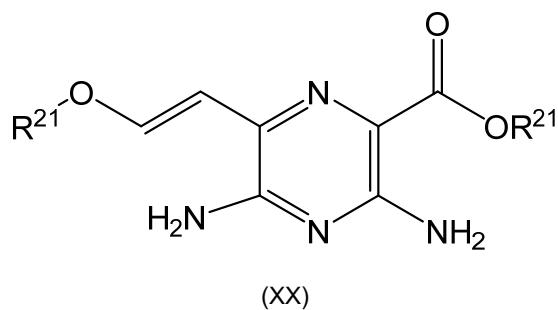
Los compuestos de fórmula general (II) pueden prepararse por hidrólisis de un compuesto de fórmula general (V):



en donde  $R^4$  y  $R^5$  son como se definen para la fórmula general (I) y  $R^{21}$  es alquilo  $C_{1-6}$  o bencilo.

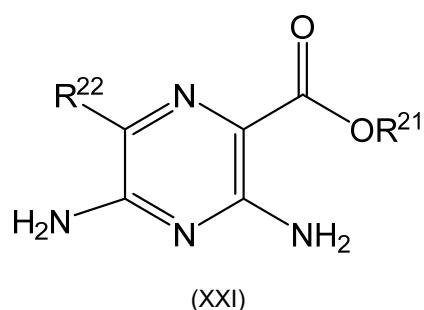
20 Convenientemente, la hidrólisis es hidrólisis básica de modo que el compuesto de fórmula general (V) se reacciona con una base, convenientemente una base acuosa fuerte tal como hidróxido de litio, hidróxido de potasio o hidróxido de sodio.

25 Los compuestos de fórmula general (V) en donde  $R^4$  y  $R^5$  son H y  $R^{21}$  es alquilo  $C_{1-6}$  o bencilo, pueden prepararse ciclando un compuesto de fórmula general (XX):



30 en donde cada  $R^{21}$  es independientemente alquilo  $C_{1-6}$  o bencilo.  
Convenientemente, la ciclización es mediada por ácido, convenientemente el ácido es ácido acético a temperatura elevada tal como 80 °C.

35 Los compuestos de fórmula general (XX) pueden prepararse por acoplamiento mediado por paladio de un éster de boronato de vinilo con un compuesto de fórmula (XXI):



en donde  $R^{21}$  es como se definió anteriormente y  $R^{22}$  es halo, particularmente Cl, Br o I.

Los compuestos de fórmula general (XXI) son bien conocidos y están disponibles comercialmente o pueden prepararse por métodos familiares a los expertos en la materia.

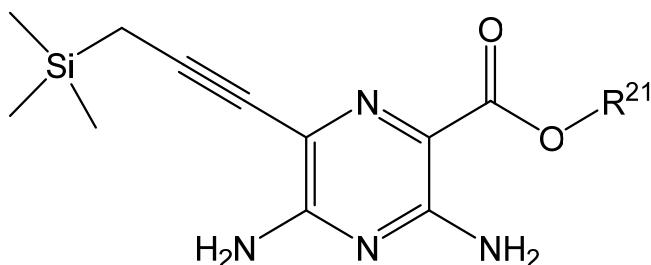
- 5 Algunos compuestos de fórmula general (V) pueden ser convertidos a otros compuestos de fórmula general (V). Por ejemplo, los compuestos de fórmula general (V) en los cuales R<sup>4</sup> es halo pueden prepararse de compuestos de fórmula general (V) en la cual R<sup>4</sup> es H por reacción con un agente de halogenación tal como N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida o N-yodosuccinimida. Las condiciones de reacción adecuadas se describen en la preparación de los Intermedios 10, 14 y 161. En algunos casos, por ejemplo como se muestra en la síntesis del Intermedio 161, el nitrógeno en la posición 5 del anillo pirrolopirazina puede ser protegido con un grupo protector de trimetilsililetoxiometilo.
- 10

- Los compuestos de fórmula general (V) en la cual R<sup>4</sup> es halo pueden ser convertidos en compuestos de fórmula general (V) en la cual R<sup>4</sup> es alquilo o ciano. Los compuestos en los cuales R<sup>4</sup> es alquilo pueden prepararse de compuestos en los cuales R<sup>4</sup> es halo por reacción con un reactivo organometálico, por ejemplo dialquil cinc, como se describe para la preparación del Intermedio 11 siguiente.
- 15

- Los compuestos de fórmula general (V) en la cual R<sup>4</sup> es ciano pueden prepararse de compuestos de fórmula general (V) en la cual R<sup>4</sup> es halo por reacción con ferrocianuro de potasio, como se describe para la preparación del Intermedio 166. Para esta reacción, el nitrógeno en la posición 5 del anillo pirrolopirazina debe ser protegido, por ejemplo con un grupo protector trimetilsililetoxiometilo.
- 20

- Los compuestos de fórmula general (V) en la cual R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> y R<sup>5</sup> es H pueden prepararse por acoplamiento mediado por metal de transición del dialquil cinc adecuado a un compuesto de fórmula general (V) en la cual R<sup>4</sup> es halo. Convenientemente, el metal de transición es un complejo de Paladio (0).
- 25

- Los compuestos de fórmula general (V) en la cual R<sup>4</sup> es H y R<sup>5</sup> es metilo pueden prepararse por ciclización mediada por metal de transición de un compuesto de fórmula general (XXII).

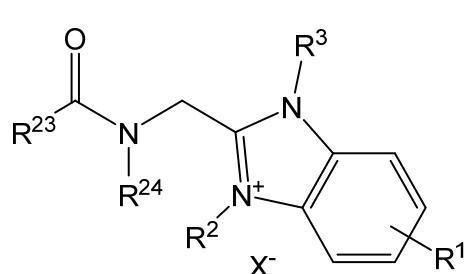


en donde R<sup>21</sup> es como se definió anteriormente.

- 35 Convenientemente, el metal de transición es un complejo de Paladio (0). Convenientemente la ciclización se lleva a cabo en la presencia de yoduro de cobre (I) y una base.

- 40 Los compuestos de fórmula general (XXII) pueden prepararse por acoplamiento mediado por metal de transición de un compuesto de fórmula general (XXI) con un propargil silano.

45 Los compuestos de fórmula general (III) pueden prepararse de compuestos de fórmula general (VII)



en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen para la fórmula general (I) y X<sup>-</sup> es como se define para la fórmula general (I) y que puede ser igual o diferente del X<sup>-</sup> del producto de fórmula general (III); R<sup>23</sup> es Oalquilo (C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido con arilo; o

arilo opcionalmente sustituido con C(O)OH; y

R<sup>24</sup> es H; o

R<sup>23</sup> y R<sup>24</sup> junto con los átomos de carbono y nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico, opcionalmente fusionado a un anillo arilo o heteroarilo y que contiene opcionalmente un sustituyente =O adicional.

5 En algunos casos, la retirada del grupo protector R<sup>23</sup> puede lograrse por reacción con un ácido. Esto es apropiado para grupos protectores alquilloxicarbonilo, por ejemplo cuando R<sup>23</sup> es <sup>t</sup>butiloxi. La reacción con un ácido puede resultar en un cambio en el anión X<sup>-</sup>. Además, siguiendo la reacción con un ácido, el compuesto de fórmula (III) usualmente estará presente en la forma de su sal de adición ácida.

10 Otros grupos protectores, por ejemplo Fmoc (es decir cuando R<sup>23</sup> es fluorenilmetiloxi), pueden ser removidos por tratamiento con una base, por ejemplo piperidina o morfolina.

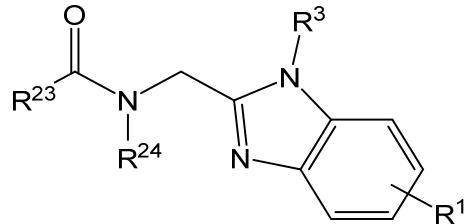
15 En algunos compuestos adecuados de fórmula general (VII), R<sup>23</sup> es benciloxi o fluoren-9-ilmetiloxi y R<sup>1</sup> comprende otro grupo protector, por ejemplo <sup>t</sup>butiloxicarbonilo (Boc), de modo que los dos grupos protectores son estables bajo diferentes condiciones.

20 Ejemplos de grupos N(R<sup>24</sup>)C(O)R<sup>23</sup> cíclicos incluyen 1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-ilo. Ejemplos de grupos R<sup>23</sup> individuales incluyen metoxi, etoxi, <sup>t</sup>propoxi, <sup>b</sup>propoxi, <sup>t</sup>butiloxi, <sup>b</sup>butiloxi, benciloxi, fluorenilmetiloxi y fenilo opcionalmente sustituido con C(O)OH.

25 Cuando R<sup>23</sup> y R<sup>24</sup> junto con los átomos de carbono y nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de este tipo, el compuesto de fórmula general (IIIA) puede ser sintetizado al reaccionar el compuesto de fórmula general (VII) con hidrato de hidrazina. Convenientemente, esta reacción se lleva a cabo en un disolvente alcohólico tal como metanol y a temperatura elevada, por ejemplo aproximadamente 60-90 °C, normalmente aproximadamente 75 °C.

30 Algunos compuestos de fórmula general (VII) son conocidos. Por ejemplo, el Intermedio 58 puede ser sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en US 2015/0018313)

35 Otros compuestos de fórmula general (VII) pueden prepararse de compuestos de fórmula general (VIII):



(VIII)

35 en donde R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen para la fórmula general (I) y R<sup>23</sup> y R<sup>24</sup> son como se definen para la fórmula general (VII); por reacción con un compuesto de fórmula general (IX):



40 en donde R<sup>2</sup> es como se define para la fórmula general (I) y X<sup>1</sup> es un grupo saliente tal como halo; o con un compuesto de fórmula general (IXA):

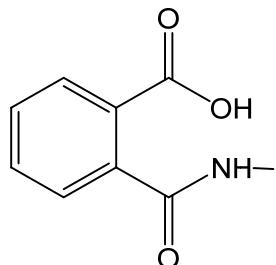


45 en donde X<sup>1</sup> es como se definió anteriormente para la fórmula general (IX) y R<sup>2a</sup> es un grupo R<sup>2</sup> protegido. Por ejemplo, cuando el grupo R<sup>2</sup> deseado contiene una o más porciones OH, estas pueden ser protegidas usando grupos protectores estándar, por ejemplo grupos protectores sililo tal como trimetilsililo (TMS), <sup>t</sup>butildimetilsililo (TBDMS) etc.

50 Cuando se usa la ruta a través del compuesto de fórmula general (IXA), el compuesto de fórmula general (VIII) es convenientemente uno en la cual R<sup>23</sup> es -Oalquilo (C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido con arilo, o R<sup>23</sup> es arilo opcionalmente sustituido con C(O)OH; y R<sup>24</sup> es H; ya que, en este caso, los grupos protectores sililo y carboniloxi pueden ser removidos usando un ácido tal como solución de cloruro de hidrógeno.

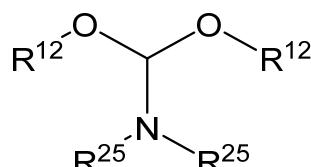
55 En algunos casos, cuando un compuesto de fórmula general (IX) se reacciona con un compuesto de fórmula general (VIII) en la cual N(R<sup>24</sup>)C(O)R<sup>23</sup> es un grupo cíclico tal como 1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-ilo, la reacción puede estar acompañada por la abertura del anillo. Así un compuesto de fórmula general (VIII) en la cual N(R<sup>24</sup>)C(O)R<sup>23</sup> es 1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il puede dar lugar a un producto de fórmula general (VII) en la cual N(R<sup>24</sup>)C(O)R<sup>23</sup>

es:



- 5 Algunos compuestos de fórmula general (VIII) son conocidos. Por ejemplo, el Intermedio 23 (véase los ejemplos siguientes) puede ser sintetizado por la ruta establecida en US 2015/0018314 A1.

Algunos compuestos de las fórmulas generales (VII) y (VIII) pueden sintetizarse de otros compuestos de fórmulas generales (VII) y (VIII). Por ejemplo, un compuesto de fórmula general (VIII) en la cual  $R^1$  es  $C(O)OR^5$ , donde  $R^5$  es distinto de H puede ser convertido a un compuesto de fórmula general (VIII) en la cual  $R^1$  es  $C(O)OH$  por hidrólisis, por ejemplo con una base, convenientemente un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de litio. El compuesto en el cual  $R^1$  es  $C(O)OH$  entonces puede ser convertido a un compuesto en el cual  $R^1$  es  $C(O)OR^{12}$ , donde  $R^{12}$  es distinto de H por reacción con un compuesto de fórmula general (X):



15

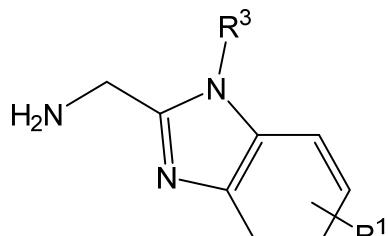
(X)

en donde  $R^{12}$  es como se define para la fórmula general (I) excepto que no es  $H$  y  $R^{25}$  es alquilo  $C_{1-4}$ .

20

Este tipo de conversión es ejemplificada a continuación en la síntesis del Intermedio 81.

25 Los compuestos de fórmula general (VIII) también pueden ser convertidos a otros compuestos de fórmula general (VIII) con diferentes grupos  $R^{23}$  y/o  $R^{24}$ . Por ejemplo, cuando  $R^{23}$  es Oalquilo ( $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido con arilo, o  $R^{23}$  es arilo opcionalmente sustituido con  $C(O)OH$ ; y  $R^{24}$  es H, el compuesto de fórmula general (VIII) puede ser hidrolizado, por ejemplo por reacción con HCl en un disolvente tal como dioxano, para dar un compuesto de fórmula general (XI):



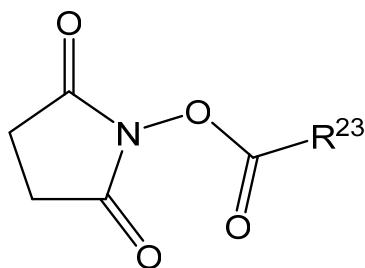
30

(X1)

en donde  $R^1$  y  $R^3$  son como se definen en la fórmula general (I). Esto se exemplifica por la síntesis del Intermedio 79 del Intermedio 78.

35

El compuesto de fórmula general (XI) puede volverse a proteger para obtener un nuevo compuesto de fórmula general (VIII), por ejemplo por reacción con un compuesto de fórmula general (XII):



(XII)

- 5 en donde  $R^{23}$  es como se definió anteriormente para la fórmula general (VII). La reacción puede ser conducida en la presencia de una base tal como trimetilamina en un disolvente polar orgánico, por ejemplo diclorometano y a una temperatura de 10 a 30 °C, más usualmente 15 a 25 °C, normalmente a temperatura ambiente. Un ejemplo de este tipo de procedimiento es la síntesis del Intermedio 80 a partir del Intermedio 79
- 10 Los compuestos de fórmula general (VII) y (VIII) también pueden ser sintetizados de otros compuestos de fórmula general (VII) y (VIII) usando los métodos descritos para la preparación de los Intermedios 66, 67, 70, 71, 74, 81, 86, 87, 90, 91, 96, 97, 157 y 159 siguientes.
- 15 Así, por ejemplo un compuesto de fórmula general (VII) o (VIII) en la cual  $R^1$  es halo, particularmente bromo, puede ser reaccionado con un alquino para dar un compuesto de fórmula general (VII) en la cual  $R^1$  es  $-L^1R^{10}$ , donde  $L^1$  comprende un grupo alquinileno. La reacción puede ser catalizada con una sal de cobre (I), por ejemplo yoduro de cobre (I). Esto se ilustra en la síntesis del Intermedio 66.
- 20 Un compuesto de fórmula general (VII) o (VIII) en la cual  $R^1$  es halo, particularmente bromo, también puede ser reaccionado con un compuesto de fórmula general (XX):



- 25 donde  $R^{1a}$  es como se definió anteriormente para  $R^1$  excepto que no es halo y  $X^2$  es un grupo organoborano, por ejemplo 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo. Una reacción de este tipo se usa en la preparación de los Intermedios 70 y 74.

- 30 Los compuestos de fórmulas generales (VII) y (VIII) en las cuales  $R^1$  es  $-L^1R^{10}$ , donde  $L^1$  comprende un alquenileno, alquinileno o porción carbocíclico o heterocíclico parcialmente saturada puede ser reducida, convenientemente por hidrogenación catalítica, para dar compuestos de fórmula (VII) en la cual  $L^1$  comprende un alquíleno o porción saturada carbocíclico o heterocíclico. Ejemplos de esto se muestran en la síntesis de los Intermedios 67 y 71 siguientes.

- 35 Los compuestos de fórmulas generales (VII) y (VIII) en las cuales  $R^1$  es  $C(O)OH$  pueden ser esterificados para dar compuestos de fórmulas generales (VII) y (VIII) en las cuales  $R^1$  es  $C(O)OR^{12}$ , donde  $R^{12}$  es como se definió anteriormente excepto que no es H. Un ejemplo de esto es la preparación del Intermedio 81, en el cual el Intermedio 80 derivado del ácido carboxílico se reacciona con 1,1-di-*terc*-butoxi-*N,N*-dimetilmelanamina.

- 40 Los compuestos de fórmulas generales (VII) y (VIII) en las cuales  $R^1$  o  $R^3$  (para los compuestos de fórmula general (VIII)) comprenden un grupo  $-C(O)OR^{12}$  o  $-C(O)OR^7$  en la cual  $R^{12}$  o  $R^7$  es distinto de H; o un grupo  $-C(O)N(R^7)R^8$  puede ser convertido a compuestos en los cuales  $R^1$  o  $R^3$  comprenden un grupo  $-C(O)OH$  por hidrólisis. En algunos casos, se puede usar hidrólisis de base, por ejemplo usando una base tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. Alternativamente, la hidrólisis puede ser hidrólisis ácida usando un ácido tal como ácido clorhídrico. Esto es particularmente adecuado cuando el grupo  $R^{12}$  o  $R^7$  es un grupo alquilo tal como *terc*-butilo.

- 45 Los compuestos de fórmulas generales (VII) y (VIII) en las cuales  $R^1$  es  $C(O)OH$  pueden ser convertidos a compuestos en los cuales  $R^1$  es  $-C(O)NR^{12}R^{13}$ , en donde  $R^{12}$  y  $R^{13}$  son como se definieron anteriormente, o en los cuales  $R^1$  es  $-L^1R^{10}$ , en donde

$L^1$  es

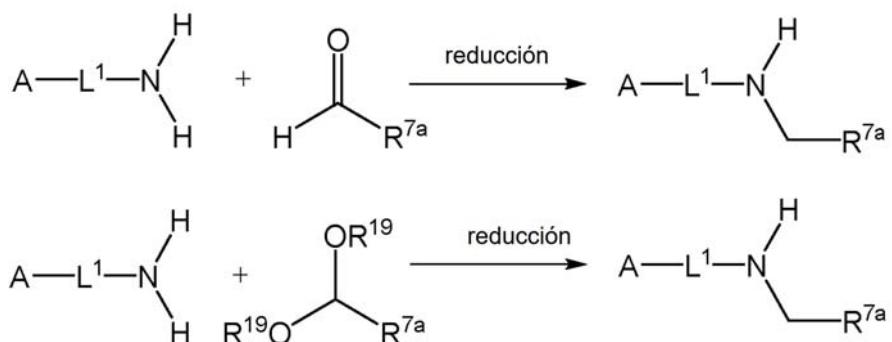
- $C(O)N(R^7)Z^1-$ , - $C(O)N(R^7)Q^1-$ , - $C(O)N(R^7)Z^1Q^1-$ , - $C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2-$ , - $C(O)N(R^7)Q^1Z^1-$ , - $C(O)N(R^7)Q^1Q^2-$ , - $C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^1-$ , - $C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2-$ , - $C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$ , - $C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2O)_nZ^2-$ , - $C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2N(R^8)Z^3-$ , - $C(O)N(R^7)Z^1N(R^8)Z^2-$ , - $C(O)N(R^7)Q^1Z^1N(R^8)Z^2-$ , - $C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3-$  o - $C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3Z^2-$ ;

especialmente

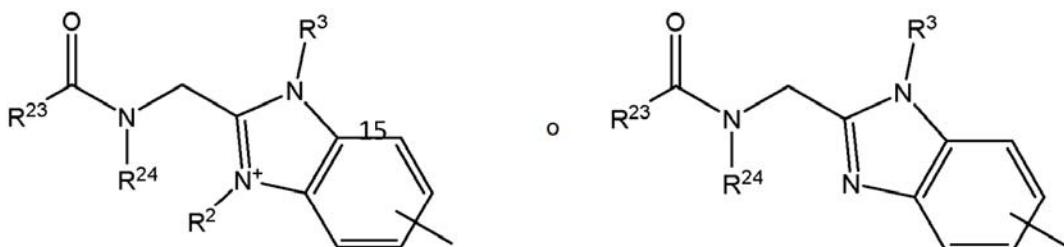
- $C(O)N(R^7)Z^1-$ , - $C(O)N(R^7)Q^1-$ , - $C(O)N(R^7)Z^1Q^1-$ , - $C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2-$ , - $C(O)N(R^7)Q^1Z^1-$ , - $C(O)N(R^7)Q^1Q^2-$  o - $C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^1-$ ;
- 55 por reacción con una sal de amina o amonio apropiada.

Los compuestos de fórmulas generales (VII) y (VIII) en las cuales  $R^1$  es  $L^1R^{10}$  donde  $R^{10}$  es  $-N(R^7)-C(O)OR^8$  pueden ser convertidos a compuestos de fórmulas generales (VII) y (VIII) en las cuales  $R^1$  es  $L^1R^{10}$  donde  $R^{10}$  es  $-NH_2$  por hidrólisis, por ejemplo hidrólisis ácida usando ácido clorhídrico en un disolvente tal como dioxano. Un ejemplo de esto es la síntesis del Intermedio 86.

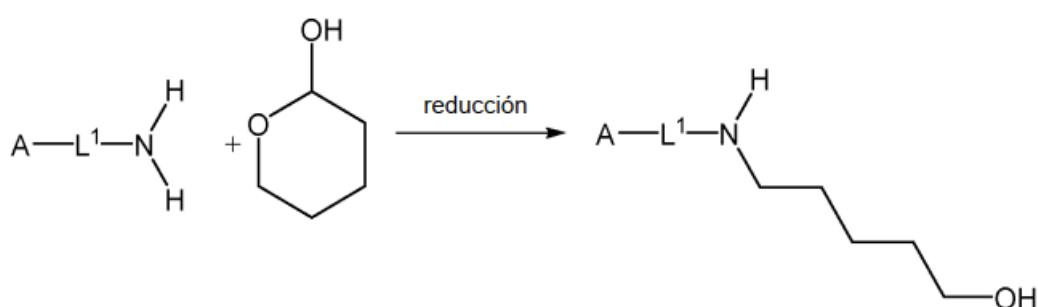
- 5 Estos compuestos pueden ser convertidos a su vez a compuestos de fórmulas generales (VII) y (VIII) en las cuales  $R^{10}$  es  $N(H)R^7$  o  $N(R^7)R^8$  donde  $R^7$  es  $CH_2R^{7a}$  y  $R^8$  es  $CH_2R^{8a}$  y cada  $R^{7a}$  y  $R^{8a}$  es independientemente seleccionado entre H y alquilo C<sub>1-11</sub> opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo u OH o grupos OH protegidos. La conversión puede ser lograda por aminación reductiva usando un agente reductor tal como un hidruro, por ejemplo 10 cianoborohidruro de sodio, con un aldehído o acetal como se muestra a continuación:



- 15 donde  $L^1$  es como se define para la fórmula general (I);  $R^7$  es  $-CH_2R^{7a}$ , donde  $R^{7a}$  es H o alquilo C<sub>1-11</sub> opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo u OH; y  $R^{19}$  es alquilo C<sub>1-12</sub>; y A es un fragmento de un compuesto de fórmula general (VII) o (VIII) que no incluye  $R^1$  como sigue:



- 20 En otros casos, se puede usar un hemiacetal cíclico en lugar del aldehído o acetal. El esquema siguiente muestra un ejemplo donde se usa un hemiacetal de 6 miembros para dar un compuesto en el cual  $R^1$  es  $L^1-NHR^7$  donde  $R^7$  es  $(CH_2)_4CH_2OH$ :



- 25 en donde A y  $L^1$  son como se definieron anteriormente.

- 30 Si se usa un gran exceso del aldehído, acetal o hemiacetal cíclico, ambos de los átomos de hidrógeno de la amina serán reemplazados. En algunos casos, puede ser posible reaccionar sucesivamente con diferentes aldehídos, acetales o hemiacetales para producir compuestos en los cuales  $R^7$  y  $R^8$  son diferentes.

Más convenientemente en estos compuestos de productos de fórmulas generales (VII) o (VIII) ambos  $R^{7a}$  y  $R^{8a}$  son

alquilo C<sub>1-11</sub> opcionalmente sustituidos con uno o más grupos halo u OH protegidos; y lo más convenientemente cada R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> es CH<sub>2</sub>[CH(OH)]<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>OH, en donde los grupos OH están opcionalmente protegidos, por ejemplo como acetales, tal como benciliden acetales.

- 5 Ejemplos de este tipo de reacción incluyen la conversión del Intermedio 86 al Intermedio 87 y la conversión del Intermedio 90 al Intermedio 91.

De manera similar, los compuestos de fórmulas generales (VII) y (VIII) en las cuales R<sup>1</sup> es L<sup>1</sup>R<sup>10</sup> donde: De manera similar, los compuestos de fórmulas generales (VII) y (VIII) en la cual L<sup>1</sup> comprenden una porción Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup> o Q<sup>3</sup> enlazada a R<sup>10</sup> a través de un átomo de nitrógeno del anillo y en que R<sup>10</sup> es C(O)OR<sup>7</sup>;

- 10 Se puede convertir a compuestos en los cuales R<sup>10</sup> es H por hidrólisis, por ejemplo hidrólisis ácida usando ácido clorhídrico en un disolvente tal como dioxano.

Un ejemplo de una reacción de este tipo es la preparación del Intermedio 96 a partir del Intermedio 95.

- 15 Los compuestos de fórmulas generales (VII) y (VIII) en las cuales L<sup>1</sup> comprende una porción Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup> o Q<sup>3</sup> enlazada a R<sup>10</sup> a través de un átomo de nitrógeno del anillo y en las cuales R<sup>10</sup> es H pueden ser convertidos a compuestos de fórmula general (I) en la cual la porción Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup> o Q<sup>3</sup> está enlazada a una porción Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> o Z<sup>3</sup>, en donde Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> o Z<sup>3</sup> es:

- 20 alquíleno de CH<sub>2</sub>-C<sub>1-11</sub>, alquenileno CH<sub>2</sub>-C<sub>2-11</sub>, alquinileno CH<sub>2</sub>-C<sub>2-11</sub> cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más halo, OH, C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, C(O)OR<sup>15</sup> o NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>; y cada R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> es independientemente H o

y R<sup>10</sup> es H;

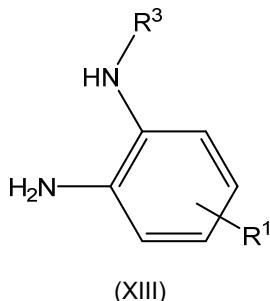
- 25 por aminación reductiva con un compuesto equivalente aldehído, acetal o hemiacetal cíclico usando un método similar a ese descrito antes para la conversión de compuestos de fórmulas generales (VII) y (VIII) en las cuales R<sup>1</sup> es L<sup>1</sup>NH<sub>2</sub> a compuestos de fórmulas generales (VII) y (VIII) en las cuales R<sup>1</sup> es L<sup>1</sup>N(R<sup>7</sup>)R<sup>8</sup> donde R<sup>7</sup> es CH<sub>2</sub>-R<sup>7a</sup> y R<sup>8</sup> es CH<sub>2</sub>-R<sup>8a</sup> y cada R<sup>7a</sup> y R<sup>8a</sup> es independientemente seleccionados entre H y alquilo C<sub>1-11</sub> opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo u OH.

- 30 Más convenientemente en estos compuestos de producto de fórmulas generales (VII) o (VIII) Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> o Z<sup>3</sup> es alquilo CH<sub>2</sub>-C<sub>1-11</sub> opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo u OH; y lo más convenientemente es CH<sub>2</sub>[CH(OH)]<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>OH, en donde los grupos OH están opcionalmente protegidos, por ejemplo como acetales, tales como benciliden acetales.

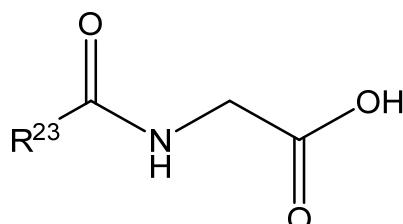
Un ejemplo de este procedimiento se muestra en la preparación del Intermedio 97.

- 35 Los compuestos de fórmulas generales (VII) y (VIII) en las cuales R<sup>1</sup> es L<sup>1</sup>R<sup>10</sup> y R<sup>10</sup> es NH<sub>2</sub> pueden ser convertidos en compuestos en los cuales R<sup>10</sup> es -NHC(=NR<sup>9</sup>)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub> por reacción con una carboximidamida o una sal del mismo, por ejemplo clorhidrato de 1,2,4-triazol carboximidamida.

- 40 Los compuestos de fórmula general (VIII) también pueden prepararse de compuestos de fórmula general (XIII):



- 45 en donde R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen por la fórmula general (I); por reacción con un compuesto de fórmula general (XIV):

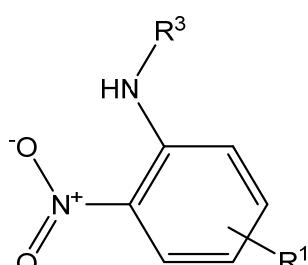


en donde  $R^{23}$  es como se definió anteriormente para la fórmula general (VII).

5 La reacción convenientemente sucede en la presencia de una base, normalmente una base no nucleofílica, por ejemplo una amina tal como *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) o trietilamina y un agente de acoplamiento de péptido, por ejemplo HATU, TBTU, HBTU o una combinación de EDC con HOAt o HOBr. La reacción se conduce convenientemente a una temperatura de aproximadamente 10 a 30 °C, usualmente 15 a 25 °C, por ejemplo a temperatura ambiente. Los solventes de reacción adecuados incluyen solventes orgánicos tal como *N,N*-dimetilformamida (DMF).

10 Se muestran los compuestos de fórmulas generales (XIII) y (XIV) y están disponibles fácilmente o pueden prepararse por métodos conocidos por esos expertos en la materia.

15 Alternativamente, los compuestos de fórmula general (XIII) pueden prepararse de compuestos de fórmula general (XV):



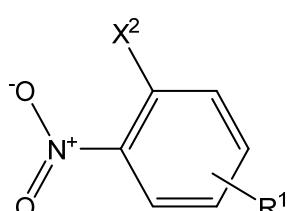
(XV)

20 en donde  $R^1$  y  $R^3$  son como se definen por la fórmula general (I);  
por hidrogenación catalítica, convenientemente usando un catalizador de paladio.

25 La hidrogenación se realiza convenientemente a 101,32 KPa (1 atmósfera) de presión y a una temperatura de aproximadamente 10 a 30 °C, usualmente 15 a 25 °C, por ejemplo a temperatura ambiente.

El producto de fórmula general (XIII) puede ser reaccionado directamente con un compuesto de fórmula general (XIV) como se describió anteriormente sin pasos adicionales de aislamiento o purificación.

30 Los compuestos de fórmula general (XV) pueden prepararse de compuestos de fórmula general (XVI):



(XVI)

35 en donde  $R^1$  es como se define para la fórmula general (I) y  $X^2$  es un grupo saliente, particularmente un grupo halo tal como cloro o fluoro;  
por reacción con un compuesto de fórmula general (XVII):

40  $R^3\text{-NH}_2$  (XVII)

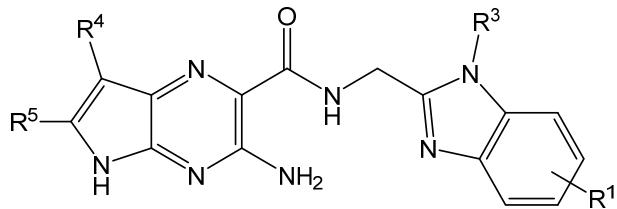
en donde  $R^3$  es como se define para la fórmula general (I).

45 La reacción se lleva a cabo convenientemente bajo presión, a una temperatura de aproximadamente 30-70 °C, más usualmente aproximadamente 40-60 °C, normalmente aproximadamente 50 °C y en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano.

Los compuestos de fórmulas generales (XVI) y (XVII) son conocidos y están disponibles fácilmente o se pueden preparar por métodos conocidos por los expertos en la materia.

50

Un método alternativo para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) es por reacción de un compuesto de fórmula general (XVIII):



5

(XVIII)

en donde R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen para la fórmula general (I);

10 con un compuesto de fórmula general (IX) o (IXA) como se definió anteriormente bajo condiciones similares a esas descritas anteriormente para la reacción del compuesto de fórmula general (VIII) con el compuesto de fórmula general (IX) o (IXA).

15 Los compuestos de fórmula general (I) también pueden ser sintetizados de otros compuestos de fórmula general (I), por ejemplo usando los métodos descritos en los Ejemplos 10, 27-33, 35-42 y 47-62 siguientes. En general, los métodos de convertir los compuestos de fórmulas generales (VI) y (VIII) a otros compuestos de fórmulas generales (VI) y (VIII) también pueden aplicarse al compuesto de fórmula general (I) y viceversa.

20 Así, por ejemplo, los compuestos de fórmula general (I) en la cual R<sup>3</sup> comprende un grupo -C(O)OR<sup>7</sup> en el cual R<sup>7</sup> es distinto de H o un grupo -C(O)N(R<sup>7</sup>)R<sup>8</sup> puede ser convertido a compuestos en los cuales R<sup>3</sup> comprende un grupo -C(O)OH o C(O)O<sup>-</sup> por hidrólisis. En algunos casos la hidrólisis puede ser hidrólisis básica, por ejemplo usando una base tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio como se muestra en el Ejemplo 10. Alternativamente, se puede emplear hidrólisis ácida, por ejemplo usando ácido clorhídrico.

25 Los compuestos de fórmula general (I) en la cual R<sup>1</sup> es L<sup>1</sup>R<sup>10</sup> donde R<sup>10</sup> es -N(R<sup>7</sup>)-C(O)OR<sup>8</sup> pueden ser convertidos a compuestos de fórmula general (I) en la cual R<sup>1</sup> es L<sup>1</sup>R<sup>10</sup> donde R<sup>10</sup> es -NHR<sup>7</sup> por hidrólisis, por ejemplo hidrólisis ácida usando ácido clorhídrico en un disolvente tal como dioxano. Convenientemente R<sup>7</sup> es H de modo que en el compuesto de producto de fórmula general (I) R<sup>10</sup> es NH<sub>2</sub>. Esto se ilustra en los Ejemplos 27-29, 39, 41 y 42.

30 Los compuestos de fórmula general (I) en la cual R<sup>1</sup> es LR<sup>10</sup>, en donde L<sup>1</sup> comprende una porción Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup> o Q<sup>3</sup> que está enlazada a R<sup>10</sup> a través de un átomo de nitrógeno del anillo y en las cuales R<sup>10</sup> es C(O)OR<sup>7</sup> pueden ser convertidos a compuestos de fórmula (I) en la cual R<sup>10</sup> es H por un método similar, es decir, por hidrólisis, por ejemplo hidrólisis ácida usando ácido clorhídrico en un disolvente tal como dioxano. Esto se ilustra en los Ejemplos 30, 31 y 40.

35 Los compuestos de fórmula (I) en la cual R<sup>1</sup> es LR<sup>10</sup>, y R<sup>10</sup> es NH<sub>2</sub> pueden a su vez ser convertidos a compuestos de fórmula general (I) en la cual R<sup>10</sup> es N(R<sup>7</sup>)R<sup>8</sup> donde R<sup>7</sup> es CH<sub>2</sub>-R<sup>7a</sup> y R<sup>8</sup> es CH<sub>2</sub>-R<sup>8a</sup> y uno de R<sup>7a</sup> y R<sup>8a</sup> es alquilo C<sub>1-11</sub> opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo u OH; y el otro de R<sup>7a</sup> y R<sup>8a</sup> es H o alquilo C<sub>1-11</sub> opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo u OH. De manera similar, los compuestos de fórmula general (I) en la cual R<sup>1</sup> es LR<sup>10</sup>, y L<sup>1</sup> comprenden una porción Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup> o Q<sup>3</sup> enlazada a R<sup>10</sup> a través de un átomo de nitrógeno del anillo y en la cual R<sup>10</sup> es H pueden ser convertidos a compuestos de fórmula general (I) en la cual Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup> o Q<sup>3</sup> está enlazado a una porción Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> o Z<sup>3</sup> a través de un átomo de nitrógeno del anillo, en donde Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> o Z<sup>3</sup> es CH<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-11</sub> opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo u OH; y R<sup>10</sup> es H. Estas conversiones se pueden lograr por aminación reductiva con un compuesto equivalente de aldehído, acetal o hemiacetal cíclico usando un método similar a ese descrito anteriormente para los compuestos de fórmulas generales (VII) y (VIII). Ejemplos de este tipo de reacción incluyen los métodos de:

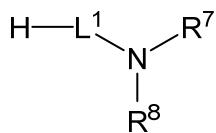
40 45 el Ejemplo 45, donde el compuesto del Ejemplo 29, en el cual L<sup>1</sup> es una porción -Z<sup>1</sup>- y R<sup>10</sup> es NH<sub>2</sub> se reacciona con 4,6-O-bencilideno-D-glucopiranosa para dar un producto donde R<sup>10</sup> es -N{CH<sub>2</sub>[CH(OH)]<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>OH}Z<sup>1</sup>; y

50 el Ejemplo 47, donde el compuesto del Ejemplo 31, donde L<sup>1</sup> es una porción -Q<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>- en el cual Q<sup>2</sup> está enlazado a R<sup>10</sup> a través de un átomo de nitrógeno del anillo y R<sup>10</sup> es H se reacciona con 4,6-O-bencilideno-D-glucopiranosa para dar un producto en el cual L<sup>1</sup> es Q<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>Z<sup>1</sup>, donde Z<sup>1</sup> es CH<sub>2</sub>[CH(OH)]<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>O<sup>-</sup>; y R<sup>10</sup> es H.

55 Los compuestos en los cuales R<sup>1</sup> es L<sup>1</sup>R<sup>10</sup> y R<sup>10</sup> es NH<sub>2</sub> pueden ser convertidos en compuestos en los cuales R<sup>10</sup> es -NHC(=NR<sup>9</sup>)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub> por reacción con una carboximidamida o una sal del mismo, por ejemplo clorhidrato de 1,2,4-triazol carboximidamida. Este procedimiento se muestra en los Ejemplos 32 y 33.

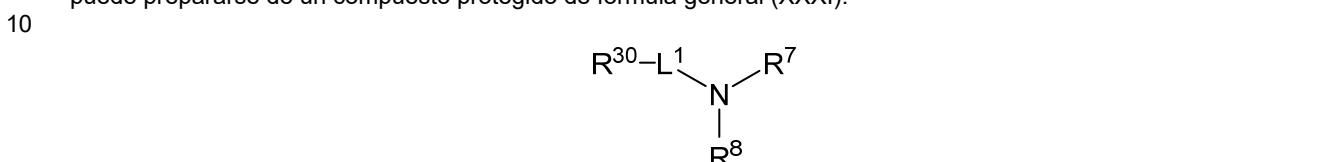
Los compuestos en los cuales R<sup>1</sup> es C(O)OH pueden ser convertidos a compuestos en los cuales R<sup>1</sup> es -C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, en donde R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son como se definieron anteriormente, o en los cuales R<sup>1</sup> es -L<sup>1</sup>R<sup>10</sup>, en donde L<sup>1</sup> es -C(O)N(R<sup>7</sup>)Z<sup>1</sup>, -C(O)N(R<sup>7</sup>)Q<sup>1</sup>-, -C(O)N(R<sup>7</sup>)Z<sup>1</sup>Q<sup>1</sup>-, -C(O)N(R<sup>7</sup>)Z<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>-, -C(O)N(R<sup>7</sup>)Q<sup>1</sup>Z<sup>1</sup>-, -C(O)N(R<sup>7</sup>)Q<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>-, -C(O)N(R<sup>7</sup>)Q<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>Z<sup>1</sup>-, -

- 5       $C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2O)_nZ^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2N(R^8)Z^3-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1N(R^8)Z^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1N(R^8)Z^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3Z^2-$ ; o  $L^1$  es  $-C(O)Q^1-$ ,  $-C(O)Q^1Z^1-$ ,  $-C(O)Q^1Q^2-$ ,  $-C(O)Q^1Q^2Z^1-$ ,  $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1-$ ,  $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2-$ ,  $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2Q^3-$  o  $-C(O)Q^1NR(R^7)C(O)Z^1Q^2Z^2-$ , en donde  $Q^1$  es un anillo heterociclico enlazado a la porción  $-C(O)$  a través de un átomo de nitrógeno del anillo; por reacción con una sal de amina o amonio apropiada.
- 10     Convenientemente la reacción se lleva a cabo bajo condiciones básicas en la presencia de un reactivo de acoplamiento. Las condiciones básicas pueden ser suministradas por una base no nucleofílica tal como N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) o trimetilamina. Reactivos de acoplamiento adecuados incluyen O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU), O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato (TBTU), N,N,N',N'-tetrametil-O-(1H-benzotriazol-1-il)uronio hexafluorofosfato (HBTU) o una combinación de 1-etyl-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiímidas (EDC) con 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt) o hidroxibenzotriazol (HOBt).
- 15     Este tipo de reacción se ilustra en los Ejemplos 35 a 38, 48-60, 65 y 66.
- 20     En algunos compuestos de la invención, tal como ejemplo 35,  $L^1$  es  $-C(O)N(R^7)Z^1-$  donde  $R^7$  es H y  $Z^1$  es como se definió anteriormente;  $R^{10}$  es  $-N(R^7)-C(O)OR^8$ ;  $R^7$  es H y  $R^8$  es como se definió anteriormente.
- 25     En algunos compuestos de la invención, tal como ejemplo 36,  $L^1$  es  $-C(O)N(R^7)Q^1-$  donde  $R^7$  es H y  $Q^1$  es heterociclico enlazado a  $R^{10}$  a través de un átomo de nitrógeno del anillo;  $R^{10}$  es  $-C(O)OR^7$  donde  $R^7$  es como se definió anteriormente.
- 30     En algunos compuestos de la invención, tal como el Ejemplo 37,  $L^1$  es  $-C(O)Q^1-$  donde  $Q^1$  es heterociclico enlazado a C(O) a través de un átomo de nitrógeno del anillo y a  $R^{10}$  a través de un átomo de carbono del anillo;  $R^{10}$  es  $-N(R^7)-C(O)OR^8$ ;  $R^7$  es H y  $R^8$  es como se definió anteriormente.
- 35     En algunos compuestos de la invención, tal como el Ejemplo 38,  $L^1$  es  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1-$  donde  $R^7$  es H,  $Z^1$  es como se definió anteriormente,  $Q^1$  es heterociclico enlazado a  $R^{10}$  a través de un átomo de carbono del anillo;  $R^{10}$  es  $-N(R^7)-C(O)OR^8$ ;  $R^7$  es H y  $R^8$  es como se definió anteriormente.
- 40     En algunos compuestos de la invención, tal como los Ejemplos 48, 57 y 58,  $L^1$  es  $C(O)N(R^7)Z^1$  donde  $R^7$  es H o metilo y  $Z^1$  es como se definió anteriormente;  $R^{10}$  es  $N(R^7)R^8$ , donde  $R^7$  y  $R^8$  son ambos alquilo C<sub>1-12</sub> sustituido con uno o más grupos OH.
- 45     En algunos compuestos de la invención, tal como el Ejemplo 49,  $L^1$  es  $C(O)N(R^7)Q^1Z^1$  donde  $R^7$  es H,  $Q^1$  está enlazado a  $-C(O)N(R^7)-$  a través de un átomo de carbono del anillo y a  $Z^1$  a través de un nitrógeno del anillo,  $Z^1$  es alquíleno C<sub>1-12</sub> sustituido con uno o más OH;  $R^{10}$  es H.
- 50     En algunos compuestos de la invención, tal como los Ejemplos 50, 53, 54, 65 y 66,  $L^1$  es  $C(O)Q^1$ , donde  $Q^1$  está enlazado a C(O) a través de un átomo de nitrógeno del anillo;  $R^{10}$  es  $N(R^7)R^8$ , donde  $R^7$  y  $R^8$  son ambos alquilo C<sub>1-12</sub> sustituido con uno o más grupos OH.
- 55     En algunos compuestos de la invención, tal como el Ejemplo 51,  $L^1$  es  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1-$  donde  $R^7$  es H;  $Z^1$  es como se definió anteriormente,  $Q^1$  está enlazado a  $R^{10}$  a través de un átomo de carbono del anillo,  $R^{10}$  es  $N(R^7)R^8$ , donde  $R^7$  y  $R^8$  son ambos alquilo C<sub>1-12</sub> sustituido con uno o más grupos OH.
- 60     En algunos compuestos de la invención, tal como el Ejemplo 52,  $L^1$  es  $-C(O)Q^1Z^1-$  donde  $Q^1$  está enlazado a la porción C(O) a través de un átomo de nitrógeno del anillo y  $Z^1$  como se definió anteriormente;  $R^{10}$  es  $N(R^7)R^8$ , donde  $R^7$  y  $R^8$  son ambos alquilo C<sub>1-12</sub> sustituido con uno o más grupos OH.
- 65     En algunos compuestos de la invención, tal como los Ejemplos 55 y 56,  $L^1$  es  $-C(O)N(R^7)Q^1-$  donde  $R^7$  es H,  $Q^1$  está enlazado a  $-C(O)N(R^7)-$  a través de un átomo de carbono del anillo y a  $R^{10}$  a través de un átomo de nitrógeno del anillo;  $R^{10}$  es  $N(R^7)R^8$ , donde  $R^7$  y  $R^8$  son ambos alquilo C<sub>1-12</sub> sustituido con uno o más grupos OH.
- 70     En algunos compuestos de la invención, tal como el Ejemplo 59,  $L^1$  es  $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2$ , donde  $R^7$  es H,  $Z^1$ ,  $n$  y  $Z^2$  son como se definieron anteriormente;  $R^{10}$  es  $N(R^7)R^8$ , donde  $R^7$  y  $R^8$  son ambos alquilo C<sub>1-12</sub> sustituido con uno o más grupos OH.
- 75     En algunos compuestos de la invención, tal como el Ejemplo 60,  $L^1$  es  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2-$ , donde  $R^7$  es H,  $Z^1$ ,  $Q^1$ ,  $Q^2$  y  $Z^2$  son como se definieron anteriormente;  $R^{10}$  es  $N(R^7)R^8$ , donde  $R^7$  y  $R^8$  son ambos alquilo C<sub>1-12</sub> sustituido con uno o más grupos OH.
- 80     65     Las sales de aminas o amonio que reaccionan con los compuestos de fórmulas generales (I), (VII) o (VIII) en la cual  $R^1$  es  $C(O)OH$  se describen a continuación. Por ejemplo, una amina de fórmula general (XXX):



(XXX)

- 5 en donde  $\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$  son como se definen por la fórmula general (I);  
 $\text{L}^1$  es como se define para la fórmula general (I) y está enlazado a H a través de una amina de una porción  $\text{Z}^1$  o un  
átomo de nitrógeno del anillo de una porción  $\text{Q}^1$ ;  
puede prepararse de un compuesto protegido de fórmula general (XXXI):



(XXXI)

- 10 15 en donde  $\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$  son como se definen para la fórmula general (I),  $\text{L}^1$  es como se define para la fórmula general (XXX) y  $\text{R}^{30}$  es un grupo protector de amina tal como fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), butiloxicarbonilo (Boc) o benciloxicarbonilo (Cbz). La desprotección puede ser por hidrogenación para los compuestos donde  $\text{R}^{30}$  es Cbz o por reacción con un ácido tal como ácido clorhídrico o bromhídrico en el caso donde  $\text{R}^{30}$  es un grupo protector tal como Boc o Cbz o con una base débil tal como morfolina o piperidina cuando  $\text{R}^{30}$  es un grupo protector tal como Fmoc.

- 20 25 Cuando  $\text{R}^7$  y/o  $\text{R}^8$  es un grupo  $-\text{CH}_2[\text{CH}(\text{OH})]_4\text{CH}_2\text{OH}$ , este puede ser protegido en el compuesto de fórmula general (XXXI), por ejemplo como un benciliden acetal.

- 25 30 Una amina de fórmula general (XXXI) en la cual  $\text{R}^7$  y/o  $\text{R}^8$  es un grupo  $-\text{CH}_2[\text{CH}(\text{OH})]_4\text{CH}_2\text{OH}$ , protegido como un benciliden acetal se puede reaccionar con un compuesto de fórmula general (VII) o (VIII). En el producto resultante, cuando el grupo protector  $\text{R}^{23}$  es un grupo lábil ácido tal como Boc, el grupo protector  $\text{R}^{23}$  y los grupos protectores de benciliden acetal se pueden remover simultáneamente usando un ácido. En algunos casos, sin embargo, un procedimiento de desprotección de dos pasos se puede usar en donde el grupo  $\text{R}^{23}$  se remueve por hidrogenación y el benciliden acetal se remueve subsecuentemente por tratamiento con un ácido. Cuando el grupo protector  $\text{R}^{23}$  es un grupo tal como Fmoc puede ser removido por tratamiento con una base como se describió anteriormente. Luego se requerirá el tratamiento con un ácido para remover la protección del benciliden acetal.

- 35 La preparación de otros intermedios que se pueden usar para reaccionar con los compuestos de fórmulas generales (I), (VII) o (VIII) para convertirlos a otros compuestos de fórmulas generales (I), (VII) o (VIII) se describe a continuación.

- 40 45 Los compuestos de fórmula general (I) son bloqueadores de ENaC y son por lo tanto útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades y condiciones respiratorias.

- 40 Por lo tanto en un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de fórmula general (I) para uso en medicina.

Convenientemente, el compuesto de fórmula general (I) es para uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o condición mediada por ENaC.

- 45 También se proporciona:
- un compuesto de fórmula general (I) para uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedades y condiciones respiratorias.
  - Un compuesto de fórmula general (I) para uso en el tratamiento o profilaxis de condiciones de la piel o condiciones oculares.

55 Las enfermedades y condiciones respiratorias que se pueden tratar por los compuestos de fórmula general (I) incluyen fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), bronquitis crónica, enfisema, bronquiectasia, que incluye bronquiectasia de fibrosis no quística, asma y disquinesia ciliar primaria.

Las condiciones de la piel que se pueden tratar por los compuestos de la presente invención incluyen psoriasis, dermatitis atópica e ictiosis.

Las condiciones oculares que se pueden tratar por los compuestos de la presente invención incluyen enfermedad de ojo seco.

- 5 Los compuestos de la presente invención tienen buena actividad bloqueadora de ENaC. Son particularmente adecuados para el tratamiento de enfermedades respiratorias porque tienen un tiempo de retención prolongado en los pulmones. Además, los experimentos *in vivo* han demostrado que el tratamiento con compuestos de la presente invención aumenta significativamente la eliminación mucociliar.
- 10 El paciente a ser tratado es convenientemente un mamífero y más convenientemente un ser humano.
- 15 Los compuestos de fórmula general (I) se pueden administrar en una composición farmacéutica y por lo tanto en un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I) y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Otros materiales farmacológicamente activos también pueden estar presentes, según se considere apropiado o aconsejable para la enfermedad o condición que se trata o previene.
- 20 El portador, o, si más de uno está presente, cada uno de los portadores, debe ser aceptable en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no dañino para el receptor.
- 25 Las formulaciones incluyen esas adecuadas para administración oral, rectal, nasal, bronquial (inhalada), tópica (que incluye dérmica, transdérmica, gotas para los ojos, bucal y sublingual), vaginal o parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica) y puede prepararse por cualesquier métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia.
- 30 La ruta de administración dependerá de la condición a ser tratada pero las composiciones preferidas se formulan para administración oral, nasal, bronquial o tópica.
- 35 La composición puede prepararse al poner en asociación el agente activo definido anteriormente con el portador. En general, las formulaciones se preparan al poner en asociación uniformemente e íntimamente el agente activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos, y después si es necesario dar forma al producto. La invención se extiende a métodos para la preparación de una composición farmacéutica que comprende poner un compuesto de fórmula general (I) en conjunto o asociación con un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 40 Las formulaciones para administración oral en la presente invención se pueden presentar como: unidades discretas tales como cápsulas, parches o comprimidos cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada del agente activo; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión del agente activo en un líquido acuoso o líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite; o como un bolo etc.
- 45 Para las composiciones para administración oral (por ejemplo comprimidos y cápsulas), el término "portador aceptable" incluye vehículos tales como excipientes comunes por ejemplo agentes aglutinantes, por ejemplo jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto, polivinilpirrolidona (Povidona), metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmelcelulosa, sacarosa y almidón; llenadores y portadores, por ejemplo almidón de maíz, gelatina, lactosa, sacarosa, celulosa microcristalina, caolín, manitol, fosfato dicálcico, cloruro de sodio y ácido alginico; y lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de sodio y otros estearatos metálicos, estearato de glicerol, ácido esteárico, fluido de silicona, ceras en talco, aceites y sílice coloidal. También se pueden usar agentes saborizantes tales como hierbabuena, aceite de gaulteria, saborizante a cereza y lo similar. Puede ser deseable añadir un agente colorante para hacer la forma de dosificación fácilmente disponible. Los comprimidos también se pueden revestir por métodos bien conocidos en la técnica.
- 50 Una comprimido puede elaborarse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes adicionales. Las comprimidos comprimidas se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el agente activo en una forma de flujo libre, tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, un lubricante, un diluyente inerte, un conservante, un agente tensoactivo, o un agente dispersante. Las comprimidos moldeadas se pueden elaborar al moldear en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Las comprimidos pueden opcionalmente ser revestidas o marcadas y se pueden formular a modo de proporcionar una liberación lenta o controlada del agente activo.
- 55 Otras formulaciones adecuadas para administración incluyen comprimidos que comprenden el agente activo en una base saborizada, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el agente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el agente activo en un portador líquido adecuado.
- 60 Más convenientemente un compuesto de fórmula (I) se administra tópicamente al pulmón, ojo o piel. Por lo tanto se proporciona de acuerdo con la invención una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula general (I) opcionalmente en combinación con uno o más diluyentes o portadores tópicamente aceptables.

- Para aplicación tópica a la piel, los compuestos de la fórmula general (I) pueden elaborarse como una crema, pomada, jalea, solución o suspensión etc. Las formulaciones de crema o pomada que se pueden usar para el fármaco son formulaciones convencionales bien conocidas en la técnica, por ejemplo, como se describe en los libros de texto 5 estándar farmacéuticos tal como la Farmacopea Británica.
- La administración tópica al pulmón puede lograrse por el uso de una formulación de aerosol. Las formulaciones de aerosol normalmente comprenden el ingrediente activo suspendido o disuelto en un propelente de aerosol adecuado, 10 tal como un clorofluorocarbono (CFC) o un hidrofluorocarbono (HFC). Los propelentes CFC adecuados incluyen tricloromonofluorometano (propelente 11), diclorotetrafluorometano (propelente 114) y diclorodifluorometano (propelente 12). Los propelentes HFC adecuados incluyen tetrafluoroetano (HFC-134a) y heptafluoropropano (HFC-227). El propelente comprende normalmente 40 %-99,5 % por ejemplo 40 %-90 % en peso de la composición total de inhalación. La formulación puede comprender excipientes que incluyen co-solventes (por ejemplo, etanol) y agentes 15 tensoactivos (por ejemplo, lecitina, sorbitan trioleato y lo similar). Otros excipientes posibles incluyen polietilenglicol, polivinilpirrolidona, glicerina, y similares. Las formulaciones de aerosol se envasan en recipientes y se entrega una dosis adecuada por medio de una válvula de medición (por ejemplo, como se suministra por Bespak, Valois o 3M o en su defecto por Aptar, Coster o Vari).
- La administración tópica al pulmón también puede lograrse por el uso de una formulación no presurizada tal como una 20 suspensión o solución acuosa. Estos se pueden administrar mediante un nebulizador por ejemplo uno que puede ser manual y portátil o para uso doméstico o uso en hospital (es decir, no portátil). La formulación puede abarcar excipientes tales como agua, reguladores de pH, agentes de ajuste de tonicidad, agentes de ajuste de pH, agentes tensoactivos y co-solventes. Las formulaciones de aerosol y líquido de suspensión (presurizadas o no presurizadas) 25 normalmente contendrán el compuesto de la invención en forma finamente dividida, por ejemplo con un  $D_{50}$  de 0,5-10  $\mu\text{m}$  por ejemplo alrededor de 1-5  $\mu\text{m}$ . Las distribuciones del tamaño de partícula se pueden representar usando valores  $D_{10}$ ,  $D_{50}$  y  $D_{90}$ . El valor de mediana de  $D_{50}$  de las distribuciones del tamaño de partícula se define como el tamaño de partícula en micras que divide la distribución por la mitad. La medición derivada de la difracción con láser se describe más adecuadamente como una distribución de volumen, y en consecuencia el valor de  $D_{50}$  obtenido usando este procedimiento es referido más significativamente como un valor  $D_{v50}$  (mediana para una distribución de volumen).
- 30 Como se usa aquí los valores de  $D_v$  se refieren a las distribuciones del tamaño de partícula medidas usando difracción de láser. Similarmente, los valores  $D_{10}$  y  $D_{90}$ , usados en el contexto de la difracción de láser, se toman para referirse a los valores  $D_{v10}$  y  $D_{v90}$  y referirse al tamaño de partícula con lo cual el 10 % de la distribución se encuentra abajo del valor  $D_{10}$  y 90 % de la distribución se encuentra abajo del valor  $D_{90}$ , respectivamente.
- 35 La administración tópica al pulmón también puede lograrse por el uso de una formulación de polvo seco. Una formulación de polvo seco contendrá el compuesto de la divulgación en forma finamente dividida, normalmente con un diámetro medio mísico (MMAD) de 1-10  $\mu\text{m}$  o un  $D_{50}$  de 0,5-10  $\mu\text{m}$ , por ejemplo alrededor de 1-5  $\mu\text{m}$ . Polvos del compuesto de la invención en forma finamente dividida pueden ser preparados por un proceso de micronización o 40 procedimiento de reducción de tamaño similar. La micronización se puede realizar usando un molino de chorro como los fabricados por Hosokawa Alpine. La distribución del tamaño de partícula resultante se puede medir usando difracción de láser (por ejemplo, con un instrumento de Malvern Mastersizer 2000). La formulación normalmente contendrá un diluyente tópicamente aceptable tal como lactosa, glucosa o manitol (preferentemente lactosa), generalmente de tamaño de partícula grande por ejemplo, un diámetro medio mísico (MMAD) de 50  $\mu\text{m}$  o más, por 45 ejemplo, 100  $\mu\text{m}$  o más o un  $D_{50}$  de 40-150  $\mu\text{m}$ . Como se usa en la presente, el término "lactosa" se refiere a un componente que contiene lactosa, incluyendo monohidrato de  $\alpha$ -lactosa, monohidrato de  $\beta$ -lactosa,  $\alpha$ -lactosa anhidra,  $\beta$ -lactosa anhidra y lactosa amorfa. Los componentes de lactosa se pueden procesar por micronización, tamizado, fresado, compresión, aglomeración o secado por aspersión. Las formas de lactosa comercialmente disponibles en 50 varias formas también están abarcadas, por ejemplo, productos de Lactohale® (inhalación grado lactosa; DFE Pharma), InhaLac®70 (lactosa tamizada para el inhalador de polvo seco; Meggle), Pharmatose® (DFE Pharma) y Respitose® (inhalación tamizada grado lactosa; DFE Pharma). En una modalidad, el componente de lactosa se selecciona del grupo que consiste en monohidrato de  $\alpha$ -lactosa,  $\alpha$ -lactosa anhidra y lactosa amorfa. Preferentemente, la lactosa es un monohidrato de  $\alpha$ -lactosa.
- 55 Las formulaciones de polvo seco también pueden contener otros excipientes. Así en una modalidad una formulación de polvo seco de acuerdo con la presente revelación comprende estearato de magnesio o calcio. Estas formulaciones pueden tener estabilidad química y/o física superior especialmente cuando dichas formulaciones también contienen lactosa.
- Una formulación de polvo seco es suministrada normalmente mediante un dispositivo inhalador de polvo seco (DPI). 60 Ejemplo de los sistemas de suministro de polvo seco incluyen SPINHALER®, DISKHALER®, TURBOHALER®, DISKUS®, SKYEHALER®, ACCUHALER® y CLICKHALER®. Ejemplos adicionales de sistemas de suministro de polvo seco incluyen ECLIPSE, NEXT, ROTAHALER, HANDIHALER, AEROLISER, CYCLOHALER, BREEZHALER/NEOHALER, MONODOSE, FLOWCAPS, TWINCAPS, X-CAPS, TURBOSPIN, ELPENHALER, MIATHALER, TWISTHALER, NOVOLIZER, PRESSAIR, ELLIPTA, inhalador de polvo seco ORIEL, MICRODOSE, 65 PULVINAL, EASYHALER, ULTRAHALER, TAIFUN, PULMOJET, OMNIHALER, GYROHALER, TAPER, CONIX, XCELOVAIR y PROHALER.

En una modalidad un compuesto de fórmula general (I) se proporciona como una formulación de polvo seco micronizado, por ejemplo que comprende lactosa de un grado adecuado.

- 5 Así, como un aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I) en forma particulada en combinación con lactosa particulada, dicha composición comprende opcionalmente estearato de magnesio.
- 10 En una modalidad un compuesto de fórmula general (I) se proporciona como una formulación de polvo seco micronizado, que comprende lactosa de un grado adecuado y estearato de magnesio, llenos en un dispositivo tal como DISKUS. Convenientemente, ese dispositivo es un dispositivo de dosis múltiples, por ejemplo la formulación es llenada en blisters para uso en un dispositivo de dosis de unidades múltiples tal como DISKUS.
- 15 En otra modalidad un compuesto de fórmula general (I) se proporciona como una formulación de polvo seco micronizado, por ejemplo que comprende lactosa de un grado adecuado, llenada en cápsulas duras para uso en un dispositivo de una sola dosis tal como AEROLISER.
- 20 En otra modalidad un compuesto de fórmula general (I) se proporciona como una formulación de polvo seco micronizado, que comprende lactosa de un grado adecuado y estearato de magnesio, llenados en cápsulas duras para uso en un dispositivo tal como AEROLISER.
- 25 En otra modalidad un compuesto de fórmula general (I) se proporciona como un polvo fino para uso en una forma de dosificación de inhalación en donde el polvo está en partículas finas con un  $D_{50}$  de 0,5-10  $\mu\text{m}$  por ejemplo alrededor de 1-5  $\mu\text{m}$ , que han sido producidas por un procedimiento de reducción de tamaño distinto de micronización por molino de chorro, por ejemplo secado por aspersión, congelamiento por aspersión, microfluidización, homogeneización de alta presión, cristalización de fluido super crítico, cristalización ultrasónica o combinaciones de estos métodos de los mismos, o de otros métodos de formación de partículas adecuados conocidos en la técnica que se usan para producir partículas finas con un tamaño de partícula aerodinámico de 0,5-10  $\mu\text{m}$ . La distribución del tamaño de partícula resultante se puede medir usando difracción de láser (por ejemplo, con un instrumento de Malvern Mastersizer 2000).
- 30 Las partículas pueden comprender ya sea el compuesto solo o en combinación con otros excipientes adecuados que pueden auxiliar en el procesamiento. Las partículas finas resultantes pueden formar la formulación final para suministro a humanos o pueden opcionalmente ser formuladas adicionalmente con otros excipientes adecuados para facilitar el suministro en una forma de dosificación aceptable.
- 35 El compuesto de la invención también se puede administrar rectalmente, por ejemplo en la forma de supositorios o enemas, que incluyen soluciones acuosas u oleosas así como suspensiones y emulsiones y espumas. Dichas composiciones se preparan siguiendo los procedimientos estándar, bien conocidos por aquellos expertos en la materia. Por ejemplo, supositorios pueden ser preparados al mezclar el ingrediente activo con una base de supositorio convencional tal como la manteca de cacao u otros glicéridos. En este caso, el fármaco se mezcla con un excipiente adecuado no irritante que es sólido en las temperaturas ordinarias, pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.
- 40 Generalmente, para las composiciones destinadas a ser administradas tópicamente para el ojo en la forma de gotas o pomadas para el ojo, la cantidad total del compuesto de la fórmula general (I) será aproximadamente 0,0001 a menos de 4,0 % (p/p).
- 45 Preferentemente, para la administración tópica ocular, las composiciones administradas de acuerdo con la fórmula general (I) serán formuladas como soluciones, suspensiones, emulsiones y otras formas de dosificación. Las soluciones acuosas son generalmente preferidas, basadas en la facilidad de formulación, así como la capacidad del paciente para administrar dichas composiciones fácilmente por medio de instalar una o dos gotas de las soluciones en los ojos afectados. Sin embargo, las composiciones también pueden ser suspensiones, geles viscosos o semiviscosos, u otros tipos de composiciones sólidas o semisólidas. Las suspensiones pueden ser preferidas para los compuestos que son escasamente solubles en agua.
- 50 Una alternativa para la administración al ojo es la inyección intravítreas de una solución o suspensión del compuesto de la fórmula general (I). Además, el compuesto de fórmula general (I) también puede ser introducido por medio de implantes o insertos oculares.
- 55 Las composiciones administradas de acuerdo con la fórmula general (I) también pueden incluir varios otros ingredientes, incluyendo, pero no limitado a, agentes de tonicidad, tampones, agentes tensoactivos, polímeros de estabilización, conservantes, codisolventes y agentes formadores de viscosidad. Las composiciones farmacéuticas adecuadas de fórmula general (I) incluyen un compuesto de la invención formulada con un agente de tonicidad y un regulador de pH. Las composiciones farmacéuticas de fórmula general (I) pueden además opcionalmente incluir un agente tensoactivo y/o un agente paliativo y/o un polímero de estabilización.
- 60 65 Varios agentes de tonicidad pueden emplearse para ajustar la tonicidad de la composición, preferentemente de

- lágrimas naturales para composiciones oftálmicas. Por ejemplo, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, azúcares simples tal como dextrosa, fructosa, galactosa y/o simplemente polioles tal como el manitol de alcoholes de azúcar, sorbitol, xilitol, lactitol, isomaltitol, maltitol e hidrolizados de almidón hidrogenado pueden añadirse a la composición para aproximar la tonicidad fisiológica. Dicha cantidad de agente de tonicidad variará en función del agente particular que se añadirá. En general, sin embargo, las composiciones tendrán un agente de tonicidad en una cantidad suficiente para provocar que la composición definitiva tenga una osmolalidad oftálmicamente aceptable (generalmente aproximadamente 150-450 mOsm, preferentemente de 250-350 mOsm y lo más preferentemente a aproximadamente 290 mOsm). En general, los agentes de tonicidad de la invención estarán presentes en el intervalo de 2 a 4 % p/p. Los agentes de tonicidad preferidos de la invención incluyen los azúcares simples o los alcoholes de azúcar, tales como D-maniol.
- Un sistema regulador de pH apropiado (por ejemplo, fosfato de sodio, acetato de sodio, citrato de sodio, borato de sodio o ácido bórico) puede añadirse a las composiciones para evitar la caída del pH bajo condiciones de almacenamiento. La concentración particular variará, dependiendo del agente empleado. Preferentemente sin embargo, el regulador de pH será elegido para mantener un pH objetivo dentro del intervalo de pH 5 a 8, y más preferentemente a un pH objetivo de pH 5 a 7.
- Se pueden emplear opcionalmente agentes tensoactivos para suministrar mayores concentraciones del compuesto de fórmula general (I). La función de los agentes tensoactivos de solubilizar el compuesto y estabilizar la dispersión coloidal, tal como la solución micelar, microemulsión, emulsión y suspensión. Ejemplos de agentes tensoactivos que pueden utilizarse opcionalmente incluyen polisorbato, poloxámero, estearato de poliosilo 40, aceite de ricino polioxilo, tiloxapol, Tritón y monolaurato de sorbitán. Los agentes tensoactivos preferidos para ser empleados en la invención tienen un balance/hidrófilo/lipófilo "HLB" en el intervalo de 12,4 a 13,2 y son aceptables para uso oftálmico, tales como TritonX114 y tiloxapol.
- Agentes adicionales que se pueden añadir a las composiciones oftálmicas de los compuestos de fórmula general (I) son demolientes que funcionan como un polímero de estabilización. El polímero de estabilización debe ser un ejemplo iónico/cargado con prioridad para uso tópico ocular, más específicamente, un polímero que lleva carga negativa en su superficie que puede exhibir un potencial zeta de (-)10-50 mV para la estabilidad física y capaz de hacer una dispersión en agua (es decir, soluble en agua). Un polímero de estabilización preferido de la invención podría ser polielectrolito, o polielectrolitos si más de uno, de la familia de poliacrilatos entrelazados, tales como carbómeros y Pemulen(R), específicamente Carbomer 974P (ácido poliacrílico), en 0,1-0,5 % p/p.
- Otros compuestos también se pueden añadir a las composiciones oftálmicas del compuesto de fórmula general (I) para aumentar la viscosidad del portador. Ejemplos de agentes mejoradores de la viscosidad incluyen, pero no se limitan a: polisacáridos, tales como ácido hialurónico y sus sales, sulfato de condroitina y sus sales, dextranos, varios polímeros de la familia de celulosa; polímeros de vinilo; y polímeros de ácido acrílico.
- Los productos oftálmicos tópicos normalmente son empacados en forma multidosis. Los conservantes por lo tanto son requeridos para prevenir la contaminación microbiana durante el uso. Los conservantes adecuados incluyen: cloruro de benzalconio, clorobutanol, bromuro de benzododecino, metil parabeno, propil parabeno, alcohol feniletilo, disodio edentato, ácido sórbico, poliquaternio-1 u otros agentes conocidos para aquellos expertos en la materia. Tales conservantes se emplean normalmente a un nivel de 0,001 a 1,0 % p/v. Las composiciones de dosis unitaria de fórmula general (I) serán estériles, pero normalmente no conservadas. Dichas composiciones, por lo tanto, generalmente no contendrán conservantes.
- El médico, u otra persona experta, será capaz de determinar una dosis adecuada para el compuesto de la fórmula general (I), y por lo tanto, la cantidad del compuesto de la invención que debe incluirse en cualquier formulación farmacéutica particular (ya sea en forma de dosificación unitaria o de otra manera).
- Los compuestos de fórmula general (I) se pueden usar en combinación con uno o más de otros agentes activos que son útiles en el tratamiento o profilaxis de enfermedades y condiciones respiratorias.
- Un agente activo adicional de este tipo se puede incluir en la composición farmacéutica descrita anteriormente pero como alternativa puede ser administrado por separado, ya sea al mismo tiempo que el compuesto de fórmula general (I) o en un momento anterior o posterior.
- Por lo tanto, en un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un producto que comprende un compuesto de fórmula general (I) y un agente adicional útil en el tratamiento o prevención de condiciones respiratorias como una preparación combinada para uso simultáneo, secuencial o separado en el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por ENaC y especialmente una enfermedad o condición respiratoria, por ejemplo una de las enfermedades y condiciones mencionadas anteriormente.
- También se proporciona un compuesto de fórmula general (I) en combinación con un agente adicional útil en el tratamiento o prevención de condiciones respiratorias como una preparación combinada para uso simultáneo, secuencial o separado en el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por ENaC y especialmente una

enfermedad o condición respiratoria, por ejemplo una de las enfermedades y condiciones mencionadas anteriormente.

Los agentes activos adicionales adecuados que se pueden incluir en una composición farmacéutica o una preparación combinada con los compuestos de fórmula general (I) incluyen:

- 5 Agonistas del adrenoreceptor  $\beta_2$  tales como metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, indacaterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol y pibuterol; antihistaminas, por ejemplo antagonistas del receptor de histamina H<sub>1</sub> tales como loratadina, cetirizina, desloratadina, levocetirizina, fexofenadina, astemizol, azelastina y clorfeniramina o antagonistas del receptor H<sub>4</sub>; 10 dornasa alfa; corticosteroides tal como prednisona, prednisolona, flunisolida, triamcinolona acetónico, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona fluorato de mometasona y fluorato de fluticasona; antagonistas de leucotrieno tales como montelukast y zafirlukast; 15 terapias de reparación de CFTR por ejemplo potenciadores de CFTR tal como Ivacaftor y correctores de CFTR tal como Lumacaftor y Tezacaftor; moduladores de TMEM16A, particularmente potenciadores de TMEM16A; antibióticos.

20 La invención ahora será descrita en mayor detalle con referencia a los ejemplos no limitantes y a los dibujos en los que:

25 La FIGURA 1 es un gráfico que muestra los resultados del experimento de MCC de ovejas del Ejemplo 70 que muestra la eliminación de 99mTc-SC de los pulmones de ovejas tratadas con el compuesto del Ejemplo 14 a dosis de 107  $\mu\text{g/kg}$  (▲) y 250  $\mu\text{g/kg}$  (●) y agua (■).

30 La FIGURA 2 es un gráfico que muestra los resultados del experimento de MCC de ovejas del Ejemplo 70 que muestra la eliminación de 99mTc-SC de los pulmones de ovejas tratadas con el compuesto del Ejemplo 4 a dosis de 158  $\mu\text{g/kg}$  (●) en comparación con agua (■).

35 La FIGURA 3 es una serie de dos gráficos que muestran los resultados del experimento de MCC de ovejas del Ejemplo 70 que muestra la eliminación de 99mTc-SC de los pulmones de ovejas tratadas con el compuesto del Ejemplo 50; Figura A - compuesto 50 a dosis de 6  $\mu\text{g/kg}$  (●) 13  $\mu\text{g/kg}$  (▲) y 24  $\mu\text{g/kg}$  (◆) y agua (■); Figura B - Dosis repetidas de compuesto 50 a 3  $\mu\text{g/kg}$  BiD (●) y 13  $\mu\text{g/kg}$  (▲) y agua (■).

40 La FIGURA 4 es un gráfico que muestra los resultados del experimento de MCC de ovejas del Ejemplo 70 que muestra la eliminación de 99mTc-SC de los pulmones de ovejas tratadas con el compuesto del Ejemplo 47 a una dosis de 28  $\mu\text{g/kg}$  (●) en comparación con agua (■).

45 La FIGURA 5 es un gráfico que muestra los resultados del experimento de MCC de ovejas del Ejemplo 70 que muestra la eliminación de 99mTc-SC de los pulmones de ovejas tratadas con el compuesto del Ejemplo 48 a una dosis de 26  $\mu\text{g/kg}$  (●) en comparación con agua (■).

50 La FIGURA 6 es un gráfico que muestra los resultados del experimento de MCC de ovejas del Ejemplo 70 que muestra la eliminación de 99mTc-SC de los pulmones de ovejas tratadas con el compuesto del Ejemplo 49 a una dosis de 31  $\mu\text{g/kg}$  (●) en comparación con agua (■).

55 La FIGURA 7 es un gráfico que muestra los resultados del experimento de MCC de ovejas del Ejemplo 70 que muestra la eliminación de 99mTc-SC de los pulmones de ovejas tratadas con el compuesto del Ejemplo 45 a una dosis de 26  $\mu\text{g/kg}$  (●) en comparación con agua (■).

60 La FIGURA 8 es un gráfico que muestra los resultados del experimento de MCC de ovejas del Ejemplo 70 que muestra la eliminación de 99mTc-SC de los pulmones de ovejas tratadas con el compuesto del Ejemplo 46 a una dosis de 25  $\mu\text{g/kg}$  (●) en comparación con agua (■).

65 La FIGURA 9 es un gráfico que muestra los resultados del experimento de MCC de ovejas del Ejemplo 70 que muestra la eliminación de 99mTc-SC de los pulmones de ovejas tratadas con el compuesto del Ejemplo 51 a una dosis de 25  $\mu\text{g/kg}$  (●) en comparación con agua (■).

La FIGURA 10 es un gráfico que muestra los resultados del experimento de MCC de ovejas del Ejemplo 70 que muestra la eliminación de 99mTc-SC de los pulmones de ovejas tratadas con el compuesto del Ejemplo 31 a una dosis de 25  $\mu\text{g/kg}$  (●) en comparación con agua (■).

La FIGURA 11 es un gráfico que muestra los resultados del experimento de MCC de ovejas del Ejemplo 70 que muestra la eliminación de 99mTc-SC de los pulmones de ovejas tratadas con el compuesto del Ejemplo 41 a una dosis de 25  $\mu\text{g/kg}$  (●) en comparación con agua (■).

La FIGURA 12 es un gráfico que muestra los resultados del experimento de MCC de ovejas del Ejemplo 70 que muestra la eliminación de 99mTc-SC de los pulmones de ovejas tratadas con el compuesto del Ejemplo 52 a una dosis de 15 µg/kg (●) en comparación con agua (□).

- 5 La FIGURA 13 es un gráfico que muestra los resultados del experimento de MCC de ovejas del Ejemplo 70 que muestra la eliminación de 99mTc-SC de los pulmones de ovejas tratadas con el compuesto del Ejemplo 44 a una dosis de 19 µg/kg (●) en comparación con agua (□).

### Ejemplos

- 10 Todas las reacciones que involucran reactivos sensibles a la humedad se llevaron a cabo en una atmósfera de nitrógeno usando técnicas estándar de línea de vacío y recipientes de vidrio secados en horno. Los solventes anhidros comerciales se usaron en las reacciones y los solventes grado HPLC se emplearon para el trabajo y cromatografía. El agua se purificó usando un sistema Elix UV-5. Todos los otros reactivos se usaron tal cual fueron suministrados sin purificación previa. Los rendimientos reportados se corrigieron por pureza de CL/EM (determinada por detección UV (215 nm) o ELS) a menos que se establezca de otro modo. Las reacciones en tubo cerrado herméticamente se llevaron a cabo en tubos de presión ACE de pared pesada. Los experimentos en microondas se llevaron a cabo usando frascos Biotage de microondas Biotage Initiator+ sellados con pliegues. La cromatografía en columna rápida se llevó a cabo usando un Biotage Isolera 4 que usa columnas Biotage SNAP KP o SNAP Ultra. Los espectros de RMN se registraron en un Bruker Avance III HD 500 MHz o un Bruker Avance III HD 250 MHz usando el disolvente como bloqueo de deuterio interno. Los espectros se registraron a temperatura ambiente a menos que se establezca de otro modo.

Las CL/EM analíticas se llevaron a cabo en los siguientes sistemas:

- 25 Sistema A: fase estacionaria: Kinetex Core-Shell C18 2,1 x 50 mm, 5 µm, 40 °C; detección UV 215 nm-ELS-MS; fase móvil: A, agua + ácido fórmico al 0,1 %; B, MeCN + ácido fórmico al 0,1 %; gradiente (relación A:B, tiempo): 95:5-0:100, 1,20 min; 100:0, 0,10 min; 100:0-5:95, 0,01 min; caudal: 1,2 ml/min;  
Sistema B: fase estacionaria: fenomenex Gemini-NX C18 2,0 x 50 mm, 3 µm, 60 °C; detección UV 215 nm-ELS-MS; fase móvil: A, bicarbonato de amonio 2 mM pH 10; B, MeCN; gradiente (relación A:B, tiempo): 99:1-0:100, 1,80 min;  
30 100:0, 0,30 min; 100:0-1:99, 0,20 min; 1:99, 1,20 min; caudal: 1,0 ml/min;  
Sistema C: fase estacionaria: fenomenex Kinetex-XB C18 2,1 x 100 mm, 1,7 µm, 40 °C; detección UV 215 nm-ELS-MS; fase móvil: A, agua + ácido fórmico al 0,1 %; B, MeCN + ácido fórmico al 0,1 %; gradiente (relación A:B, tiempo): 95:5-0:100, 5,30 min; 100:0, 0,50 min; 100:0-5:95, 0,02 min; 5:95, 1,18 min; caudal: 0,6 ml/min;  
35 Sistema D: fase estacionaria: Waters CSH C18 2,1 x 100 mm, 1,7 µm, 40 °C; detección UV 215 nm-ELS-MS; fase móvil: A, acetato de amonio 5 mM pH 7; B, MeCN; gradiente (relación A:B, tiempo): 95:5-0:100, 5,30 min; 100:0, 0,50 min; 100:0-5:95, 0,02 min; 5:95, 1,18 min; caudal: 0,6 ml/min.

La purificación de HPLC preparativa se llevó a cabo usando las siguientes condiciones:

- 40 Método A: fase estacionaria: Waters Sunfire 30 x 100 mm, 10 µm; detección UV 215 y 254 nm; fase móvil A: agua + ácido fórmico al 0,1 %; B: MeCN + ácido fórmico al 0,1 %; gradiente: 5 - 95 % disolvente B durante 14 min; caudal: 40 ml/min;  
Método B: fase estacionaria: Waters Sunfire 30 x 100 mm, 5 µm; detección UV 215 y 254 nm; fase móvil A: agua + ácido fórmico al 0,1 %; B: MeCN + ácido fórmico al 0,1 %; gradiente: 2 - 12 % disolvente B durante 12 min; caudal: 40 ml/min;  
45 Método C: fase estacionaria: XSelect CSH C18 30 x 100 mm, 5 µm; detección UV 220 nm; fase móvil A: agua + TFA al 0,1 %; B: MeCN +TFA al 0,1 %; gradiente: 5-15 % disolvente B durante 21 min; caudal: 42 ml/min;  
Método D: fase estacionaria: XSelect CSH C18 30 x 100 mm, 5 µm; detección UV 220 nm; fase móvil A: agua + TFA al 0,1 %; B: MeCN +TFA al 0,1 %; gradiente: 2-15 % disolvente B durante 12 min; caudal: 42 ml/min;  
50 Método E: fase estacionaria: XSelect CSH C18 30 x 100 mm, 5 µm; detección UV 220 nm; fase móvil A: agua + TFA al 0,1 %; B: MeCN +TFA al 0,1 %; gradiente: 10-35 % disolvente B durante 10 min; caudal: 42 ml/min.

Las siguientes abreviaturas y términos tienen los significados indicados en todo el documento:

- 55 AcOH ácido acético glacial  
a amplio  
CDI 1,1'-carbonildiimidazol  
CV volúmenes de columna  
dd doblete de dobletes  
60 DIPEA N,N-diisopropiletilamina  
DMF N,N-dimetilformamida  
DMSO dimetil sulfóxido  
dppf 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno  
EDC.HCl clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida  
65 ELS dispersión de luz evaporativa  
IEN ionización por electrorociado

	EtOAc	acetato de etilo
	FMOC	fluorenilmetiloxcarbonilo
	HATU	1-[bis(dimetilamino)metilen]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i> ]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato
	HBTU	3-[bis(dimetilamino)metilumil]-3 <i>H</i> -benzotriazol-1-óxido hexafluorofosfato
5	HOAt	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	CL/EM	cromatografía líquida-espectrometría de masa
	m	multiplete
	MeCN	acetonitrilo
10	MeOH	metanol
	NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
	RMN	resonancia magnética nuclear
	Ph	fenilo
	q	cuarteto
15	TA	temperatura ambiente
	Tr	tiempo de retención
	S	singlete
	SCX	intercambio de catión fuerte
	SPhos	2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo
20	t	triplete
	t-Bu	terc-butilo
	TBTU	O-(Benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio tetrafluoroborato
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
25	XPhos-Pd-G2	cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II)

### A. SÍNTESIS DE INTERMEDIOS

#### Intermedio 1 - Síntesis de 3,5-diamino-6-[(*E*)-2-etoxyetenil]pirazin-2-carboxilato de metilo

30 Una mezcla de 3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxilato de metilo (40,0 g, 197 mmol), 2-[(*E*)-2-etoxyetenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (84 ml, 400 mmol), SPhos (8,11 g, 19,7 mmol), acetato de paladio(II) (2,22 g, 9,87 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (83,8 g, 395 mmol) en agua:MeCN (2:3, 350 ml) se agitó a 80 °C durante 2 h, después se dejó enfriar a TA.

35 El sólido se recogió por filtración, después se lavó con EtOAc (100 ml) y agua (100 ml), después se secó al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color pardo (36,7 g, 76 %).

40 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,15 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 6,79 (s, 4H), 5,97 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 3,91 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 1,25 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

45 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 239 [MH<sup>+</sup>], Tr = 0,88 min, pureza UV = 98 %.

#### Intermedio 2 - Síntesis de 3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-carboxilato de metilo

45 Una solución de 3,5-diamino-6-[(*E*)-2-etoxyetenil]pirazin-2-carboxilato de metilo, Intermedio 1 (98 %, 36,6 g, 151 mmol) en AcOH (360 ml) se calentó a 80 °C durante 16 h. La reacción se dejó enfriar a TA, después se concentró al vacío. El residuo formó un azeótropo con tolueno (2 x 100 ml). El residuo resultante se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (4:1, 600 ml), después se calentó a 50 °C. Se añadió carbón activado (5 g), después la mezcla resultante se agitó a 50 °C por 0,5 h. La mezcla se dejó enfriar después se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró al vacío para

obtener el producto en forma de un sólido de color pardo (20,2 g, 68 %).

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,48 (s, 1H), 7,50 (d,  $J$  = 3,8 Hz, 1H), 7,05 (s, 2H), 6,42 (d,  $J$  = 3,7 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H).

CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 193 [MH $^+$ ], Tr = 0,76 min, pureza UV = 98 %.

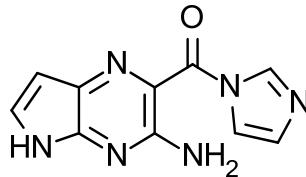
5

**Intermedio 3 - Síntesis de 3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-carboxilato de ion litio(1 $^+$ )**



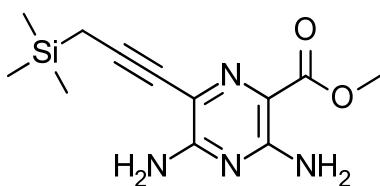
- 10 Se añadió una solución acuosa de LiOH (1,0 M, 210 ml, 210 mmol) a una mezcla de 3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-carboxilato de metilo, Intermedio 2 (20,2 g, 105 mmol) en MeOH (300 ml). La mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 16 h, después se dejó enfriar a TA. El sólido se recogió por filtración, después se lavó con agua y MeOH y después se secó al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (15,6 g, 79 %).  
 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,17 (s, 1H), 8,62 - 6,43 (m, 3H), 6,18 (d,  $J$  = 3,6 Hz, 1H).
- 15 CL/EM (Sistema C): m/z (IEN $^+$ ) = 179 [MH $^+$ ], Tr = 0,96 min, pureza UV = 97 %.

**Intermedio 4 - Síntesis de 2-(1H-imidazol-1-carbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-amina**



- 20 Una mezcla de 3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-carboxilato de ion litio(1 $^+$ ), Intermedio 3 (5,00 g, 27,2 mmol), CDI (6,61 g, 40,7 mmol) y clorhidrato de 1H-imidazol (1:1) (3,12 g, 29,9 mmol) en DMF (80 ml) se agitó a TA durante 16 h. Se añadió CDI adicional (2,00 g, 12,3 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 1 h más a TA. La mezcla de reacción se diluyó con agua (350 ml), después se agitó a TA durante 5 min, después se dejó reposar a TA durante 0,5 h. La mezcla resultante se filtró, después el sólido recolectado se lavó con agua después se secó al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo/naranja (3,30 g, 52 %).  
 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,69 (s, 1H), 8,74 (t,  $J$  = 0,9 Hz, 1H), 7,94 (t,  $J$  = 1,4 Hz, 1H), 7,63 (dd,  $J$  = 3,8, 2,3 Hz, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,08 (dd,  $J$  = 1,5, 0,8 Hz, 1H), 6,52 (dd,  $J$  = 3,8, 1,3 Hz, 1H).  
 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 229 [MH $^+$ ], Tr = 0,65 min, pureza UV = 97 %.
- 25
- 30

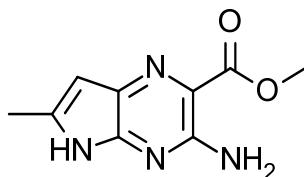
**Intermedio 7 - Síntesis de 3,5-diamino-6-[3-(trimetilsilil)prop-1-in-1-il]pirazin-2-carboxilato de metilo**



- 35 Se añadió trimetil(prop-2-in-1-il)silano (332 mg, 2,96 mmol) a una solución de 3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxilato de metilo (500 mg, 2,47 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (170 mg, 0,25 mmol), Cul (47 mg, 0,25 mmol) y trietilamina (520  $\mu\text{l}$ , 3,7 mmol) en DMSO (5 ml) en un tubo de presión. El tubo se cerró herméticamente, después se calentó a 60 °C durante 2 h. La reacción se dejó enfriar a TA, después se dejó agitar a TA durante 16 h, después a 60 °C de nuevo durante 2 h más. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y agua (20 ml), después se filtró a través de un lecho de Celite. Las fases del filtrado se separaron, después la fase orgánica se extrajo con agua (2 x 50 ml) y salmuera (100 ml), después se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró al vacío hasta un aceite viscoso de color naranja/pardo. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en una columna de sílice (50 g). La columna se eluyó con EtOAc:heptano, usando el siguiente gradiente (%EtOAc, volúmenes de columna): 0 %, 1 CV; 0-46 %, 6 CV; 46-67 %, 2 CV; 67 %, 1 CV; 67-100 %, 3 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (330 mg, 44 %).  
 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,12 (s, 4H), 3,72 (s, 3H), 1,84 (s, 2H), 0,13 (s, 9H).

CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 279 [MH<sup>+</sup>], Tr = 1,11 min, pureza UV = 92 %.

**Intermedio 8 - Síntesis de 3-amino-6-metil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-carboxilato de metilo**

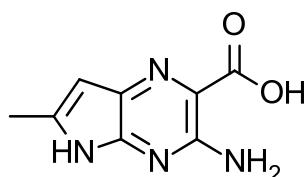


5

Se añadió *terc*-butóxido de potasio (141 mg, 1,26 mmol) a una solución de 3,5-diamino-6-[3-(trimetilsilil)prop-1-in-1-il]pirazin-2-carboxilato de metilo, Intermedio 7 (92 %, 318 mg, 1,05 mmol) en THF (25 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 1 h. Se añadió *terc*-butóxido de potasio (141 mg, 1,26 mmol), después la reacción se calentó a reflujo durante 1 h más. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), después se extrajo con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (30 g). La columna se eluyó con MeCN:agua + ácido fórmico al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 0 %, 1 CV; 0-7 %, 2 CV; 7-9 %, 1 CV; 9-41 %, 4 CV; 41-83 %, 3 CV; 100 % 1 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (105 mg, 40 %).  
 RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,35 (s, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,22 - 6,02 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,35 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H).  
 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 207 [MH<sup>+</sup>], Tr = 0,82 min, pureza UV = 82 %.

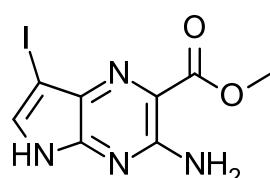
**Intermedio 9 - Síntesis de ácido 3-amino-6-metil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-carboxílico**

20



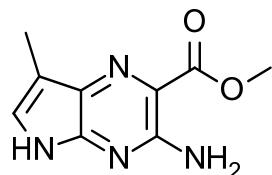
Se añadió una solución acuosa de LiOH (1,0 M, 1,0 ml, 1,0 mmol) a una solución de 3-amino-6-metil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-carboxilato de metilo, Intermedio 8 (82 %, 100 mg, 0,40 mmol) en MeOH (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1 h. Se añadió una solución acuosa de LiOH (1,0 M, 1,0 ml, 1,0 mmol), después la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 1 h más. La mezcla de reacción se dejó enfriar después se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en agua (5 ml), después se acidificó a pH 3 usando solución acuosa diluida de HCl. La mezcla se dejó reposar a TA durante 64 h, después se filtró. El sólido resultante se lavó con agua (2 ml), después se secó al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color pardo (85 mg, >99 %).  
 RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,39 (s, 1H), 6,91 (s a, 2H), 6,14 (s, 1H), 2,36 (s, 3H).  
 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 193 [MH<sup>+</sup>], Tr = 0,64 min, pureza UV = 90 %.

**Intermedio 10 - Síntesis de 3-amino-7-yodo-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-carboxilato de metilo**

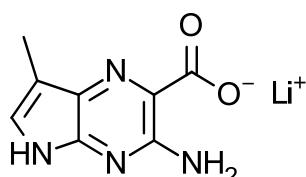


35

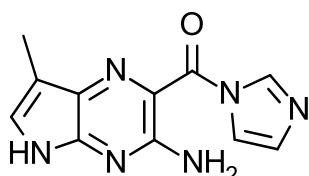
Una mezcla de 3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-carboxilato de metilo, Intermedio 2 (98 %, 1,50 g, 7,65 mmol) y NIS (1,84 g, 8,16 mmol) en acetona (30 ml) se agitó a TA durante 2 h. Se añadió NIS adicional (350 mg, 1,56 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 0,5 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta un sólido de color negro. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en una columna de sílice (100 g). La columna se eluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH, usando el siguiente gradiente (% de MeOH, volúmenes de columna): 0 %, 1 CV; 0-3,5 %, 4 CV; 3,5 %, 2 CV; 3,5-4,4 %, 1 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío. El material así obtenido se purificó adicionalmente por HPLC preparativo (Método A). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo/naranja (591 mg, 24 %).  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,89 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,21 (s, 2H), 3,88 (s, 3H).  
 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 319 [MH<sup>+</sup>], Tr = 0,94 min, pureza UV = 100 %.

Intermedio 11 - Síntesis de 3-amino-7-metil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-carboxilato de metilo

- 5 Se añadió por goteo una solución de dimetilcinc en tolueno (2,0 M, 0,88 ml, 1,8 mmol) durante 2 min a una suspensión enfriada (0 °C) de 3-amino-7-yodo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-carboxilato de metilo, Intermedio 10 (280 mg, 0,88 mmol) y Pd(Pt-Bu<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (45 mg, 0,09 mmol) en THF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, después se dejó calentar a TA. Se añadieron solución de dimetilcinc adicional en tolueno (2,0 M, 0,88 ml, 1,8 mmol) y una solución de Pd(Pt-Bu<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (45 mg, 0,09 mmol) en THF (2 ml), después la mezcla resultante se agitó a TA durante 10 min. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) seguido por EtOAc (30 ml). La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite, después las fases se separaron. La fase orgánica se extrajo con agua (3 x 80 ml) y salmuera (80 ml), después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en una columna de sílice (100 g). La columna se eluyó con EtOAc:heptano, aumentando el gradiente linealmente de EtOAc al 0-100 % durante 10 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (85 mg, 46 %).  
 10 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,13 (s, 1H), 7,25 (dd, J = 2,3, 1,2 Hz, 1H), 7,03 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,17 (d, J = 1,2 Hz, 3H).  
 15 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 207 [MH<sup>+</sup>], Tr = 0,85 min, pureza UV = 99 %.  
 20

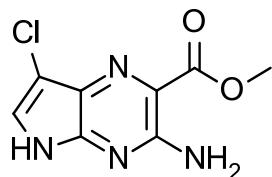
Intermedio 12 - Síntesis de 3-amino-7-metil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-carboxilato de ion litio (1<sup>+</sup>)

- 25 Se añadió una solución acuosa de LiOH (1,0 M, 1,0 ml, 1,0 mmol) a una mezcla de 3-amino-7-metil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-carboxilato de metilo, Intermedio 11 (110 mg, 0,53 mmol) en MeOH (1 ml). La reacción se calentó a 50 °C durante 1 h, después se dejó enfriar a TA. La mezcla resultante se filtró, después el sólido se lavó con agua y se secó al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (91 mg, 84 %).  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,80 (s, 1H), 8,68 - 6,32 (m, 3H), 2,12 (s, 3H).  
 30 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 193 [MH<sup>+</sup>], Tr = 0,77 min, pureza UV = 98 %.

Intermedio 13 - Síntesis de 2-(1H-imidazol-1-carbonil)-7-metil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-amina

- 35 Una mezcla de 3-amino-7-cloro-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-carboxilato de ion litio (1<sup>+</sup>), Intermedio 12 (90 mg, 0,45 mmol), CDI (110 mg, 0,67 mmol) y clorhidrato de 1H-imidazol (1:1) (56 mg, 0,53 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a TA durante 1 h. Se añadió CDI adicional (50 mg, 0,31 mmol) y la reacción se dejó continuar durante 1 h más. La mezcla de reacción se diluyó con agua (4 ml), después se filtró. El sólido se lavó con agua después se secó al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (83 mg, 75 %).  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,37 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,00 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,41 - 7,37 (m, 1H), 7,12 - 7,08 (m, 1H), 2,22 (d, J = 1,1 Hz, 3H).  
 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 243 [MH<sup>+</sup>], Tr = 0,78 min, pureza UV = 98 %.

Intermedio 14 - Síntesis de 3-amino-7-cloro-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-carboxilato de metilo

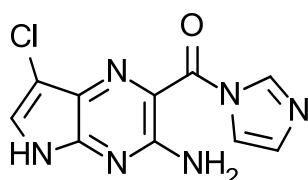


Una mezcla de 3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-carboxilato de metilo, Intermedio 2 (98 %, 1,00 g, 5,10 mmol) y NCS (0,561 g, 4,20 mmol) en DMF (15 ml) se agitó a 40 °C durante 2 h. Se añadió NCS adicional (50 mg, 0,37 mmol) y la reacción se agitó a 40 °C durante 2 h más. La mezcla de reacción se repartió entre agua (100 ml) y EtOAc (100 ml). Las fases se separaron, después la fase orgánica se lavó con agua (2 x 100 ml), después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en una columna de sílice (100 g). La columna se eluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH, aumentando el gradiente linealmente de 100:0 a 90:10 durante 8 volúmenes de columna, después isocrático a 90:10 por 5 volúmenes de columna. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron. El residuo así obtenido se suspendió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (9:1, 20 ml), después se filtró. El filtrado se purificó adicionalmente por cromatografía en columna rápida en C18 (60 g). La columna se eluyó con MeCN:agua + ácido fórmico al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 10 %, 2 CV; 10-20 %, 8 CVs; 20-37 %, 8 CV; 37-100 %, 5 CV; 100 %, 1 CV. El sólido de la filtración se disolvió en DMSO:MeCN (2:1), después se purificó por HPLC preparativo (Método A). Las fracciones deseadas de ambas columnas se combinaron y se evaporaron para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (222 mg, 19 %).  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,76 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,24 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).  
 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 227 [MH<sup>+</sup>], Tr = 0,88 min, pureza UV = 100 %.

Intermedio 15 - Síntesis de 3-amino-7-cloro-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-carboxilato de ion litio (1<sup>+</sup>)

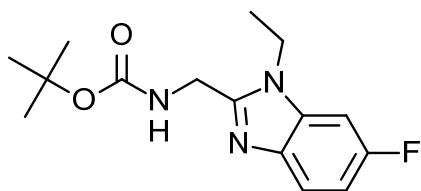
Se añadió una solución acuosa de LiOH (1,0 M, 1,9 ml, 1,9 mmol) a una mezcla de 3-amino-7-cloro-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-carboxilato de metilo, Intermedio 14 (220 mg, 0,97 mmol) en MeOH (3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 h, después se dejó enfriar a TA. La suspensión resultante se filtró, después el sólido recolectado se lavó con el mínimo de MeOH y agua. El sólido resultante se secó al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (191 mg, 87 %).  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,37 (s, 1H), 8,39 - 7,10 (m, 3H).  
 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 213 [MH<sup>+</sup>], Tr = 0,81 min, pureza UV = 97 %.

Intermedio 16 - Síntesis de 7-cloro-2-(1*H*-imidazol-1-carbonil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-amina



Una mezcla de 3-amino-7-cloro-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-carboxilato de ion litio (1<sup>+</sup>), Intermedio 15 (190 mg, 0,869 mmol), CDI (211 g, 1,30 mmol) y clorhidrato de 1*H*-imidazol (1:1) (100 mg, 0,956 mmol) en DMF (4 ml) se agitó a TA durante 0,5 h. Se añadió CDI adicional (50 mg, 0,31 mmol) y la reacción se dejó en agitación a TA durante 0,5 h más. La mezcla de reacción se diluyó con agua (6 ml), después se dejó agitar a TA durante 20 min. La suspensión resultante se filtró, después el sólido recolectado se lavó con agua después se secó al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo/naranja (164 mg, 72 %).  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,98 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,99 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,12 (dd, J = 1,5, 0,8 Hz, 1H).  
 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 263 [MH<sup>+</sup>], Tr = 0,82 min, pureza ELS = 100 %.

Intermedio 17 - Síntesis de *N*-(1-etyl-6-fluoro-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il)metil]carbamato de *terc*-butilo



Una solución de ácido 2-{{(terc-butoxi)carbonil]amino}acético (1,70 g, 9,73 mmol), HATU (4,07 g, 10,7 mmol) y DIPEA (3,39 ml, 19,5 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a TA durante 20 min. Una solución de 1-N-etil-5-fluorobenceno-1,2-diamina (1,05 g, 9,73 mmol) en THF (10 ml) se añadió y la mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h.

La mezcla de reacción se vertió sobre solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (80 ml). Se añadieron EtOAc (100 ml) y agua (50 ml), después las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml), después las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (4 x 50 ml) y salmuera (50 ml), después se secaron durante Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron para obtener el Intermedio en forma de un aceite de color negro (4 g). El Intermedio se disolvió en ácido acético (30 ml), después se calentó a 60 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA, después se agitó a TA durante 16 h. La mezcla resultante se evaporó, después el residuo resultante se repartió entre EtOAc (150 ml) y agua (100 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml), después las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (4 x 50 ml) y salmuera (50 ml), después se secaron durante Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron hasta un sólido de color negro (4 g). El sólido se disolvió en el mínimo de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, después se evaporó sobre sílice (9 g). El material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en una columna de sílice (120 g). La columna se eluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH, aumentando el gradiente linealmente de 100:0 a 95:5 durante 10 volúmenes de columna. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron hasta un sólido de color negro (2,9 g). El sólido así obtenido se disolvió en EtOAc (100 ml) y se extrajo con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3 x 50 ml) y agua (50 ml), después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a un sólido de color negro (2,5 g). El sólido se disolvió en el mínimo de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, después se evaporó sobre sílice (10 g). El material se purificó adicionalmente por cromatografía en columna rápida en una columna de sílice (120 g). La columna se eluyó con EtOAc:heptano, aumentando el gradiente linealmente de 0:100 a 100:0 durante 10 volúmenes de columna. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron para obtener el producto en forma de un sólido de color rosa (1,78 g, 62 %).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,56 (dd, *J* = 8,8, 4,9 Hz, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 2H), 7,01 (ddd, *J* = 9,9, 8,9, 2,5 Hz, 1H), 4,42 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,24 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,45 - 1,20 (m, 12H).

CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 294 [MH<sup>+</sup>], Tr = 0,92 min, pureza UV = 100 %.

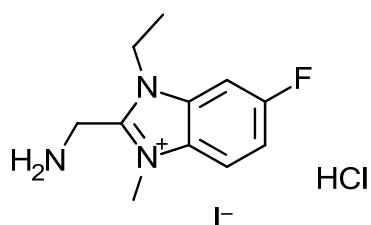
#### Intermedio 18 - Síntesis de Yoduro de 2-{{(terc-butoxi)carbonil]amino}metil}-1-etil-6-fluoro-3-metil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*

Se añadió yodometano (497 *μ*l, 7,98 mmol) a una suspensión de *N*-[(1-etil-6-fluoro-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il)metil]carbamato de *terc*-butilo, Intermedio 17 (780 mg, 2,66 mmol) en MeCN (12 ml) en un tubo de presión. El tubo se cerró herméticamente, después se calentó a 75 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA, después se concentró al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,16 g, 99 %).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,14 - 8,04 (m, 2H), 7,94 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,68 - 7,56 (m, 1H), 4,73 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 4,58 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,08 (s, 3H), 1,38 (d, *J* = 11,2 Hz, 12H).

CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 308 [M<sup>+</sup>], Tr = 0,87 min, pureza UV = 99 %.

#### Intermedio 19 - Síntesis de yoduro clorihidrato de 2-(aminometil)-1-etil-6-fluoro-3-metil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*

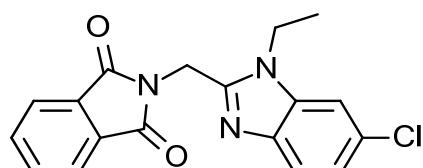


Se añadió una solución de HCl en dioxano (4,0 M, 3,3 ml, 13,2 mmol) a una solución de yoduro de 2-({[(terc-butoxi)carbonil]amino}metil)-1-etil-6-fluoro-3-metil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*, Intermedio 18 (1,16 g, 2,66 mmol) en MeCN (5 ml). La reacción se agitó a TA durante 0,5 h, después se concentró al vacío. El sólido formó un azeótropo con MeCN (10 ml), después se secó al vacío para producir el producto en forma de un sólido de color amarillo/verde (870 mg, 88 %).

5 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,21 (s, 3H), 8,25 - 8,14 (m, 2H), 7,69 (td, *J* = 9,3, 2,4 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,70 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,19 (s, 3H), 1,42 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

10 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 208 [M<sup>+</sup>], Tr = 0,14 min, pureza ELS = 100 %.

**10 Intermedio 20 - Síntesis de 2-[(6-cloro-1-etil-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il)metil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona**

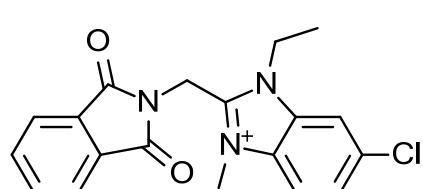


15 Una mezcla de *N*-ftaloilglicina (2,15 g, 10,5 mmol), TBTU (3,52 g, 11,0 mmol) y trietilamina (2,31 ml, 13,0 mmol) en DMF (30 ml) se agitó a TA durante 45 min. Se añadió una solución de 5-cloro-1-*N*-etilbencen-1,2-diamina (1,70 g, 9,96 mmol) en THF (20 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se añadió a solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml) que provocó que se precipitara un sólido de color pardo pálido de la solución. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío. El sólido así obtenido se trituró en MeCN, después se filtró y se secó al vacío para obtener el Intermedio en forma de un sólido de color rosa pálido (5,4 g). El sólido así obtenido se añadió en porciones a ácido acético (30 ml). La suspensión resultante se calentó a 100 °C durante 45 min, después se dejó enfriar a TA durante 16 h. La suspensión resultante se filtró y se lavó con EtOAc, después se secó al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color rosa pálido (585 mg). El sólido se suspendió en MeCN (5 ml), después se añadió MeCN:agua (1:1, 1 ml). La suspensión resultante se filtró, después el sólido se secó al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color rosa pálido (430 mg, 13 %). El filtrado se filtró de nuevo, después el sólido se lavó con EtOAc y se secó al vacío para obtener un segundo lote de producto en forma de un sólido de color rosa pálido (2,00 g). El sólido se suspendió en MeCN (20 ml), después se añadió MeCN:agua (1:1, 5 ml). La suspensión resultante se filtró, después el sólido se secó al vacío para obtener segundo lote del producto en forma de un sólido de color rosa pálido (1,33 g, 38 %). Los dos lotes de producto estuvieron como una suspensión en MeCN, después se concentraron al vacío y se secaron al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color rosa pálido (1,76 g, 51 %).

20 RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,02 - 7,85 (m, 4H), 7,76 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J* = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,39 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,37 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

25 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 340 [M(<sup>35</sup>Cl)H<sup>+</sup>], 342 [M(<sup>37</sup>Cl)H<sup>+</sup>], Tr = 1,12 min, pureza UV = 99 %.

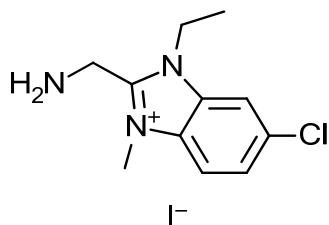
30 **35 Intermedio 21 - Síntesis de yoduro de 6-cloro-2-[(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-2-il)metil]-1-etil-3-metil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io***



I<sup>-</sup>

40 Una mezcla de 2-[(6-cloro-1-etil-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il)metil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona, Intermedio 20 (600 mg, 1,77 mmol) y yodometano (330  $\mu$ l, 5,30 mmol) en MeCN (6 ml) se calentó a 75 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 1,5 h, después se dejó enfriar a TA. Se añadió yodometano (165  $\mu$ l, 2,65 mmol), después la reacción se calentó a 80 °C durante 5 h. La reacción se dejó enfriar a TA, después se filtró para obtener un sólido que se lavó con MeCN y se secó al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (644 mg, 73 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,40 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,91 (ddt, *J* = 18,3, 5,8, 3,1 Hz, 4H), 7,79 (dd, *J* = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,74 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,14 (s, 3H), 1,43 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 354 [M(<sup>35</sup>Cl)<sup>+</sup>], 356 [M(<sup>37</sup>Cl)<sup>+</sup>], Tr = 0,90 min, pureza UV = 97 %.

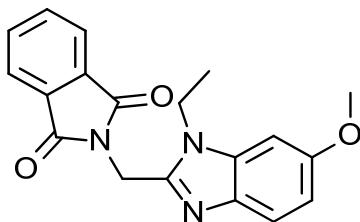
45 **50 Intermedio 22 - Síntesis de yoduro de 2-(aminometil)-6-cloro-1-etil-3-metil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io***



Se añadió hidrato de hidrazina (446  $\mu$ l, 9,17 mmol) a una suspensión de yoduro de 6-cloro-2-[(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-2-il)methyl]-1-ethyl-3-metil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-io, Intermedio 21 (640 mg, 1,33 mmol) en MeOH (8 ml) en un tubo de presión. El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 75 °C durante 3 h, después se dejó enfriar a TA. La suspensión resultante se filtró y el sólido se lavó con MeOH (10 ml). El filtrado se concentró al vacío para obtener un sólido de color naranja, que se suspendió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml), después se filtró y se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . El sólido así obtenido se suspendió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml). Se añadieron unas pocas gotas de MeOH y la suspensión se sonicó. La suspensión resultante se filtró, después el sólido se secó al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color blanquecino (360 mg, 77 %).

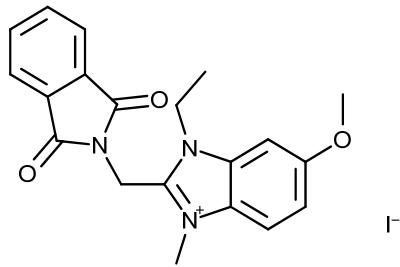
RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,31 (d,  $J$  = 1,9 Hz, 1H), 8,06 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 1H), 7,73 (dd,  $J$  = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 4,60 (q,  $J$  = 7,2 Hz, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 2,52 - 2,10 (s, 2H + DMSO), 1,41 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H). CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 224 [ $\text{M}^{(35)\text{Cl}}^+$ ], 226 [ $\text{M}^{(37)\text{Cl}}^+$ ], Tr = 0,16 min, pureza ELS = 100 %.

15 **Intermedio 23 - Síntesis de 2-[(1-ethyl-6-metoxi-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il)methyl]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona**



20 El Intermedio 23 se sintetizó de acuerdo con procedimientos en la bibliografía (US 2015/0018314 A1).

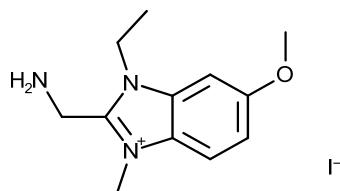
**Intermedio 24 - Síntesis de yoduro de 2-[(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-2-il)methyl]-1-ethyl-6-metoxi-3-metil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-io**



25 Se añadió yodometano (590  $\mu$ l, 9,47 mmol) a una suspensión de 2-[(1-ethyl-6-metoxi-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il)methyl]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona, Intermedio 23 (1,59 g, 4,74 mmol) en MeCN (13 ml) en un tubo de presión. La mezcla se calentó a 80 °C durante 4 h, después se dejó enfriar a TA. La suspensión resultante se redujo a aproximadamente la mitad del volumen original bajo una corriente de nitrógeno. El sólido se recogió por filtración, después se lavó con MeCN adicional (3 ml) para producir el producto en forma de un sólido de color blanco (1,99 g, 87 %).

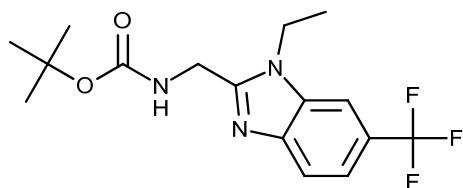
30 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,01 - 7,84 (m, 5H), 7,62 (d,  $J$  = 2,2 Hz, 1H), 7,32 (dd,  $J$  = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,71 (q,  $J$  = 7,1 Hz, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 1,42 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H). CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 350 [ $\text{M}^+$ ], Tr = 0,87 min, pureza UV = 99 %.

35 **Intermedio 25 - Síntesis de yoduro de 2-(aminometil)-1-ethyl-6-metoxi-3-metil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-io**



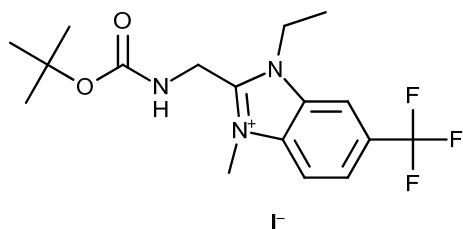
Se añadió hidrato de hidrazina (1,17 ml, 24,0 mmol) a una suspensión de yoduro de 2-[(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)metil]-1-ethyl-6-metoxi-3-metil-1H-1,3-benzodiazol-3-iodo, Intermedio 24 (2,29 g, 4,80 mmol) en MeOH (25 ml). La mezcla se calentó a 75 °C durante 1 h. La reacción se concentró al vacío y el sólido resultante se suspendió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (10:1). El sólido se recogió por filtración y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El filtrado se concentró al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color pardo pálido (1,60 g, 96 %).  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,91 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,26 (dd, *J* = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 4,58 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,23 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 1,42 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).  
 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 220 [M<sup>+</sup>], Tr = 0,14 min, pureza ELS = 100 %.

**Intermedio 26 - Síntesis de *N*-{[1-ethyl-6-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]metil}carbamato de *terc*-butilo**



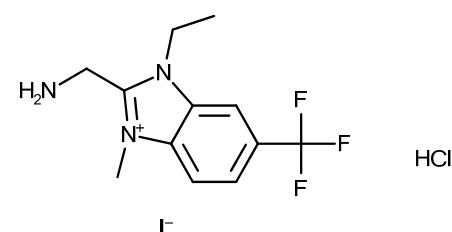
El Intermedio 26 se sintetizó de acuerdo con procedimientos en la bibliografía (WO 2009019506 A1).

**Intermedio 27 - Síntesis de yoduro de 2-{{[(terc-butoxi)carbonil]amino}metil}-1-ethyl-3-metil-6-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-3-iodo**



Se añadió yodometano (381 µl, 6,12 mmol) a una suspensión de *N*-{[1-ethyl-6-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]metil}carbamato de *terc*-butilo, Intermedio 26 (700 mg, 2,04 mmol) en MeCN (10 ml) en un tubo de presión. El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 75 °C durante 8 h, después se dejó enfriar a TA. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,01 g, >99 %).  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,64 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,98 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,80 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,73 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,14 (s, 3H), 1,40 (m, 12H).  
 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 358 [M<sup>+</sup>], Tr = 0,91 min, pureza UV = 98 %.

**Intermedio 28 - Síntesis de yoduro de clorhidrato de 2-(aminometil)-1-ethyl-3-metil-6-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-3-iodo**



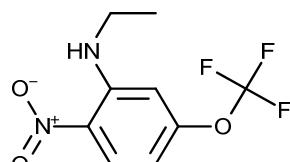
Se añadió una solución de HCl en dioxano (4,0 M, 2,8 ml, 11 mmol) a una solución de yoduro de 2-{{[(terc-

butoxi)carbonil]amino}metil)-1-ethyl-3-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*, Intermedio 27 (1,07 g, 2,21 mmol) en MeCN (5 ml). La reacción se agitó a TA durante 16 h, después se concentró al vacío para producir el producto en forma de un sólido de color blanquecino (875 mg, 94 %).

5 RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9,14 (s, 3H), 8,74 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,14 (dd, *J* = 8,8, 1,3 Hz, 1H), 4,84 (d, *J* = 5,5 Hz, 4H), 4,24 (s, 3H), 1,45 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 258 [M $^+$ ], Tr = 0,17 min, pureza ELS = 100 %.

**Intermedio 29 - Síntesis de *N*-etil-2-nitro-5-(trifluorometoxi)anilina**



10

Dos fracciones idénticas se llevaron a cabo en paralelo como sigue a continuación, después se combinaron para trabajarlas. Se añadió una solución de etilamina en THF (2,0 M, 4,1 ml, 8,2 mmol) a una suspensión de 2-cloro-1-nitro-4-(trifluorometoxi)benceno (1,00 g, 4,14 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,71 g, 6,21 mmol) en THF (12 ml) en un tubo de presión. El 15 tubo se cerró herméticamente, después se calentó a 50 °C durante 16 h, después se dejó enfriar a TA. Se añadió una solución de etilamina adicional en THF (2,0 M, 2,1 ml, 4,2 mmol), después la reacción se calentó a 50 °C durante 24 h. Las reacciones combinadas se filtraron después del sólido así obtenido se enjuagó con EtOAc (100 ml). Los filtrados combinados se extrajeron con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 100 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml), después se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, después se filtraron y se evaporaron a un aceite de color naranja. El material en 20 bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (120 g). La columna se eluyó con MeCN:agua usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 10 %, 2 CV; 10-100 %, 20 CVs; 100 %, 2 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para remover lo más del MeCN. La mezcla acuosa residual se extrajo con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se separó, después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó para obtener el producto en forma de un aceite de color naranja brillante (1,42 g, 69 %).

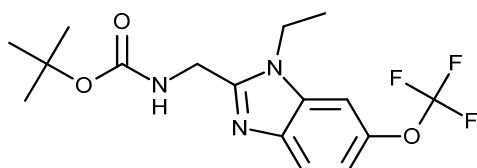
25

RMN  $^1$ H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,23 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 6,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,48 (ddd, *J* = 9,4, 2,4, 1,2 Hz, 1H), 3,33 (qd, *J* = 7,2, 5,1 Hz, 2H), 1,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 251 [M $^+$ ], Tr = 1,32 min, pureza UV = 100 %.

**Intermedio 30 - Síntesis de *N*-(1-ethyl-6-(trifluorometoxi)-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il)metil carbamato de *terc*-butilo**

30



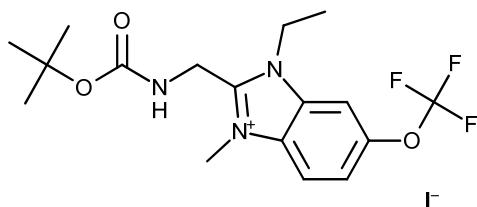
Una suspensión de paladio sobre carbono (10 % en peso, 0,3 g) y solución de *N*-etil-2-nitro-5-(trifluorometoxi)anilina, Intermedio 29 (1,42 g, 5,68 mmol) en EtOH (40 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de papel filtro de fibra de vidrio y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío y después se diluyó con THF (10 ml). La solución resultante se añadió a una solución premezclada de ácido 2-{{[(terc-butoxi)carbonil]amino}ácido (994 mg, 5,68 mmol), HATU (2,37 g, 6,24 mmol) y DIPEA (1,98 ml, 11,4 mmol) en DMF (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 68 h, después se vertió sobre NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (80 ml). Se añadieron EtOAc (50 ml) y agua (50 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml), después las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (4 x 50 ml) y salmuera (50 ml), después se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron hasta un aceite de color negro. El aceite así obtenido se disolvió en ácido acético (10 ml) y la solución resultante se calentó a 70 °C por 1,5 h. La solución de reacción se concentró al vacío, después el residuo se repartió entre EtOAc (50 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml). La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (4 x 50 ml), agua (50 ml) y salmuera (10 ml), después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a un sólido de color pardo (1,95 g). El material en bruto se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, después se evaporó sobre sílice (10 g) y se purificó por cromatografía en columna rápida en una columna de sílice (120 g). La columna se eluyó con EtOAc:heptano, aumentando el gradiente linealmente de 0:100 a 100:0 durante 10 volúmenes de columna. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron para producir el producto en forma de un sólido de color rosa (1,04 g, 47 %).

50

RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7,70 - 7,61 (m, 2H), 7,49 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,19 - 7,10 (m, 1H), 4,44 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,29 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,45 - 1,23 (m, 12H).

CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 360 [M $^+$ ], Tr = 1,11 min, pureza UV = 92 %.

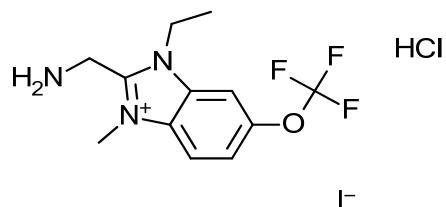
**Intermedio 31 - Síntesis de yoduro de 2-{{[(terc-butoxi)carbonil]amino}metil}-1-ethyl-3-metil-6-(trifluorometoxi)-**

1H-1,3-benzodiazol-3-io

- 5 Se añadió yodometano (208  $\mu$ l, 3,34 mmol) a una suspensión de *N*-{[1-ethyl-6-(trifluorometoxi)-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il]metil} carbamato de *terc*-butilo, Intermedio 30 (92 %, 400 mg, 1,02 mmol) en MeCN (5 ml) en un tubo de presión. El tubo se cerró herméticamente, después se calentó a 75 °C durante 5 h, después se dejó enfriar a TA. La mezcla de reacción se concentró al vacío para producir el producto en forma de un sólido de color verde oscuro (552 mg, >99 %).  
 RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,30 (s, 1H), 8,18 (d,  $J$  = 9,1 Hz, 1H), 7,95 (t,  $J$  = 5,2 Hz, 1H), 7,76 (d,  $J$  = 9,1 Hz, 1H), 4,75 (d,  $J$  = 5,4 Hz, 2H), 4,64 (q,  $J$  = 7,1 Hz, 2H), 4,10 (s, 3H), 1,44 - 1,25 (m 12H).  
 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 374 [M $^+$ ], Tr = 0,96 min, pureza UV = 93 %.

Intermedio 32 - Síntesis de yoduro de clorhidrato de 2-(aminometil)-1-ethyl-3-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-1,3-benzodiazol-3-io

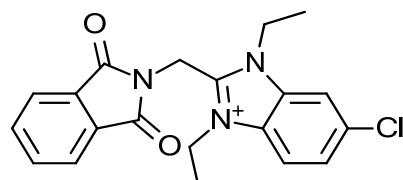
15



- 20 Se añadió una solución de HCl en dioxano (4,0 M, 1,4 ml, 5,6 mmol) a una solución de yoduro de 2-({[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}metil)-1-ethyl-3-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-1,3-benzodiazol-3-io, Intermedio 31 (93 %, 550 mg, 1,02 mmol) en MeCN (5 ml). La reacción se dejó en agitación a TA durante 16 h, después se concentró al vacío. El sólido formó un azeótropo con MeCN (10 ml), después se secó al vacío para producir el producto en forma de un sólido de color pardo (480 mg, 94 %).  
 RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,11 (s, 3H), 8,40 (d,  $J$  = 1,6 Hz, 1H), 8,28 (d,  $J$  = 9,1 Hz, 1H), 7,83 (dd,  $J$  = 9,1, 1,2 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,75 (q,  $J$  = 7,2 Hz, 2H), 4,21 (s, 3H), 1,42 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H).  
 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 274 [M $^+$ ], Tr = 0,37 min, pureza ELS = 87 %.

Intermedio 33 - Síntesis de yoduro de 6-cloro-2-[(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-2-il)metil]-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-io

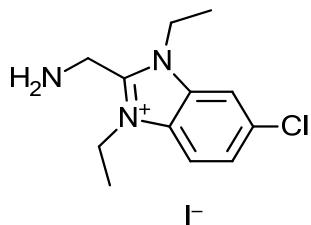
30



- 35 Una mezcla de 2-[(6-cloro-1-ethyl-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il)metil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona, Intermedio 20 (850 mg, 2,50 mmol) y yodometano (2,0 ml, 25 mmol) en MeCN (12 ml) se calentó por irradiación de microondas durante 3 h a 120 °C. La solución resultante se dejó reposar a TA durante 64 h, resultando en la precipitación de un sólido. El sólido se recogió por filtración, después se lavó con MeCN y se secó al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo pálido (850 mg, 67 %).  
 RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,41 (d,  $J$  = 1,8 Hz, 1H), 8,18 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 1H), 7,98 - 7,94 (m, 2H), 7,93 - 7,89 (m, 2H), 7,79 (dd,  $J$  = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,74 - 4,66 (m, 4H), 1,46 - 1,38 (m, 6H).  
 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 368 [M( $^{35}$ Cl) $^+$ ], 370 [M( $^{37}$ Cl) $^+$ ], Tr = 0,93 min, pureza UV = 98 %.

40

Intermedio 34 - Síntesis de yoduro de 2-(aminometil)-6-cloro-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-io



Se añadió hidrato de hidrazina (787  $\mu$ l, 16,2 mmol) a una suspensión de yoduro de 6-cloro-2-[(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)metil]-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-io, Intermedio 33 (845 mg, 1,62 mmol) en MeOH (6 ml) en un

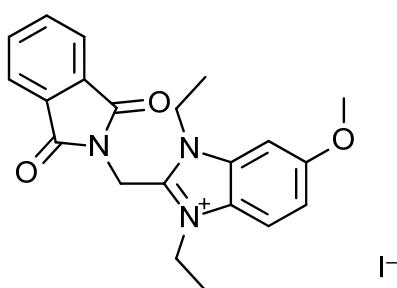
5 tubo de presión. El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 4 h, después se dejó enfriar a TA. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se suspendió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH (9:1, 20 ml), después se filtró. El filtrado se concentró al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (301 mg, 49 %).

10 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,32 (d,  $J$  = 1,8 Hz, 1H), 8,11 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 1H), 7,73 (dd,  $J$  = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 4,65 - 4,56 (m, 4H), 4,29 (s, 2H), 1,46 - 1,40 (m, 6H).

CL/EM (Sistema B): m/z (IEN $^+$ ) = 238 [M( $^{35}\text{Cl}$ ) $^+$ ], 240 [M( $^{37}\text{Cl}$ ) $^+$ ], Tr = 2,00 min, pureza UV = 97 %.

**Intermedio 35 - Síntesis de yoduro de 2-[(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)metil]-1,3-dietil-6-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-3-io**

15



Se añadió yodoetano (715  $\mu$ l, 8,95 mmol) a una suspensión de 2-[(1-etyl-6-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il)metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona, Intermedio 23 (3,00 g, 8,95 mmol) en MeCN (20 ml). La mezcla se calentó a 80 °C

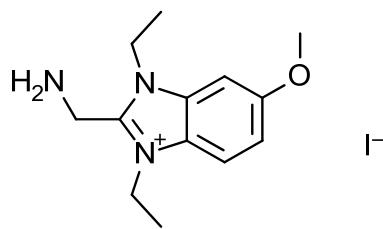
20 durante 4 h. Se añadió yodoetano (715  $\mu$ l, 8,95 mmol) y mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Se añadió yodoetano (715  $\mu$ l, 8,95 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C por otras 24 h se dejó enfriar a TA. La mezcla se concentró al vacío a aproximadamente un tercio del volumen original. El precipitado se recogió por filtración, después se lavó con MeCN para obtener un sólido de color gris (2,6 g). El filtrado se concentró para obtener un sólido de color gris oscuro. Los dos lotes de sólido así obtenido se combinaron y se suspendieron en MeCN (20 ml). Se añadió yodoetano (715  $\mu$ l, 8,95 mmol), después la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 18 h, después a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se repartió en dos porciones iguales en tubos de presión. Se añadió yodoetano (300  $\mu$ l, 3,75 mmol) a ambas mezclas de reacción después los tubos de presión se sellaron y se dejaron calentar a 100 °C durante 16 h. Las mezclas de reacción se dejaron enfriar a TA después se combinaron. La mezcla resultante se concentró al vacío a ~5 ml, después se filtró. El sólido recolectado se lavó con el mínimo de MeCN (0,5 ml) para producir el producto en

25 forma de un sólido de color gris (2,37 g). El filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener un sólido de color pardo oscuro, que se trituró con EtOAc (~10 ml) y se filtró. El filtrado se dejó reposar durante 16 h, después se filtró de nuevo. Los sólidos obtenidos de las filtraciones de EtOAc se combinaron y se secaron para producir un lote adicional del producto en forma de un sólido de color gris (1,24 g). Los dos lotes de producto obtenido se combinaron como una suspensión de EtOAc, después se evaporaron y se secaron al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color gris (3,61 g, 81 %).

30 RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,02 (d,  $J$  = 9,2 Hz, 1H), 7,98 - 7,86 (m, 4H), 7,63 (d,  $J$  = 2,2 Hz, 1H), 7,31 (dd,  $J$  = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,74-4,60 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 1,49 - 1,33 (m, 6H).

CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 364 [M $^+$ ], Tr = 0,93 min, pureza UV = 99 %.

35 40 **Intermedio 36 - Síntesis de yoduro de 2-(aminometil)-1,3-dietil-6-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-3-io:**



Se añadió hidrato de hidrazina (1,18 ml, 24,1 mmol) a una suspensión de yoduro de 2-[(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-2-il)metil]-1,3-dietil-6-metoxi-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*, Intermedio 35 (2,37 g, 4,82 mmol) en MeOH (25 ml). La

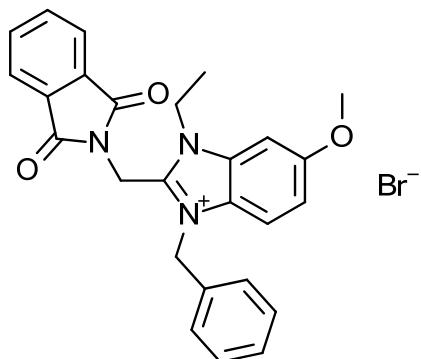
mezcla después se calentó a 75 °C durante 2,5 h, después se dejó enfriar a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el sólido resultante se suspendió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (10:1), después se filtró. El sólido recolectado se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El filtrado se concentró al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color gris (1,89 g, >99 %).

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,95 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 4,65-4,50 (m, 4H), 4,25 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,50-1,39 (m, 6H).

CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 234 [M<sup>+</sup>], Tr = 0,16 min, pureza ELS = 92 %.

**Intermedio 37 - Síntesis de bromuro de 3-bencil-2-[(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-2-il)metil]-1-ethyl-6-metoxi-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io***

15

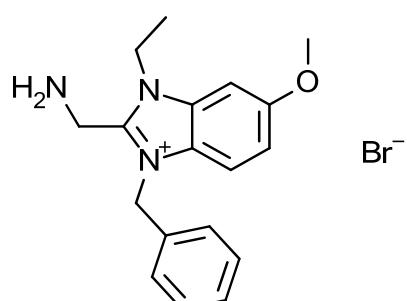


Una mezcla de 2-[(1-ethyl-6-metoxi-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il)metil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona, Intermedio 23 (500 mg, 1,49 mmol) y (bromometil)benceno (531 µl, 4,47 mmol) en MeCN (5 ml) se calentó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA, después se filtró. El sólido se lavó con MeCN, después se secó al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color blanco (665 mg, 87 %).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,84 - 7,79 (m, 3H), 7,78 - 7,74 (m, 2H), 7,71 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 7,09 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,00 - 6,94 (m, 3H), 5,85 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,79 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 1,51 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

25 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 426 [M<sup>+</sup>], Tr = 1,02 min, pureza UV = 99 %.

**Intermedio 38 - Síntesis de bromuro de 2-(aminometil)-3-bencil-1-ethyl-6-metoxi-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io***



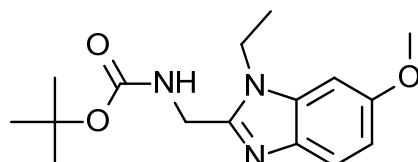
30

Una mezcla de bromuro de 3-bencil-2-[(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-2-il)metil]-1-ethyl-6-metoxi-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*, Intermedio 37 (665 mg, 1,31 mmol) e hidrato de hidrazina (638 µl, 13,1 mmol) en MeOH (5 ml) se agitó a 80 °C durante 2 h en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se dejó enfriar después se concentró al vacío a un sólido de color amarillo. El residuo se suspendió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) con sonicación. La

suspensión resultante se filtró, después el sólido se volvió a suspender en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH (1:1, 30 ml) con sonicación. La suspensión resultante se filtró, después los filtrados combinados se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (526 mg, 60 %).

5 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,71 (d,  $J$  = 9,1 Hz, 1H), 7,62 (d,  $J$  = 2,3 Hz, 1H), 7,41 - 7,31 (m, 5H), 7,20 (dd,  $J$  = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,63 (q,  $J$  = 7,2 Hz, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,48 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H). CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 296 [M $^+$ ], Tr = 0,76 min, pureza UV = 56 %.

**Intermedio 39 - Síntesis de *N*-(1-etil-6-metoxi-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il)metil]carbamato de *terc*-butilo**

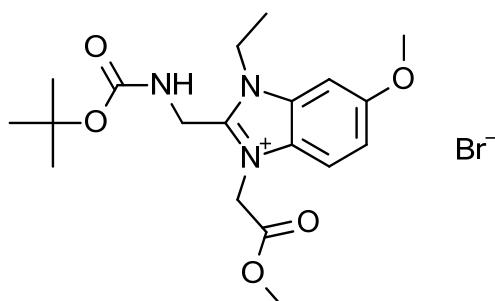


10

Se añadieron HATU (8,53 g, 22,3 mmol) y DIPEA (7,1 ml, 41 mmol) a una solución de *N*-(*terc*-butoxicarbonil)glicina (3,93 g, 22,4 mmol) en DMF (40 ml). La solución resultante se agitó a TA durante 0,5 h, después se añadió una solución de 1-*N*-etil-5-metoxibenceno-1,2-diamina (3,39 g, 20,4 mmol) en THF (20 ml). La reacción se dejó en agitación a TA durante 80 min, después la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y agua (150 ml). Las fases se separaron, después la fase orgánica se lavó con agua (3 x 150 ml) y salmuera (150 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , después se concentraron al vacío para obtener el Intermedio en bruto en forma de un aceite viscoso de color rojo oscuro. El Intermedio se tomó en AcOH (40 ml) y la solución resultante se agitó a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar después se concentró al vacío. El residuo después se 15 disolvió en EtOAc (200 ml), después el pH se ajustó a 9 por la adición de solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 150 ml) y salmuera (150 ml), después se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron al vacío para obtener el producto en bruto en forma de un aceite de color rojo oscuro. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en una columna de sílice (340 g). La columna se 20 eluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH, aumentando el gradiente linealmente de 100:0 a 92:8 durante 10 volúmenes de columna. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron a un aceite viscoso de color rojo oscuro que solidificó en 25 reposo para producir el producto en forma de un sólido de color rojo oscuro (5,02 g, 77 %). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,06 (d,  $J$  = 2,4 Hz, 1H), 6,78 (dd,  $J$  = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 4,39 (d,  $J$  = 5,9 Hz, 2H), 4,22 (q,  $J$  = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,28 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H). CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 306 [M $^+$ ], Tr = 0,88 min, pureza UV = 96 %.

30

**Intermedio 40 - Síntesis de bromuro de 2-({[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}metil)-1-etil-6-metoxi-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io***

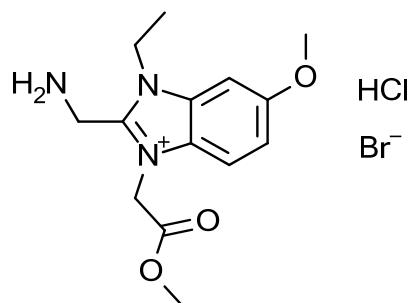


35

Se añadió bromoacetato de metilo (395  $\mu\text{l}$ , 4,18 mmol) a una suspensión de *N*-(1-etil-6-metoxi-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il)metil]carbamato de *terc*-butilo, Intermedio 39 (85 %, 500 mg, 1,39 mmol) en MeCN (4 ml) en un tubo de presión. El tubo se cerró herméticamente y la mezcla resultante se agitó a 75 °C durante 4 h, después se dejó enfriar a TA. La suspensión resultante se filtró, después el sólido se lavó con MeCN frío y se secó al vacío para obtener el producto 40 en forma de un sólido de color blanco (454 mg, 71 %). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,90 (d,  $J$  = 9,2 Hz, 1H), 7,86 (t,  $J$  = 5,3 Hz, 1H), 7,62 (d,  $J$  = 2,2 Hz, 1H), 7,29 (dd,  $J$  = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,75 (d,  $J$  = 5,4 Hz, 2H), 4,65 (q,  $J$  = 7,2 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 1,43 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H), 1,35 (s, 9H).

45

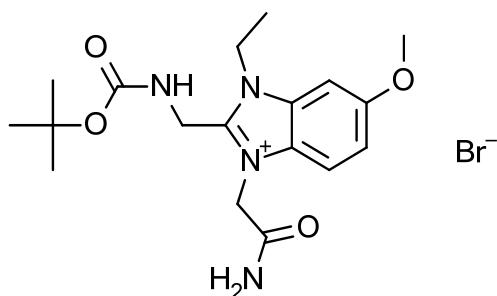
**Intermedio 41 - Síntesis de bromuro de clorhidrato de 2-(aminometil)-1-etil-6-metoxi-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io***



Una mezcla de bromuro de 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)metil-1-ethyl-6-methoxy-3-(2-methoxy-2-oxoethyl)-1H-1,3-benzodiazol-3-io, Intermedio 40 (454 mg, 0,990 mmol) y solución de HCl en dioxano (4,0 M, 2,5 ml, 10 mmol) se agitó 5 a TA durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el producto en forma de una espuma de color naranja pálido (580 mg, 96 % - de rendimiento corregido por 35 % en peso de dioxano residual observado en RMN).  
 RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,86 (s, 3H), 7,97 (d,  $J$  = 9,2 Hz, 1H), 7,68 (d,  $J$  = 2,3 Hz, 1H), 7,35 (dd,  $J$  = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 5,77 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,72 (q,  $J$  = 7,2 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 1,47 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H).  
 10 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 278 [M $^+$ ], Tr = 0,14 min, pureza ELS = 95 %.

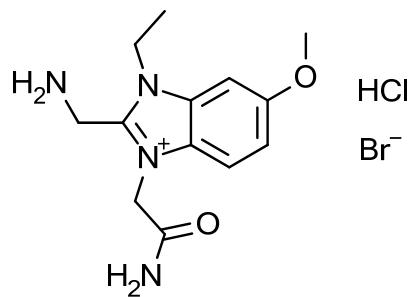
**Intermedio 42 - Síntesis de bromuro de 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)metil-3-(carbamoylmethyl)-1-ethyl-6-methoxy-1H-1,3-benzodiazol-3-io**

15



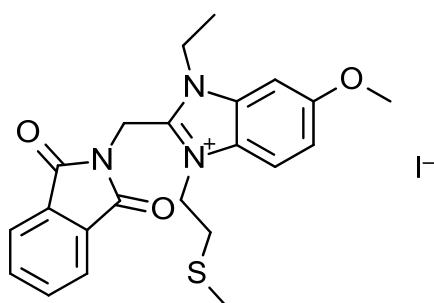
Se añadió 2-bromoacetamida (691 mg, 5,01 mmol) a un suspensión de *N*-(1-ethyl-6-methoxy-1H-1,3-benzodiazol-2- $\beta$ -il)metilcarbamato de *terc*-butilo, Intermedio 39 (85 %, 600 mg, 1,67 mmol) en MeCN (6 ml) en un tubo de presión. El 20 tubo se cerró herméticamente, después la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 5 h. La reacción se dejó enfriar a TA, después se agitó a TA durante 64 h. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h más, después se dejó enfriar a TA. La mezcla resultante se concentró al vacío a un aceite viscoso de color rojo. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en una columna de silice (50 g). La columna se eluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH, usando el siguiente gradiente (%MeOH, volúmenes de columna): 0 %, 1 CV; 0-9 %, 8 CV; 9 %, 3 CV; 9-14 %, 2 CV, 25 14 %, 1 CV; 14-20 %, 2 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron para obtener el producto en forma de una espuma magenta pálida (638 mg, 84 %).  
 RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,90 (s, 1H), 7,86 - 7,77 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,60 (d,  $J$  = 2,2 Hz, 1H), 7,29 (dd,  $J$  = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,70 (d,  $J$  = 5,4 Hz, 2H), 4,62 (q,  $J$  = 7,2 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 1,42 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H), 1,36 (s, 9H).  
 30 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 363 [M $^+$ ], Tr = 0,83 min, pureza UV = 98 %.

**Intermedio 43 - Síntesis de bromuro de clorhidrato de 2-(aminometil)-3-(carbamoylmethyl)-1-ethyl-6-methoxy-1H-1,3-benzodiazol-3-io**



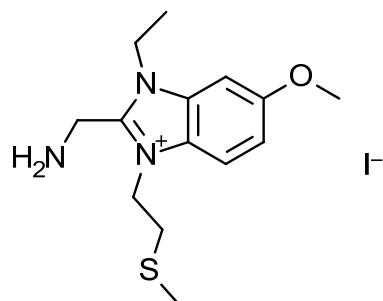
Una mezcla de bromuro de 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)metil-3-(carbamoylmethyl)-1-ethyl-6-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-3-io, Intermedio 42 (98 %, 638 mg, 1,41 mmol) y solución de HCl en dioxano (4,0 M, 3,5 ml, 14 mmol) se agitó a TA durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color púrpura (719 mg, 97 % - rendimiento corregido por 28 % en peso de dioxano residual observado en RMN).  
 5 RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,91 (s, 3H), 8,35 (s, 1H), 7,98 - 7,89 (m, 2H), 7,68 (d,  $J$  = 2,3 Hz, 1H), 7,38 (dd,  $J$  = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,71 (q,  $J$  = 7,2 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 1,46 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H).  
 10 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 263 [M $^+$ ], Tr = 0,15 min, pureza ELS = 100 %.

**Intermedio 44 - Síntesis de yoduro de 2-[(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)metil]-1-ethyl-6-metoxi-3-[2-(metilsulfanil)ethyl]-1H-1,3-benzodiazol-3-io**



15 Una mezcla de 2-[(1-ethyl-6-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il)metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona, Intermedio 23 (500 mg, 1,49 mmol), 1-cloro-2-(metilsulfanil)etano (730  $\mu$ l, 7,45 mmol) y NaI (1,12 g, 7,45 mmol) en MeCN (8 ml) se calentó a 100 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 5 h, después se dejó enfriar a TA. La mezcla de reacción se concentró al vacío a un sólido de color pardo. El sólido así obtenido se suspendió en MeOH (8 ml) con sonicación. La suspensión resultante se filtró, después el sólido se lavó con MeOH y se secó al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color pardo (1,13 g, 50 %).  
 20 RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,04 (d,  $J$  = 9,2 Hz, 1H), 7,99 - 7,88 (m, 4H), 7,64 (t,  $J$  = 2,6 Hz, 1H), 7,32 (dd,  $J$  = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 5,47 - 5,37 (m, 2H), 4,90 - 4,68 (m, 4H), 4,11 (s, 1H), 3,92 (d,  $J$  = 1,4 Hz, 3H), 3,03 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 2H), 2,15 (s, 2H), 1,42 (q,  $J$  = 6,9 Hz, 3H).  
 25 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 410 [M $^+$ ], Tr = 0,99 min, pureza UV = 66 %.

**Intermedio 45 - Síntesis de yoduro de 2-(aminometil)-1-ethyl-6-metoxi-3-[2-(metilsulfanil)ethyl]-1H-1,3-benzodiazol-3-io**



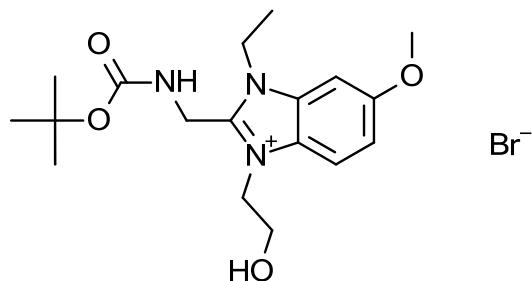
30 Una mezcla de yoduro de 2-[(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)metil]-1-ethyl-6-metoxi-3-[2-(metilsulfanil)ethyl]-1H-1,3-benzodiazol-3-io, Intermedio 44 (66 %, 1,00 g, 1,62 mmol) e hidrato de hidrazina (226  $\mu$ l, 4,65 mmol) en MeOH (5 ml) se calentó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 80 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío

a un sólido de color naranja. El sólido así obtenido se suspendió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) con sonicación. La suspensión se filtró, después el filtrado se concentró al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color naranja pálido (395 mg, 48 %).

5 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,96 (d,  $J$  = 9,1 Hz, 1H), 7,60 - 7,56 (m, 1H), 7,27 (dt,  $J$  = 9,1, 2,1 Hz, 1H), 4,76 (t,  $J$  = 6,9 Hz, 2H), 4,61 (q,  $J$  = 6,1, 4,9 Hz, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,92 (d,  $J$  = 1,4 Hz, 3H), 3,01 (t,  $J$  = 6,9 Hz, 2H), 2,41 - 2,30 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,45 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 3H).

CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 280 [M $^+$ ], Tr = 0,65 min, pureza UV = 80 %.

10 **Intermedio 46 - Síntesis de bromuro de 2-{{[(terc-butoxi)carbonil]amino}metil}-1-etil-3-(2-hidroxietil)-6-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-3-ilo**

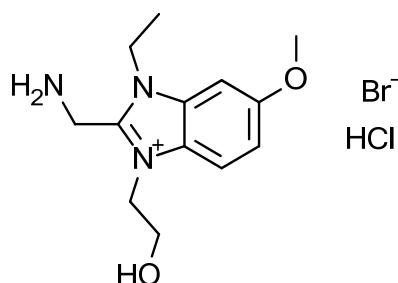


15 Se añadió (2-bromoetoxi)(terc-butil)dimetilsilano (1,66 g, 6,96 mmol) a una suspensión de *N*-[(1-etil-6-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il)metil]carbamato de *terc*-butilo, Intermedio 39 (85 %, 500 mg, 1,39 mmol) en MeCN (5 ml) en un tubo de presión. El tubo se cerró herméticamente, después la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 0,5 h, después a 100 °C durante 16 h. La reacción se dejó enfriar a TA, después se añadió (2-bromoetoxi)(terc-butil)dimetilsilano adicional (1,00 g, 4,18 mmol). El tubo se cerró herméticamente, después la reacción se dejó en agitación a 100 °C durante 24 h más. La mezcla de reacción se dejó enfriar después se concentró al vacío a un aceite de color rojo. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en una columna de sílice (25 g). La columna se eluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH, aumentando el gradiente linealmente de 100:0 a 90:10 durante 10 volúmenes de columna. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron para producir un aceite viscoso de color rojo oscuro (615 mg). El material se purificó adicionalmente por cromatografía en columna rápida en C18 (30 g). La columna se eluyó con MeCN:agua + ácido fórmico al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 10 %, 2 CV; 10 - 36 %; 36 %, 2 CV; 36 - 50 %, 4 CV; 50 - 100 %, 3 CV; 100 %, 3 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron para producir el producto en forma de un aceite viscoso de color rojo oscuro (278 mg, 43 %).

20 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,28 (s, 1H), 7,99 - 7,84 (m, 2H), 7,57 (d,  $J$  = 2,2 Hz, 1H), 7,28 (dd,  $J$  = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 4,76 (d,  $J$  = 5,5 Hz, 2H), 4,71 - 4,65 (m, 2H), 4,59 (q,  $J$  = 7,1 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,77 (t,  $J$  = 4,7 Hz, 2H), 1,41 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H), 1,38 (d,  $J$  = 2,8 Hz, 9H).

25 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 350 [MH $^+$ ], Tr = 0,88 min, pureza UV = 92 %.

30 **Intermedio 47 - Síntesis de bromuro de clorhidrato de 2-(aminometil)-1-etil-3-(2-hidroxietil)-6-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-3-ilo**

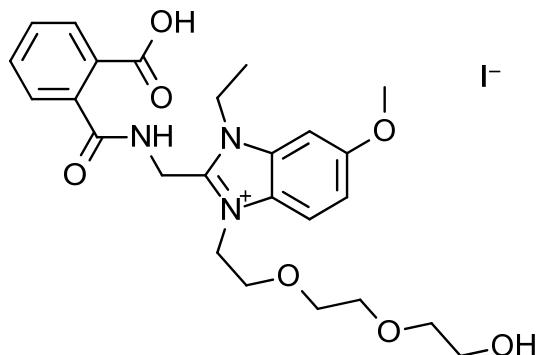


35 Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4,0 M, 1,2 ml, 4,8 mmol) a una solución de bromuro de 2-{{[(terc-butoxi)carbonil]amino}metil}-1-etil-3-(2-hidroxietil)-6-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-3-ilo, Intermedio 46 (92 %, 227 mg, 0,49 mmol) en MeCN (3 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color púrpura oscuro (174 mg, 97 %).

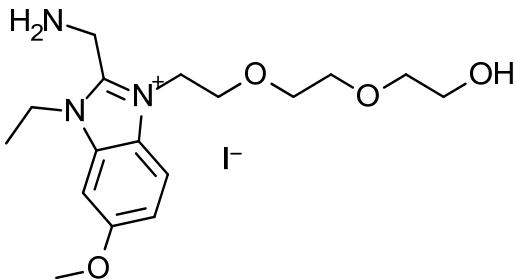
40 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,89 (s, 3H), 8,03 (d,  $J$  = 9,2 Hz, 1H), 7,66 (d,  $J$  = 2,3 Hz, 1H), 7,35 (dd,  $J$  = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 4,82 - 4,73 (m, 4H), 4,69 (q,  $J$  = 7,2 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,80 (t,  $J$  = 4,6 Hz, 2H), 1,45 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H).

CL/EM (sistema B): m/z (IEN $^+$ ) = 250 [MH $^+$ ], Tr = 1,58 min, pureza UV = 99 %.

45 **Intermedio 48 - Síntesis de yoduro de 2-{{(2-carboxifenil)formamido}metil}-1-etil-3-{2-[2-(2-**

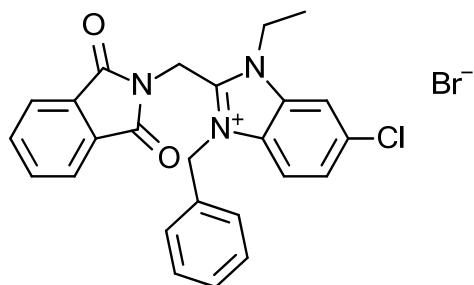
hidroxietoxi)etoxi]etil}-6-metoxi-1*H*-1,3-benzodiazol-3-io

- 5 Una mezcla de 2-[(1-ethyl-6-metoxi-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il)metil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona, Intermedio 23 (2,00 g, 5,96 mmol) y 2-[2-(2-yodoetoxi)etoxi]etan-1-ol (90 %, 8,62 g, 29,8 mmol) en MeCN (15 ml) se calentó a 130 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 16 h, después se dejó enfriar a TA. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después el material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (12 g). La columna se eluyó con MeCN:agua + ácido fórmico al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna):
- 10 10 %, 2 CV; 10 - 14 %, 2 CV; 14 - 18 %, 1 CV; 18 - 27 %, 2 CV; 27 - 31 %, 0,5 CV; 31 - 60 %, 0,5 CV; 60 - 100 %, 1 CV; 100 %, 1 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron para producir el producto en forma de un sólido amarillo (1,72 g, 47 %).
- 15 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,97 - 12,91 (m, 1H), 7,96 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,37 (td, *J* = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 2H), 5,04 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 4,91 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,77 - 4,62 (m, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,83 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 3,51 - 3,46 (m, 2H), 3,43 - 3,39 (m, 4H), 3,36 - 3,28 (m, 2H + HDO), 1,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).
- 20 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 486 [M<sup>+</sup>], Tr = 0,80 min, pureza UV = 100 %.

Intermedio 49 - Síntesis de yoduro de 2-(aminometil)-1-ethyl-3-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etil]-6-metoxi-1*H*-1,3-benzodiazol-3-io

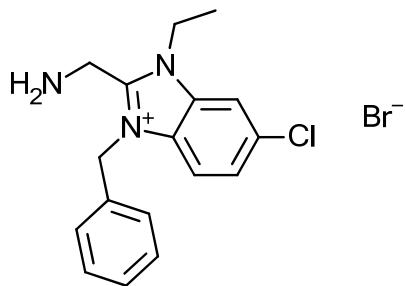
- 25 Se añadió hidrato de hidrazina (639 µl, 13,2 mmol) a una solución de yoduro de 2-[(2-carboxifenil)formamido]metil}-1-ethyl-3-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etil}-6-metoxi-1*H*-1,3-benzodiazol-3-io, Intermedio 48 (1,52 g, 2,48 mmol) en MeOH (12 ml) en un tubo de presión. El tubo se cerró herméticamente y la reacción solución se calentó a 75 °C por 3,5 h. La reacción se dejó enfriar a TA, después se agitó a TA durante 64 h. Se añadió hidrato de hidrazina adicional (639 µl, 13,2 mmol) y la reacción se calentó a 75 °C durante 18 h más, después a 80 °C durante 24 h más. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA, después se concentró al vacío a un sólido de color naranja. El sólido así obtenido se suspendió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (9:1, 30 ml), después se filtró. El filtrado se concentró al vacío para obtener el producto en forma de un aceite viscoso de color naranja (1,21 g, 88 %).
- 30 CL/EM (Sistema B): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 338 [M<sup>+</sup>], Tr = 1,41 min, pureza UV = 84 %.

Intermedio 50 - Síntesis de bromuro de 3-bencil-6-cloro-2-[(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-2-il)metil]-1-ethyl-1*H*-1,3-benzodiazol-3-io



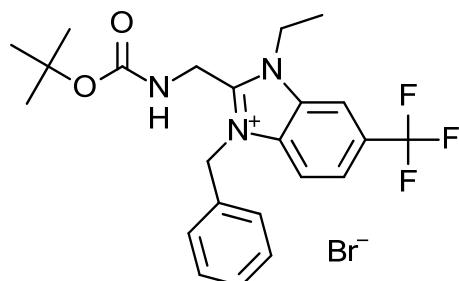
- Se añadió bromuro de bencilo (88  $\mu$ l, 0,74 mmol) a una suspensión de 2-[(6-cloro-1-ethyl-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il)metil]-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1,3-diona, Intermedio 20 (0,25 g, 0,74 mmol) en MeCN (5 ml) en un tubo de presión. El tubo se cerró herméticamente, después la reacción se agitó a 80 °C durante 16 h, después se dejó enfriar a TA. Se añadió bromuro de bencilo (88  $\mu$ l, 0,74 mmol), después la reacción se agitó a 80 °C durante 6 h más. La reacción se dejó enfriar a TA, después se dejó reposar a TA durante 64 h. Se añadió bromuro de bencilo (88  $\mu$ l, 0,74 mmol), después la reacción se agitó a 80 °C durante 24 h más. La reacción se dejó enfriar a TA, después se filtró. El sólido se lavó con MeCN, después se secó al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color blanco (370 mg, 97 %).
- 5 RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,50 (d,  $J$  = 1,8 Hz, 1H), 7,98 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 1H), 7,85 - 7,68 (m, 5H), 7,14 - 7,05 (m, 2H), 6,99 (t,  $J$  = 6,5 Hz, 3H), 5,89 (s, 2H), 5,52 (s, 2H), 4,82 (q,  $J$  = 7,2 Hz, 2H), 1,51 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H).  
10 CL/EM (Sistema B): m/z (IEN $^+$ ) = 430 [M $^+$ ], Tr = 0,98 min, pureza UV = 99 %.

15 **Intermedio 51 - Síntesis de bromuro de 2-(aminometil)-3-bencil-6-cloro-1-ethyl-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io***



- Se añadió hidrato de hidrazina (0,18 ml, 3,62 mmol) a una suspensión de bromuro de 3-bencil-6-cloro-2-[(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-2-il)metil]-1-ethyl-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*, Intermedio 50 (370 mg, 0,724 mmol) en MeOH (4 ml) en un tubo de presión. El tubo se cerró herméticamente, después la reacción se agitó a 75 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA, después se filtró. El filtrado se concentró al vacío para obtener un sólido de color naranja. El sólido así obtenido se suspendió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (9:1, 10 ml), después se filtró. El sólido se secó al vacío, después se suspendió en MeOH. La suspensión se filtró, después el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se suspendió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (9:1, 10 ml) con sonicación. La suspensión resultante se filtró, después el filtrado se concentró al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo pálido (107 mg, 33 %).  
20 RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,36 (d,  $J$  = 1,8 Hz, 1H), 7,83 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 1H), 7,66 (dd,  $J$  = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,43 - 7,30 (m, 5H), 5,89 (s, 2H), 4,63 (q,  $J$  = 7,2 Hz, 2H), 4,35 (s, 2H), 1,46 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H).  
25 CL/EM (Sistema B): m/z (IEN $^+$ ) = 300 [M $^+$ ], Tr = 0,81 min, pureza UV = 85 %.

30 **Intermedio 52 - Síntesis de bromuro de 3-bencil-2-({[(terc-butoxi)carbonil]amino}metil)-1-ethyl-6-(trifluorometil)-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io***



- 35 Se añadió bromuro de bencilo (173  $\mu$ l, 1,46 mmol) a una suspensión de N-{{1-ethyl-6-(trifluorometil)-1*H*-1,3-benzodiazol-

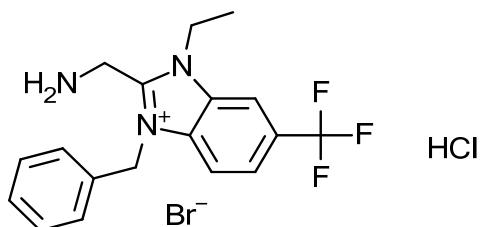
2-*i*l]metil}carbamato de *terc*-butilo, Intermedio 26 (250 mg, 0,73 mmol) en MeCN (3 ml) en un tubo de presión. El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 16 h, después la mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener un aceite de color naranja que solidificó en reposo. El sólido resultante se suspendió en MeCN (2 ml). El sólido se recogió por filtración, después se secó al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color blanco (160 mg).

5 El filtrado se concentró al vacío. El residuo se suspendió en el volumen mínimo de MeCN, después se filtró. El sólido así obtenido se secó al vacío para producir un segundo lote de producto en forma de un sólido de color blanquecino (90 mg). Los 2 lotes de producto se combinaron en MeCN, después se evaporaron para obtener el producto en forma de un sólido de color blanquecino (250 mg, 64 %).

10 RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,69 (s, 1H), 8,03 - 7,87 (m, 3H), 7,43 - 7,36 (m, 3H), 7,31 - 7,23 (m, 2H), 5,92 (s, 2H), 4,97 - 4,85 (m, 2H), 4,78 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,49 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,30 (s, 9H). CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 435 [M<sup>+</sup>], Tr = 1,05 min, pureza UV = 96 %.

**Intermedio 53 - Síntesis de bromuro de clorhidrato de 2-(aminometil)-3-bencil-1-etil-6-(trifluorometil)-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io***

15

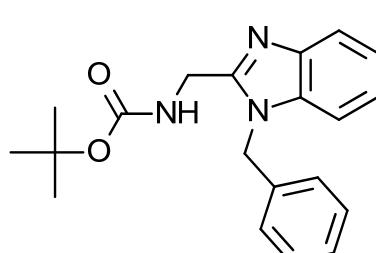


Se añadió una solución de HCl en dioxano (4,0 M, 0,61 ml, 2,4 mmol) a una solución de bromuro de 3-bencil-2-{{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}metil}-1-etil-6-(trifluorometil)-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*, Intermedio 52 (250 mg, 0,49 mmol) en

20 MeCN (2,5 ml). La reacción se agitó a TA durante 18 h, después se concentró al vacío. El residuo formó un azeótropo con MeCN, después se secó al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo pálido (209 mg, 95 %).

25 RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,18 (s, 3H), 8,77 (s, 1H), 8,10 - 7,99 (m, 2H), 7,51 - 7,46 (m, 2H), 7,44 - 7,34 (m, 3H), 6,05 (s, 2H), 4,94 - 4,79 (m, 4H), 1,53 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 334 [M<sup>+</sup>], Tr = 0,86 min, pureza UV = 100 %.

**Intermedio 54 - Síntesis de *N*-(1-bencil-1*H*-1,3-benzodiazol-2-*il*)metilcarbamato de *terc*-butilo**



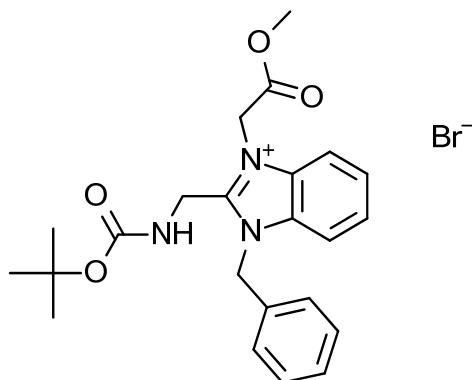
30

Se añadió bromuro de bencilo (1,29 ml, 10,8 mmol) a una mezcla de *N*-(1*H*-1,3-benzodiazol-2-*il*)carbamato de *terc*-butilo (85 %, 3,15 g, 10,8 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,25 g, 16,3 mmol) en DMF (25 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua (150 ml) y EtOAc (150 ml). Las fases se separaron, después la fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 x 150 ml). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, después se concentraron al vacío a aproximadamente 50 ml. El lodo resultante se recristalizó del volumen mínimo de EtOAc en refugio para obtener el producto en forma de un sólido de color blanco (2,22 g, 61 %).

35 RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,64 - 7,58 (m, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 1H), 7,34 - 7,24 (m, 3H), 7,20 - 7,11 (m, 4H), 5,51 (s, 2H), 4,44 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 1,32 (s, 9H). CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 338 [M<sup>+</sup>], Tr = 1,02 min, pureza UV = 100 %.

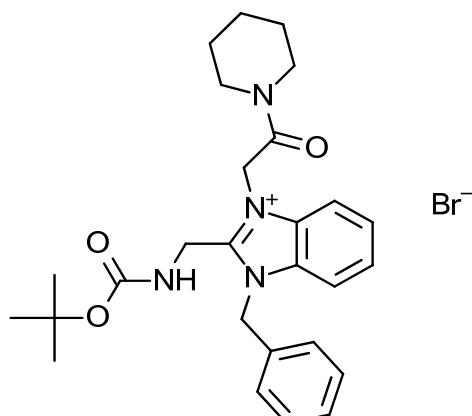
40

**Intermedio 55 - Síntesis de bromuro de 1-bencil-2-{{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}metil}-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io***



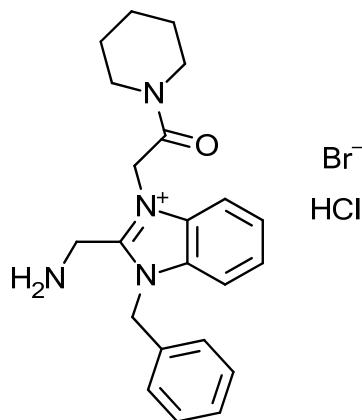
- Una mezcla de *N*-[(1-bencil-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il)metil]carbamato de *terc*-butilo, Intermedio 54 (500 mg, 1,48 mmol) y bromoacetato de metilo (421  $\mu$ l, 4,45 mmol) en MeCN (5 ml), se agitó a 70 °C en un tubo cerrado herméticamente 5 durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar después se concentró al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color blanco (717 mg, 96 %).  
 RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,06 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 1H), 7,89 (t,  $J$  = 5,4 Hz, 1H), 7,81 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1H), 7,73 - 7,60 (m, 2H), 7,42 - 7,32 (m, 3H), 7,28 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 2H), 5,97 (s, 2H), 5,69 (s, 2H), 4,89 (d,  $J$  = 5,4 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 1,32 (s, 9H).  
 10 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 410 [M $^+$ ], Tr = 0,94 min, pureza UV = 97 %.

**Intermedio 56 - Síntesis de bromuro de 1-bencil-2-({[(terc-butoxi)carbonil]amino}metil)-3-[2-oxo-2-(piperidin-1-il)ethyl]-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io***



- 15 Una mezcla de bromuro de 1-bencil-2-({[(terc-butoxi)carbonil]amino}metil)-3-(2-metoxi-2-oxoethyl)-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*, Intermedio 55 (350 mg, 0,71 mmol) en solución acuosa de LiOH (1,0 M, 1,4 ml, 1,4 mmol) y MeOH (1,5 ml) se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se acidificó a pH 3 mediante adición por goteo de solución acuosa de HCl (1 M), después se concentró al vacío para obtener el Intermedio en bruto en forma de un sólido de color beis (469 mg). El Intermedio en bruto así obtenido se disolvió en DMF (4 ml), después HATU (340 mg, 0,89 mmol) y se añadió DIPEA (206  $\mu$ l, 1,18 mmol). Se añadió piperidina (88  $\mu$ l, 0,89 mmol) a la solución de reacción, después la mezcla resultante se agitó a TA durante 45 min. Se añadieron piperidina (150  $\mu$ l, 1,52 mmol) y HATU adicionales (300 mg, 0,89 mmol) y la reacción se dejó en agitación a TA durante 64 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío, 20 después el material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (30 g). La columna se eluyó con MeCN:agua + ácido fórmico al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 10-45 %, 12 CV; 45 %, 2 CV; 45-53 %, 3 CV; 53-100 %, 3 CV; 100 %, 1 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron para obtener el producto en forma de una espuma de color naranja pálido (209 mg, 53 %).  
 RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,98 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 1H), 7,83 - 7,76 (m, 2H), 7,70 - 7,58 (m, 2H), 7,43 - 7,32 (m, 3H), 7,25 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 2H), 5,97 (s, 2H), 5,76 (s, 2H), 4,78 (d,  $J$  = 5,4 Hz, 2H), 3,58 - 3,51 (m, 2H), 3,47 - 3,42 (m, 2H), 1,76 - 1,62 (m, 4H), 1,51 (s (a), 2H), 1,32 (s, 9H).  
 30 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 463 [M $^+$ ], Tr = 1,00 min, pureza UV = 99 %.

**Intermedio 57 - Síntesis de bromuro de clorhidrato de 2-(aminometil)-1-bencil-3-[2-oxo-2-(piperidin-1-il)ethyl]-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io***

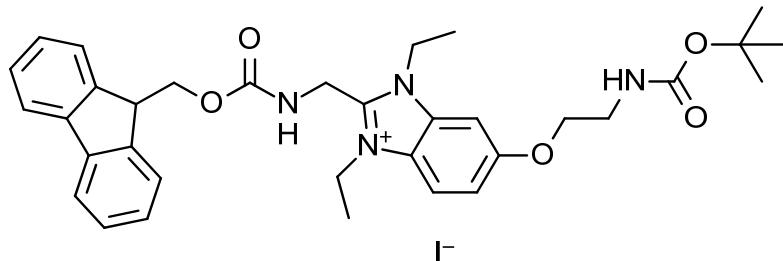


Una mezcla de bromuro de 1-bencil-2-({[(terc-butoxi)carbonil]amino}metil)-3-[2-oxo-2-(piperidin-1-il)ethyl]-1H-1,3-benzodiazol-3-io, Intermedio 56 (205 mg, 0,377 mmol) y solución de HCl en dioxano (4,0 M, 1,1 ml, 4,4 mmol) se agitó a TA durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el producto en forma de un aceite viscoso de color naranja (219 mg, 92 % - rendimiento corregido por 24 % en peso dioxano residual observado en RMN).

5 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,15 - 8,09 (m, 1H), 7,91 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 1H), 7,74 (t,  $J$  = 7,7 Hz, 1H), 7,68 (t,  $J$  = 7,8 Hz, 1H), 7,44 - 7,33 (m, 3H), 7,32 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 2H), 6,05 (s, 2H), 5,97 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,63 - 3,58 (m, 2H), 10 3,48 - 3,45 (m, 2H), 1,79 - 1,71 (m, 2H), 1,71 - 1,63 (m, 2H), 1,57 - 1,46 (m, 2H).  
CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 363 [M $^+$ ], Tr = 0,82 min, pureza UV = 93 %.

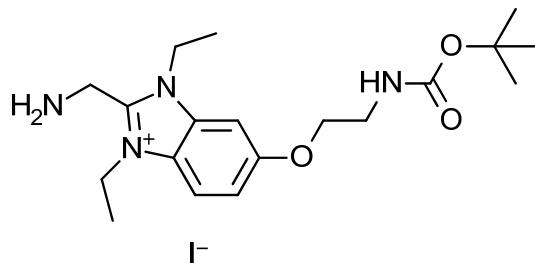
Intermedio 58 - Síntesis de yoduro de 6-(2-{{(terc-butoxi)carbonil]amino}etoxi)-1,3-dietil-2-{{(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]amino}metil)-1H-1,3-benzodiazol-3-io

15



El Intermedio 58 se sintetizó de acuerdo con procedimientos en la bibliografía (US 2015/0018313 A1).

20 Intermedio 59 - Síntesis de yoduro de 2-(aminometil)-6-(2-{{(terc-butoxi)carbonil]amino}etoxi)-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-io

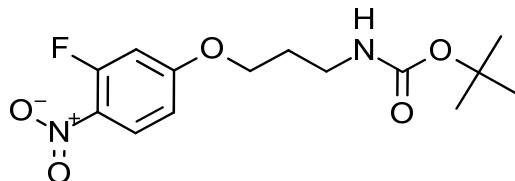


25 Se añadió morfolina (3,46 ml, 40,0 mmol) a una solución de yoduro de 6-(2-{{(terc-butoxi)carbonil]amino}etoxi)-1,3-dietil-2-{{(9H-fluoren-9-ylmetoxi)carbonil]amino}metil)-1H-1,3-benzodiazol-3-io, Intermedio 58 (95 %, 3,00 g, 4,00 mmol) en THF (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 25 min, después se diluyó con éter dietílico (150 ml). La mezcla resultante se agitó, después el sobrenadante se decantó. La goma residual se lavó adicionalmente con éter (2 x 60 ml), después se secó al vacío. El residuo se disolvió en THF, después se concentró al vacío produciendo el producto en forma de un sólido de color naranja pálido (1,99 g, 83 %).  
RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,95 (d,  $J$  = 9,1 Hz, 1H), 7,65 - 7,61 (m, 1H), 7,25 (dd,  $J$  = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 7,11 - 7,05 (m, 1H), 4,61 - 4,53 (m, 4H), 4,25 (s, 2H), 4,11 (t,  $J$  = 5,9 Hz, 2H), 3,36 (q,  $J$  = 5,9 Hz, 2H), 1,45 - 1,41 (m, 6H), 1,39

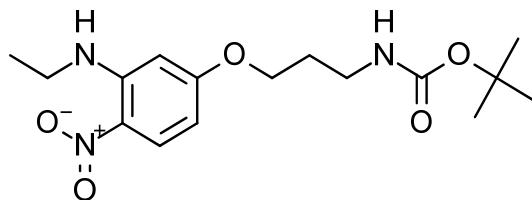
(s, 9H).

CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 363 [M<sup>+</sup>], Tr = 0,76 min, pureza UV = 82 %.Intermedio 60 - Síntesis de N-[3-(3-fluoro-4-nitrofenoxi)propil]carbamato de *terc*-butilo

5



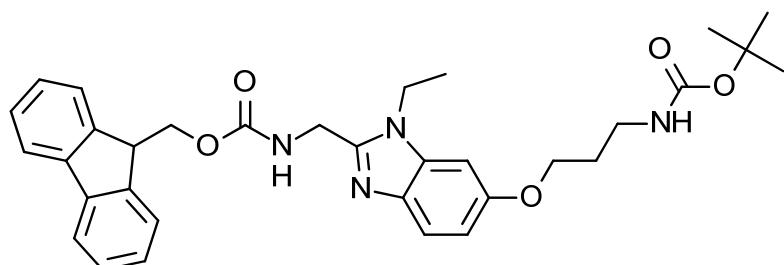
Una suspensión de 3-fluoro-4-nitrofenol (2,50 g, 15,9 mmol), (3-bromopropil)carbamato de *terc*-butilo (3,98 g, 16,7 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,64 g, 19,1 mmol) en acetona (15 ml) se agitó a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después el residuo se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). Las fases se separaron, después la fase orgánica se extrajo con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), después se secaron durante Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de un aceite viscoso de color naranja (4,65 g, 84 %).  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, Acetona-d6) δ 8,14 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 13,7, 2,5 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 9,3, 2,6 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,13 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,07 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 1,84 (p, J = 6,5 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H).  
 CL/EM (Sistema A): Tr = 1,22 min, pureza UV = 90 %.

Intermedio 61 - Síntesis de N-[3-[3-(etilamino)-4-nitrofenoxi]propil]carbamato de *terc*-butilo

20 Se añadió una solución de etilamina en THF (2,0 M, 10 ml, 20 mmol) a una mezcla de *N*-[3-(3-fluoro-4-nitrofenoxi)propil]carbamato de *terc*-butilo, Intermedio 60 (90 %, 4,65 g, 13,3 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,20 g, 16,0 mmol) en THF (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h, después se añadió una solución de etilamina adicional en THF (2,0 M, 3,0 ml, 6,0 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante 70 h más después se filtró.  
 25 El lecho del filtro se enjuagó con EtOAc, después el filtrado combinado se extrajo con agua (2 x 150 ml) y salmuera (150 ml), después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para obtener el producto en forma de un aceite viscoso amarillo/naranja (4,69 g, 93 %).  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,26 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,92 - 6,86 (m, 1H), 6,30 - 6,27 (m, 2H), 4,09 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,40 - 3,35 (m, 2H), 3,08 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 1,84 (p, J = 6,5 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H).  
 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 340 [MH<sup>+</sup>], Tr = 1,30 min, pureza UV = 90 %.

Intermedio 62 - Síntesis de *N*-(1-[3-(terc-butoxi)carbonillamino]propoxi)-1-etyl-1*H*-1,3-benzodiazol-2-*il*metil)carbamato de (9*H*-fluoren-9-*il*)metilo

35



40 Se añadió paladio sobre carbono (10 % en peso, 662 mg) a una solución de *N*-(3-[3-(etilamino)-4-nitrofenoxi]propil)carbamato de *terc*-butilo, Intermedio 61 (90 %, 4,69 g, 12,4 mmol) en EtOH (60 ml). La mezcla resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite, después el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DMF (10 ml) para dar una solución del Intermedio de fenilenediamina. Una solución de FMOC-glicina (3,88 g, 13,1 mmol), HATU (5,20 g, 13,7 mmol) y DIPEA

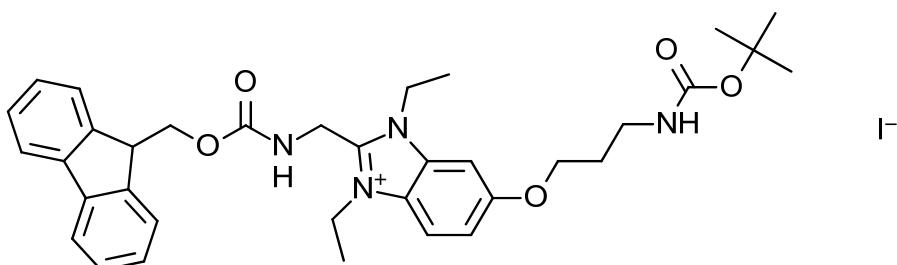
(4,3 ml, 25 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a TA durante 0,5 h. Después, se añadió la soluci6n de DMF fenilendiamina se añadió y la soluci6n resultante se agitó a TA durante 1 h. Se añadieron FMOC-glicina (2,00 g, 6,73 mmol) y HATU (2,50 g, 6,57 mmol) adicionales después la reacci6n se dejó en agitaci6n a TA durante 45 min m6s. La mezcla de reacci6n se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). Las fases se separaron, después la fase org6nica se lavó

5 con agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para obtener un sólido de color rojo. El sólido así obtenido se disolvió en AcOH (20 ml), después se calentó a 60 °C durante 16 h. La reacci6n se dejó enfriar a TA, después se concentró al vacío. El residuo así obtenido se trató con soluci6n acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> hasta pH 9, después se repartió entre EtOAc (250 ml) y agua (250 ml). Las fases se separaron, después la fase org6nica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío.

10 10 El material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en una columna de s6lice (340 g). La columna se eluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH, usando el siguiente gradiente (%MeOH, volúmenes de columna): 0 %, 1 CV; 0-3,3 %, 7 CV; 3,3 %, 1 CV; 3,3-4,5 %, 2 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron para obtener el producto en forma de un sólido de color naranja p6lido (4,73 g, 53 %).

15 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 571 [MH<sup>+</sup>], Tr = 1,18 min, pureza UV = 80 %.

**Intermedio 63 - s6ntesis de yoduro de 6-(3-{{(terc-butoxi)carbonil}amino}propoxi)-1,3-dietil-2-[(9H-fluoren-9-il)metoxi]carbonilamino)metil]-1H-1,3-benzodiazol-3-jo**

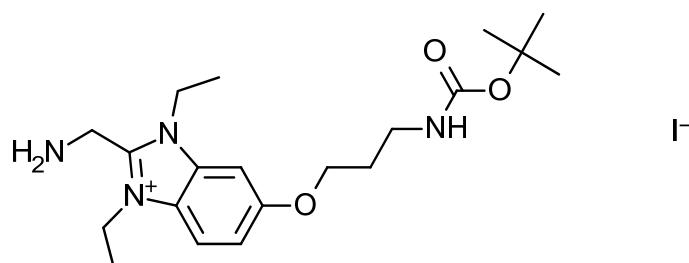


20 Una mezcla de *N*-{[6-(3-{{(terc-butoxi)carbonil}amino}propoxi)-1-ethyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl]methyl}carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo, Intermedio 62 (80 %, 1,50 g, 2,10 mmol) y yodoetano (1,69 ml, 21,0 mmol) en THF (15 ml) se calentó por irradiación de microondas por 1,5 h a 120 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después el material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en una columna de s6lice (100 g). La columna se eluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH, usando el siguiente gradiente (%MeOH, volúmenes de columna): 0 %, 1 CV; 0-3,4 %, 7 CV; 3,4-4,3 %, 2 CV, 4,3-6,0 %, 2 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron para obtener el producto en forma de una espuma de color naranja p6lido (1,03 g, 61 %).

25 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,24 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,62 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,36 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,30 - 7,22 (m, 3H), 6,93 - 6,88 (m, 1H), 4,74 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 4,55 - 4,47 (m, 6H), 4,22 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,13 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,12 (q, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,94 - 1,85 (m, 2H), 1,37 - 1,31 (m, 15H).

30 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 599 [M<sup>+</sup>], Tr = 1,15 min, pureza UV = 90 %.

35 **Intermedio 64 - S6ntesis de yoduro de 2-(aminometil)-6-(3-{{(terc-butoxi)carbonil}amino}propoxi)-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-jo**



40 40 Se añadió morfolina (1,10 ml, 12,7 mmol) a una soluci6n de yoduro de 6-(3-{{(terc-butoxi)carbonil}amino}propoxi)-1,3-dietil-2-[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonilamino]metil)-1H-1,3-benzodiazol-3-jo, Intermedio 63 (90 %, 1,03 g, 1,27 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h, después se diluyó con éter dietílico (40 ml). La mezcla se agitó, después el sobrenadante se decantó. El procedimiento se repitió con lavados adicionales de éter dietílico (2 x 20 ml). El residuo así obtenido se secó al vacío para obtener el producto en forma de una espuma de color naranja p6lido (700 mg, 99 %).

45 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,94 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 9,1, 2,2 Hz, 1H), 6,99 - 6,83 (m, 1H), 4,56 (q, *J* = 7,2 Hz, 4H), 4,24 (s, 2H), 4,12 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,12 (q, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,94 - 1,84 (m,

2H), 1,42 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 6H), 1,37 (s, 9H).

CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 377 [M<sup>+</sup>], Tr = 0,82 min, pureza UV = 91 %.

**Intermedio 65 - Síntesis de 2-[6-bromo-1-etil-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il]metil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona**

5



Una mezcla de *N*-ftaloilglicina (13,1 g, 63,8 mmol), TBTU (21,5 g, 67,0 mmol) y trietilamina (14,1 ml, 79,1 mmol) en DMF (150 ml) se agitó a TA durante 45 min. Se añadió una solución de 5-bromo-1-*N*-etilbencen-1,2-diamina (13,1 g, 60,9 mmol) en THF (50 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se añadió sobre

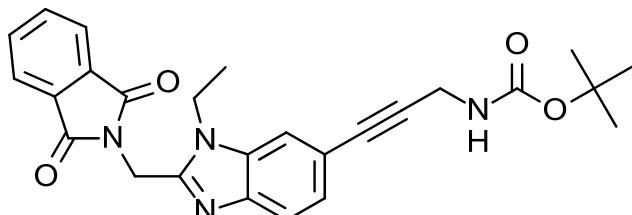
10 solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (400 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración, después se lavó con agua y se secó al vacío para obtener el Intermedio en forma de un sólido de color gris claro. El sólido así obtenido se añadió en porciones a ácido acético (150 ml). La suspensión resultante se calentó a 100 °C durante 2,5 h, después se dejó enfriar a TA. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después el residuo se repartió entre EtOAc (300 ml) y agua (300 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con EtOAc (200 ml) y agua (200 ml), después se secó al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color rosa (17,9 g, 76 %).

15 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,96 (dd,  $J$  = 5,6, 3,0 Hz, 2H), 7,93 - 7,88 (m, 3H), 7,44 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H), 7,27 (dd,  $J$  = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,39 (q,  $J$  = 7,2 Hz, 2H), 1,37 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H).

19 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 384 [M(<sup>79</sup>Br)H<sup>+</sup>], 386 [M(<sup>81</sup>Br)H<sup>+</sup>], Tr = 1,12 min, pureza UV = 100 %.

20

**Intermedio 66 - Síntesis de *N*-(3-{2-[1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-2-il]metil}-1-etil-1*H*-1,3-benzodiazol-6-il)prop-2-in-1-il)carbamato de *terc*-butilo**



25

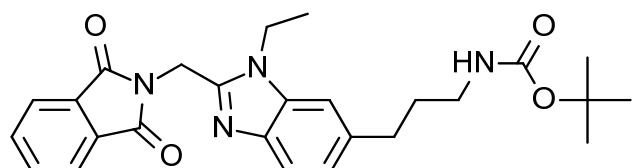
Se añadió CuI (0,25 g, 1,29 mmol) a una solución de 2-[6-bromo-1-etil-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il]metil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona, Intermedio 65 (5,00 g, 13,0 mmol) y *N*-(prop-2-in-1-il)carbamato de *terc*-butilo (2,40 g, 15,5 mmol) en DMF (60 ml). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 5 min, después se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,74 g, 0,64 mmol), seguido por trietilamina (2,92 ml, 19,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 24 h, después se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en una columna de sílice (100 g). La columna se eluyó con EtOAc:heptano, aumentando el gradiente linealmente de 0:100 a 50:50 durante 10 volúmenes de columna. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron para obtener el producto en forma de una espuma de color amarillo (2,45 g, 39 %).

30 RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,99 - 7,88 (m, 4H), 7,71 (s, 1H), 7,46 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,16 (dd,  $J$  = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,40 (q,  $J$  = 7,1 Hz, 2H), 4,02 - 3,97 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,36 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 3H).

35 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 459 [MH<sup>+</sup>], Tr = 1,17 min, pureza UV = 95 %.

**Intermedio 67 - Síntesis de *N*-(3-{2-[1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-2-il]metil}-1-etil-1*H*-1,3-benzodiazol-6-il)propil)carbamato de *terc*-butilo**

40



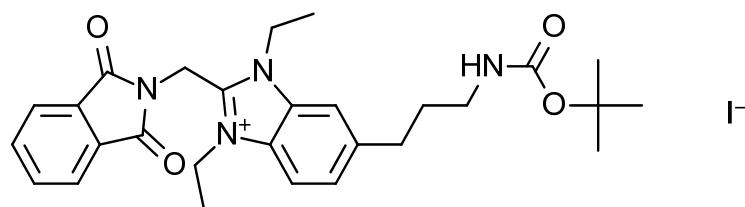
45 Se añadió paladio sobre carbono (10 % en peso, 557 mg) a una solución de *N*-(3-{2-[1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-2-il]metil}-1-etil-1*H*-1,3-benzodiazol-6-il)prop-2-in-1-il)carbamato de *terc*-butilo, Intermedio 66 (2,4 g, 5,23 mmol) en EtOH (120 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA en una atmósfera de hidrógeno durante 48 h. La reacción se recargó con paladio sobre carbono (10 % en peso, 278 mg) y se agitó a TA en una atmósfera de hidrógeno

durante 24 h más. La reacción se volvió a cargar con paladio sobre carbono (10 % en peso, 278 mg) y se agitó a TA en una atmósfera de hidrógeno durante 24 h más. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite. El lecho de Celite se enjuagó con EtOH (100 ml), MeOH (100 ml), EtOAc (100 ml) y DMF (5 ml). El filtrado combinado se concentró al vacío, después el material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en una columna de sílice (25 g). La columna se eluyó con EtOAc:heptano, aumentando el gradiente linealmente de 0:100 a 75:25 durante 10 volúmenes de columna. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo claro (1,20 g, 43 %).

5 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,98 - 7,93 (m, 2H), 7,92-7,88 (m, 2H), 7,37-7,34 (m, 2H), 6,97 (dd,  $J$  = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 6,84 (t,  $J$  = 5,3 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,35 (q,  $J$  = 7,2 Hz, 2H), 2,96-2,90 (m, 2H), 2,69- 2,63 (m, 2H), 1,71 (p,  $J$  = 7,3 Hz, 2H), 1,40-1,35 (m, 12H).

10 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 463 [M $H^+$ ], Tr = 1,07 min, pureza UV = 86 %.

**15 Intermedio 68 - Síntesis de yoduro de 6-(3-{{[(terc-butoxi)carbonil]amino}propil}-2-[(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-2-il)metil]-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io***

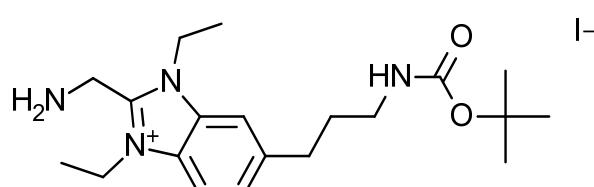


Se añadió yodoetano (1,04 ml, 13,0 mmol) a una solución de *N*-(3-{2-[(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-2-il)metil]-1-*ethyl*-1*H*-1,3-benzodiazol-6-*il*}propil)carbamato de *terc*-butilo, Intermedio 67 (86 %, 1,20 g, 2,23 mmol) en MeCN (18 ml) en un tubo de presión. El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 110 °C durante 4 h. La reacción se dejó enfriar a TA, después se añadió yodoetano (1,04 ml, 13,0 mmol), después la reacción se calentó a 110 °C durante 4 h más. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA, después se concentró al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color pardo (1,52 g, >99 %).

20 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,02 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 1H), 7,97-7,93 (m, 3H), 7,92-7,88 (m, 2H), 7,58 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,70-4,66 (m, 4H), 2,93 (q,  $J$  = 6,2 Hz, 2H), 2,79 (t,  $J$  = 7,4 Hz, 2H), 1,81 - 1,72 (m, 2H), 1,44 - 1,40 (m, 6H), 1,37 (s, 9H).

25 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 491 [M $^+$ ], Tr = 1,08 min, pureza UV = 91 %.

**30 Intermedio 69 - Síntesis de yoduro de 2-(aminometil)-6-(3-{{[(terc-butoxi)carbonil]amino}propil}-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io***

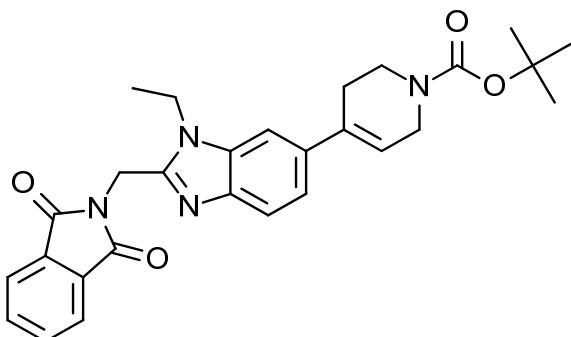


35 Se añadió hidrato de hidrazina (609  $\mu\text{l}$ , 12,5 mmol) a una solución de yoduro de 6-(3-{{[(terc-butoxi)carbonil]amino}propil}-2-[(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-2-il)metil]-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*, Intermedio 68 (91 %, 1,52 g, 2,23 mmol) en MeOH (20 ml) en un tubo de presión. El tubo se cerró herméticamente, después se calentó a 75 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA, después se concentró al vacío. El residuo se suspendió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (9:1, 20 ml), después se filtró. El filtrado se concentró al vacío para obtener el producto en forma de una espuma de color amarillo (1,21 g, 89 %).

40 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,95 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,51 (dd,  $J$  = 8,5, 1,3 Hz, 1H), 6,91 (t,  $J$  = 5,5 Hz, 1H), 4,60-4,52 (m, 4H), 4,26 (s, 2H), 2,93 (app. q,  $J$  = 6,6 Hz, 2H), 2,78 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 2H), 1,80 - 1,70 (m, 2H), 1,46-1,40 (m, 6H), 1,37 (s, 9H).

CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 361 [M $^+$ ], Tr = 0,81 min, pureza UV = 80 %.

**45 Intermedio 70 - Síntesis de 4-{{2-[(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-2-il)metil]-1-*ethyl*-1*H*-1,3-benzodiazol-6-*il*}-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

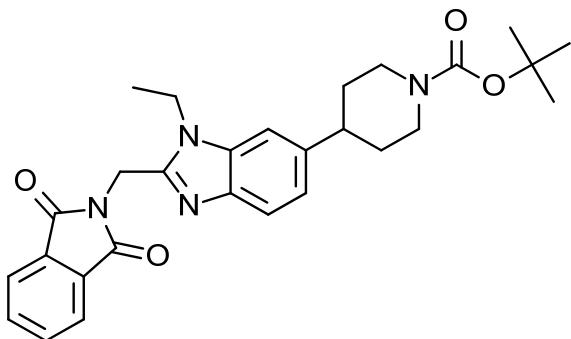


Se añadió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (966 mg, 3,12 mmol) a una solución de 2-[6-bromo-1-*ethyl*-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il]metil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona, 5 Intermedio 65 (1,00 g, 2,60 mmol) en dioxano (10 ml) y agua (2 ml). Se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,08 g, 7,81 mmol), después se burbujeó nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 10 min. Se añadió Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (190 mg, 0,26 mmol), después la mezcla de reacción se calentó por irradiación de microondas durante 2 h a 85 °C. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (50 ml). Las fases se separaron, después la fase orgánica se lavó 10 con salmuera (50 ml), después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en una columna de sílice (50 g). La columna se eluyó con EtOAc:heptano, usando el siguiente gradiente (%EtOAc, volúmenes de columna): 0 %, 1 CV; 0-50 %, 7 CV; 50-79 %, 3 CV; 79 %, 2 CV; 79-92 %, 2 CV, 100 %, 2 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color blanco (670 mg, 50 %).

15 RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,99 - 7,87 (m, 4H), 7,60 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,49 - 4,31 (m, 2H), 4,05-3,97 (m, 2H), 3,56 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,54 (s, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,37 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

15 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 487 [MH<sup>+</sup>], Tr = 1,18 min, pureza UV = 95 %.

20 **Intermedio 71 - Síntesis de 4-[2-[1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-2-il]metil]-1-*ethyl*-1*H*-1,3-benzodiazol-6-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

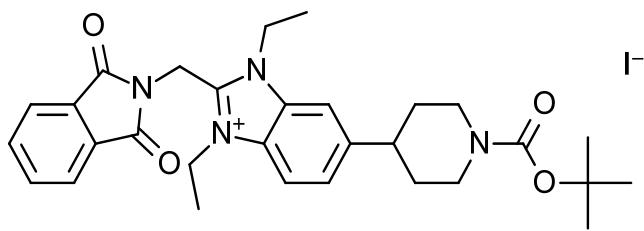


25 Se añadió paladio sobre carbono (10 % en peso, 142 mg) a una solución de 4-[2-[1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-2-il]metil]-1-*ethyl*-1*H*-1,3-benzodiazol-6-il]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de *terc*-butilo, Intermedio 70 (95 %, 660 mg, 1,29 mmol) en EtOH (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA en una atmósfera de hidrógeno durante 16 h. La reacción se volvió a cargar con paladio sobre carbono (10 % en peso, 140 mg) y se agitó a TA en una atmósfera de hidrógeno durante 48 h más. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite, después se concentró al vacío para obtener el producto en forma de un aceite incoloro (635 mg, 94 %).

30 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,96 (dd, *J* = 5,6, 2,9 Hz, 2H), 7,91 (dd, *J* = 5,6, 3,0 Hz, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,37 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,33 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,10 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 2,84 - 2,75 (m, 2H), 1,78 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 1,58 (qd, *J* = 12,7, 4,3 Hz, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,37 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

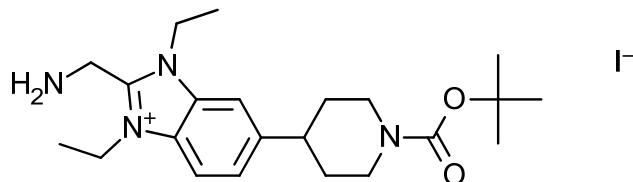
35 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 489 [MH<sup>+</sup>], Tr = 1,13 min, pureza UV = 93 %.

35 **Intermedio 72 - Síntesis de yoduro de 6-[1-[(terc-butoxi)carbonil]piperidin-4-il]-2-[1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-2-il]metil]-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io***



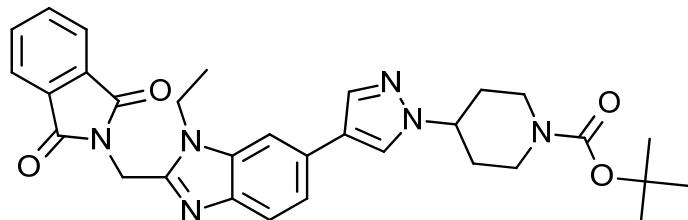
- Se añadió yodoetano (486  $\mu$ l, 6,04 mmol) a una solución de 4-{2-[(1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-il)metil]-1-ethyl-1H-1,3-benzodiazol-6-il}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, Intermedio 71 (93 %, 635 mg, 1,21 mmol) en MeCN (10 ml). La mezcla de reacción se calentó por irradiación de microondas durante 3 h a 120 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color pardo (765 mg, 84 %).  
 5 RMN  $^1$ H (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,07-8,01 (m, 2H), 7,98 - 7,88 (m, 4H), 7,64 (d,  $J$  = 9,3 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,69 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 4H), 4,20 - 4,04 (m, 2H), 3,05 - 2,71 (m, 3H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,67 (td,  $J$  = 12,3, 3,5 Hz, 2H), 1,46-1,37 (m, 15H).  
 10 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 517 [M $^+$ ], Tr = 1,06 min, pureza UV = 86 %.

**Intermedio 73 - Síntesis de yoduro de 2-(aminometil)-6-{1-[(terc-butoxi)carbonil]piperidin-4-il}-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-io**



- 15 Se añadió hidrato de hidrazina (284  $\mu$ l, 5,82 mmol) a una solución de yoduro de 6-{1-[(terc-butoxi)carbonil]piperidin-4-il}-2-[(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)metil]-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-io, Intermedio 72 (86 %, 750 mg, 1,00 mmol) en MeOH (10 ml) en un tubo de presión. El tubo se cerró herméticamente, después la mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA, después se concentró al vacío. El residuo se suspendió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (9:1, 20 ml), después se filtró. El filtrado se concentró al vacío para obtener el producto en forma de una espuma de color amarillo (605 mg, 85 %).  
 20 RMN  $^1$ H (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,96 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,58 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 1H), 4,65-4,51 (m, 4H), 4,27 (s, 2H), 4,13 (d,  $J$  = 13,3 Hz, 2H), 3,02 - 2,77 (m, 3H), 1,89 - 1,76 (m, 2H), 1,72 - 1,58 (m, 2H), 1,47-1,39 (m, 15H).  
 25 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 387 [M $^+$ ], Tr = 0,89 min, pureza UV = 72 %.

**Intermedio 74 - Síntesis de 4-(4-{2-[(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)metil]-1-ethyl-1H-1,3-benzodiazol-6-il}-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

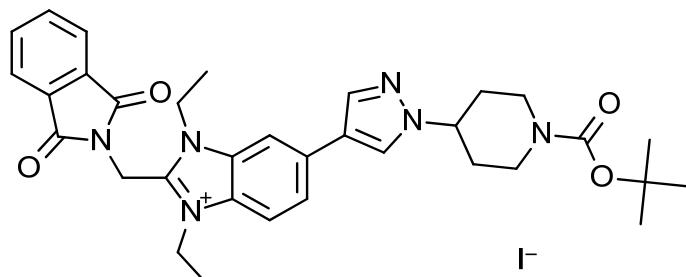


- 30 Se añadió 4-[4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (540 mg, 1,43 mmol) a una solución de 2-[(6-bromo-1-ethyl-1H-1,3-benzodiazol-2-il)metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona, Intermedio 65 (500 mg, 1,30 mmol) en dioxano (10 ml) y agua (0,5 ml) en un tubo de presión. Se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (848 mg, 2,60 mmol), después la suspensión resultante se desgasificó al burbujeo de nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 min. Se añadió XPhos-Pd-G2 (61 mg, 0,078 mmol), después se continuó el burbujeo de nitrógeno durante 5 min más. El tubo se cerró herméticamente, después se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). Las fases se separaron, después la fase orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (2 x 50 ml), después se secó durante MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en una columna de sílice (50 g). La columna se eluyó con EtOAc:heptano, aumentando el gradiente linealmente de 0:100 a 100:0 durante 10 volúmenes de columna. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron para producir el producto en forma de una espuma de color amarillo claro (226 mg, 31 %).  
 35  
 40

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,28 (s, 1H), 7,98 - 7,94 (m, 2H), 7,94 - 7,89 (m, 3H), 7,81 - 7,76 (m, 1H), 7,43 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,38 (dd,  $J$  = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,43 - 4,34 (m, 3H), 4,04 (dd,  $J$  = 15,8, 8,8 Hz, 2H), 2,93 (s, 2H), 2,09 - 2,02 (m, 2H), 1,81 (qd,  $J$  = 12,4, 4,3 Hz, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,42 - 1,39 (m, 3H).  
CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 555 [MH $^+$ ], Tr = 1,13 min, pureza UV = 100 %.

5

**Intermedio 75 - Síntesis de yoduro de 6-(1-{1-[(terc-butoxi)carbonil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-il)-2-[(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)metil]-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-io**

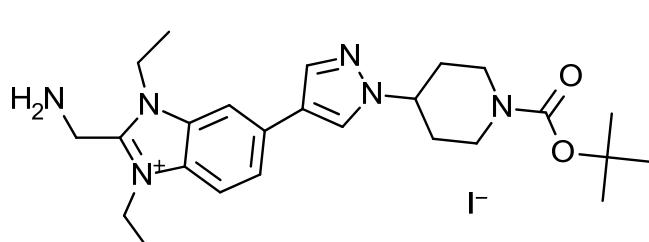


10

Se añadió yodoetano (159  $\mu\text{l}$ , 1,98 mmol) a una solución de 4-(4-{2-[(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)metil]-1-ethyl-1H-1,3-benzodiazol-6-il}-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, Intermedio 74 (220 mg, 0,397 mmol) en MeCN (5 ml). La mezcla de reacción se calentó por irradiación de microondas durante 2 h a 120 °C. Se añadió yodoetano (130  $\mu\text{l}$ , 1,62 mmol), después la mezcla de reacción se calentó por irradiación de microondas durante 1 h a 120 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después se formó azeótropo con éter dietílico. El residuo se secó al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo claro (280 mg, 80 %).

15 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,50 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,10 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 7,98 - 7,94 (m, 3H), 7,94 - 7,89 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 4,74 - 4,65 (m, 4H), 4,48 - 4,35 (m, 1H), 4,06 (d, 2H), 2,95 (s a, 2H), 2,08 (d,  $J$  = 6,7 Hz, 2H), 1,81 (qd,  $J$  = 12,7, 4,7 Hz, 2H), 1,49 - 1,40 (m, 15H).  
20 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 583 [M $^+$ ], Tr = 1,13 min, pureza UV = 81 %.

**Intermedio 76 - Síntesis de yoduro de 2-(aminometil)-6-(1-{1-[(terc-butoxi)carbonil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-il)-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-io**



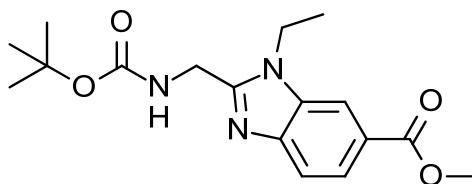
25

Se añadió hidrato de hidrazina (96  $\mu\text{l}$ , 2,0 mmol) a una solución de yoduro de 6-(1-{1-[(terc-butoxi)carbonil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-il)-2-[(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)metil]-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-io, Intermedio 75 (81 %, 280 mg, 0,32 mmol) en MeOH (5 ml) en un tubo de presión. El tubo se cerró herméticamente, después se calentó a 75 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA, después se concentró al vacío. El residuo se suspendió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9:1, 20 ml), después se filtró. El sólido así obtenido se lavó adicionalmente con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml). Los filtrados se combinaron y se evaporaron a sequedad para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo claro (224 mg, >99 %).

30 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,48 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,03 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 1H), 7,90 (dd,  $J$  = 8,7, 1,3 Hz, 1H), 4,62 - 4,56 (m, 4H), 4,44 - 4,36 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,07 (d,  $J$  = 10,4 Hz, 2H), 2,94 (s a, 2H), 2,08 (d,  $J$  = 10,4 Hz, 2H), 1,82 (tt,  $J$  = 12,2, 6,2 Hz, 2H), 1,46-1,40 (m, 15H).  
35 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 453 [M $^+$ ], Tr = 0,91 min, pureza UV = 83 %.

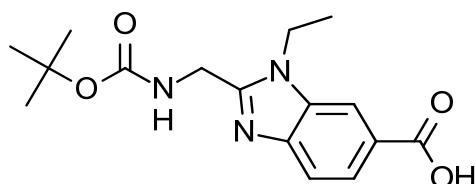
**Intermedio 77 - Síntesis de 2-{{[(terc-butoxi)carbonil]amino}metil}-1-ethyl-1H-1,3-benzodiazol-6-carboxilato de metilo**

40



Una mezcla de ácido 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]acético (8,57 g, 48,9 mmol), HATU (20,5 g, 53,8 mmol) y DIPEA (17,0 ml, 97,8 mmol) en DMF (200 ml) se agitó a TA durante 1 h. Se añadió 4-amino-3-(etilamino)benzoato de metilo (9,59 g, 48,9 mmol) en porciones, después se enjuagó en la reacción con THF (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. Una solución de ácido 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]acético (0,857 g, 4,89 mmol), HATU (1,86 g, 4,89 mmol) y DIPEA (1,70 ml, 9,78 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a TA durante 15 min, después se añadió a la reacción principal. La solución resultante se agitó a TA durante 3 h. Una solución de ácido 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]acético (0,857 g, 4,89 mmol), HATU (1,86 g, 4,89 mmol) y DIPEA (1,70 ml, 9,78 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a TA durante 15 min, después se añadió a la reacción principal. La solución resultante se agitó a TA durante 64 h. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (200 ml). Se añadieron EtOAc (150 ml) y agua (100 ml), después las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml), después las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (4 x 100 ml) y salmuera (50 ml), después se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se evaporaron para obtener el Intermedio en bruto en forma de un aceite de color negro (18 g). El aceite así obtenido se disolvió en ácido acético (80 ml) y se agitó a 70 °C durante 1 h. La reacción se dejó enfriar a TA, después se evaporó para obtener un sólido de color pardo. El sólido se suspendió en EtOAc (200 ml), después se filtró y se lavó con EtOAc, después se secó al vacío para obtener un sólido de color rosa pálido (6,5 g). El sólido así obtenido se suspendió en EtOAc (200 ml). La suspensión resultante se calentó a 50 °C durante 15 min, después se dejó enfriar a TA. El sólido se recogió por filtración para obtener el producto en forma de un sólido de color blanco (2,43 g). El filtrado se filtró de nuevo y el sólido se recogió por filtración, se lavó con EtOAc:heptano después se secó al vacío para obtener un segundo lote del producto en forma de un sólido de color blanco (1,34 g). El filtrado se transfirió a un embudo de separación después se extrajo con solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (3 x 100 ml), agua (100 ml) y salmuera (50 ml), después se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se evaporó a un sólido de color amarillo que se suspendió en el volumen mínimo de EtOAc:heptano (1:4) y se filtró, después se secó al vacío para obtener un tercer lote del producto en forma de un sólido de color blanco (1,77 g). El filtrado de la primera filtración se transfirió a un embudo de separación después se extrajo con solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (3 x 100 ml), agua (100 ml) y salmuera (50 ml), después se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se evaporó a un sólido de color pardo oscuro. El sólido se suspendió en EtOAc (50 ml), después se filtró. El sólido se secó al vacío para obtener un cuarto lote del producto en forma de un sólido de color blanco (3,4 g). El filtrado se evaporó para obtener un sólido oscuro (8 g). El sólido así obtenido se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  después se evaporó sobre sílice (16 g). El material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en una columna de sílice (100 g). La columna se eluyó con EtOAc:heptano, aumentando el gradiente linealmente de 0:100 a 100:0 durante 10 volúmenes de columna. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron para obtener un sólido de color pardo. El sólido así obtenida se suspendió en EtOAc:heptano (1:4, 20 ml), después se filtró. El sólido se lavó con EtOAc:heptano después se secó al vacío para obtener un quinto lote del producto en forma de un sólido de color blanco (1,45 g). El filtrado se concentró al vacío, después el residuo se suspendió en EtOAc, se filtró y se secó al vacío para obtener un sexto lote del producto en forma de un sólido de color blanquecino (0,32 g). Los 6 lotes del sólido se combinaron como una suspensión de EtOAc, después se evaporó y se secó al vacío para producir el producto en forma de un sólido de color blanquecino (10,7 g, 66 %).  
 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,16 (d,  $J$  = 1,1 Hz, 1H), 7,82 (dd,  $J$  = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,66 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (d,  $J$  = 5,3 Hz, 1H), 4,47 (d,  $J$  = 5,8 Hz, 2H), 4,35 (q,  $J$  = 7,2 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,46 - 1,22 (m, 12H).  
 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 334 [M $^+$ ], Tr = 0,98 min, pureza UV = 100 %.

**Intermedio 78 - ácido 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]metil-1-etyl-1H-1,3-benzodiazol-6-carboxílico**



45 Se añadió una solución acuosa de LiOH (2,0 M, 16 ml, 32 mmol) a una suspensión de 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]metil-1-etyl-1H-1,3-benzodiazol-6-carboxilato de metilo, Intermedio 77 (6,91 g, 20,7 mmol) en THF (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 h, después se dejó enfriar a TA. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después el sólido resultante se suspendió en agua (50 ml). Se añadió una solución acuosa de HCl (2 M) por goteo hasta que se alcanzó el pH 4. La suspensión resultante se filtró, después el sólido se lavó con el mínimo de agua y MeCN, después se secó al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color

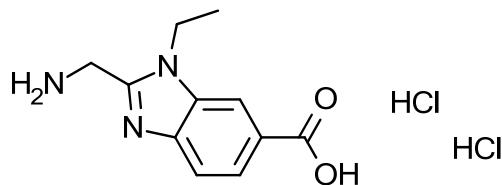
blanco (6,05 g, 90 %).

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,77 (s, 1H), 8,18 - 8,07 (m, 1H), 7,80 (dd,  $J$  = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,63 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,47 (d,  $J$  = 5,8 Hz, 2H), 4,34 (q,  $J$  = 7,2 Hz, 2H), 1,46 - 1,21 (m, 12H).

CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 320 [MH $^+$ ], Tr = 0,84 min, pureza UV = 99 %.

5

**Intermedio 79 - Síntesis de diclorhidrato del ácido 2-(aminometil)-1-etil-1*H*-1,3-benzodiazol-6-carboxílico**

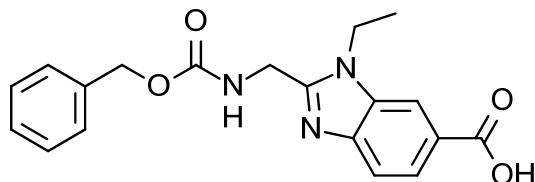


10 Se añadió una solución de HCl en dioxano (4,0 M, 14 ml, 56 mmol) a una suspensión de ácido 2-((terc-butoxi)carbonil)amino)metil)-1-etil-1*H*-1,3-benzodiazol-6-carboxílico, Intermedio 78 (3,55 g, 11,1 mmol) en MeCN (60 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h, después se filtró. El sólido se secó al vacío para obtener el sólido en forma de un sólido de color blanco (3,39 g, 98 %).

15 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,78 (s, 3H), 8,25 (s, 1H), 7,88 (dd,  $J$  = 8,5, 1,2 Hz, 1H), 7,74 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 4,50 (d,  $J$  = 4,4 Hz, 2H), 4,38 (q,  $J$  = 7,2 Hz, 2H), 1,34 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H).

CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 220 [MH $^+$ ], Tr = 0,16 min, pureza ELS = 94 %.

**Intermedio 80 - Síntesis de ácido 2-((benciloxi)carbonil)amino)metil)-1-etil-1*H*-1,3-benzodiazol-6-carboxílico**



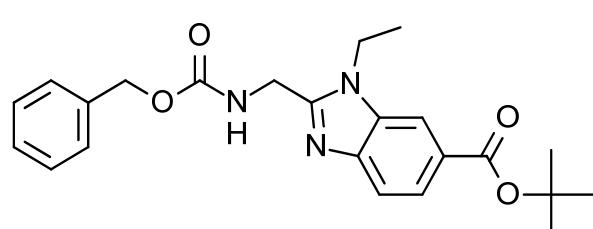
20

Se añadió NaHCO<sub>3</sub> (4,83 g, 57,5 mmol) en porciones a una suspensión enfriada (0 °C) de diclorhidrato del ácido 2-(aminometil)-1-etil-1*H*-1,3-benzodiazol-6-carboxílico, Intermedio 79 (4,20 g, 14,4 mmol) en agua (40 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA, después se añadió una solución de 2,5-dioxopirrolidin-1-il carbonato de bencilo (3,94 g, 15,8 mmol) en THF (40 ml) por goteo durante 15 min. La mezcla de reacción se dejó en agitación a TA por 16. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (50 ml). Las fases se separaron, después la fase orgánica se lavó con agua (3 x 10 ml). Las fases acuosas combinadas se acidificaron a pH 5 mediante adición de solución acuosa de HCl (2 M), resultando en la precipitación de un sólido. La suspensión resultante se filtró, después el sólido se secó al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color blanco (3,5 g, 69 %).

25 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,12 (s, 1H), 7,97 (t,  $J$  = 5,8 Hz, 1H), 7,80 (dd,  $J$  = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,62 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,42 - 7,09 (m, 5H), 5,06 (s, 2H), 4,54 (d,  $J$  = 5,9 Hz, 2H), 4,33 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 2H), 1,28 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 3H). CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 354 [MH $^+$ ], Tr = 0,89 min, pureza UV = 100 %.

**Intermedio 81 - 2-((benciloxi)carbonil)amino)metil)-1-etil-1*H*-1,3-benzodiazol-6-carboxilato de *terc*-butilo**

35

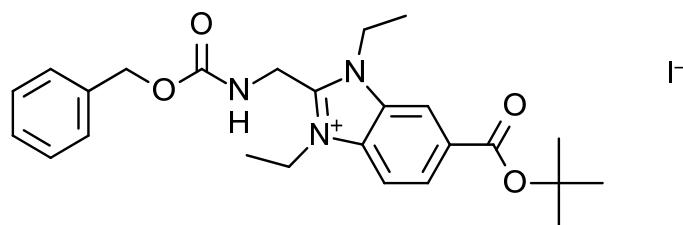


40 Se añadió 1,1-di-*terc*-butoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (6,77 ml, 28,3 mmol) a una suspensión de ácido 2-((benciloxi)carbonil)amino)metil)-1-etil-1*H*-1,3-benzodiazol-6-carboxílico, Intermedio 80 (2,50 g, 7,08 mmol) en  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorotolueno (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA, después se añadió 1,1-di-*terc*-butoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (6,77 ml, 28,3 mmol) por goteo durante 15 min. La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se enfrió a 50 °C, después se añadió 1,1-di-*terc*-butoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (3,38 ml, 14,15 mmol) por goteo durante 5 min. La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 0,5 h, después se dejó enfriar a TA. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (50 ml)

y agua (50 ml). Las fases se separaron, después la fase orgánica se lavó con agua (2 x 30 ml), solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml) y salmuera (10 ml), después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para obtener un sólido de color beis (2,5 g). El sólido así obtenido se suspendió en MeCN (10 ml). El sólido se recogió por filtración, después se secó al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color blanquecino (2,30 g, 79 %).

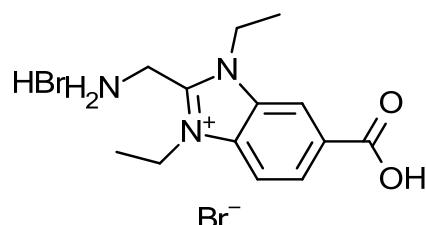
- 5 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,07 (s, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,76 (dd, *J* = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (m, 5H), 5,07 (s, 2H), 4,55 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,38 - 4,25 (m, 2H), 1,57 (s, 9H), 1,29 (m, 3H).  
 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 410 [M<sup>+</sup>], Tr = 1,17 min, pureza UV = 99 %.

10 **Intermedio 82 - Síntesis de yoduro de 2-({[(benciloxi)carbonil]amino}metil)-6-[(terc-butoxi)carbonil]-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-iodo**



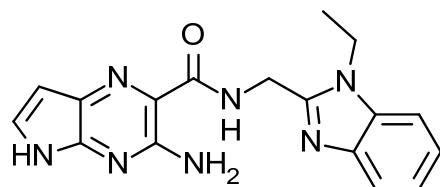
- 15 Se ejecutaron tres reacciones independientemente como sigue a continuación, después se combinaron para trabajarlas. Reacción 1: una suspensión de 2-({[(benciloxi)carbonil]amino}metil)-1-etyl-1H-1,3-benzodiazol-6-carboxilato de *terc*-butilo, Intermedio 81 (800 mg, 1,95 mmol) y yodoetano (629 µl, 7,82 mmol) en MeCN (10 ml) se calentaron por irradiación de microondas durante 2 h a 120 °C. La reacción se trató de nuevo con yodoetano (629 µl, 7,82 mmol), después la mezcla de reacción se calentó por irradiación de microondas durante 2 h más a 120 °C. Reacción 2: una suspensión de 2-({[(benciloxi)carbonil]amino}metil)-1-etyl-1H-1,3-benzodiazol-6-carboxilato de *terc*-butilo, Intermedio 81 (800 mg, 1,95 mmol) y yodoetano (629 µl, 7,82 mmol) en MeCN (10 ml) se calentó por irradiación de microondas durante 1 h 45 min a 120 °C. La reacción se trató de nuevo con yodoetano (629 µl, 7,82 mmol), después la mezcla de reacción se calentó por irradiación de microondas por 1,5 h más a 120 °C. Reacción 3: una suspensión de 2-({[(benciloxi)carbonil]amino}metil)-1-etyl-1H-1,3-benzodiazol-6-carboxilato de *terc*-butilo, Intermedio 81 (700 mg, 1,71 mmol) y yodoetano (591 µl, 6,84 mmol) en MeCN (10 ml) se calentó por irradiación de microondas por 1,5 h a 120 °C. La reacción se trató de nuevo con yodoetano (629 µl, 7,82 mmol), después la mezcla de reacción se calentó por irradiación de microondas por 1,5 h más a 120 °C. Las tres reacciones se combinaron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (60 g). La columna se eluyó con MeCN:agua + ácido fórmico al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 5 %, 2 CV; 5-31 %, 5 CV; 31 %, 4 CV; 31-59 %, 6 CV; 59-100 %, 3 CV; 100 % 1 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de una espuma de color blanco (2,13 g, 67 %).  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,54 (s, 1H), 8,43 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,22 - 8,12 (m, 2H), 7,42 - 7,27 (m, 5H), 5,06 (s, 2H), 4,90 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 4,79 - 4,59 (m, 4H), 1,61 (s, 9H), 1,47 - 1,36 (m, 6H).  
 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 438 [M<sup>+</sup>], Tr = 1,07 min, pureza UV = 100 %.

35 **Intermedio 83 - Síntesis de bromhidrato de 2-(aminometil)-6-carboxi-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-iodo**



- 40 Se añadió una solución de HBr en AcOH (33 % en peso, 4,28 ml, 18,8 mmol) a una solución de yoduro de 2-({[(benciloxi)carbonil]amino}metil)-6-[(terc-butoxi)carbonil]-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-iodo, Intermedio 82 (2,13 g, 3,77 mmol) en AcOH (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 0,5 h. La suspensión resultante se concentró al vacío, después se formó azeótropo con MeCN. El sólido así obtenido se suspendió en el volumen mínimo de MeCN, después se filtró y se secó al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color blanco (1,52 g, 99 %).  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,69 (s, 1H), 8,31 - 8,20 (m, 2H), 4,85 - 4,63 (m, 6H), 1,53 - 1,40 (m, 6H).  
 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 248 [M<sup>+</sup>], Tr = 0,15 min, pureza ELS = 100 %.

50 **Intermedio 84 - Síntesis de 3-amino-N-[(1-etyl-1H-1,3-benzodiazol-2-il)metil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-carboxamida**

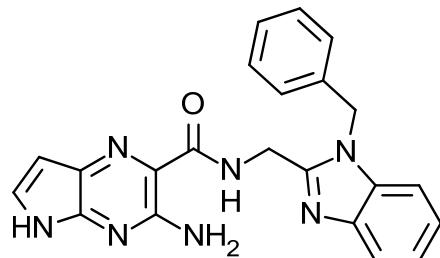


5 Se añadió cloruro de (1-etil-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il)metanaminio (380 mg, 1,79 mmol) a una solución de 3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-carboxilato de ion litio (1<sup>+</sup>), Intermedio 3 (300 mg, 1,63 mmol), HBTU (927 mg, 2,44 mmol) y DIPEA (852  $\mu$ l, 4,89 mmol) en DMF (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 h. Se añadió HBTU adicional (450 mg, 1,18 mmol) y la reacción se dejó en agitación a TA durante 5 h más. La mezcla de reacción se repartió entre agua (100 ml) y EtOAc (80 ml). Las fases se separaron, después la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 80 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> después se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (60 g). La columna se eluyó con MeCN:agua + NH<sub>4</sub>OH al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 10 %, 2 CV; 10-45 %, 15 CV; 45-90 %, 4 CV; 90 %, 2 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (78 mg, 11 %).

10 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11,46 (s, 1H), 9,08 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,38 - 7,10 (m, 4H), 6,44 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 4,80 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,33 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,32 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

15 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 336 [MH<sup>+</sup>], Tr = 0,87 min, pureza UV = 79 %.

20 **Intermedio 85 - Síntesis de 3-amino-N-[(1-bencil-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il)metil]-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-carboxamida**



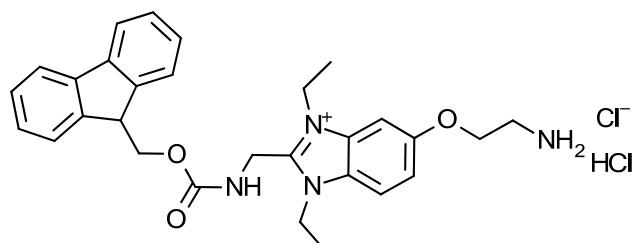
25 Una mezcla de 3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-carboxilato de ion litio (1<sup>+</sup>), Intermedio 3 (50 mg, 0,27 mmol), HBTU (113 mg, 0,272 mmol) y DIPEA (142  $\mu$ l, 0,815 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a TA durante 1 h. Se añadió cloruro de (1-bencil-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il)metanaminio (82 mg, 0,30 mmol), después la mezcla resultante se agitó a TA durante 4 h. Se añadió HBTU adicional (60 mg, 0,16 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 16 h más. La mezcla de reacción se repartió entre agua (10 ml) y EtOAc (10 ml). Las fases se separaron, después la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> después se concentraron al vacío.

30 El material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (30 g). La columna se eluyó con MeCN:agua + NH<sub>4</sub>OH al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 10 %, 2 CV; 10-33 %, 11 CV; 33-58 %, 6 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (39 mg, 35 %).

35 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11,43 (s, 1H), 9,06 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,66 - 7,59 (m, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 2H), 7,31 - 7,12 (m, 9H), 6,43 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,77 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H).

CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 398 [MH<sup>+</sup>], Tr = 0,97 min, pureza UV = 96 %.

40 **Intermedio 86 - Síntesis cloruro de clorhidrato de de 5-(2-aminoetoxi)-1,3-dietil-2-[{[(9*H*-fluoren-9-il)metoxi]carbonil}amino]metil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io***

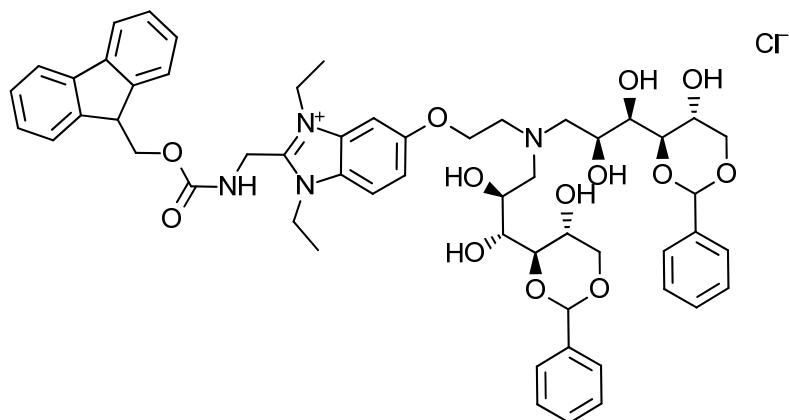


Se añadió una solución de HCl en dioxano (4,0 M, 14 ml, 56 mmol) a una mezcla de yoduro de 6-(2-[(terc-butoxi)carbonil]amino)etoxi)-1,3-dietil-2-(([(9H-fluoren-9-il)metoxi]carbonil]amino)metil)-1H-1,3-benzodiazol-3-io, Intermedio 58 (4,28 g, 6,01 mmol) en MeCN (50 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 20 min, después se concentró al vacío para obtener el producto en forma de una espuma de color pardo/naranja (3,87 g, 98 %).

5 RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,30 (t,  $J$  = 5,3 Hz, 1H), 8,15 (s (a), 3H), 7,99 (d,  $J$  = 9,1 Hz, 1H), 7,86 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 2H), 7,69 - 7,60 (m, 3H), 7,38 - 7,30 (m, 3H), 7,25 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 2H), 4,75 (d,  $J$  = 5,2 Hz, 2H), 4,58 - 4,45 (m, 6H), 4,34 (t,  $J$  = 4,9 Hz, 2H), 4,22 (t,  $J$  = 6,0 Hz, 1H), 1,37 - 1,30 (m, 6H).

10 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 485 [M $^+$ ], Tr = 0,84 min, pureza UV = 85 %.

10 **Intermedio 87 - Síntesis de cloruro de 5-(2-{bis[(2S,3R)-2,3-dihidroxi-3-[(4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propil]amino}etoxi)-1,3-dietil-2-(([(9H-fluoren-9-il)metoxi]carbonil]amino)metil]-1H-1,3-benzodiazol-3-io**

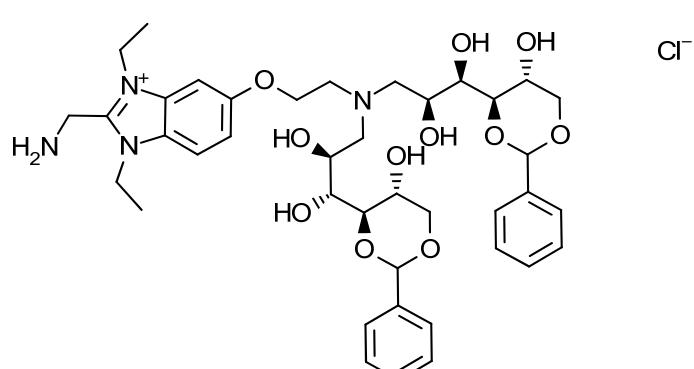


15 Una mezcla de 4,6-O-bencilideno-D-glucopiranosa (95 %, 6,67 g, 23,6 mmol), cloruro de clorhidrato de 5-(2-aminoetoxi)-1,3-dietil-2-(([(9H-fluoren-9-il)metoxi]carbonil]amino)metil)-1H-1,3-benzodiazol-3-io, Intermedio 86 (85 %, 3,87 g, 5,91 mmol) y AcOH (1,35 ml, 23,6 mmol) en MeOH (100 ml) se agitó a TA durante 0,5 h. Se añadió NaCNBH<sub>3</sub> (1,48 g, 23,6 mmol), después la mezcla resultante se agitó a TA durante 20 h. Se añadió más MeOH (40 ml), después

20 la reacción se dejó en agitación a TA durante 24 h más. Se añadió más MeOH (80 ml), después la reacción se trató de nuevo con 4,6-O-bencilideno-D-glucopiranosa (95 %, 1,60 g, 5,67 mmol), AcOH (0,34 ml, 5,94 mmol) y NaCNBH<sub>3</sub> (0,38 g, 6,05 mmol). La reacción se dejó en agitación a TA durante 92 h más después se añadió a solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (250 ml). La suspensión resultante se agitó a TA durante 20 min. El sólido se recogió por filtración, después se lavó con agua y se secó al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color rosa pálido (6,43 g, 89 %).

25 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 990 [M $^+$ ], 496 [(M $^+$ )+H $^+$ ], Tr = 0,93 min, pureza UV = 84 %.

30 **Intermedio 88 - Cloruro de 2-(aminometil)-5-(2-{bis[(2S,3R)-2,3-dihidroxi-3-[(4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propil]amino}etoxi)-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-io**

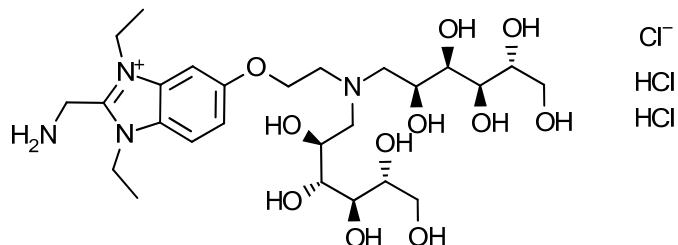


35 Se añadió morfolina (4,77 ml, 55,1 mmol) a una mezcla agitada de cloruro de 5-(2-{bis[(2S,3R)-2,3-dihidroxi-3-[(4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propil]amino}etoxi)-1,3-dietil-2-(([(9H-fluoren-9-

il)metoxi]carbonil]amino)metil)-1H-1,3-benzodiazol-3-io, Intermedio 87 (84 % 6,42 g, 5,26 mmol) en THF (60 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (150 ml). La suspensión resultante se agitó, después la suspensión se decantó, dejando un aceite viscoso. Se añadió más éter dietílico (80 ml) al residuo aceitoso después la mezcla se sonicó. La suspensión resultante se decantó de nuevo para dejar un aceite

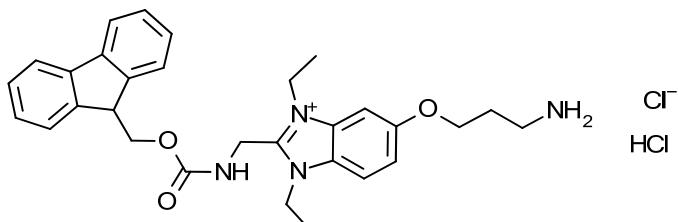
viscoso. El procedimiento se repitió una vez más con éter dietílico (80 ml), después el aceite viscoso resultante se secó al vacío para obtener el producto en forma de una espuma de color púrpura pálido (4,39 g, 85 %). CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 767 [M<sup>+</sup>], 384 [(M<sup>+</sup>)+H<sup>+</sup>], Tr = 0,75 min, pureza UV = 82 %.

5 **Intermedio 89 - Síntesis de cloruro de clorhidrato de 2-(aminometil)-5-(2-{bis[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino}etoxi)-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-jo**



- 10 Una mezcla de cloruro de 2-(aminometil)-5-(2-{bis[(2S,3R)-2,3-dihidroxi-3-[(4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propil]amino}etoxi)-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-jo, Intermedio 88 (82 %, 1,50 g, 1,53 mmol) y solución acuosa de HCl (2,0 M, 25 ml, 50 mmol) se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después el residuo se disolvió en agua (10 ml) y se liofilizó para obtener el producto en forma de una espuma de color púrpura pálido (1,53 g, >99 %).  
 15 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 591 [M<sup>+</sup>], 296 [(M<sup>+</sup>)+H<sup>+</sup>], Tr = 0,13 min, pureza UV = 70 %.

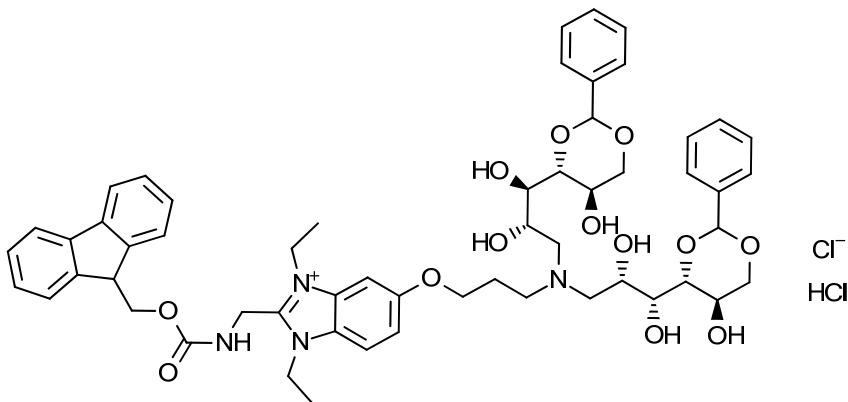
**Intermedio 90 - Síntesis de cloruro de clorhidrato de 5-(3-aminopropoxi)-1,3-dietil-2-[(9H-fluoren-9-il)metoxi]carbonil]amino)metil]-1H-1,3-benzodiazol-3-jo**



- 20 Se añadió una solución de HCl en dioxano (4,0 M, 3,3 ml, 13 mmol) a una mezcla de yoduro de 6-(3-[(terc-butoxi)carbonil]amino)propoxi)-1,3-dietil-2-[(9H-fluoren-9-il)metoxi]carbonil]amino)metil]-1H-1,3-benzodiazol-3-jo, Intermedio 63 (95 %, 1,00 g, 1,31 mmol) en MeCN (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 0,5 h, después se concentró al vacío para obtener el producto en forma de un aceite viscoso de color amarillo (875 mg, >99 % - rendimiento corregido por 15 % en peso de dioxano residual observado en RMN).  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,30 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 8,00 - 7,85 (m, 6H), 7,65 - 7,59 (m, 3H), 7,37 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,31 (dd, J = 9,1, 2,1 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 4,76 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,58 - 4,46 (m, 6H), 4,27 - 4,19 (m, 3H), 3,05 - 2,95 (m, 2H), 2,12 - 2,06 (m, 2H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 6H).  
 30 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 499 [M<sup>+</sup>], Tr = 0,89 min, pureza UV = 98 %.

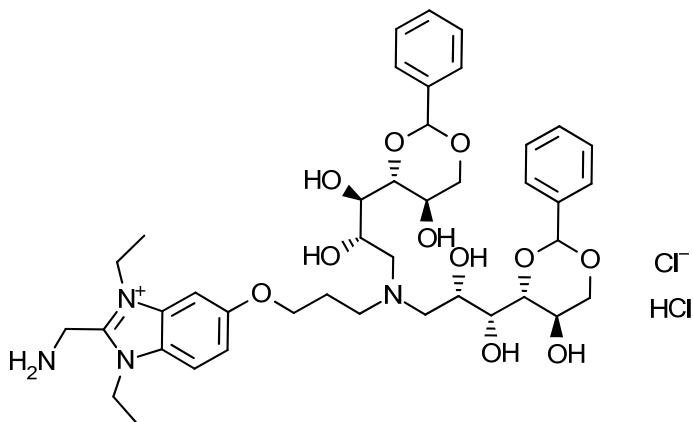
**Intermedio 91 - Síntesis de cloruro de clorhidrato de 5-(3-{bis[(2S,3R)-2,3-dihidroxi-3-[(4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propil]amino}propoxi)-1,3-dietil-2-[(9H-fluoren-9-il)metoxi]carbonil]amino)metil]-1H-1,3-benzodiazol-3-jo**

35



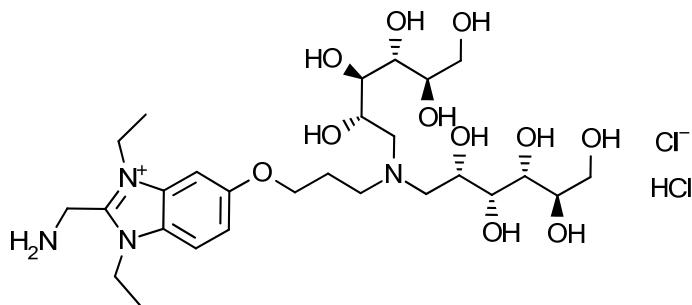
Una mezcla de 4,6-O-bencilideno-D-glucopiranosa (1,43 g, 5,32 mmol), cloruro de clorhidrato de 5-(3-aminopropoxi)-1,3-dietil-2-[{[(9H-fluoren-9-il)metoxi]carbonil}amino]metil]-1H-1,3-benzodiazol-3-ilo, Intermedio 90 (85 %, 875 mg, 1,30 mmol) y AcOH (305  $\mu$ l, 5,32 mmol) en MeOH (25 ml) se agitó a TA durante 0,5 h. Se añadió NaCNBH<sub>3</sub> (334 mg, 5,32 mmol), después la mezcla resultante se agitó a TA durante 64 h. Se añadió 4,6-O-bencilideno-D-glucopiranosa adicional (500 mg, 1,86 mmol) y AcOH (110  $\mu$ l, 1,92 mmol). La mezcla se agitó durante 0,5 h, después se añadió NaCNBH<sub>3</sub> (115 mg, 1,83 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h más. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (40 ml) durante 5 min con lo cual se formó un precipitado de color blanco. La suspensión resultante se filtró y el sólido recolectado se lavó con agua después se secó al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color blanco (1,39 g, 60 %).  
 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 503 [(M<sup>+</sup>)+H<sup>+</sup>], Tr = 1,00 min, pureza UV = 60 %.

**15 Intermedio 92 - Síntesis de cloruro de clorhidrato de 2-(aminometil)-5-(3-{bis[(2S,3R)-2,3-dihidroxi-3-[(4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propil]amino}propoxi)-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-ilo**



20 Se añadió morfolina (659  $\mu$ l, 7,62 mmol) a una mezcla de cloruro de clorhidrato de 5-(3-{bis[(2S,3R)-2,3-dihidroxi-3-[(4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propil]amino}propoxi)-1,3-dietil-2-[{[(9H-fluoren-9-il)metoxi]carbonil}amino]metil]-1H-1,3-benzodiazol-3-ilo, Intermedio 91 (60 %, 1,32 g, 0,762 mmol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a TA durante 2,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (20 ml). La suspensión resultante se sonicó después la suspensión se decantó, dejando un aceite viscoso. Se añadió más éter dietílico (20 ml) al residuo aceitoso, después la mezcla se sonicó. La suspensión resultante se decantó de nuevo para dejar un aceite viscoso.  
 25 El procedimiento se repitió una vez más con éter dietílico (20 ml), después el aceite viscoso resultante se secó al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color naranja pálido (639 mg, 79 %).  
 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 781 [M<sup>+</sup>], 391 [(M<sup>+</sup>)+H<sup>+</sup>], Tr = 0,78 min, pureza UV = 80 %.

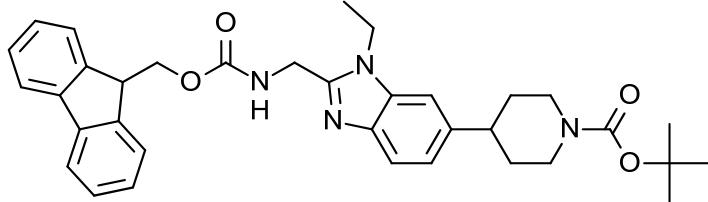
**30 Intermedio 93 - Síntesis de cloruro de clorhidrato de 2-(aminometil)-5-(3-{bis[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino}propoxi)-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-ilo**



Una mezcla de cloruro de clorhidrato de 2-(aminometil)-5-(3-{bis[(2S,3R)-2,3-dihidroxi-3-[(4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propil]amino}propoxi)-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-ilo, Intermedio 92 (80 %, 375 mg, 0,367 mmol) y

- 5 solución acuosa de HCl (2,0 M, 8,0 ml, 16 mmol) se agitó a TA durante 40 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después se diluyó con agua y se liofilizó para obtener el producto en forma de un sólido de color naranja pálido (305 mg, 98 %).  
CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 605 [M<sup>+</sup>], 303 [(M<sup>+</sup>)+H<sup>+</sup>], Tr = 0,13 min, pureza UV = 80 %.

- 10 **Intermedio 94 -Síntesis de 4-{1-etil-2-[{[(9H-fluoren-9-il)metoxi]carbonil}amino)metil]-1H-1,3-benzodiazol-6-il}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**



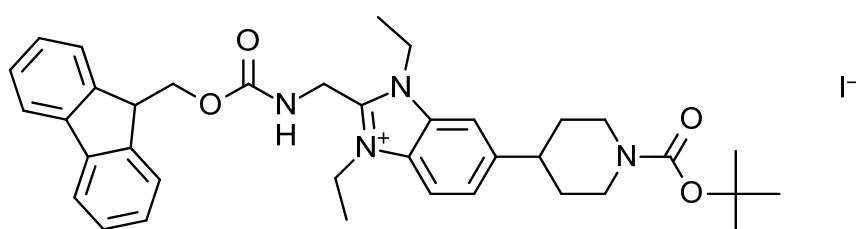
- 15 **Paso 1:** Una suspensión de hidrato de hidrazina (1,27 ml, 1,31 mmol) y 4-{2-[(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)metil]-1-etil-1H-1,3-benzodiazol-6-il}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, Intermedio 71 (2,56 g, 5,24 mmol) en MeOH (30 ml) se calentó a reflujo durante 2,5 h, después se dejó enfriar a TA. La suspensión resultante se dejó reposar a TA durante 16 h, después se filtró. El sólido recolectado se lavó sólido con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> después el filtrado se concentró al vacío y se formó azeótropo con MeCN para obtener el Intermedio en forma de un sólido de color blanco (1,24 g).

- 20 **Paso 2:** Una solución de 9H-fluoren-9-ilmetil carbonato de (2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (1,16 g, 3,43 mmol) en MeCN (20 ml) se añadió por goteo durante 10 min a una mezcla del Intermedio del Paso 1 y NaHCO<sub>3</sub> (576 mg, 6,86 mmol) en MeCN (40 ml) y agua (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 21 h, después se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). Las fases se separaron, después la fase orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml), después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El sólido así obtenido se suspendió en MeCN (150 ml) a reflujo, con sonicación a varios intervalos. La suspensión resultante se dejó enfriar a TA, después se filtró. El sólido recolectado se secó al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color blanco (1,52 g, 50 % durante 2 pasos).

- 25 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,99 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 3H), 7,31 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,32 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 4,23 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 4,15-4,05 (m, 2H), 2,95-2,75 (m, 3H), 1,80 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,65 - 1,52 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

30 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 581 [MH<sup>+</sup>], Tr = 1,12 min, pureza UV = 100 %.

- 35 **Intermedio 95 - Síntesis de yoduro de 6-{1-[(terc-butoxi)carbonil]piperidin-4-il}-1,3-dietil-2-[{[(9H-fluoren-9-il)metoxi]carbonil}amino)metil]-1H-1,3-benzodiazol-3-ilo**



- 40 Una suspensión de 4-{1-etil-2-[{[(9H-fluoren-9-il)metoxi]carbonil}amino)metil]-1H-1,3-benzodiazol-6-il}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, Intermedio 94 (1,55 g, 2,67 mmol) y yodoetano (1,07 ml, 13,4 mmol) en MeCN (20 ml) se

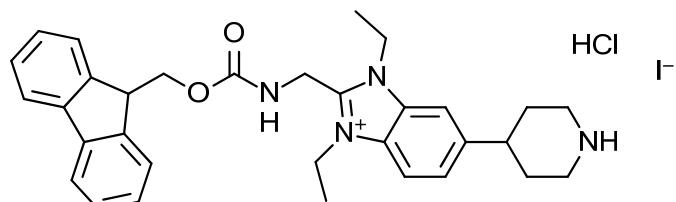
calentó por irradiación de microondas por 2,5 h a 120 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después el material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en una columna de sílice (25 g). La columna se eluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{MeOH}$ , usando el siguiente gradiente (%MeOH, volúmenes de columna): 0 %, 1 CV; 0-2,3 %, 5 CV; 2,3 %, 2 CV; 2,3-10 %, 7 CV, 10 %, 7 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron para obtener el

5 producto en forma de una espuma de color rosa claro (1,60 g, 75 %).

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,26 (t,  $J$  = 5,2 Hz, 1H), 7,98 (d,  $J$  = 9,1 Hz, 2H), 7,86 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 2H), 7,62 (d,  $J$  = 7,7 Hz, 3H), 7,35 (t,  $J$  = 7,4 Hz, 2H), 7,25 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 2H), 4,76 (d,  $J$  = 5,2 Hz, 2H), 4,59 - 4,44 (m, 6H), 4,22 (t,  $J$  = 5,6 Hz, 1H), 4,16-4,10 (m, 2H), 3,00 - 2,80 (m, 3H), 1,83 (d,  $J$  = 12,1 Hz, 2H), 1,66 (qd,  $J$  = 12,5, 4,0 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,34 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 6H).

10 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 609 [M $^+$ ], Tr = 1,11 min, pureza UV = 92 %.

Intermedio 96 - Síntesis de yoduro de clorhidrato de 1,3-dietil-2-[(9H-fluoren-9-il)metoxi]carbonil]amino)metil]-6-(piperidin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-3- $\text{io}$



15

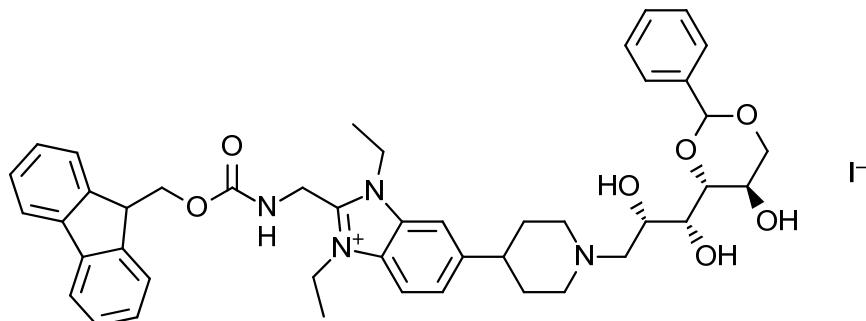
Se añadió una solución de HCl en dioxano (4,0 M, 2,0 ml, 8,0 mmol) a una solución de yoduro de 6-{1-[(terc-butoxi)carbonil]piperidin-4-il}-1,3-dietil-2-[(9H-fluoren-9-il)metoxi]carbonil]amino)metil]-1H-1,3-benzodiazol-3- $\text{io}$ , Intermedio 95 (1,59 g, 1,99 mmol) en MeCN (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h, después se concentró al vacío y se formó azeotropo con MeCN (3 x 25 ml) para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (1,34 g, >99 %).

20 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,00 (s a, 1H), 8,87 (s a, 1H), 8,35 (t,  $J$  = 5,1 Hz, 1H), 8,04 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,85 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 2H), 7,62 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 2H), 7,58 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H), 7,34 (t,  $J$  = 7,4 Hz, 2H), 7,24 (t,  $J$  = 7,4 Hz, 2H), 4,77 (d,  $J$  = 5,1 Hz, 2H), 4,61 - 4,50 (m, 4H), 4,48 (d,  $J$  = 5,9 Hz, 2H), 4,21 (t,  $J$  = 5,8 Hz, 1H), 3,42 (d, 1H), 3,15 - 2,96 (m, 4H), 2,04 - 1,91 (m, 4H), 1,34 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 6H).

25 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 509 [M $^+$ ], Tr = 0,85 min, pureza UV = 100 %.

Intermedio 97 - Síntesis de yoduro de 6-{1-[(2S,3R)-2,3-dihidroxi-3-[(4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propil]piperidin-4-il}-1,3-dietil-2-[(9H-fluoren-9-il)metoxi]carbonil]amino)metil]-1H-1,3-benzodiazol-3- $\text{io}$

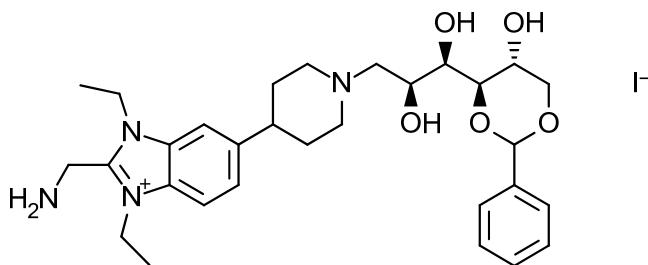
30



35 Una solución de yoduro de clorhidrato de 1,3-dietil-2-[(9H-fluoren-9-il)metoxi]carbonil]amino)metil]-6-(piperidin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-3- $\text{io}$ , Intermedio 96 (1,33 g, 1,98 mmol), 4,6-O-bencilideno-D-glucopiranosa (1,06 g, 3,95 mmol) y AcOH (226  $\mu$ l, 3,95 mmol) en MeOH (50 ml) se agitó a TA durante 0,5 h. Se añadió NaCNBH<sub>3</sub> (248 mg, 3,95 mmol), después la solución resultante se agitó a TA durante 24 h. La mezcla de reacción se volvió a cargar con 4,6-O-bencilideno-D-glucopiranosa (1,06 g, 3,95 mmol) y AcOH (226  $\mu$ l, 3,95 mmol), después se dejó agitar a TA por 0,5 h. Se añadió NaCNBH<sub>3</sub> (150 mg, 2,37 mmol), después la solución resultante se agitó a TA durante 16 h más. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) durante 5 min, después la suspensión resultante se dejó reposar a TA durante 0,5 h, después se filtró. El sólido recolectado se lavó con agua (100 ml), después se secó al vacío para producir el producto en forma de un sólido de color beis (1,24 g, 57 %).

40 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 381 [(M $^+$ ) $+H^+$ ], Tr = 0,94 min, pureza UV = 81 %.

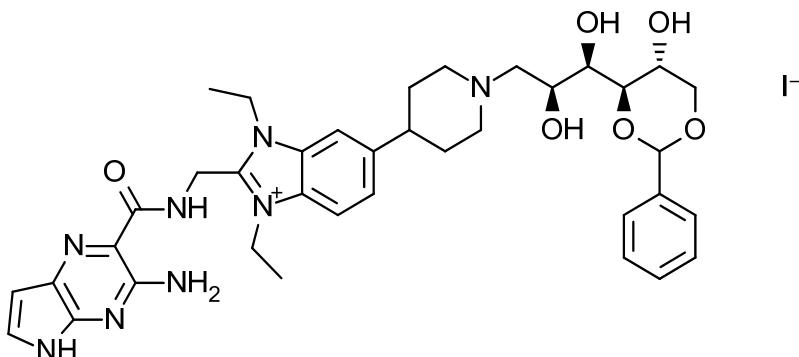
Intermedio 98 - Síntesis de yoduro de 2-(aminometil)-6-{1-[(2S,3R)-2,3-dihidroxi-3-[(4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propil]piperidin-4-il}-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3- $\text{io}$



Se añadió morfolina (370  $\mu$ l, 11,3 mmol) a una suspensión de yoduro de 6-{1-[(2S,3R)-2,3-dihidroxi-3-[(4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propil]piperidin-4-il}-1,3-dietil-2-[([(9H-fluoren-9-il)metoxi]carbonil]amino)metil]-1H-1,3-benzodiazol-3-**io**, Intermedio 97 (81 % 1,00 g, 0,90 mmol) en THF (10 ml). La suspensión resultante se sonó durante 10 min, después se dejó agitar a TA por 2,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (25 ml). El precipitado de color blanco resultante se filtró y se lavó con éter dietílico (25 ml), después se secó al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color blanco (615 mg, 92 %).

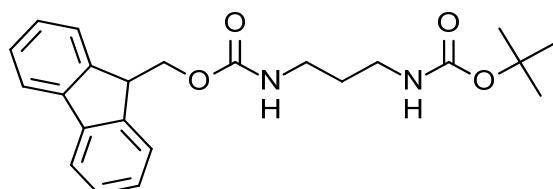
CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 539 [M<sup>+</sup>], Tr = 0,73 min, pureza UV = 90 %.  
10

**Intermedio 99 - Síntesis de yoduro de 2-[(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido]metil-6-{1-[(2S,3R)-2,3-dihidroxi-3-[(4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propil]piperidin-4-il}-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-**io****



15 Se añadió clorhidrato de imidazol (55 mg, 0,53 mmol) a una solución de yoduro de 2-(aminometil)-6-{1-[(2S,3R)-2,3-dihidroxi-3-[(4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propil]piperidin-4-il}-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-**io**, Intermedio 98 (352 mg, 0,475 mmol) y 2-(1H-imidazol-1-carbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-amina, Intermedio 4 (181 mg, 0,790 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 h, después se concentró al vacío. El material en bruto así obtenido se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (30 g). La columna se eluyó con MeCN:agua + TFA al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 0 %, 2 CV; 0-6 %, 4 CV; 6-20 %, 7 CV; 20-24 %, 1 CV; 24-33 %, 1 CV; 33 %, 1 CV; 33-43 %, 1 CV; 43-100 %, 2 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (401 mg, 99 %).  
20 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11,54 (s, 1H), 9,72 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 3,7, 2,6 Hz, 1H), 7,49 - 7,45 (m, 2H), 7,42 - 7,35 (m, 3H), 6,42 (dd, *J* = 3,8, 1,7 Hz, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,06 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,77 - 4,63 (m, 4H), 4,23 - 4,10 (m, 3H), 3,87 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 3,85 - 3,64 (m, 4H), 3,59 (dt, *J* = 20,8, 10,7 Hz, 4H), 3,38 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 3,25 (d, *J* = 10,2 Hz, 2H), 3,07 (t, *J* = 11,4 Hz, 2H), 2,19 - 1,85 (m, 4H), 1,41 (td, *J* = 7,2, 2,4 Hz, 6H).  
25 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 350 [(M<sup>+</sup>)+H<sup>+</sup>], Tr = 0,81 min, pureza UV = 97 %.  
30

**Intermedio 100 - Síntesis de N-[3-[(9H-fluoren-9-il)metoxi]carbonil]amino)propil]carbamato de *terc*-butilo**

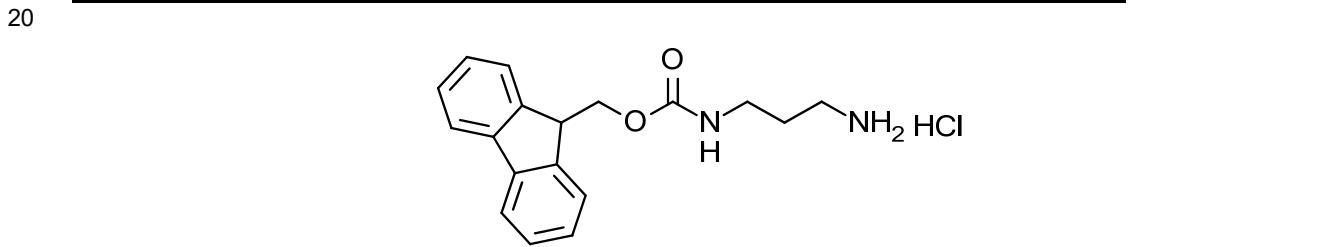


35 Una solución de 9H-fluoren-9-ilmetil carbonato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (3,87 g, 11,5 mmol) en MeCN (30 ml) se añadió por goteo durante 20 min a una mezcla de NaHCO<sub>3</sub> (1,93 g, 23,0 mmol) y *N*-(3-aminopropil)carbamato de *terc*-

butilo (2,00 g, 11,5 mmol) en MeCN (40 ml) y agua (40 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h, después se filtró. El sólido recolectado se lavó con agua (2 x 20 ml), después MeCN (2 x 20 ml), después se secó al vacío para obtener un sólido de color blanco (1,28 g). El sólido así obtenido se suspendió en EtOAc (10 ml), después se filtró. El sólido recolectado se secó al vacío para obtener un primer lote del producto en forma de un sólido de color blanco (1,24 g). El filtrado de MeCNagua se concentró al vacío, después el residuo resultante se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (50 ml). Las fases se separaron, después la fase orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml), salmuera (20 ml), después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para obtener un sólido de color blanco (2,30 g). El sólido así obtenido se combinó con el filtrado de la trituración de EtOAc, después el material combinado se purificó por cromatografía en columna rápida en una columna de sílice (25 g). La columna se eluyó con heptano:EtOAc:MeOH usando el siguiente gradiente: 100:0:0, 3 CV; 100:0:0 - 81:19:0, 3 CV; 81:19:0 %, 2 CV; 81:19:0 - 61:39:0, 3 CV; 61:39:0, 5 CV; 61:39:0 - 12:88:0, 8 CV; 12:88:0 - 0:100:0, 2 CV; 0:100:0, 1 CV; 0:100:0 - 0:93:7, 4 CV; 0:93:7, 3 CV; 0:93:7 - 0:91:9, 1 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron para obtener un segundo lote del producto en forma de un sólido de color blanco (2,60 g), que fue analíticamente idéntico al primer lote. Rendimiento total = 3,84 g (84 %).

15 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,89 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,73 - 7,59 (m, 2H), 7,41 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,36 - 7,29 (m, 2H), 7,22 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,29 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 4,21 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,04 - 2,78 (m, 4H), 1,56 - 1,43 (m, 2H), 1,37 (s, 9H). CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 419 [(M<sup>+</sup>Na)<sup>+</sup>], Tr = 1,25 min, pureza UV = 99 %.

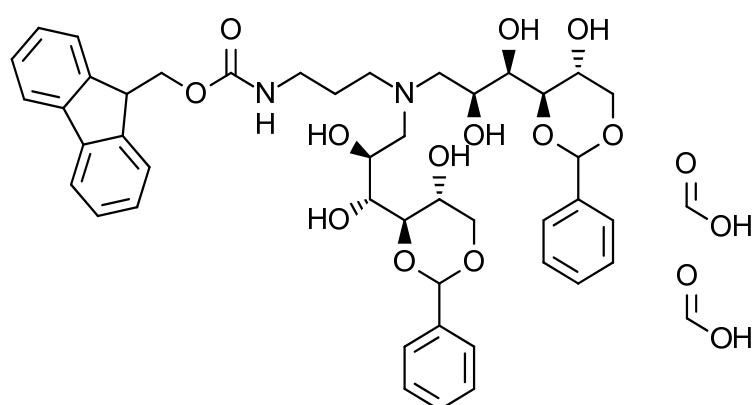
#### Intermedio 101 - Síntesis de clorhidrato de (9H-fluoren-9-il)metil N-(3-aminopropil)carbamato



25 Se añadió una solución de HCl en dioxano (4,0 M, 8,0 ml, 32 mmol) a una suspensión de *N*-(3-[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]amino)propil)carbamato de *terc*-butilo, Intermedio 100 (2,60 g, 6,56 mmol) en MeCN (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h, después se filtró. El sólido recolectado se enjuagó con MeCN, después se secó al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color blanco (1,89 g, 87 %).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,95 - 7,77 (m, 5H), 7,68 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,48 - 7,38 (m, 3H), 7,37 - 7,29 (m, 2H), 4,33 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,26 - 4,17 (m, 1H), 3,10 - 2,99 (m, 2H), 2,81 - 2,71 (m, 2H), 1,76 - 1,64 (m, 2H). CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 297 [MH<sup>+</sup>], Tr = 0,91 min, pureza UV = 100 %.

30 Intermedio 102 - Síntesis de *N*-(3-[bis[(2S,3R)-2,3-dihidroxi-3-[(4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propil]amino]propil)carbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo; ácido fórmico



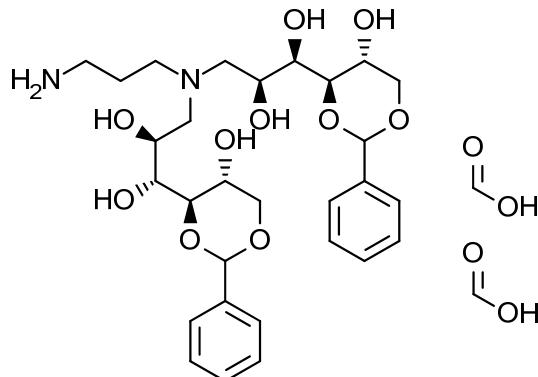
35 Una mezcla de clorhidrato de 9H-fluoren-9-ilmetil *N*-(3-aminopropil)carbamato, Intermedio 101 (900 mg, 2,70 mmol) y 4,6-O-bencilideno-D-glucopiranosa (1,45 g, 5,41 mmol) en MeOH (40 ml) se agitó a TA durante 1,5 h. Se añadieron AcOH (0,31 ml, 5,4 mmol) y NaCNBH<sub>3</sub> (340 mg, 5,41 mmol), después la reacción se agitó a TA durante 18 h. La reacción se volvió a cargar con 4,6-O-bencilideno-D-glucopiranosa (1,45 g, 5,41 mmol), después la reacción se agitó a TA durante 1 h. Se añadió NaCNBH<sub>3</sub> (340 mg, 5,41 mmol), después la reacción se dejó en agitación a TA por 114 h más. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) por goteo durante 10 min, después la mezcla resultante se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). Las fases se separaron, después la fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 50 ml), agua (50 ml) y salmuera (20 ml), después se secó usando Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para obtener un sólido de color blanco (2,25 g). El material en bruto así

obtenido se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (120 g). La columna se eluyó con MeCN:agua + ácido fórmico al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 10 %, 2 CV; 10-29 %, 4 CV; 29-39 %, 2 CV; 39 %, 2 CV; 39-47 %, 1 CV; 47-73 %, 1 CV; 73-100 %, 1 CV; 100 % 1 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color blanco (1,12 g, 49 %).

5 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,16 (m, 1H), 7,88 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 2H), 7,67 (d,  $J$  = 7,4 Hz, 2H), 7,45 - 7,37 (m, 6H), 7,36 - 7,25 (m, 8H), 7,24 - 7,16 (m, 1H), 5,49 - 5,39 (m, 2H), 5,27 - 5,01 (m, 2H), 4,32 - 4,25 (m, 2H), 4,23 - 4,16 (m, 1H), 4,16 - 4,09 (m, 2H), 3,84 - 3,74 (m, 4H), 3,73 - 3,66 (m, 2H), 3,64 - 3,56 (parcialmente oscuro m, 2H), 3,53 - 3,45 (oscuro m, 2H), 2,99 - 2,89 (oscuro m, 2H), 2,68 - 2,54 (oscuro m, 6H), 1,60 - 1,48 (m, 2H).

10 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 801 [MH $^+$ ], Tr = 1,01 min, pureza UV = 100 %.

**Intermedio 103 - Síntesis de (1R,2S)-3-[(3-aminopropil)[(2S,3R)-2,3-dihidroxi-3-[(4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propil]amino]-1-[(4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propano-1,2-diol; bis(ácido fórmico)**



15

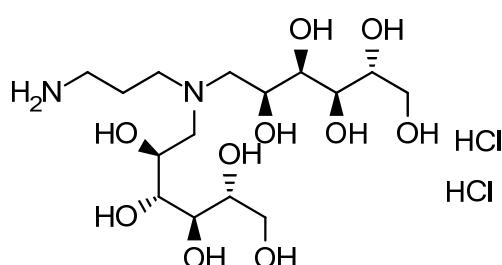
Se añadió dietilamina (1,44 ml, 14,0 mmol) a una solución de *N*-(3-{bis[(2S,3R)-2,3-dihidroxi-3-[(4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propil]amino}propil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo; ácido fórmico, Intermedio 102 (1,32 g, 1,40 mmol) en THF (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h, después se concentró al vacío. El

20 material en bruto así obtenido se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (60 g). La columna se eluyó con MeCN:agua + ácido fórmico al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 5 %, 2 CV; 5-18 %, 3 CV; 18 %, 2 CV; 18-26 %, 2 CV; 26-100 %, 2 CV; 100 % 1 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color blanco (710 mg, 80 %).

25 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,36 - 8,24 (m, 2H), 7,44 - 7,38 (m, 4H), 7,38 - 7,29 (m, 6H), 5,44 (s, 2H), 4,18 - 4,08 (oscuro m, 2H), 3,87 - 3,75 (oscuro m, 4H), 3,73 - 3,65 (oscuro m, 2H), 3,63 - 3,56 (oscuro m, 2H), 3,53 - 3,44 (oscuro m, 2H), 2,90 - 2,78 (m, 2H), 2,75 - 2,55 (oscuro m, 6H), 1,78 - 1,65 (m, 1H), 1,55 (m, 1H).

CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 579 [MH $^+$ ], Tr = 0,74 min, pureza UV = 100 %.

**Intermedio 104 - Síntesis de diclorhidrato de (2R,3R,4R,5S)-6-[(3-aminopropil)[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino]hexano-1,2,3,4,5-pentol**



30

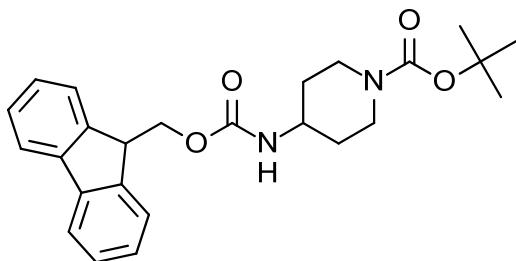
Una mezcla de (1R,2S)-3-[(3-aminopropil)[(2S,3R)-2,3-dihidroxi-3-[(4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propil]amino]-1-[(4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propano-1,2-diol; bis(ácido fórmico), Intermedio 103 (335 mg, 0,50 mmol) y solución acuosa de HCl (2 M, 5 ml, 10 mmol) se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después el residuo formó un azeótropo con MeCN (3 x 10 ml) para obtener el producto en forma de un aceite viscoso incoloro (235 mg, 99 %).

35 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  4,25 - 4,18 (m, 2H), 3,91 - 3,83 (m, 2H), 3,81 - 3,76 (m, 2H), 3,74 - 3,64 (m, 6H), 3,62 - 3,51 (m, 2H), 3,50 - 3,39 (m, 4H), 3,10 - 3,03 (m, 2H), 2,22 - 2,13 (m, 2H).

40

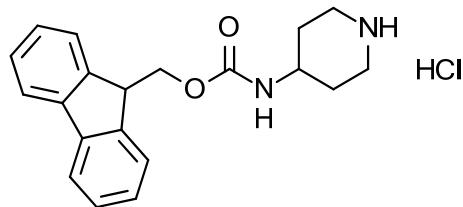
40 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 403 [MH $^+$ ], Tr = 0,12 min, pureza ELS = 100 %.

**Intermedio 105 - Síntesis de 4-({[9H-fluoren-9-il]metoxi}carbonil)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**



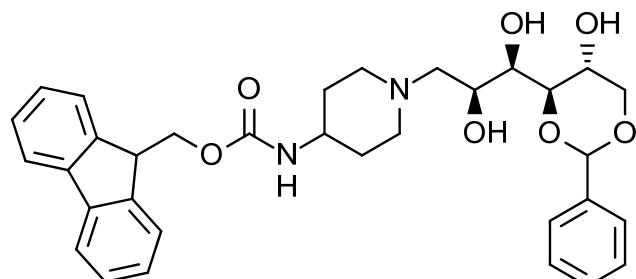
- 5 Una solución de 9H-fluoren-9-ilmetil carbonato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (5,05 g, 15,0 mmol) en MeCN (50 ml) se añadió por goteo durante 20 min a una mezcla de 4-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,00 g, 15,0 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (2,52 g, 30,0 mmol) en MeCN (50 ml) y agua (50 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación a TA durante 16 h, después se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). Las fases se separaron, después la fase orgánica se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para obtener el producto en forma de una espuma de color blanco (6,20 g, 95 %).
- 10 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,89 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,69 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,41 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,33 (td, *J* = 7,4, 0,9 Hz, 2H), 7,27 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,31 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 4,21 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,84 (d a, *J* = 11,7 Hz, 2H), 3,52 - 3,40 (m, 1H), 2,80 (s a, 2H), 1,70 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,20-1,29 (m, 2H). CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 445 [(M<sup>+</sup>Na)<sup>+</sup>], Tr = 1,38 min, pureza UV = 97 %.

15 **Intermedio 106 - Síntesis de clorhidrato de (9H-fluoren-9-il)metil N-(piperidin-4-il)carbamato**



- 20 Se añadió una solución de HCl en dioxano (4,0 M, 11 ml, 44 mmol) a una solución de 4-((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, Intermedio 105 (6,20 g, 14,7 mmol) en MeCN (100 ml). La solución resultante se agitó a TA durante 2 h. La reacción se volvió a dosificar con solución de HCl en dioxano (4,0 M, 2,0 ml, 8,0 mmol), después la mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante 1 h más. La mezcla de reacción se filtró, después el sólido recolectado se lavó con MeCN, después se secó al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color blanco (4,60 g, 87 %).
- 25 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,85 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,69 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,42 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,36 - 7,31 (m, 2H), 4,33 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 4,22 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,62-3,54 (m, 1H), 3,21 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 2,96-2,88 (m, 2H), 1,88 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 1,67 - 1,50 (m, 2H). CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 323 [MH<sup>+</sup>], Tr = 0,89 min, pureza UV = 100 %.

30 **Intermedio 107 - Síntesis de N-1-[(2S,3R)-2,3-dihidroxi-3-[(4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propil]piperidin-4-il]carbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo**



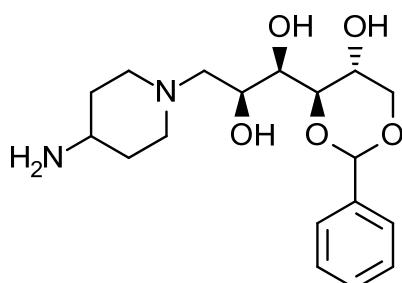
- 35 Se añadió 4,6-O-bencilideno-D-glucopiranosa (2,99 g, 11,2 mmol) a una solución de clorhidrato de (9H-fluoren-9-il)metil N-(piperidin-4-il)carbamato, Intermedio 106 (2,00 g, 5,57 mmol) en MeOH (75 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 min, después se añadieron AcOH (670 µl, 11,7 mmol) y NaCNBH<sub>3</sub> (700 mg, 11,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 22 h. Se añadió una solución acuosa saturada NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) por goteo durante 10 min. La mezcla resultante se repartió entre EtOAc (200 ml) y agua (100 ml). Las fases se separaron,

después la fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada  $\text{NaHCO}_3$  (100 ml), agua (2 x 100 ml) y salmuera (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color blanco (3,13 g, 92 %).

5 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,78 (d,  $J$  = 7,4 Hz, 2H), 7,63 (d,  $J$  = 7,1 Hz, 2H), 7,52 - 7,45 (m, 2H), 7,39-7,27 (m, 7H), 5,55 (s, 1H), 4,34 (d,  $J$  = 6,4 Hz, 2H), 4,25 (dd,  $J$  = 10,7, 5,4 Hz, 1H), 4,21-4,17 (m, 1H), 4,07 - 4,00 (m, 1H), 3,97-3,92 (m, 1H), 3,90-3,87 (d,  $J$  = 6,4 Hz, 1H), 3,82 (d,  $J$  = 9,3 Hz, 1H), 3,61 (t,  $J$  = 10,5 Hz, 1H), 3,39 - 3,32 (m, 1H), 2,97-2,94 (m, 1H), 2,77 - 2,64 (m, 2H), 2,47 (dd,  $J$  = 11,8, 6,7 Hz, 1H), 2,14 (t,  $J$  = 10,5 Hz, 1H), 2,06-2,02 (m, 1H), 1,75 (dd,  $J$  = 59,2, 11,6 Hz, 2H), 1,53 - 1,36 (m, 2H).

CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 575 [MH $^+$ ], Tr = 0,96 min, pureza UV = 94 %.

10 **Intermedio 108 - Síntesis de (1R,2S)-3-(4-aminopiperidin-1-il)-1-[(4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propano-1,2-diol**

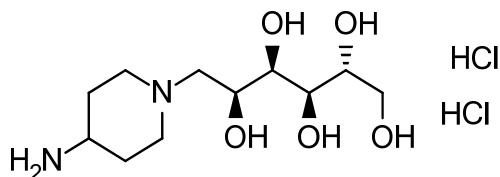


15 Se añadió dietilamina (2,64 ml, 25,6 mmol) a una solución de *N*-{1-[(2S,3R)-2,3-dihidroxi-3-[(4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propil]piperidin-4-il}carbamato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo, Intermedio 107 (94 %, 3,13 g, 5,12 mmol) en THF (40 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se volvió a dosificar con dietilamina (2,64 ml, 25,6 mmol), después la reacción se dejó en agitación a TA durante 20 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después el residuo resultante se suspendió en  $\text{EtOAc}$  (10 ml) y agua (10 ml). Se añadió éter dietílico (50 ml), después la mezcla se sonicó. La suspensión resultante se filtró, después el sólido recolectado se enjuagó con éter dietílico (20 ml), después se secó al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color blanco (1,98 g, >99 %).

20 25 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,41 (dd,  $J$  = 6,5, 3,1 Hz, 2H), 7,38 - 7,31 (m, 3H), 5,49 (s, 1H), 4,11(dd,  $J$  = 10,5, 4,9 Hz, 1H), 3,81 (q,  $J$  = 6,2 Hz, 1H), 3,79 - 3,69 (m, 3H), 3,52-3,48 (m, 1H), 2,83 (d,  $J$  = 11,3 Hz, 1H), 2,58 - 2,52 (m, 1H), 2,45 2,45 (m, 2H + DMSO), 2,24 (dd,  $J$  = 12,4, 6,1 Hz, 1H), 1,93 - 1,73 (m, 2H), 1,61 (d,  $J$  = 12,5 Hz, 1H), 1,49 (d,  $J$  = 12,1 Hz, 1H), 1,17-1,14 (m, 2H).

CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 353 [MH $^+$ ], Tr = 0,13 min, pureza ELS = 100 %.

30 **Intermedio 109 - Síntesis de diclorhidrato de (2R,3R,4R,5S)-6-(4-aminopiperidin-1-il)hexano-1,2,3,4,5-pentol**

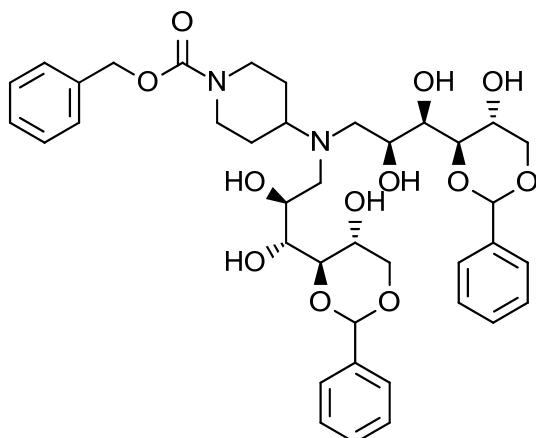


35 Se añadió una solución acuosa de HCl (2,0 M, 11 ml, 22 mmol) a una suspensión de (1R,2S)-3-(4-aminopiperidin-1-il)-1-[(4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propano-1,2-diol, Intermedio 108 (400 mg, 1,13 mmol) en agua (5 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante 2 h, después se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en agua (20 ml), después se extrajo con  $\text{EtOAc}$  (20 ml). La fase acuosa se concentró al vacío para obtener el producto en forma de una espuma de color blanquecino (279 mg, 73 %).

40 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4,26-4,18 (m, 1H), 3,87 - 3,74 (m, 4H), 3,74 - 3,62 (m, 4H), 3,61 - 3,42 (m, 2H), 3,29 - 3,12 (m, 2H), 2,28 (t,  $J$  = 13,2 Hz, 2H), 2,15 - 1,92 (m, 2H).

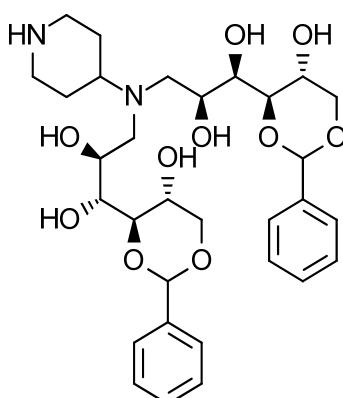
CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 265 [MH $^+$ ], Tr = 0,13 min, pureza ELS = 100 %.

45 **Intermedio 110 - Síntesis de 4-[bis(2S,3R)-2,3-dihidroxi-3-[(4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propil]amino]piperidin-1-carboxilato de bencilo**



Una mezcla de 4-aminopiperidin-1-carboxilato de bencilo (1,50 g, 6,40 mmol) y 4,6-O-bencilideno-D-glucopiranosa (3,44 g, 12,8 mmol) en MeOH (40 ml) se agitó a TA durante 2 h. Se añadió AcOH (733  $\mu$ l, 12,8 mmol), seguido mediante adición en porciones de NaCNBH<sub>3</sub> (805 mg, 12,8 mmol). La reacción se agitó a TA durante 16 h. La reacción se volvió a cargar con 4,6-O-bencilideno-D-glucopiranosa (3,44 g, 12,8 mmol), después la reacción se agitó a TA durante 1 h más. Se añadió NaCNBH<sub>3</sub> (805 mg, 12,8 mmol), después la mezcla de reacción se agitó a TA durante 64 h más. La reacción se re-cargó con AcOH (733  $\mu$ l, 12,8 mmol), después la reacción se agitó a TA durante 4 h más. Se añadió 4,6-O-bencilideno-D-glucopiranosa (3,44 g, 12,8 mmol), después la reacción se agitó a TA durante 0,5 h. Se añadieron AcOH (733  $\mu$ l, 12,8 mmol) y NaCNBH<sub>3</sub> (805 mg, 12,8 mmol), después la reacción se dejó en agitación a TA durante 16 h más. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml) por goteo durante 5 min. La mezcla resultante se repartió entre EtOAc (60 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml). Las fases se separaron, después la fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 50 ml), agua (2 x 50 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para obtener un sólido de color blanco (4,8 g). El sólido resultante se disolvió en MeOH:MeCN (1:1, 10 ml), después la mitad de la solución se retuvo cruda para futura purificación mientras la otra mitad se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (60 g). La columna se eluyó con MeCN:agua + NH<sub>4</sub>OH al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 5 %, 2 CV; 5-23 %, 4 CV; 23 %, 3 CV; 23-49 %, 5 CV; 49 %, 2 CV; 49-100 %, 10 CV; 100 %, 2 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener un sólido de color blanco (1,39 g). El material así obtenido se purificó adicionalmente por cromatografía en columna rápida en C18 (12 g). La columna se eluyó con MeCN:agua + ácido fórmico al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 5 %, 2 CV; 5-32 %, 5 CV; 32 %, 2 CV; 32-59 %, 6 CV; 59-81 %, 1 CV, 100 %, 1 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener un sólido de color blanco (1,12 g). El sólido así obtenido se disolvió en EtOAc (50 ml) y se extrajo con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 20 ml) y agua (10 ml), después se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para obtener el producto en forma de un sólido de color blanco (0,95 g, 20 %).  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7,44 - 7,24 (m, 15H), 5,49 - 5,41 (m, 2H), 5,15 - 5,09 (m, 2H), 5,08 - 4,99 (m, 2H), 4,47 - 4,43 (m, 2H), 4,41 - 4,35 (m, 2H), 4,17 - 4,08 (m, 2H), 4,01 - 3,90 (m, 2H), 3,83 - 3,74 (m, 2H), 3,75 - 3,66 (m, 4H), 3,64 - 3,56 (m, 2H), 3,54 - 3,42 (m, 2H), 2,70 - 2,33 (m, 7H + DMSO), 1,72 - 1,59 (m, 2H), 1,39 - 1,27 (m, 1H), 1,16 - 1,08 (m, 1H).  
 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 739 [MH<sup>+</sup>], Tr = 0,94 min, pureza UV = 100 %.

**Intermedio 111 - Síntesis de (1R,2S)-3-[(2S,3R)-2,3-dihidroxi-3-[(4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propil](piperidin-4-il)amino]-1-[(4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propano-1,2-diol**

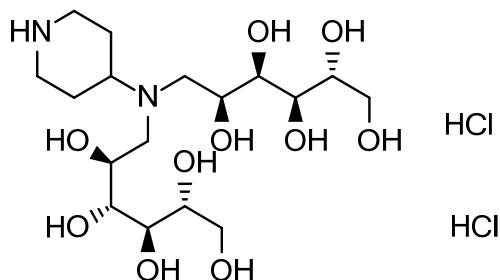


Una mezcla de 4-{bis[(2S,3R)-2,3-dihidroxi-3-[(4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propil]amino}piperidin-1-carboxilato de bencilo, Intermedio 110 (950 mg, 1,29 mmol) y paladio sobre carbono (10 % en peso 137 mg) en EtOH (15 ml) y AcOH (1,5 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 18 h a TA. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite, después se concentró al vacío. El residuo así obtenido se suspendió en MeCN (20 ml) 5 con sonicación, después se concentró al vacío. El procedimiento se repitió una vez más con MeCN (20 ml). El residuo así obtenido se suspendió de nuevo en MeCN (20 ml) con sonicación, después se dejó reposar. El sobrenadante se decantó usando una pipeta. Se repitió el procedimiento de trituración con más MeCN (2 x 20 ml), después el residuo se secó al vacío para obtener un sólido de color blanco (770 mg). El sólido así obtenido se disolvió en MeOH, después se cargó sobre un cartucho SCX pre-equilibrado (10 g). El cartucho SCX se eluyó con MeOH, después se liberaron 10 componentes básicos por elución con una solución de amoníaco en MeOH (7 M). El eluyente básico se concentró al vacío, después el aceite resultante se suspendió en MeCN (15 ml) y se concentró al vacío. El residuo formó azeótropo posteriormente con MeCN (2 x 15 ml), después se secó al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color blanco (595 mg, 77 %).

15 RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,48 - 7,22 (m, 11H), 5,49 - 5,45 (m, 2H), 5,17 - 5,06 (m, 2H), 4,52 - 4,30 (m, 4H), 4,18 - 4,06 (m, 2H), 3,86 - 3,76 (m, 2H), 3,73 - 3,66 (m, 4H), 3,64 - 3,55 (m, 2H), 3,54 - 3,44 (m, 2H), 2,96 - 2,77 (m, 2H), 2,69 - 2,60 (m, 2H + DMSO), 2,58 - 2,44 (m, 1H + DMSO), 2,44 - 2,35 (m, 2H), 2,34 - 2,26 (m, 1H), 2,21 - 2,13 (m, 1H), 1,65 - 1,50 (m, 2H), 1,40 - 1,27 (m, 1H), 1,22 - 1,06 (m, 1H).

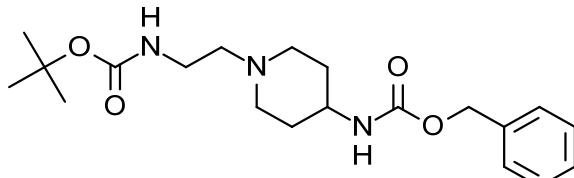
CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 605 [MH $^+$ ], Tr = 0,75 min, pureza UV = 100 %.

20 **Intermedio 112 - Síntesis de diclorhidrato de (2R,3R,4R,5S)-6-{[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil](piperidin-4-il)amino}hexano-1,2,3,4,5-pentol**



25 Una mezcla de (1R,2S)-3-{[(2S,3R)-2,3-dihidroxi-3-[(4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propil](piperidin-4-il)amino}-1-[(4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propano-1,2-diol, Intermedio 111 (315 mg, 0,520 mmol) y solución acuosa de HCl (2 M, 5 ml, 10 mmol) se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después se formó azeotropo con MeCN para obtener el producto en forma de un sólido de color blanco (259 mg, 99 %).  
 30 RMN  $^1$ H (500 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  4,35 - 4,26 (m, 2H), 4,13 - 3,98 (m, 1H), 3,96 - 3,41 (m, 16H), 3,30 - 3,14 (m, 2H), 2,56 - 2,35 (m, 2H), 2,28 - 2,15 (m, 1H), 2,10 - 2,04 (m, 1H).  
 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 429 [MH $^+$ ], Tr = 0,75 min, pureza ELS = 100 %.

**Intermedio 113 - Síntesis de N-[1-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)piperidin-4-il]carbamato de bencilo**

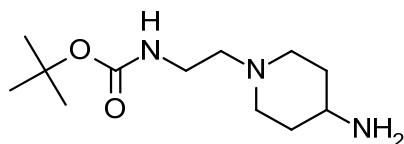


35 Se añadió trietilamina (515  $\mu$ l, 3,69 mmol) a una solución de clorhidrato de N-(4-piperidil)carbamato de bencilo (500 mg, 1,85 mmol) y N-(2-bromoetil)carbamato de *terc*-butilo (500 mg, 2,22 mmol) en MeCN (4 ml) en un tubo de presión. El tubo se cerró herméticamente, después la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 16 h. Se añadió N-(2-bromoetil)carbamato de *terc*-butilo adicional (150 mg, 0,67 mmol), después la reacción se dejó calentar a 85 °C durante 1 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después el sólido así obtenido se disolvió en el mínimo de MeCN de refluo después se dejó enfriar a TA. La suspensión resultante se filtró, después el filtrado se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en una columna de sílice (25 g). La columna se eluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH, aumentando el gradiente linealmente de 0-15 % MeOH durante 10 volúmenes de columna. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron para obtener un aceite viscoso de color rojo (254 mg). El material así obtenido se repartió entre EtOAc (15 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (15 ml). Las fases se separaron, después la fase orgánica se lavó con agua (2 x 15 ml) y salmuera (15 ml), después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color rojo pálido (140 mg, 20 %).  
 RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,39 - 7,28 (m, 5H), 7,21 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 6,59 (t,  $J$  = 5,3 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H),

3,29 - 3,22 (m, 1H), 3,00 (q,  $J$  = 6,4 Hz, 2H), 2,76 (d,  $J$  = 11,5 Hz, 2H), 2,28 (t,  $J$  = 6,9 Hz, 2H), 1,95 (t,  $J$  = 11,0 Hz, 2H), 1,69 (d,  $J$  = 10,5 Hz, 2H), 1,43 - 1,32 (m, 11H).

CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 378 [MH $^+$ ], Tr = 0,85 min, pureza UV = 100 %.

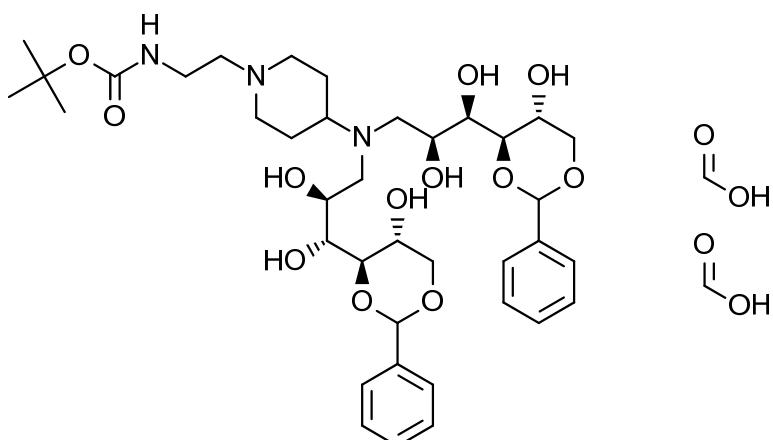
5 **Intermedio 114 - Síntesis de *N*-[2-(4-aminopiperidin-1-il)ethyl]carbamato de *terc*-butilo**



10 Una mezcla de *N*-[1-(2-[(terc-butoxi)carbonil]amino)ethyl]piperidin-4-il]carbamato de bencilo, Intermedio 113 (140 mg, 0,370 mmol) y paladio sobre carbono (10 % en peso, 20 mg) en EtOH (5 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite, después el filtrado se concentró al vacío para obtener el producto en forma de un aceite incoloro (124 mg, 96 % - rendimiento corregido por 70 % de pureza determinada por RMN).

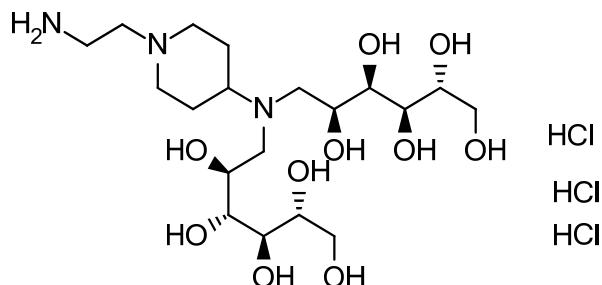
15 RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6,61 - 6,53 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,00 (q,  $J$  = 6,5 Hz, 2H), 2,76 - 2,71 (m, 2H), 2,49 - 2,45 (m, 1H), 2,27 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 2H), 1,91 (t,  $J$  = 10,6 Hz, 2H), 1,67 - 1,60 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,22 - 1,15 (m, 2H). CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 244 [MH $^+$ ], Tr = 0,14 min, pureza ELS = 100 %.

20 **Intermedio 115 - Síntesis de bis(ácido fórmico): *N*-[2-(4-[bis(2S,3R)-2,3-dihidroxi-3-[(4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propil]amino)ethyl]carbamato de *terc*-butilo**



25 Una mezcla de *N*-[2-(4-aminopiperidin-1-il)ethyl]carbamato de *terc*-butilo, Intermedio 114 (70 %, 725 mg, 2,08 mmol), 4,6-O-bencilideno-D-glucopiranosa (3,57 g, 12,7 mmol) y AcOH (725 ul, 12,7 mmol) en MeOH (20 ml) se agitó a TA durante 0,5 h. Se añadió NaCNBH $_3$  (795 mg, 12,7 mmol), después la mezcla resultante se agitó a TA durante 5 días. La reacción se trató de nuevo con 4,6-O-bencilideno-D-glucopiranosa (1,80 g, 6,29 mmol) y AcOH (362 ul, 6,32 mmol), después la reacción se dejó en agitación a TA por 0,5 h. Se añadió NaCNBH $_3$  (396 mg, 6,30 mmol), después la reacción se dejó en agitación a TA durante 18 h más. La reacción se trató nuevamente con 4,6-O-bencilideno-D-glucopiranosa (1,80 g, 6,29 mmol) y AcOH (362 ul, 6,32 mmol), después la reacción se dejó en agitación a TA por 0,5 h. Se añadió NaCNBH $_3$  (396 mg, 6,30 mmol), después la reacción se dejó en agitación a TA durante 18 h más. La mezcla de reacción se concentró bajo una corriente de nitrógeno después se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO $_3$  por goteo hasta que cesó la efervescencia. La mezcla resultante se repartió entre solución acuosa saturada de NaHCO $_3$  (150 ml) y EtOAc (150 ml). Las fases se separaron, después la fase orgánica se lavó con NaHCO $_3$  (150 ml), agua (2 x 150 ml) y salmuera (150 ml), después se secó sobre Na $_2$ SO $_4$  y se concentró al vacío para obtener un sólido de color amarillo pálido. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (120 g). La columna se eluyó con MeCN:agua + ácido fórmico al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 10 %, 2 CV; 10-16 %, 11 CV; 16 %-100 %, 4 CV; 100 %, 1 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de un aceite incoloro (383 mg, 18 %). CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 375 [(M $^+$ )+H $^+$ ], 748 [MH $^+$ ], Tr = 0,82 min, pureza UV = 83 %.

40 **Intermedio 116 - Síntesis de triclorhidrato de (2R,3R,4R,5S)-6-[(1-(2-aminoethyl)piperidin-4-il)][(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino]hexano-1,2,3,4,5-pentol**



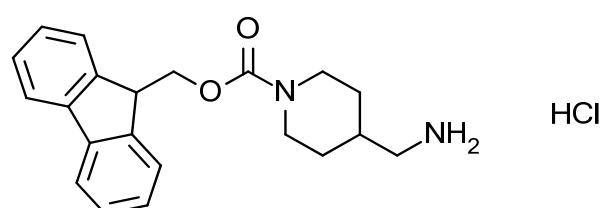
Una mezcla de *N*-[2-[4-[bis[(2*S*,3*R*)-2,3-dihidroxi-3-[(4*R*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propil]amino]-1-piperidil]etil]carbamato de *terc*-butilo, Intermedio 115 (83 %, 360 mg, 0,356 mmol) y solución acuosa de HCl (4,0 M, 3,6 ml, 14,4 mmol) se agitó a TA durante 0,5 h, después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua:MeCN (9:1, 12 ml), después se liofilizó para obtener el producto en forma de una espuma de color blanco (220 mg, 94 %).  
 5 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, Óxido de Deuterio) δ 4,34 - 4,26 (m, 2H), 4,16 - 4,05 (m, 1H), 3,95 - 3,88 (m, 4H), 3,87 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 3,83 - 3,78 (m, 2H), 3,73 - 3,67 (m, 4H), 3,64 - 3,46 (m, 8H), 3,40 - 3,31 (m, 2H), 2,58 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 2,51 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 2,35 - 2,24 (m, 1H), 2,23 - 2,12 (m, 1H).  
 10 CL/EM (Sistema B): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 472 [MH<sup>+</sup>], Tr = 0,29 min, pureza ELS = 88 %.

**Intermedio 117 - Síntesis de 4-({[(terc-butoxi)carbonil]amino}metil)piperidin-1-carboxilato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo**



15 Se añadió NaHCO<sub>3</sub> (2,35 g, 28,0 mmol) en porciones durante 1 min a una solución agitada de *N*-(4-piperidilmetil)carbamato de *terc*-butilo (3,00 g, 14,0 mmol) en MeCN (50 ml) y agua (50 ml). Una solución de 9*H*-fluoren-9-ilmetil carbonato de (2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (4,72 g, 14,0 mmol) en MeCN (50 ml) se añadió por goteo durante 1 h, después la reacción se dejó en agitación a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). Se añadió salmuera para ayudar a la separación de las fases. Las fases se separaron, después la fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (70 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color blanquecino (7,02 g, 96 %).  
 20 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,89 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,41 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,33 (td, J = 7,4, 0,9 Hz, 2H), 6,85 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,53 - 4,29 (m, 2H), 4,26 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 3,97 - 3,67 (m, 2H), 2,78 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,75 - 2,61 (m, 2H), 1,60 - 1,44 (m, 3H), 1,38 (s, 9H), 0,93 - 0,73 (m, 2H). 5 % en peso de disolvente residual.  
 25 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 459 [M+Na<sup>+</sup>], Tr = 1,40 min, pureza UV = 89 %.  
 30 Estimado de pureza total = 84 %.

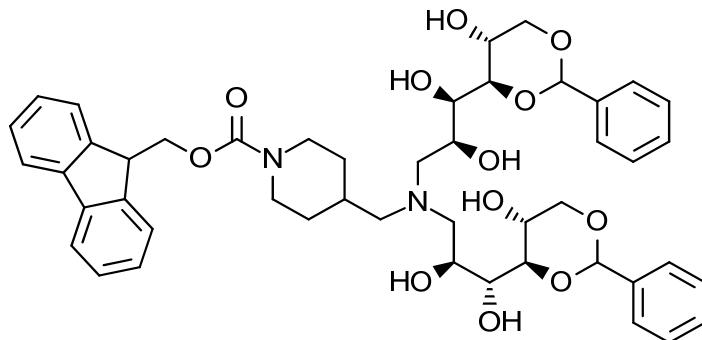
**Intermedio 118 - Síntesis de clorhidrato de (9*H*-fluoren-9-il)metil 4-(aminometil)piperidin-1-carboxilato**



35 Se añadió una solución de HCl en dioxano (4,0 M, 12 ml, 48 mmol) por goteo durante 8 min a una solución agitada de 4-({[(terc-butoxi)carbonil]amino}metil)piperidin-1-carboxilato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo, Intermedio 117 (7,00 g, 16,0 mmol) en MeCN (100 ml). La solución resultante se agitó a TA durante 17 h, después se concentró al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color blanco (5,56 g, 82 %).  
 40 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,04 - 7,82 (m, 5H), 7,62 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,42 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,34 (td, J = 7,4, 0,9 Hz, 2H), 4,42 - 4,32 (m, 2H), 4,27 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 4,04 - 3,71 (m, 2H), 2,84 - 2,69 (m, 2H), 2,67 (d, J = 6,8 Hz,

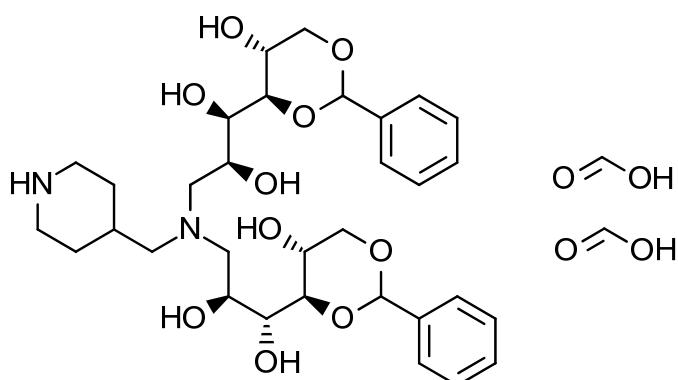
2H), 1,80 - 1,70 (m, 1H), 1,70 - 1,58 (m, 2H), 1,04 - 0,87 (m, 2H). 7 % en peso de dioxano residual. CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 337 [MH<sup>+</sup>], Tr = 0,86 min, pureza UV = 95 %. Estimado de pureza total = 88 %.

5 **Intermedio 119 - Síntesis de 4-({bis[(2S,3R)-2,3-dihidroxi-3-[(4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propil]amino}metil)piperidin-1-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo**



- 10 Se añadió AcOH (3,11 ml, 54,3 mmol) a una solución de clorhidrato de (9H-fluoren-9-il)metil 4-(aminometil)piperidin-1-carboxilato, Intermedio 118 (5,56 g, 14,9 mmol) y 4,6-O-bencilideno-D-glucopiranosa (14,6 g, 54,3 mmol) en MeOH (100 ml). La reacción se agitó a TA durante 40 min, después se añadió NaCNBH<sub>3</sub> (3,41 g, 54,3 mmol) en porciones durante 50 min. La solución resultante se agitó a TA durante 17 h. La mezcla de reacción se trató nuevamente con 4,6-O-bencilideno-D-glucopiranosa (7,29 g, 27,2 mmol) y AcOH (1,56 ml, 27,2 mmol), después se agitó a TA durante 30 min. Se añadió NaCNBH<sub>3</sub> (1,71 g, 27,2 mmol) en porciones durante 1 h. La solución resultante se agitó a TA durante 70 h más después se añadió sobre solución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (200 ml) en porciones durante 30 min. La suspensión resultante se agitó a TA durante 1 h, después se filtró. El sólido se lavó con agua (100 ml), después se secó al vacío para obtener un sólido de color blanco (13,8 g). Una porción (5,55 g) del material en bruto así obtenido se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (400 g). La columna se eluyó con MeCN:H<sub>2</sub>O + NH<sub>4</sub>OH al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 10 %, 2 CV; 10-57 %, 16 CV; 57 %, 9 CV; 59-63 %, 2 CV; 100 %, 3 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color beis (2,99 g, 23 %).
- 15 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD-*d*<sub>4</sub>) δ 7,86 - 7,75 (m, 2H), 7,65 - 7,55 (m, 2H), 7,53 - 7,44 (m, 4H), 7,43 - 7,37 (m, 2H), 7,36 - 7,27 (m, 8H), 5,51 (m, 2H), 4,64 - 4,36 (m, 5H), 4,27 - 4,20 (m, 3H), 4,04 - 3,92 (m, 4H), 3,86 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,64 - 3,57 (m, 2H), 2,73 - 2,58 (m, 3H), 2,54 - 2,44 (m, 2H), 2,36 - 2,23 (m, 2H), 1,81 - 1,42 (m, 3H), 0,89 - 0,58 (m, 2H).
- 20 CL/EM (sistema B): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 841 [MH<sup>+</sup>], Tr = 4,78 min, pureza UV = 95 %.
- 25

30 **Intermedio 120 - Síntesis de (1R,2S)-3-[(2S,3R)-2,3-dihidroxi-3-[(4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propil][(piperidin-4-il)metil]amino-1-[(4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propano-1,2-diol; bis(ácido fórmico)**



- 35 Se añadió piperidina (3,30 ml, 33,4 mmol) a una solución agitada de 4-({bis[(2S,3R)-2,3-dihidroxi-3-[(4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propil]amino}metil)piperidin-1-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo, Intermedio 119 (2,81 g, 3,34 mmol) en THF (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h, después se concentró al vacío. El residuo se suspendió en Et<sub>2</sub>O (30 ml) con sonicación, después la suspensión resultante se filtró. El sólido recolectado se enjuagó con Et<sub>2</sub>O (20 ml), después se secó al vacío para obtener un sólido de color blanco (3,07 g). Una muestra (1,78 g) del sólido en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (120 g). La columna se eluyó con
- 40

MeCN:agua + ácido fórmico al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 10 %, 2 CV; 10-16 %, 1,5 CV; 16 %, 2,5 CV; 16-39 %, 6 CV; 39-100 %, 1,5 CV; 100 % 2 CV. El material sólido en bruto restante se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (120 g). La columna se eluyó con MeCN:agua + ácido fórmico al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 10 %, 2 CV; 10-14 %, 2 CV; 14 %, 2

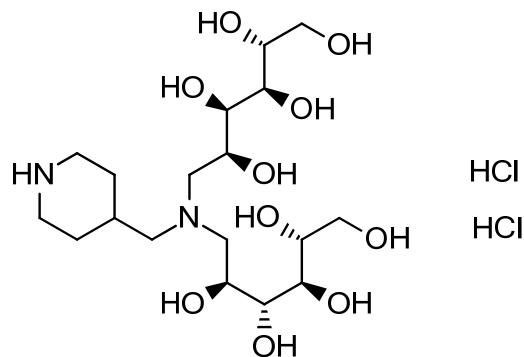
5 CV; 14-17 %, 1 CV; 17-55 %, 7 CV; 55-100 %, 1 CV; 100 % 4 CV. Las fracciones deseadas de ambas columnas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color blanquecino (1,58 g, 67 %).

10 RMN  $^1$ H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,33 (s, 2H), 7,53 - 7,45 (m, 4H), 7,41 - 7,31 (m, 6H), 5,53 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,30 - 3,20 (m, 2H), 2,96 - 2,80 (m, 4H), 2,78 - 2,68 (m, 2H), 2,65 - 2,58 (m, 2H), 2,09 - 2,00 (m, 1H), 1,92 - 1,68 (m, 2H), 1,33 - 1,18 (m, 2H).

CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 619 [MH $^+$ ], Tr = 0,73 min, pureza UV = 100 %.

**Intermedio 121 - Síntesis de diclorhidrato de (2R,3R,4R,5S)-6-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil][(piperidin-4-il)metil]amino}hexano-1,2,3,4,5-pentol**

15



Una solución de (1R,2S)-3-[(2S,3R)-2,3-dihidroxi-3-[(4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propil][(piperidin-4-il)metil]amino-1-[(4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propano-1,2-diol; bis(ácido fórmico), Intermedio 120 (1,52 g,

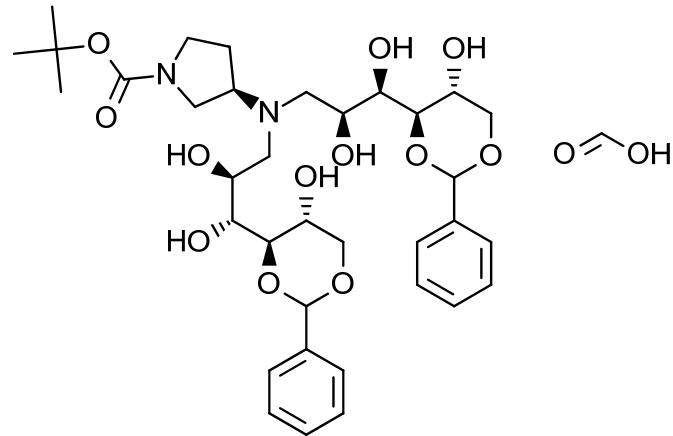
20 2,14 mmol) en solución acuosa de HCl (2 M, 23 ml, 46 mmol) se agitó a TA durante 4,5 h. La reacción se concentró al vacío para obtener una goma viscosa de color amarillo (1,18 g, cuantitativo con base en 93 % de pureza estimada).

RMN  $^1$ H (500 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  4,32 - 4,21 (m, 2H), 3,89 - 3,81 (m, 4H), 3,81 - 3,75 (m, 2H), 3,72 - 3,59 (m, 4H), 3,56 - 3,48 (m, 6H), 3,39 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,40 - 2,27 (m, 1H), 2,21 - 2,13 (m, 1H), 2,06 - 1,99 (m, 1H), 1,66 - 1,53 (m, 2H).

CL/EM (Sistema C): m/z (IEN $^+$ ) = 443 [MH $^+$ ], Tr = 0,32 min, pureza ELS = 100 %.

25

**Intermedio 122 - Síntesis de ácido fórmico: (3R)-3-{bis[(2S,3R)-2,3-dihidroxi-3-[(4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propil]amino}pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**



30

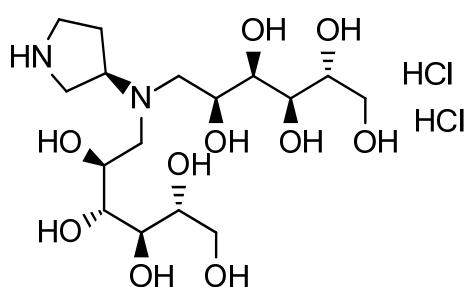
Se añadió complejo de 2-picolina borano (0,86 g, 8,05 mmol) a una suspensión de (3R)-3-aminopirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 2,68 mmol) y 4,6-O-bencilideno-D-glucopiranosa (2,88 g, 10,7 mmol) en MeOH (5 ml). La mezcla se calentó a 60 °C durante 17 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA, después se concentró al vacío.

35 El residuo se repartió entre EtOAc (15 ml) y agua (15 ml). Las fases se separaron, después la fase orgánica se lavó con agua (15 ml) y salmuera (15 ml), después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (60 g, Ultra). La columna se eluyó con MeCN:H<sub>2</sub>O + ácido fórmico al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 10 %, 2 CV; 10-40 %, 10 CV; 40-100 %,

2 CV; 100 %, 2 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío, después la solución acuosa residual se liofilizó para obtener el producto en forma de un sólido de color blanco (1,39 g, 70 %).

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  8,27 (s, 1H), 7,47 (dd, *J* = 7,2, 2,3 Hz, 4H), 7,34 (qd, *J* = 4,7, 1,8 Hz, 6H), 5,51 (s, 2H), 4,24 (dd, *J* = 10,6, 5,4 Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,95 (td, *J* = 9,9, 5,4 Hz, 2H), 3,89 (dd, *J* = 5,3, 2,2 Hz, 2H), 3,75 (dd, *J* = 9,4, 2,2 Hz, 2H), 3,69 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,59 (q, *J* = 11,4, 11,0 Hz, 3H), 3,34 - 3,29 (m, 1H + CD<sub>3</sub>OD), 3,24 - 3,15 (m, 1H), 2,92 (d, *J* = 48,5 Hz, 5H), 1,96 (d, *J* = 31,5 Hz, 1H), 1,75 (s, 1H), 1,45 (s, 9H). CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 691 [MH $^+$ ]. Tr = 0,93 min, pureza UV = 100 %.

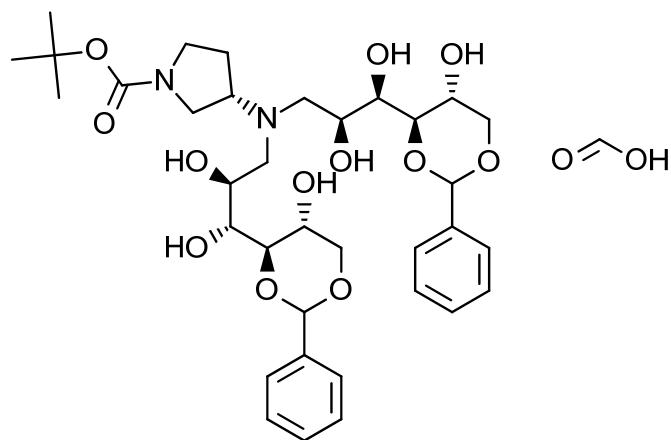
5 **Intermedio 123 - Síntesis de diclorhidrato de (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-6-[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]-(3*R*)-10 pirrolidin-3-il]amino}hexano-1,2,3,4,5-pentol**



15 Una suspensión de ácido fórmico; (3*R*)-3-{bis[(2*S*,3*R*)-2,3-dihidroxi-3-[(4*R*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propil]amino}pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, Intermedio 122 (1,39 g, 1,89 mmol) en solución acuosa de HCl (2 M, 30 ml, 60 mmol) se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después se volvió a disolver en agua (20 ml) y se liofilizó para obtener el producto en forma de una espuma color crema (1,11 g, cuantitativo con base en 83 % de pureza estimada).

20 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  4,67 (p, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,33-4,28 (m, 2H), 3,99-3,92 (m, 1H), 3,88 (dd, *J* = 5,0, 2,3 Hz, 2H), 3,83 (dd, *J* = 11,8, 3,0 Hz, 2H), 3,81-3,76 (m, 2H), 3,75 - 3,64 (m, 6H), 3,63-3,58 (m, 2H), 3,52-3,46 (m, 2H), 3,47 - 3,39 (m, 1H), 2,75-2,67 (m, 1H), 2,37-2,28 (m, 1H). CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 415 [MH $^+$ ]. Tr = 0,13 min, pureza ELS = 100 %.

25 **Intermedio 124 - Síntesis de ácido fórmico: (3*S*)-3-{bis[(2*S*,3*R*)-2,3-dihidroxi-3-[(4*R*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propil]amino}pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

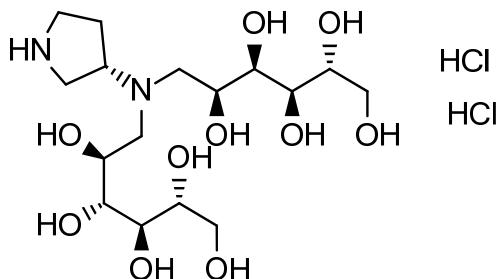


30 Se añadió complejo de 2-picolina borano (861 mg, 8,05 mmol) a una suspensión de (3*S*)-3-aminopirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 2,68 mmol) y 4,6-O-bencilideno-D-glucopiranosa (2,88 g, 10,7 mmol) en MeOH (5 ml). La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). Las fases se separaron, después la fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml) y 1:1 de agua:salmuera (20 ml), después se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (30 g). La columna se eluyó con MeCN:H<sub>2</sub>O + ácido fórmico al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 10 %, 2 CV; 10-40 %, 10 CV; 40-100 %, 2 CV; 100 %, 2 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de una espuma de color amarillo pálido (1,73 g, 87 %).

35 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,25 (s, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 4H), 7,41 - 7,30 (m, 6H), 5,54 (s, 2H), 4,30 - 4,22 (m, 2H), 4,14 - 4,07 (m, 2H), 4,01 - 3,92 (m, 2H), 3,91 (dd, *J* = 5,3, 2,2 Hz, 2H), 3,82 - 3,72 (m, 3H), 3,68 - 3,53 (m, 3H), 3,41 - 40

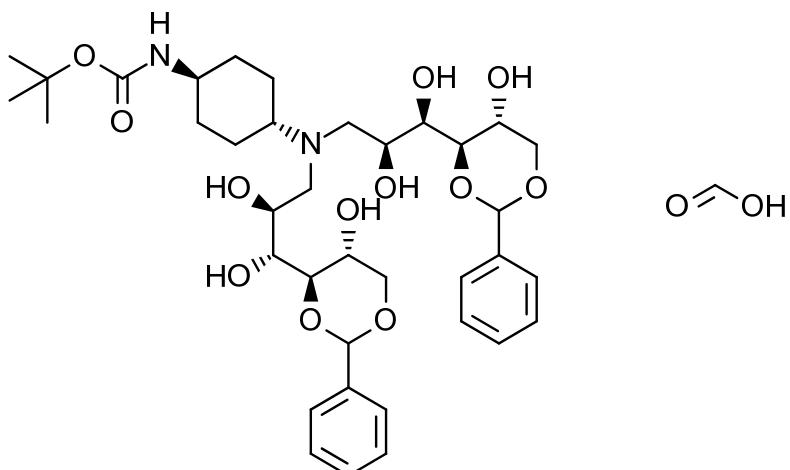
3,33 (m, 1H), 3,25 - 3,04 (m, 4H), 3,04 - 2,89 (m, 2H), 2,17 - 2,07 (m, 1H), 1,99 - 1,83 (m, 1H), 1,56 - 1,36 (m, 9H).  
 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 691 [MH<sup>+</sup>], Tr = 0,93 min, pureza ELS = 100 %.

5 **Intermedio 125 - Síntesis de diclorhidrato de (2R,3R,4R,5S)-6-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil][(3S)-pirrolidin-3-il]amino}hexano-1,2,3,4,5-pentol**



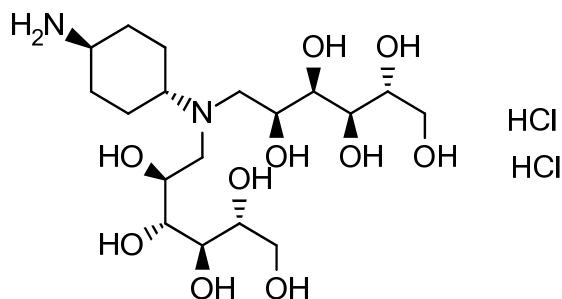
- 10 Una suspensión de ácido fórmico; (3S)-3-{bis[(2S,3R)-2,3-dihidroxi-3-[(4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propil]amino}pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, Intermedio 124 (1,72 g, 2,33 mmol) en solución acuosa de HCl (2 M, 30 ml, 60 mmol) y MeOH (1 ml) se agitó a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío después se volvió a disolver en agua y se liofilizó para obtener el producto en forma de una espuma color crema (1,05 g, 92 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4,72 (p, J = 8,2 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,98 - 3,36 (m, 18H), 2,76 - 2,66 (m, 1H), 2,48 - 2,36 (m, 1H).  
 15 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 415 [MH<sup>+</sup>], Tr = 0,13 min, pureza ELS = 100 %.

**Intermedio 126 - Síntesis de ácido fórmico; N-[(1r,4r)-4-{bis[(2S,3R)-2,3-dihidroxi-3-[(4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propil]amino}ciclohexil]carbamato de *terc*-butilo**



- 20 Se añadió complejo de 2-picolina borano (939 mg, 8,78 mmol) a una suspensión de *N*-(4-aminociclohexil)carbamato de *terc*-butilo (627 mg, 2,93 mmol) y 4,6-O-bencilideno-D-glucopiranosa (3,14 g, 11,7 mmol) en MeOH (6 ml). La mezcla como se calentó a 60 °C durante 16 h, después se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (15 ml) y agua (15 ml). Las fases se separaron, después la fase orgánica se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (30 g). La columna se eluyó con MeCN:H<sub>2</sub>O + ácido fórmico al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 10 %, 2 CV; 10-40 %, 10 CV; 40-100 %, 2 CV; 100 %, 2 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío, después la solución acuosa residual se liofilizó para obtener el producto en forma de un sólido de color blanco (914 mg, 41 % de rendimiento).  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,52 (s, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 4H), 7,44 - 7,32 (m, 6H), 5,56 (s, 2H), 4,31 - 4,23 (m, 2H), 4,18 - 4,06 (m, 2H), 4,02 - 3,92 (m, 4H), 3,82 - 3,75 (m, 2H), 3,64 (t, J = 10,5 Hz, 2H), 3,30 - 3,01 (m, 6H), 2,00 - 1,76 (m, 4H), 1,56 - 1,39 (m, 10H), 1,36 - 1,15 (m, 2H), 1,09 - 0,97 (m, 1H).  
 CL/EM (Sistema C): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 719 [MH<sup>+</sup>], Tr = 2,29 min, pureza ELS = 100 %.

35 **Intermedio 127 - Síntesis de diclorhidrato de (2R,3R,4R,5S)-6-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil][(1r,4r)-4-aminociclohexil]amino}hexano-1,2,3,4,5-pentol**

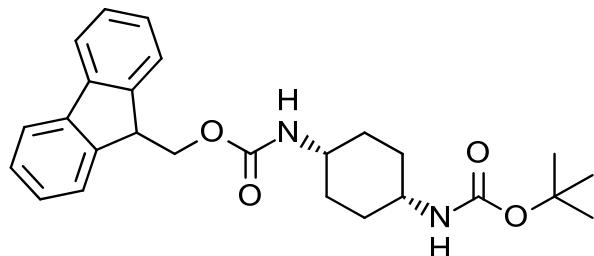


Una suspensión de ácido fórmico; *N*-[(1*r*,4*r*)-4-{bis[(2*S*,3*R*)-2,3-dihidroxi-3-[(4*R*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propil]amino}ciclohexil]carbamato de *terc*-butilo, Intermedio 126 (910 mg, 1,19 mmol) en solución acuosa de HCl (2 M, 20 ml, 40 mmol) se agitó a TA durante 18 h.

La mezcla de reacción se concentró al vacío, después el residuo se disolvió en agua (20 ml) y se liofilizó para obtener el producto en forma de una espuma color crema (718 mg, cuantitativo con base en 85 % pureza estimada).  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 4,19 - 4,09 (m, 2H), 3,81 - 3,66 (m, 6H), 3,63 - 3,51 (m, 6H), 3,39 - 3,14 (m, 4H), 2,24 - 2,13 (m, 3H), 2,11 - 2,04 (m, 1H), 1,87 - 1,76 (m, 1H), 1,69 - 1,45 (m, 3H).  
 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 443 [MH<sup>+</sup>], Tr = 0,13 min, pureza ELS = 100 %.

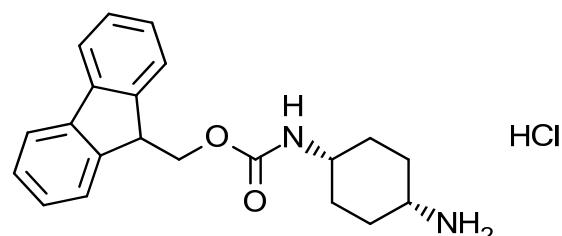
**Intermedio 128 - Síntesis de *N*-(1*s*,4*s*)-4-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}ciclohexil]carbamato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo**

15



Se añadió una solución de carbonoclorhidato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo (4,04 g, 15,6 mmol) en THF (30 ml) por goteo durante 5 min a una mezcla enfriada (0 °C) de *N*-[(1*s*,4*s*)-4-aminociclohexil]carbamato de *terc*-butilo (3,35 g, 15,6 mmol) y solución acuosa de carbonato de sodio (1 M, 30 ml, 30 mmol) en THF (60 ml). La reacción se dejó calentar a TA, después se dejó agitar a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml), después se extrajo con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (100 ml) y salmuera (50 ml), después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para obtener el producto en forma de una espuma de color beige pálido (6,71 g, 91 %).  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,92 - 7,83 (m, 2H), 7,74 - 7,56 (m, 2H), 7,45 - 7,36 (m, 2H), 7,36 - 7,28 (m, 2H), 7,17 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,70 - 6,58 (m, 1H), 4,44 - 4,19 (m, 3H), 3,43 - 3,33 (m, 2H), 1,65 - 1,21 (m, 17H).  
 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 459 [M+Na<sup>+</sup>], Tr = 1,35 min, pureza UV = 93 %.

**Intermedio 129 - Síntesis de clorhidrato de (9*H*-fluoren-9-il)metil *N*-(1*s*,4*s*)-4-aminociclohexil]carbamato**



30

Se añadió una solución de HCl en dioxano (4,0 M, 77 ml, 310 mmol) a una suspensión de *N*-[(1*s*,4*s*)-4-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}ciclohexil]carbamato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo, Intermedio 128 (6,71 g, 15,4 mmol) en dioxano (80 ml). La reacción se dejó en agitación a TA durante 20 h.

35

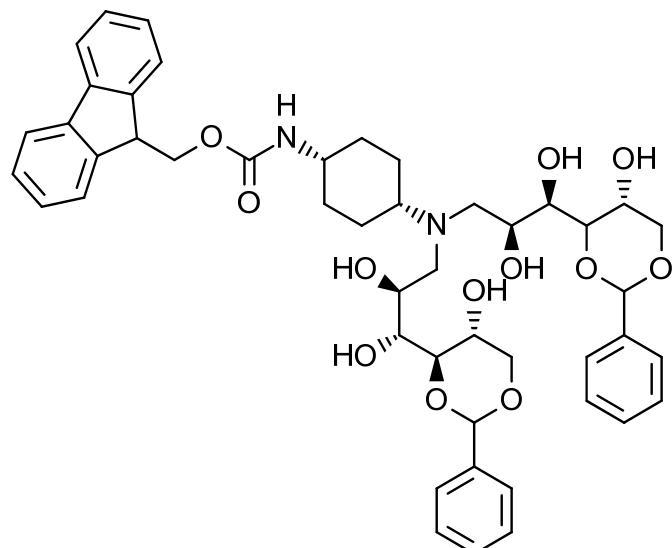
La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color blanco (6,04 g, 92 %).

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,95 - 7,81 (m, 5H), 7,78 - 7,62 (m, 2H), 7,46 - 7,40 (m, 2H), 7,36 - 7,32 (m, 2H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 4,36 - 4,16 (m, 3H), 3,54 - 3,44 (m, 1H), 3,12 - 2,99 (m, 1H), 1,86 - 1,41 (m, 8H). Estimado de disolvente residual: 6,8 % en peso

CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 337 [MH $^+$ ], Tr = 0,90 min, pureza UV = 94 %.

5

**Intermedio 130 - Síntesis de  $N$ -(1s,4s)-4-[(2S,3R)-2,3-dihidroxi-3-[(4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propil][(2S,3R)-2,3-dihidroxi-3-[(5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propil]amino)ciclohexil]carbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo**



10

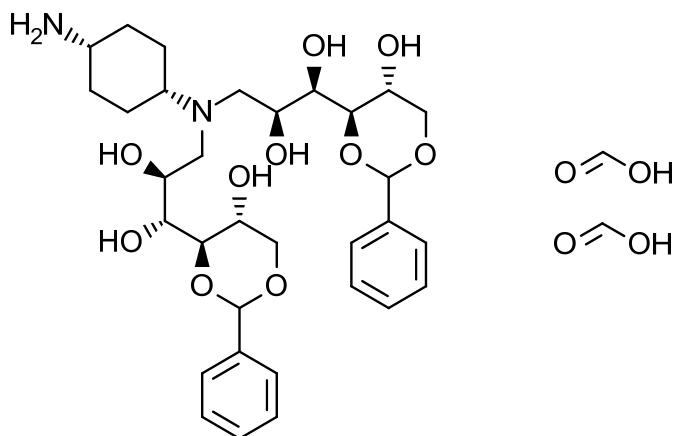
Una solución de clorhidrato de  $N$ -(1s,4s)-4-aminociclohexil]carbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo, Intermedio 129 (4,70 g, 12,6 mmol) y 4,6-O-bencilideno-D-glucopiranosa (10,1 g, 37,8 mmol) en MeOH (100 ml) se agitó a TA durante 0,5 h. Se añadió NaCNBH3 (3,17 g, 50,4 mmol) después la mezcla de reacción se dejó calentar a 60 °C durante 4,5 h más. Se añadió 4,6-O-bencilideno-D-glucopiranosa (10,1 g, 37,8 mmol), después la reacción se dejó calentar a 60 °C durante 20 h. más. Se añadió 4,6-O-bencilideno-D-glucopiranosa (10,1 g, 37,8 mmol), después la reacción se dejó calentar a 60 °C durante 19 h. La reacción se dejó enfriar a TA, después se añadió a solución acuosa saturada de NaHCO3 (100 ml) y EtOAc (100 ml). La suspensión resultante se dejó en agitación a TA durante 2 h, después se filtró a través de un lecho de Celite. El lecho se enjuagó a través de EtOAc (50 ml), después el filtrado se transfirió a un embudo de separación. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO3 (50 ml), después las fases se separaron. Se añadió agua (150 ml) a la fase orgánica después la mezcla resultante se dejó en agitación a TA durante 1 h más. La mezcla resultante se transfirió a un embudo de separación después las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (150 ml) y salmuera (100 ml), después se secó sobre Na2SO4 y se concentró al vacío para obtener un aceite viscoso dorado (19,1 g). El material en bruto se disolvió en isopropanol a reflujo (200 ml). La mezcla se agitó a reflujo durante 0,5 h, después se dejó enfriar a TA. El sólido se recogió por filtración, después se enjuagó con IPA y se secó al vacío para obtener el producto en forma de un sólido color crema (7,68 g). Una muestra del sólido así obtenido (3,0 g) se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (120 g). La columna se eluyó con MeCN:H2O + ácido fórmico al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 20 %, 2 CV; 20-50 %, 10 CV; 50-100 %, 2 CV; 100 %, 2 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color blanco (1,46 g, 13 %)).

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, CD3OD)  $\delta$  8,35 (s, 1H), 7,85 - 7,77 (m, 2H), 7,67 - 7,58 (m, 2H), 7,53 - 7,43 (m, 4H), 7,41 - 7,26 (m, 10H), 5,52 (s, 2H), 4,58 - 4,35 (m, 2H), 4,31 - 4,23 (m, 2H), 4,23 - 4,13 (m, 3H), 4,00 - 3,89 (m, 4H), 3,75 (m, 2H), 3,71 - 3,65 (m, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,44 - 3,32 (m, 4H), 1,89 - 1,26 (m, 8H).

CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 841 [MH $^+$ ], Tr = 1,09 min, pureza UV = 99 %.

35

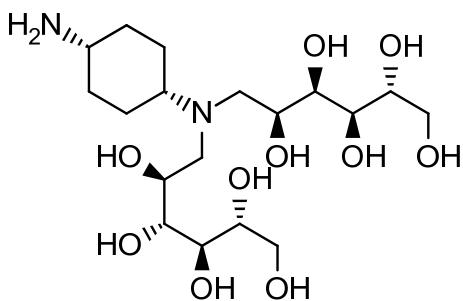
**Intermedio 131 - Síntesis de (1R,2S)-3-[(2S,3R)-2,3-dihidroxi-3-[(4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propil][(1s,4s)-4-aminociclohexil]amino]-1-[(4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propano-1,2-diol; bis(ácido fórmico)**



Se añadió piperidina (615  $\mu\text{l}$ , 6,23 mmol) a una solución de *N*-(1*s*,4*s*)-4-[(2*S*,3*R*)-2,3-dihidroxi-3-[(4*R*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propil][(2*S*,3*R*)-2,3-dihidroxi-3-[(5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propil]amino)ciclohexil]carbamato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo, Intermedio 130 (1,46 g, 1,74 mmol) en THF (10 ml). La reacción se dejó agitar a TA durante 21 h, después se concentró al vacío. El residuo se suspendió en MeOH (10 ml), después se filtró. El filtrado se concentró al vacío después se suspendió en MeOH (5 ml) y se filtró. El filtrado se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (60 g). La columna se eluyó con MeCN:H<sub>2</sub>O + ácido fórmico al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 10 %, 2 CV; 10-32 %, 7 CV; 32-40 %, 1 CV; 12 CV; 40-100 %, 2 CV; 100 %, 2 CV. Las fracciones deseadas se combinaron después se concentraron al vacío. La solución acuosa residual se liofilizó para obtener el producto en forma de un sólido de color blanco (388 mg, 31 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,40 (s, 2H), 7,51 - 7,43 (m, 4H), 7,40 - 7,28 (m, 6H), 5,51 (s, 2H), 4,29 - 4,20 (m, 2H), 4,08 - 4,02 (m, 2H), 4,00 - 3,92 (m, 2H), 3,88 (dd, *J* = 5,0, 2,5 Hz, 2H), 3,72 (dd, *J* = 9,3, 2,5 Hz, 2H), 3,61 (t, *J* = 10,5 Hz, 2H), 3,39 - 3,34 (m, 1H), 3,07 - 2,89 (m, 5H), 1,97 - 1,62 (m, 8H).

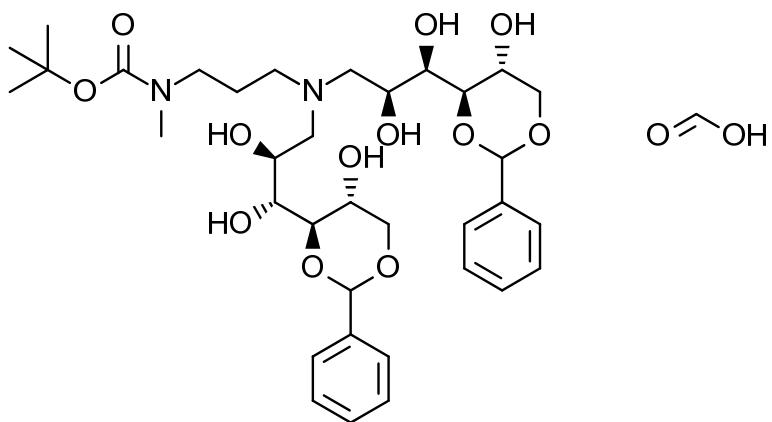
- 5 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 619 [MH<sup>+</sup>], Tr = 0,76 min, pureza UV = 100 %.
- 10
- 15

**Intermedio 132 - Síntesis de (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-6-[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil][(1*s*,4*s*)-4-aminociclohexil]amino]hexano-1,2,3,4,5-pentol**



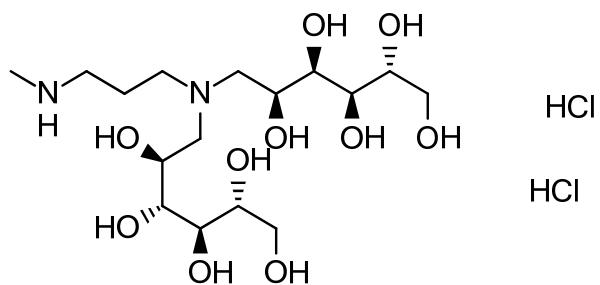
- 20 Una solución de (1*R*,2*S*)-3-[(2*S*,3*R*)-2,3-dihidroxi-3-[(4*R*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propil][(1*s*,4*s*)-4-aminociclohexil]amino]-1-[(4*R*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propano-1,2-diol; bis(ácido fórmico), Intermedio 131 (385 mg, 0,622 mmol) en solución acuosa de HCl (2 M, 6 ml, 12 mmol) se agitó a TA durante 4 h, después se concentró al vacío. El aceite resultante se disolvió en agua (10 ml), después se liofilizó para obtener una espuma de color blanco (323 mg). El material así obtenido se disolvió en agua/MeOH, después se cargó en un cartucho SCX pre-humedecido (5 g). El cartucho se eluyó con MeOH, después el producto se liberó por elución extensiva con solución de amoníaco 7 M en MeOH. El eluyente de amoníaco se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua/MeCN, después se liofilizó para obtener el producto en forma de un sólido de color blanco (212 mg, 77 %).
- 25
- 30 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 4,30 - 4,20 (m, 2H), 3,90 - 3,62 (m, 12H), 3,57 - 3,49 (m, 1H), 3,43 - 3,31 (m, 2H), 2,21 - 2,09 (m, 3H), 2,06 - 1,90 (m, 4H), 1,85 - 1,70 (m, 2H).
- CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 443 [MH<sup>+</sup>], Tr = 0,14 min, pureza ELS = 100 %.

**Intermedio 133 - Síntesis de ácido fórmico; *N*-(3-{bis[(2*S*,3*R*)-2,3-dihidroxi-3-[(4*R*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propil]amino}propil)-*N*-metilcarbamato de *terc*-butilo**

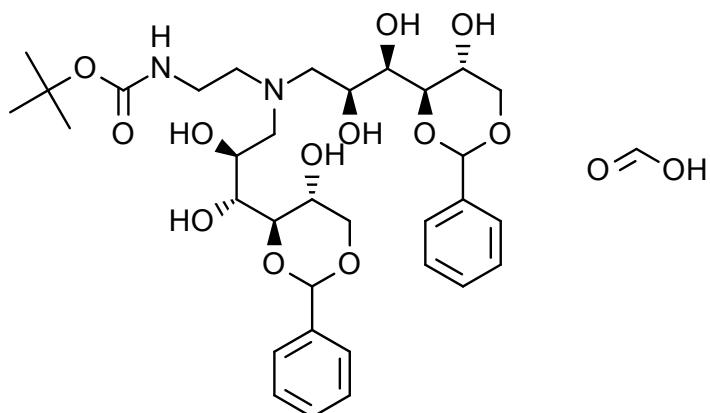


- 5 Se añadió alfa-picolino borano (0,861 g, 8,05 mmol) a una suspensión de *N*-(3-aminopropil)-*N*-métيلcarbamato de *terc*-butilo (0,505 g, 2,68 mmol) y 4,6-O-bencilideno-*D*-glucopiranosa (2,88 g, 10,7 mmol) en MeOH (5 ml). La mezcla se calentó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA, después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). Las fases se separaron, después la fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml) y 1:1 de agua:salmuera (20 ml), después se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (60 g). La columna se eluyó con MeCN:H<sub>2</sub>O + ácido fórmico al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna):
- 10 10 %, 2 CV; 10-40 %, 10 CV; 40-100 %, 2 CV; 100 %, 2 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de una espuma de color amarillo pálido (1,19 g, 60 %).  
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,40 (s, 1H), 7,57 - 7,44 (m, 4H), 7,44 - 7,32 (m, 6H), 5,55 (s, 2H), 4,31 - 4,23 (m, 2H), 4,24 - 4,15 (m, 2H), 4,00 - 3,90 (m, 4H), 3,79 (dd, *J* = 9,4, 2,2 Hz, 2H), 3,64 (t, *J* = 10,5 Hz, 2H), 3,41 - 3,31 (m, 3H), 3,25 - 3,08 (m, 4H), 2,76 - 2,64 (m, 3H), 1,88 - 1,75 (m, 2H), 1,50 - 1,39 (m, 9H).
- 15 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 693 [MH<sup>+</sup>], Tr = 0,94 min, pureza ELS = 100 %.

**Intermedio 134 - Síntesis de diclorhidrato de (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-6-{[3-(métيلamino)propil][(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino}hexano-1,2,3,4,5-pentol**

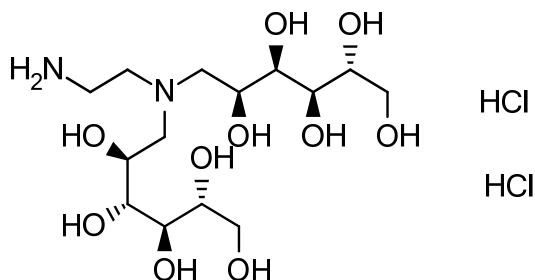


- 20 Una suspensión de ácido fórmico; *N*-(3-{bis[(2*S*,3*R*)-2,3-dihidroxi-3-[(4*R*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propil]amino)propil)-*N*-métilmecarbamato de *terc*-butilo, Intermedio 133 (1,18 g, 1,60 mmol) en solución acuosa de HCl (2 M, 30 ml, 60 mmol) y MeOH (1 ml) se agitó a TA durante 4 h, después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua (30 ml), después se liofilizó para obtener el producto en forma de una espuma de color crema (770 mg, 99 %).  
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4,29 - 4,20 (m, 2H), 3,96 - 3,86 (m, 2H), 3,83 - 3,77 (m, 2H), 3,77 - 3,65 (m, 6H), 3,63 - 3,39 (m, 6H), 3,18 - 3,10 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,28 - 2,18 (m, 2H).  
CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 417 [MH<sup>+</sup>], Tr = 0,13 min, pureza ELS = 100 %.
- 25 30 **Intermedio 135 - Síntesis de ácido fórmico: *N*-(2-{bis[(2*S*,3*R*)-2,3-dihidroxi-3-[(4*R*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propil]amino}ethyl)carbamato de *terc*-butilo**



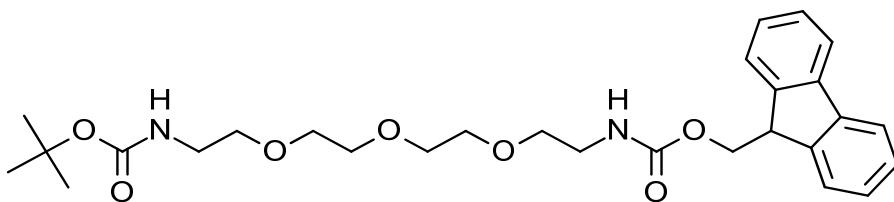
Se añadió 4,6-O-bencilideno-D-glucopiranosa (10,05 g, 37,45 mmol) a una solución de *N*-(2-aminoethyl)carbamato de *terc*-butilo (1,50 g, 9,36 mmol) en MeOH (50 ml). La reacción se agitó a TA durante 15 min antes, después se añadió 5 AcOH (2,14 ml, 37,5 mmol). La reacción se agitó a TA durante 15 min más después se añadió NaCNBH<sub>3</sub> (2,35 g, 37,5 mmol) en porciones durante 5 min. La reacción se agitó a TA durante 16 h, después se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) por goteo durante 15 min. Se añadió más solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml), seguido por EtOAc (50 ml). La reacción se agitó a TA durante 15 min, después se transfirió a un embudo de separación. Se añadió más EtOAc (100 ml), después las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (150 ml), después las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (4 × 200 ml) y salmuera (50 ml), después se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (400 g, Ultra). La columna se eluyó con MeCN:H<sub>2</sub>O + ácido fórmico al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 10 %, 2 CV; 10-49 %, 8 CV; 49-54 %, 0,5 CV; 54-100 %, 1 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío, después la 10 solución acuosa residual se liofilizó para obtener el producto en forma de un sólido de color blanco (2,77 g, 42 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,34 (s, 1H), 7,53 - 7,43 (m, 4H), 7,40 - 7,26 (m, 6H), 5,52 (s, 2H), 4,25 (dd, *J* = 10,7, 5,4 Hz, 2H), 4,14 (q, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,94 (td, *J* = 10,0, 5,4 Hz, 2H), 3,89 (dd, *J* = 5,0, 2,3 Hz, 2H), 3,75 (dd, *J* = 9,4, 2,2 Hz, 2H), 3,61 (t, *J* = 10,5 Hz, 2H), 3,26 - 2,99 (m, 8H), 1,42 (s, 9H). 15 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 665 [MH<sup>+</sup>], Tr = 0,94 min, pureza UV = 100 %. 20

**Intermedio 136 - Síntesis de diclorhidrato de (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-6-[(2-aminoethyl)][(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexyl]amino]hexano-1,2,3,4,5-pentol**



Una suspensión de ácido fórmico; *N*-(2-{bis[(2S,3R)-2,3-dihidroxi-3-[(4*R*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propil]amino}ethyl)carbamato de *terc*-butilo, Intermedio 135 (1,50 g, 2,11 mmol) en HCl acuoso (2 M, 21 ml, 42 mmol) se agitó a TA durante 68 h. La reacción se concentró al vacío, después se volvió a disolver en MeCN/agua y se concentró al vacío. El residuo se volvió a disolver en MeCN/agua después se liofilizó para obtener el producto en forma de un sólido de color blanco (1,03 g, 99 % con base en 94 % pureza estimada). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 4,30 (dt, *J* = 8,9, 4,7 Hz, 2H), 3,88 (dd, *J* = 4,9, 2,2 Hz, 2H), 3,86 - 3,71 (m, 6H), 3,71 - 3,66 (m, 4H), 3,61 - 3,50 (m, 6H). CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 389 [MH<sup>+</sup>], Tr = 0,14 min, pureza ELS = 100 %. 25 30

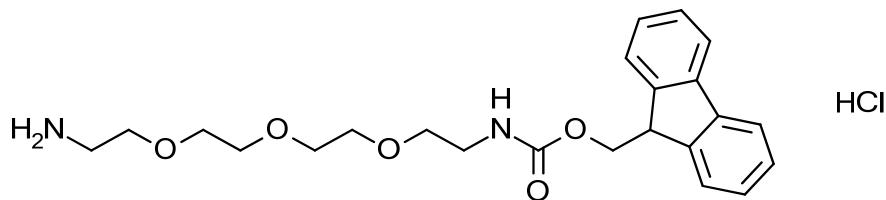
**Intermedio 137 - Síntesis de *N*-[2-(2-{2-[2-[(9*H*-fluoren-9-il)metoxi]carbonil}amino)etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]carbamato de *terc*-butilo**



Se añadió NaHCO<sub>3</sub> (0,574 g, 6,84 mmol) en porciones durante 2 min a una solución agitada de *N*-[2-[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etoxi]etil]carbamato de *terc*-butilo (1,00 g, 3,42 mmol) en MeCN (15 ml) y agua (15 ml) TA. Se añadió

- 5 una solución de 9H-fluoren-9-ilmetil carbonato de (2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (1,15 g, 3,42 mmol) en MeCN (15 ml) por goteo durante 30 min. La solución resultante se agitó a TA durante 18 h. se añadieron EtOAc (30 ml) y salmuera (10 ml), después las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (45 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, después se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de una goma de color amarillo (1,61 g, 76 % de rendimiento).
- 10 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,89 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,72 - 7,61 (m, 2H), 7,41 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,37 - 7,27 (m, 3H), 6,74 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,29 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 4,21 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,55 - 3,44 (m, 8H), 3,40 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,36 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,13 (q, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,05 (q, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,36 (s, 9H). CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 537 [M+Na<sup>+</sup>], Tr = 1,28 min, pureza UV = 83 %.

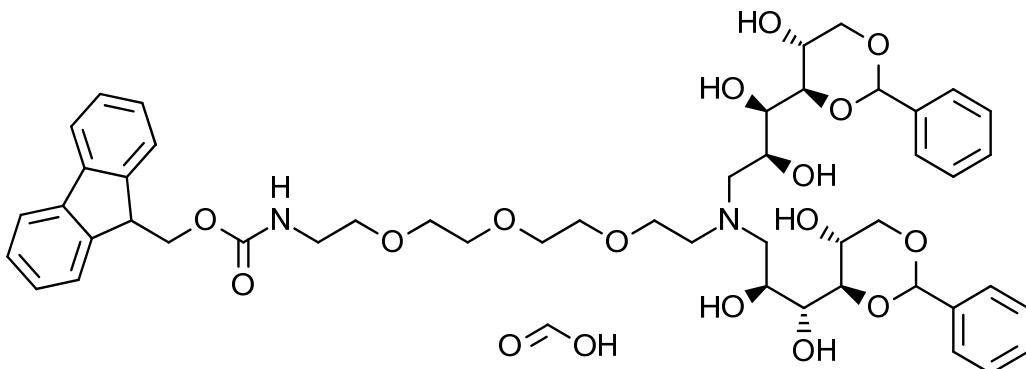
15 **Intermedio 138 - Síntesis de clorhidrato de (9H-fluoren-9-il)metil *N*-(2-[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etoxi]etil)carbamato**



- 20 Se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M, 2 ml, 8 mmol) a una solución agitada de *N*-[2-[2-[2-((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil]amino)etoxi]etoxi]etil]carbamato de *terc*-butilo, Intermedio 137 (83 %, 1,61 g, 2,61 mmol) en MeCN (16 ml). La solución resultante se dejó en agitación a TA por 22 después se concentró al vacío para obtener el producto en forma de una goma de color amarillo (1,57 g, cuantitativo con base en 75 % pureza estimada).

25 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,89 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,83 (s, 3H), 7,69 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,42 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,37 - 7,29 (m, 3H), 4,30 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 4,21 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,60 - 3,57 (m, 2H), 3,56 - 3,48 (m, 8H), 3,40 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,13 (q, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,98 - 2,92 (m, 2H). 20 % en peso de disolvente residual. CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 415 [MH<sup>+</sup>], Tr = 0,89 min, pureza UV = 92 %.

30 **Intermedio 139 - Síntesis de *N*-(14*S*,15*R*)-12-[(2*S*,3*R*)-2,3-dihidroxi-3-[(4*R*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propil]-14,15-dihidroxi-15-[(4*R*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]-3,6,9-trioxa-12-azapentadecan-1-il]carbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo; ácido fórmico**

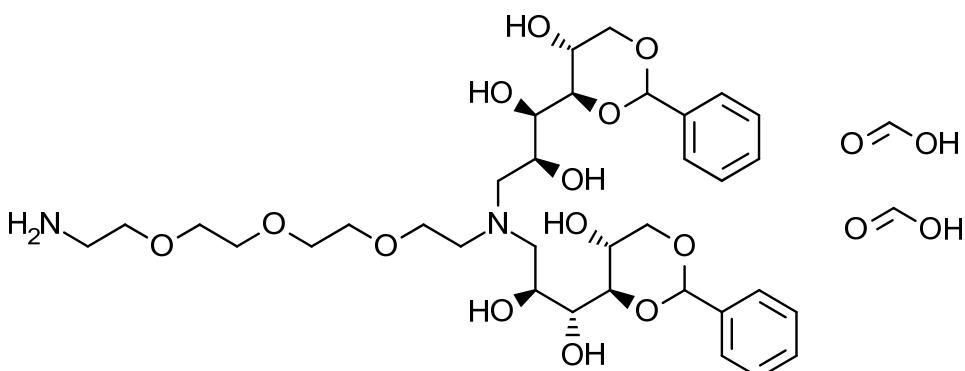


- 35 Se añadió AcOH (737 *μ*l, 12,9 mmol) a una solución de clorhidrato de (9H-fluoren-9-il)metil *N*-(2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etoxi)etil)carbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo, Intermedio 138 (75 %, 1,57 g, 3,22 mmol) y 4,6-O-bencilideno-D-glucopiranosa (3,46 g, 12,9 mmol) en MeOH (30 ml). La reacción se agitó a TA durante 45 min. Se añadió NaCNBH<sub>3</sub> (809 mg, 12,9 mmol) en porciones durante 50 min. La solución resultante se agitó a TA durante 40

h. La mezcla de reacción se trató con 4,6-O-bencilideno-D-glucopiranosa (1,73 g, 6,45 mmol), AcOH (368  $\mu$ l, 6,43 mmol) y MeOH (10 ml). La reacción se agitó a TA durante 1 h, después se añadió NaCNBH<sub>3</sub> (403 mg, 6,41 mmol) en porciones durante 20 min. Se añadió MeOH (10 ml), después la mezcla de reacción se agitó a TA durante 70 h. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml) en porciones durante 5 min, después se añadió EtOAc (100 ml). Las fases se separaron, después la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3  $\times$  30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2  $\times$  50 ml), salmuera (50 ml), después se secaron durante MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener una goma de color pardo (3,86 g). Una porción (2 g) del material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (120 g, Ultra). La columna se eluyó con MeCN:H<sub>2</sub>O + ácido fórmico al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 10 %, 2 CV; 10-31 %, 8 CV; 31 %, 4,5 CV; 31-35 %, 1,5 CV; 35-47 %, 1 CV; 47-61 %, 1,5 CV; 100 % 2 CV. El material en bruto restante se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (120 g, Ultra). La columna se eluyó con MeCN:H<sub>2</sub>O + ácido fórmico al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 10 %, 2 CV; 10-27 %, 4 CV; 27 %, 0,5 CV; 27-68 %, 9 CV; 68 %, 0,5 CV; 68-78 %, 2 CV; 78-100 %, 1,5 CV; 100 % 1 CV. Las fracciones deseadas de ambas columnas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener el producto como una resina de color pardo oscuro (1,30 g, 48 %).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,44 (s, 1H), 7,81 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 2H), 7,68 - 7,59 (m, 2H), 7,52 - 7,44 (m, 4H), 7,44 - 7,37 (m, 2H), 7,37 - 7,30 (m, 8H), 5,52 (s, 2H), 4,36 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 2H), 4,28 - 4,15 (m, 5H), 3,98 - 3,88 (m, 4H), 3,75 (dd,  $J$  = 9,4, 2,3 Hz, 2H), 3,67 - 3,44 (m, 14H), 3,40 - 3,33 (m, 4H), 3,31 - 3,21 (m, 4H). CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 919 [MH<sup>+</sup>]. Tr = 1,02 min, pureza UV = 93 %.

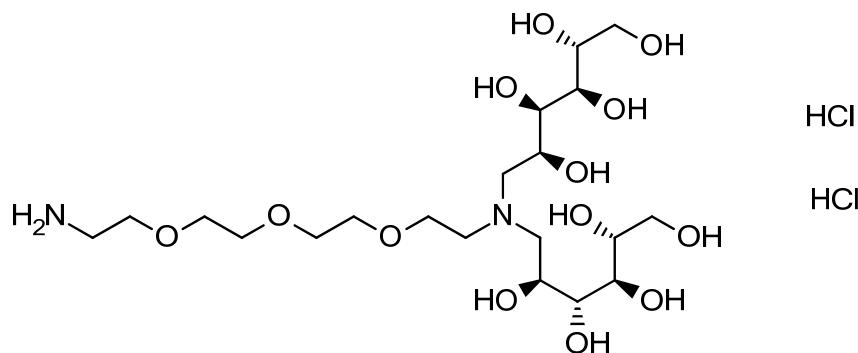
20 **Intermedio 140 - Síntesis de (14S,15R)-1-amino-12-[(2S,3R)-2,3-dihidroxi-3-[(4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propil]-15-[(4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]-3,6,9-trioxa-12-azapentadecano-14,15-diol; bis(ácido fórmico)**



25 Se añadió piperidina (1,34 ml, 13,6 mmol) a una solución en agitación de *N*-(14S,15R)-12-[(2S,3R)-2,3-dihidroxi-3-[(4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propil]-14,15-dihidroxi-15-[(4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]-3,6,9-trioxa-12-azapentadecan-1-il]carbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo; ácido fórmico, Intermedio 139 (93 %, 1,25 g, 1,20 mmol) en THF (15 ml). La solución resultante se agitó a TA durante 6 h, después se concentró al vacío. El residuo así obtenido se suspendió en Et<sub>2</sub>O (10 ml) con sonicación. El sobrenadante se decantó después el procedimiento se repitió con más Et<sub>2</sub>O (10 ml). El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (120 g, Ultra). La columna se eluyó con MeCN:H<sub>2</sub>O + ácido fórmico al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 10 %, 2 CV; 10-13 %, 1,5 CV; 13 %, 2,5 CV; 13-22 %, 5,5 CV; 22-60 %, 5,5 CV; 60-83 %, 2 CV; 100 % 2 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (849 mg, 89 %).

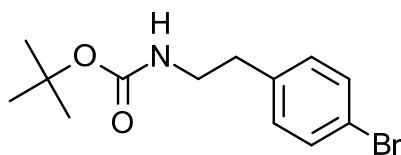
30 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,40 (s, 2H), 7,54 - 7,43 (m, 4H), 7,41 - 7,28 (m, 6H), 5,53 (s, 2H), 4,26 (dd,  $J$  = 10,7, 5,4 Hz, 2H), 4,20 - 4,12 (m, 2H), 3,97 - 3,87 (m, 4H), 3,74 (dd,  $J$  = 9,4, 2,6 Hz, 2H), 3,70 - 3,54 (m, 14H), 3,29 - 3,19 (m, 3H), 3,16 - 3,08 (m, 2H), 3,07 - 2,99 (m, 1H), 2,98 - 2,86 (m, 2H).  
40 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 697 [MH<sup>+</sup>]. Tr = 0,74 min, pureza UV = 100 %.

**Intermedio 141 - Síntesis de diclorhidrato de (14S,15R,16R,17R)-1-amino-12-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]-3,6,9-trioxa-12-azaoctadecano-14,15,16,17,18-pentol**



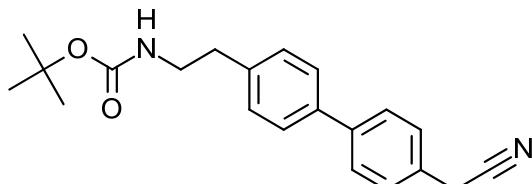
- Una solución de (14*S*,15*R*)-1-amino-12-[(2*S*,3*R*)-2,3-dihidroxi-3-[(4*R*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propil]-15-[(4*R*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]-3,6,9-trioxa-12-azapentadecano-14,15-diol; bis(ácido fórmico), Intermedio 140 (845 mg, 1,07 mmol) en solución acuosa de HCl (2 M, 10 ml, 20 mmol) se agitó a TA durante 5,5 h, después se concentró al vacío. El residuo así obtenido se volvió a disolver en agua (15 ml), después se liofilizó para obtener una goma de color amarillo pálido (660 mg, cuantitativo con base en 96 % pureza estimada).  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 4,30 - 4,22 (m, 2H), 3,96 - 3,91 (m, 2H), 3,88 - 3,82 (m, 4H), 3,81 - 3,63 (m, 17H), 3,59 - 3,48 (m, 5H), 3,26 - 3,20 (m, 2H).  
 CL/EM (Sistema C): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 521 [MH<sup>+</sup>], Tr = 0,33 min, pureza ELS = 100 %.

**Intermedio 142 - Síntesis de *N*-(2-(4-bromofenil)etil)carbamato de *terc*-butilo**



- Se añadió bicarbonato de di-*terc*-butilo (3,93 g, 18,0 mmol) a una solución agitada enfriada (0 °C) de 2-(4-bromofenil)etanamina (3,00 g, 15,0 mmol) en THF (20 ml). La solución resultante se dejó calentar a TA, después se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (30 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml). Las fases se separaron, después la fase acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, después se concentraron al vacío. El material en bruto se disolvió en el volumen mínimo de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, pre-adsorbido sobre sílice, después se purificó por cromatografía en columna rápida en una columna de sílice (25 g). La columna se eluyó con EtOAc:heptano, usando el siguiente gradiente (%EtOAc, volúmenes de columna): 0 %, 1 CV; 0-8 %, 2,5 CV; 8-12 %, 1 CV; 12 %, 3,5 CV; 12-27 %, 5,5 CV; 27-30 %, 0,5 CV; 30 %, 2 CV; 30-90 %, 4 CV; 100 % 1 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color blanco (3,99 g, 88 %).  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,50 - 7,42 (m, 2H), 7,19 - 7,11 (m, 2H), 6,86 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,12 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 2,70 - 2,63 (m, 2H), 1,41 - 1,26 (m, 9H).  
 CL/EM (Sistema A): Tr = 1,27 min, pureza UV = 99 %.

30 **Intermedio 143 - Síntesis de *N*-(2-[4'-(cianometil)-[1,1'-bifenil]-4-il]etil)carbamato de *terc*-butilo**



- Una mezcla de *N*-(2-(4-bromofenil)etil)carbamato de *terc*-butilo, Intermedio 142 (4,09 g, 13,6 mmol), ácido [4-cianometil]fenil]borónico (2,63 g, 16,4 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,65 g, 40,9 mmol) en 1,4-dioxano (105 ml) se degasificó por burbujeo de una corriente de nitrógeno a través de la mezcla durante 5 min. Se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (445 mg, 0,545 mmol) y se continuó desgasificando durante 5 min más. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 15 h, después a 100 °C durante 7 h. La reacción se dejó enfriar a TA, después se volvió a tratar con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,76 g, 27,2 mmol) y se degasificó durante 5 min. Se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (445 mg, 0,545 mmol), después la mezcla se desgasificó durante 5 min. La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 24 h, después se dejó enfriar a TA. La reacción se volvió a tratar con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,88 g, 13,6 mmol) y ácido [4-cianometil]fenil]borónico (0,88 g, 5,5 mmol),

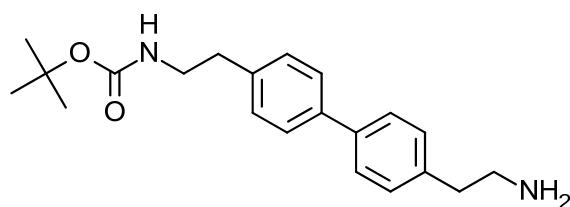
después se desgasificó durante 10 min. Se añadió  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (445 mg, 0,545 mmol), después la mezcla se desgasificó durante 5 min más. La reacción se calentó a 100 °C durante 18 h, después se dejó enfriar a TA. La mezcla de reacción se filtró, después los sólidos recolectados se lavaron con  $\text{EtOAc}$  (50 ml). El filtrado combinado se concentró al vacío. El residuo se volvió a disolver en  $\text{EtOAc}$ :heptano (1:1), después se filtró a través de un lecho de sílice. El

5 lecho se enjuagó con  $\text{EtOAc}$ :heptano (1:1, 200 ml). El filtrado se concentró al vacío para obtener un sólido de color blanquecino (3,94 g). El lecho de sílice se enjuagó con más  $\text{EtOAc}$  (200 ml) para obtener un sólido de color pardo (1,68 g). El sólido de color pardo del filtrado de  $\text{EtOAc}$  se preadsorbió sobre sílice, después se purificó por 10 cromatografía en columna rápida en un columna de sílice (50 g). La columna se eluyó con  $\text{EtOAc}$ :heptano, usando el siguiente gradiente (% $\text{EtOAc}$ , volúmenes de columna): 0 %, 1 CV; 0-30 %, 11 CV; 30 %, 20 CV; 30-45 %, 4,5 CV; 15 45 %, 7,5 CV; 45-50 %, 1 CV; 50 %, 15 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener un sólido de color blanquecino (1,00 g, 21 %).

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,67 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 2H), 7,59 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 2H), 7,42 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 2H), 7,28 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 2H), 6,90 (t,  $J$  = 5,5 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,17 (q,  $J$  = 6,5 Hz, 2H), 2,73 (t,  $J$  = 7,4 Hz, 2H), 1,44 - 1,29 (m, 9H).

15 CL/EM (Sistema A):  $\text{Tr} = 1,27$  min, pureza UV = 97 %.

**Intermedio 144 - Síntesis de  $N$ -(2-[4'-(2-aminoetil)-[1,1'-bifenil]-4-il]etil)carbamato de *terc*-butilo**

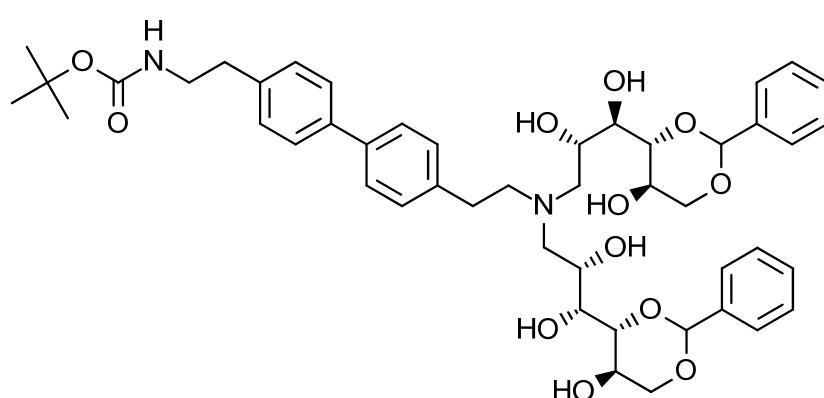


20 Una mezcla de  $N$ -(2-[4'-(cianometil)-[1,1'-bifenil]-4-il]etil)carbamato de *terc*-butilo, Intermedio 143 (570 mg, 1,69 mmol), solución acuosa de amoníaco (35 %, 0,5 ml) y suspensión acuosa de níquel Raney (50 %, 2 ml) en  $\text{EtOH}$  (15 ml) y  $\text{DMF}$  (5 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite. El lecho se enjuagó con  $\text{EtOH}$  (50 ml) y  $\text{MeOH}$  (100 ml), después el filtrado combinado se concentró al vacío. El residuo formó un azeótropo con heptano (3 x 100 ml), después se secó al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color blanquecino (515 mg, 84 %).

25 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,60 - 7,50 (m, 4H), 7,31 - 7,22 (m, 4H), 6,89 (t,  $J$  = 5,3 Hz, 1H), 3,19 - 3,13 (m, 2H), 2,78 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 2H), 2,72 (t,  $J$  = 7,4 Hz, 2H), 2,66 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 2H), 1,43 - 1,29 (m, 9H).

30 CL/EM (Sistema A):  $m/z$  (IEN $^+$ ) = 341 [ $\text{MH}^+$ ],  $\text{Tr} = 0,93$  min, pureza UV = 94 %.

**Intermedio 145 - Síntesis de  $N$ -(2-[4'-(2-[bis(2S,3R)-2,3-dihidroxi-3-[4R,5R]-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propilamino)etil]-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)carbamato de *terc*-butilo**

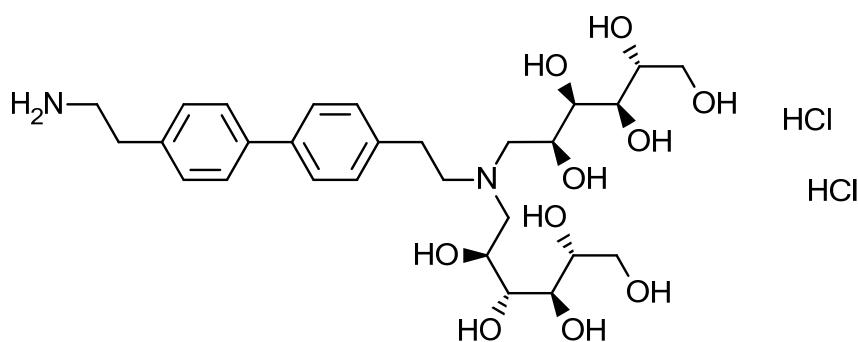


35 Se añadió  $\text{AcOH}$  (0,33 ml, 5,8 mmol) a una solución de  $N$ -(2-[4'-(2-aminoetil)-[1,1'-bifenil]-4-il]etil)carbamato de *terc*-butilo, Intermedio 144 (94 %, 515 mg, 1,42 mmol) y 4,6-O-bencilideno-D-glucopiranosa (1,58 g, 5,89 mmol) en  $\text{MeOH}$  (50 ml). La reacción se dejó en agitación a TA durante 50 min, después se añadió  $\text{NaCNBH}_3$  (370 mg, 5,89 mmol) en porciones durante 25 min. La solución resultante se agitó a TA durante 24 h. Se añadieron más 4,6-O-bencilideno-D-glucopiranosa (790 mg, 2,94 mmol),  $\text{AcOH}$  (0,17 ml, 3,0 mmol) y  $\text{MeOH}$  (50 ml), después la reacción se dejó en agitación a TA durante 40 min. Se añadió  $\text{NaCNBH}_3$  (185 mg, 2,94 mmol) en porciones durante 20 min, después la reacción se dejó en agitación a TA durante 68 h. Se añadieron más 4,6-O-bencilideno-D-glucopiranosa (790 mg, 2,94 mmol),  $\text{AcOH}$  (0,17 ml, 3,0 mmol) y  $\text{MeOH}$  (50 ml), después la reacción se dejó en agitación a TA durante 30 min. Se añadió  $\text{NaCNBH}_3$  (185 mg, 2,94 mmol) en porciones durante 20 min, después la reacción se dejó en agitación a

TA durante 18 h. Se añadieron más 4,6-O-bencilideno-D-glucopiranosa (790 mg, 2,94 mmol) y MeOH (25 ml), después la reacción se calentó a 40 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA, después se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (40 ml) en porciones durante 15 min. La mezcla resultante se agitó a TA durante 30 min, después el sólido se recogió por filtración, se enjuagó con agua (10 ml), después se secó al vacío. El material sólido en bruto así obtenido se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (120 g). La columna se eluyó con MeCN:H<sub>2</sub>O + NH<sub>4</sub>OH al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 10 %, 2 CV; 10-59 %, 10 CV; 59 %, 2 CV; 59-100 %, 8 CV; 100 %, 2 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color blanco (932 mg, 78 %).

5 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,57 - 7,49 (m, 2H), 7,46 - 7,37 (m, 6H), 7,34 - 7,29 (m, 6H), 7,28 - 7,23 (m, 2H), 7,09  
10 - 7,01 (m, 2H), 6,90 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,14 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,50 - 4,40 (m, 4H), 4,12 (dd, *J* = 10,5, 5,3 Hz, 2H), 3,87 - 3,75 (m, 4H), 3,75 - 3,69 (m, 2H), 3,67 - 3,60 (m, 2H), 3,50 (t, *J* = 10,4 Hz, 2H), 3,21 - 3,10 (m, 2H), 2,82 - 2,65 (m, 8H), 2,57 (dd, *J* = 12,9, 8,9 Hz, 2H), 1,43 - 1,29 (m, 9H).  
CL/EM (sistema B): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 845 [MH<sup>+</sup>], Tr = 4,80 min, pureza UV = 100 %.

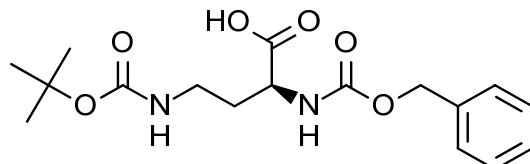
15 **Intermedio 146 - Síntesis de diclorhidrato de (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-6-{2-[4'-(2-aminoethyl)-[1,1'-bifenil]-4-  
il]ethyl}[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino)hexano-1,2,3,4,5-pentol**



20 Una suspensión de *N*-{2-[4'-(2-{bis[(2*S*,3*R*)-2,3-dihidroxi-3-[(4*R*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-yl]propil]amino}ethyl)-[1,1'-bifenil]-4-yl]ethyl}carbamato de *terc*-butilo, Intermedio 145 (932 mg, 1,10 mmol) en solución acuosa de HCl (2 M, 8,5 ml, 17 mmol) se agitó a TA durante 24 h, después se añadió más solución acuosa de HCl (2 M, 8,5 ml, 17 mmol). La reacción se dejó en agitación a TA durante 24 h más. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 4 h, después se concentró al vacío. El residuo así obtenido se disolvió en agua (15 ml), después se liofilizó para obtener el producto como una resina blanca (753 mg, cuantitativo con base en 94 % pureza estimada).

25 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7,77 - 7,70 (m, 4H), 7,53 - 7,48 (m, 2H), 7,48 - 7,43 (m, 2H), 4,30 - 4,19 (m, 2H), 3,87 - 3,61 (m, 12H), 3,61 - 3,45 (m, 4H), 3,33 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 3,29 - 3,16 (m, 2H), 3,07 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H).  
CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 569 [MH<sup>+</sup>], Tr = 0,15 min, pureza ELS = 100 %.

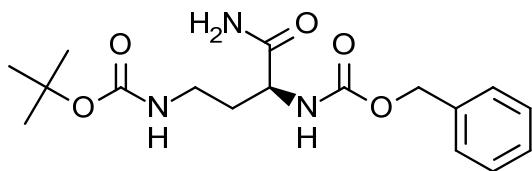
30 **Intermedio 147 - Síntesis de ácido (2*S*)-2-{[(benciloxi)carbonil]amino}-4-{[(terc-  
butoxi)carbonil]amino}butanóico**



35 Se añadió NaHCO<sub>3</sub> (3,13 g, 37,3 mmol) a una solución de ácido (2*S*)-4-amino-2-{[(benciloxi)carbonil]amino}butanóico (4,70 g, 18,6 mmol) en THF (50 ml) y agua (50 ml). La reacción se agitó a TA durante 5 min, después se añadió una solución de bicarbonato de di-*terc*-butilo (4,88 g, 22,4 mmol) en THF (50 ml) por goteo durante 10 min. La reacción se agitó a TA durante 16 h, después se concentró al vacío para remover la mayoría del THF. La solución acuosa residual se acidificó a pH 2 mediante adición por goteo de solución acuosa 2 M de HCl después se extrajo con EtOAc (100 ml después 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), después se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de un aceite incoloro (6,65 g, 98 %).

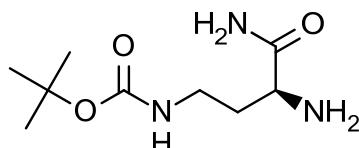
40 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,60 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,41 - 7,24 (m, 5H), 6,87 - 6,76 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,00 - 3,92 (m, 1H), 3,06 - 2,90 (m, 2H), 1,92 - 1,77 (m, 1H), 1,71 - 1,59 (m, 1H), 1,37 (s, 9H).  
45 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 375 [M+Na<sup>+</sup>], Tr = 1,06 min, pureza UV = 97 %.

**Intermedio 148 - Síntesis de *N*-(3*S*)-3-{[(benciloxi)carbonil]amino}-3-carbamoilpropil]carbamato de *terc*-butilo**



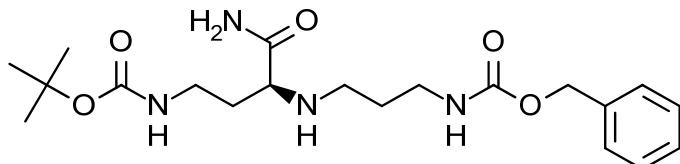
- 5 Se añadió carbonoclorhidato de isobutilo (2,94 ml, 22,7 mmol) por goteo a una solución enfriada (0°) de ácido (2S)-2-{{(benciloxi)carbonil}amino}-4-{{(tert-butoxycarbonyl)amino}butanóico, Intermedio 147 (6,15 g, 17,5 mmol) y *N*-metilmorfolina (2,88 ml, 26,2 mmol) en THF (100 ml). La reacción se dejó calentar a TA, después se agitó a TA durante 17 h. La solución se enfrió a 0 °C, después se añadió una solución de amoníaco en MeOH (7 M, 12 ml, 84 mmol) por goteo durante 5 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a TA, después se agitó a TA durante 3 h. La suspensión resultante se filtró, después el filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (200 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml). Las fases se separaron, después la capa orgánica se lavó con agua (50 ml).
- 10 10 La fase orgánica se concentró al vacío para obtener un sólido de color blanco blanquecino. El sólido así obtenido se suspendió en MeCN (50 ml), después se filtró. El sólido se secó al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color blanco (2,56 g, 40 %).
- 15 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,42 - 7,24 (m, 7H), 7,08 - 6,97 (m, 1H), 6,80 - 6,68 (m, 1H), 5,09 - 4,92 (m, 2H), 3,98 - 3,86 (m, 1H), 3,03 - 2,88 (m, 2H), 1,82 - 1,68 (m, 1H), 1,67 - 1,54 (m, 1H), 1,44 - 1,30 (m, 9H).
- CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 374 [M+Na<sup>+</sup>], Tr = 1,52 min, pureza UV = 97 %.

**Intermedio 149 - Síntesis de *N*-(3*S*)-3-amino-3-carbamoylpropil]carbamato de *terc*-butilo**



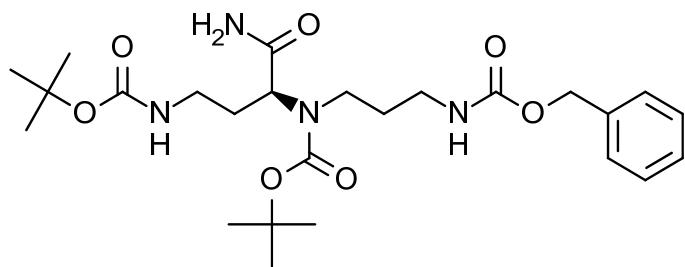
- 20 Una mezcla de *N*-(3*S*)-3-{{(benciloxi)carbonil}amino}-3-carbamoylpropil]carbamato de *terc*-butilo, Intermedio 148 (2,06 g, 5,85 mmol) y 10 % de Pd/C (50 % húmedo, 0,31 g) (50 % húmedo) en THF (12 ml) y EtOH (12 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 18 h. La reacción se filtró a través de papel filtro de fibra de vidrio, después se concentró al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color blanco (1,27 g, cuantitativo).
- 25 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,26 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,83 - 6,69 (m, 1H), 3,11 - 2,92 (m, 3H), 1,80 - 1,59 (m, 3H), 1,46 - 1,32 (m, 10H).
- CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 218 [MH<sup>+</sup>].

**Intermedio 150 - Síntesis de *N*-(3*S*)-3-[(3-((benciloxi)carbonil)amino)propil]amino]-3-carbamoylpropil]carbamato de *terc*-butilo**



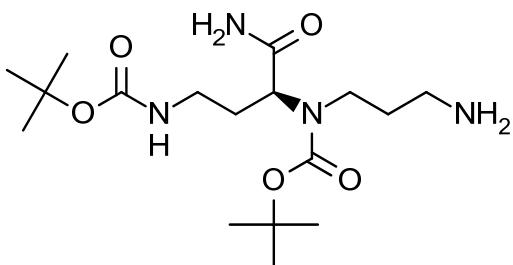
- 35 Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,37 g, 11,2 mmol) en porciones durante 5 min a una solución de *N*-(3*S*)-amino-3-carbamoylpropil]carbamato de *terc*-butilo, Intermedio 149 (1,62 g, 7,46 mmol) y *N*-(3-oxopropil)carbamato de bencilo (1,55 g, 7,46 mmol) en THF (40 ml). La reacción se agitó a TA durante 16 h, después se añadió agua (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (4 × 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 × 50 ml) y salmuera (10 ml), después se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de un aceite incoloro (2,89 g, 85 %).
- 40 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,39 - 7,22 (m, 5H), 5,06 (s, 2H), 3,25 - 3,06 (m, 5H), 2,69 - 2,45 (m, 2H), 1,85 - 1,61 (m, 4H), 1,42 (s, 9H).
- CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 409 [MH<sup>+</sup>], Tr = 0,87 min, pureza UV = 90 %.

**Intermedio 151 - Síntesis de *N*-(3-((benciloxi)carbonil)amino)propil)-*N*-(1*S*)-3-{{(tert-butoxycarbonyl)amino}-1-carbamoylpropil]carbamato de *terc*-butilo**



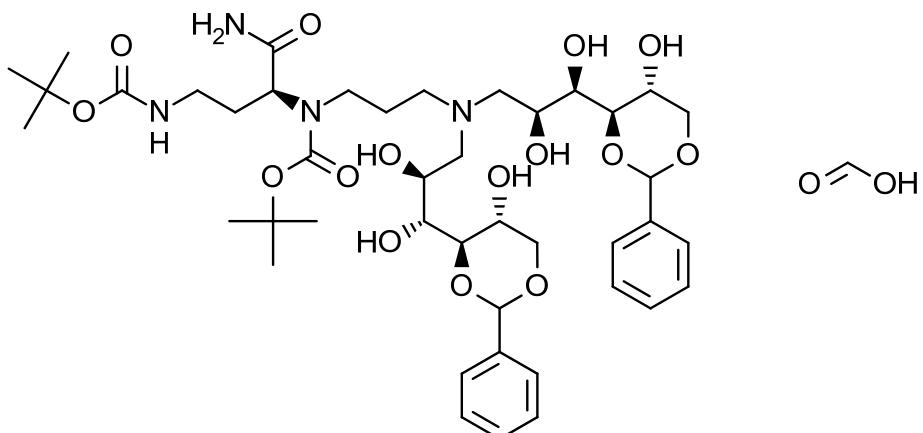
- Una solución de bicarbonato de di-terc-butilo (1,85 g, 8,49 mmol) en THF (10 ml) se goteó durante 5 min a una solución de *N*-(3*S*)-3-[(3-[(benciloxi)carbonil]amino]propil]amino]-3-carbamoylpropil]carbamato de *terc*-butilo, Intermedio 150 (2,89 g, 7,07 mmol) y trietilamina (1,47 ml, 10,6 mmol) en THF (30 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante 16 h, después se concentró al vacío. El aceite resultante se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). Las fases se separaron, después la fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) y salmuera (20 ml), después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto así obtenido se purificó por cromatografía en columna rápida en una columna de sílice (50 g). La columna se eluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH, aumentando el gradiente linealmente de 100:0 a 92:8 durante 15 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío. El material así obtenido se purificó adicionalmente por cromatografía en columna rápida en C18 (120 g). La columna se eluyó con MeCN:H<sub>2</sub>O + ácido fórmico al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 5 %, 2 CV; 5-100 %, 20 CV; 100 %, 2 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de un aceite de color naranja (0,42 g, 12 %).
- 5 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,42 - 7,28 (m, 5H), 7,27 - 6,96 (m, 3H), 6,92 - 6,61 (m, 1H), 5,08 - 4,93 (m, 2H), 4,43 - 3,93 (m, 1H), 3,21 - 2,78 (m, 6H), 2,03 - 1,52 (m, 4H), 1,46 - 1,30 (m, 18H).
- 10 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 509 [MH<sup>+</sup>], Tr = 1,16 min, pureza UV = 95 %.
- 15 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 509 [MH<sup>+</sup>], Tr = 1,16 min, pureza UV = 95 %.

20 **Intermedio 152 - Síntesis de *N*-(3-aminopropil)-*N*-(1*S*)-3-[(terc-butoxi)carbonil]amino]-1-carbamoylpropil]carbamato de *terc*-butilo**



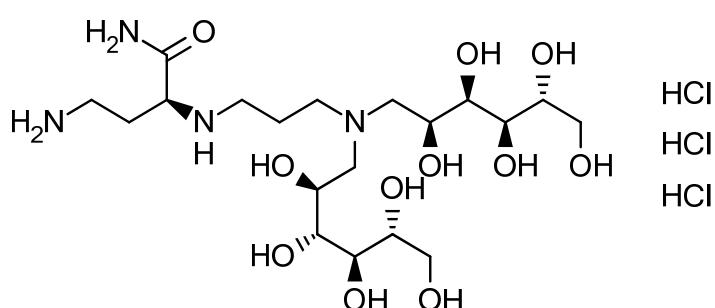
- 25 Una mezcla de *N*-(3-[(benciloxi)carbonil]amino)propil)-*N*-(1*S*)-3-[(terc-butoxi)carbonil]amino]-1-carbamoylpropil]carbamato de *terc*-butilo, Intermedio 151 (780 mg, 1,47 mmol) y 10 % de Pd/C (50 % húmedo, 80 mg) en EtOH (20 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 40 h a TA. La mezcla de reacción se filtró a través de papel filtro de fibra de vidrio después se concentró al vacío para obtener el producto en forma de una espuma de color blanco (580 mg, cuantitativo con base en 95 % pureza estimada).
- 30 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,19 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,89 - 6,66 (m, 1H), 4,40 - 3,85 (m, 1H), 3,18 - 2,83 (m, 5H), 2,49 - 2,37 (m, 2H + disolvente), 2,05 - 1,82 (m, 1H), 1,74 - 1,30 (m, 22H).
- CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 375 [MH<sup>+</sup>], Tr = 0,80 min, pureza UV = 100 %.

35 **Intermedio 153 - Síntesis de ácido fórmico; *N*-(3-{bis[(2*S*,3*R*)-2,3-dihidroxi-3-[(4*R*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propil]amino}propil)-*N*-(1*S*)-3-[(terc-butoxi)carbonil]amino]-1-carbamoylpropil]carbamato de *terc*-butilo**



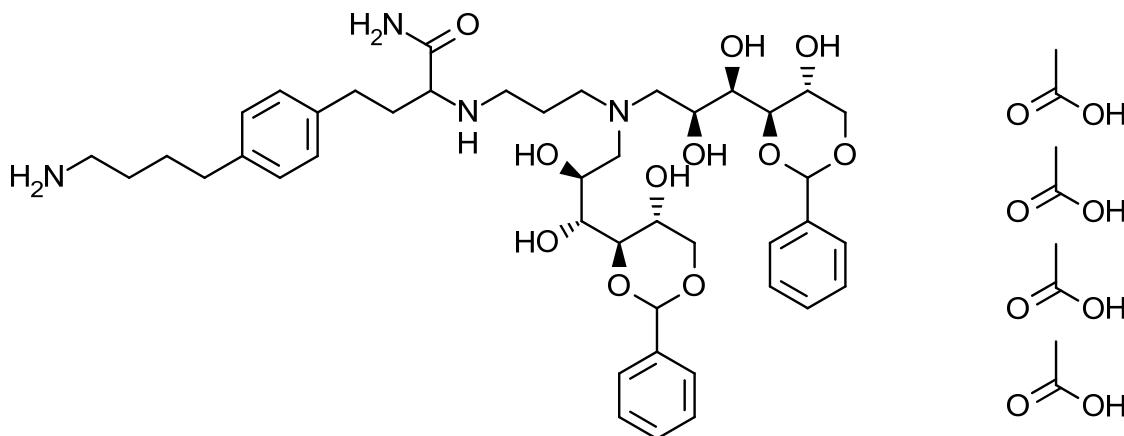
Se añadió 4,6-O-bencilideno-D-glucopiranosa (1,60 g, 5,96 mmol) a una solución de *N*-(3-aminopropil)-*N*-[(1*S*)-3-[(*terc*-butoxi)carbonil]amino]-1-carbamoylpropil]carbamato de *terc*-butilo, Intermedio 152 (0,558 g, 1,49 mmol) en MeOH (25 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 min, después se añadió AcOH (0,341 ml, 5,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 min más después se añadió NaCNBH<sub>3</sub> (0,375 g, 5,96 mmol) en porciones durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 64 h. La reacción se trató de nuevo con 4,6-O-bencilideno-D-glucopiranosa (1,6 g, 5,96 mmol) y se agitó durante 24 h más a TA. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (25 ml) por goteo durante 5 min. Se añadió EtOAc (20 ml), después la mezcla resultante se dejó agitar a TA durante 15 min. Las fases se separaron, después la fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (4 × 50 ml) y salmuera (25 ml). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (120 g). La columna se eluyó con MeCN:H<sub>2</sub>O + ácido fórmico al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 10 %, 2 CV; 10-46 %, 8 CV; 46-52 %, 1 CV; 52 %, 2 CV; 52-97, 2 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color blanco (690 mg, 50 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,39 (s, 1H), 7,54 - 7,42 (m, 4H), 7,41 - 7,26 (m, 6H), 5,59 - 5,47 (m, 2H), 4,33 - 4,13 (m, 4H), 4,02 - 3,87 (m, 5H), 3,81 - 3,70 (m, 2H), 3,67 - 3,55 (m, 2H), 3,42 - 3,34 (m, 6H + disolvente), 3,20 - 2,99 (m, 4H), 1,98 - 1,78 (m, 4H), 1,52 - 1,33 (m, 18H). CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 879 [MH<sup>+</sup>], Tr = 0,95 min, pureza UV = 100 %.

Intermedio 154 - Síntesis de triclorhidrato de (2*S*)-4-amino-2-[(3-{bis[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino}propil)amino]butanamida



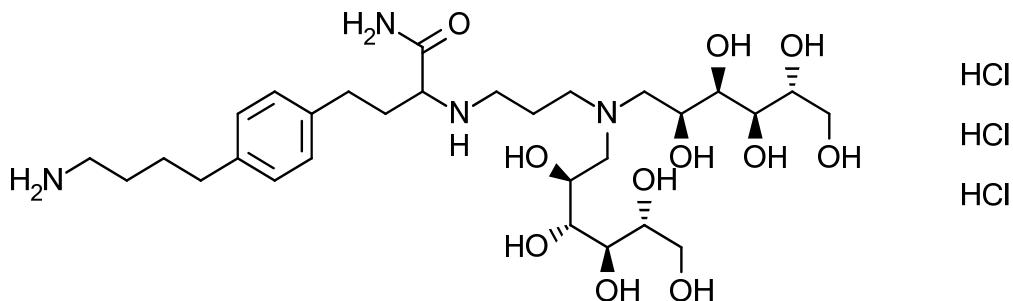
Una suspensión de ácido fórmico; *N*-(3-{bis[(2*S*,3*R*)-2,3-dihidroxi-3-[(4*R*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-*il*]propil]amino}propil)-*N*-[(1*S*)-3-[(*terc*-butoxi)carbonil]amino]-1-carbamoylpropil]carbamato de *terc*-butilo, Intermedio 153 (690 mg, 0,746 mmol) en solución acuosa de HCl (2,0 M, 7,5 ml, 15 mmol) se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeCN/agua después se liofilizó para obtener el producto en forma de un sólido de color blanco (500 mg, cuantitativo con base en 91 % pureza estimada). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 4,31 - 4,21 (m, 2H), 4,15 - 4,08 (m, 1H), 3,91 - 3,74 (m, 6H), 3,73 - 3,61 (m, 4H), 3,58 - 3,42 (m, 6H), 3,29 - 3,10 (m, 4H), 2,43 - 2,20 (m, 4H). CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 503 [MH<sup>+</sup>], Tr = 0,13 min, pureza ELS = 100 %.

Intermedio 155 - Síntesis de 4-[4-(4-aminobutil)fenil]-2-[(3-{bis[(2*S*,3*R*)-2,3-dihidroxi-3-[(4*R*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-*il*]propil]amino}propil)amino]butanamida; tetraquis(ácido acético)



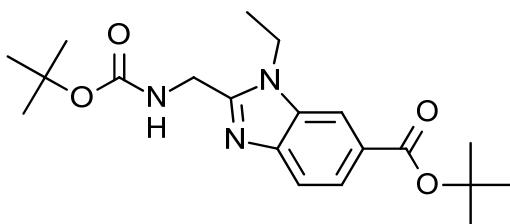
El Intermedio 155 se sintetizó de acuerdo con procedimientos en la bibliografía (WO2014/099673 A1).

- 5 Intermedio 156 - Síntesis de triclorhidrato de 4-[4-(4-aminobutil)fenil]-2-[(3-{bis[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino}propil)amino]butanamida



- 10 Una solución de 4-[4-(4-aminobutil)fenil]-2-[(3-{bis[(2S,3R)-2,3-dihidroxi-3-[(4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-yl]propil]amino}propil)amino]butanamida; *tetraquis*(ácido acético), Intermedio 155 (96 %, 140 mg, 0,13 mmol) en solución acuosa de HCl (2 M, 5 ml, 10 mmol) se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después se liofilizó para obtener el producto en forma de un sólido de color beis (107 mg, cuantitativo con base en 88 % pureza estimada).
- 15 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,22 - 7,14 (m, 4H), 4,27 - 4,18 (m, 2H), 4,06 - 3,99 (m, 1H), 3,91 - 3,85 (m, 2H), 3,83 - 3,75 (m, 2H), 3,75 - 3,63 (m, 6H), 3,63 - 3,39 (m, 6H), 3,23 - 3,08 (m, 2H), 2,96 - 2,88 (m, 2H), 2,76 - 2,60 (m, 4H), 2,39 - 2,13 (m, 4H), 1,75 - 1,62 (m, 4H). CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 635 [MH<sup>+</sup>], Tr = 0,16 min, pureza ELS = 100 %.

- 20 Intermedio 157 - Síntesis de 2-({[(terc-butoxi)carbonil]amino}metil)-1-etil-1H-1,3-benzodiazol-6-carboxilato de terc-butilo

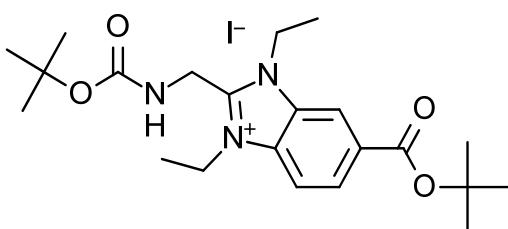


- 25 Se añadió *N,N*-dimetilformamida di-terc-butil acetal (3,00 ml, 12,5 mmol) a una suspensión de ácido 2-({[(terc-butoxi)carbonil]amino}metil)-1-etil-1H-1,3-benzodiazol-6-carboxílico, Intermedio 78 (1,00 g, 3,13 mmol) en tolueno (10 ml). La reacción se dejó calentar a 80 °C durante 2 h, después se dejó enfriar a TA. Se añadió *N,N*-dimetilformamida di-terc-butil acetal (3,00 ml, 12,5 mmol), después la reacción se dejó calentar a 80 °C durante 16 h. Se añadió *N,N*-dimetilformamida di-terc-butil acetal (3,00 ml, 12,5 mmol), después la reacción se dejó calentar a 100 °C durante 6 h, después se dejó enfriar a TA. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), después se lavó con agua (2 × 20 ml), solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 × 20 ml) y salmuera (10 ml), después se secó

sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró al vacío para obtener un sólido de color naranja (1,6 g). El material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en una columna de sílice (25 g). La columna se eluyó con  $\text{EtOAc}:\text{heptano}$ , usando el siguiente gradiente (%EtOAc, volúmenes de columna): 0 %, 3 CV; 0-53 %, 10,5 CV; 53 %, 4,5 CV; 53-100 %, 9,5 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron para obtener el producto en forma de un sólido de color blanquecino (460 mg, 37 %).

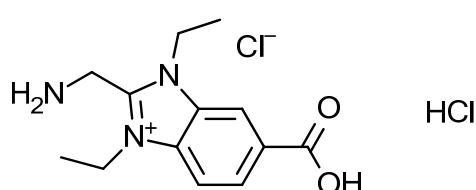
5 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,08 - 8,05 (m, 1H), 7,76 (dd,  $J$  = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,62 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (t,  $J$  = 5,4 Hz, 1H), 4,46 (d,  $J$  = 5,8 Hz, 2H), 4,33 (q,  $J$  = 7,2 Hz, 2H), 1,57 (s, 9H), 1,45 - 1,23 (m, 12H). CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 376 [M $^+$ ], Tr = 1,14 min, pureza UV = 94 %.

10 **Intermedio 158 - Síntesis de yoduro de 6-[(terc-butoxi)carbonil]-2-({[(terc-butoxi)carbonil]amino}metil)-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io***



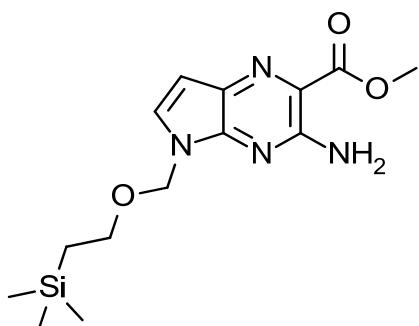
15 Se añadió yodoetano (219  $\mu\text{l}$ , 2,67 mmol) a una suspensión de 2-({[(terc-butoxi)carbonil]amino}metil)-1-etyl-1*H*-1,3-benzodiazol-6-carboxilato de *terc*-butilo, Intermedio 157 (250 mg, 0,670 mmol) en MeCN (2,5 ml). La reacción se calentó por irradiación de microondas durante 2 h a 120  $^{\circ}\text{C}$ . En un frasco separado, se añadió yodoetano (175  $\mu\text{l}$ , 2,14 mmol) a una suspensión de 2-({[(terc-butoxi)carbonil]amino}metil)-1-etyl-1*H*-1,3-benzodiazol-6-carboxilato de *terc*-butilo, Intermedio 157 (200 mg, 0,532 mmol) en MeCN (2 ml). La mezcla resultante se calentó por irradiación de microondas durante 2 h a 120  $^{\circ}\text{C}$ . Las dos reacciones se combinaron después se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en una columna de sílice (25 g). La columna se eluyó con  $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , aumentando el gradiente linealmente de 0:100 a 8:92 durante 12 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron para obtener una espuma de color rosa (550 mg). El material así obtenido se purificó adicionalmente por cromatografía en columna rápida en una columna de sílice (25 g). La columna se eluyó con  $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , aumentando el gradiente linealmente de 0:100 a 5:95 durante 14 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron para obtener el producto en forma de una espuma de color rosa (240 mg, 38 %).  
 20 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,54 (s, 1H), 8,18 (s, 2H), 8,01 (t,  $J$  = 5,2 Hz, 1H), 4,81 (d,  $J$  = 5,3 Hz, 2H), 4,71 (q,  $J$  = 7,2 Hz, 2H), 4,64 (q,  $J$  = 7,2 Hz, 2H), 1,61 (s, 9H), 1,51 - 1,18 (m, 15H). CL/EM (Sistema C): m/z (IEN $^+$ ) = 404 [M $^+$ ], Tr = 2,56 min, pureza UV = 100 %.

25 30 **Intermedio 159 - Síntesis de cloruro de clorhidrato de 2-(aminometil)-6-carboxi-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io***



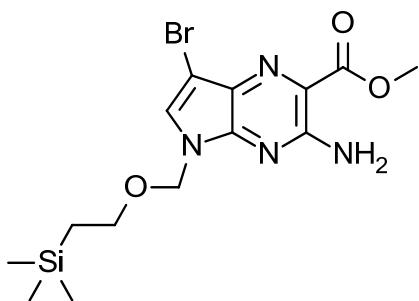
35 Se añadió una solución de HCl en dioxano (4,0 M, 1,1 ml, 4,4 mmol) a una solución de yoduro de 6-[(terc-butoxi)carbonil]-2-({[(terc-butoxi)carbonil]amino}metil)-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*, Intermedio 158 (465 mg, 0,870 mmol) en MeCN (5 ml). La reacción se dejó en agitación a TA durante 16 h. Se añadió una solución de HCl en dioxano (4,0 M, 0,20 ml, 0,80 mmol), después la reacción se dejó en agitación a TA durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después se formó azeótropo con MeCN (2 x 10 ml). El residuo se suspendió en MeCN (5 ml), después se filtró y se secó al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color pardo oscuro (335 mg, cuantitativo con base en 84 % pureza estimada).  
 40 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,24 - 8,50 (m, 4H), 8,32 - 8,21 (m, 2H), 4,88 - 4,66 (m, 6H), 1,56 - 1,41 (m, 6H). CL/EM (Sistema A): m/z (IEN $^+$ ) = 248 [M $^+$ ], Tr = 0,14 min, pureza ELS = 100 %.

45 **Intermedio 160 - Síntesis de 3-amino-5-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-carboxilato de metilo**



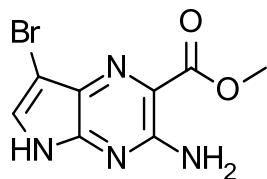
Se añadió dispersión de NaH en aceite mineral (60 %, 458 mg, 11,5 mmol) en porciones durante un periodo de 10 min a una mezcla enfriada (0 °C) de 3-amino-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-carboxilato de metilo, Intermedio 2 (2,00 g, 10,4 mmol) en DMF (30 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 20 min, después se añadió una solución de 2-(clorometoxi)etil-trimetil-silano (2,21 ml, 12,5 mmol) en DMF (5 ml) por goteo durante 3 min. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 15 min, después se añadió agua (100 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml), después la fase orgánica se lavó con agua (2 × 100 ml) y salmuera (100 ml), después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en una columna de sílice (100 g). La columna se eluyó con EtOAc:heptano, usando el siguiente gradiente (%EtOAc, volúmenes de columna): 0 %, 1 CV; 0-60 %, 10 CV; 60-100 %, 1,5 CV; 100 %, 1 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (1,87 g, 56 %).  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,67 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,24 (s, 2H), 6,53 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,52 - 3,47 (m, 2H), 0,85 - 0,79 (m, 2H), -0,07 - -0,11 (m, 9H).  
 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 323 [MH<sup>+</sup>], Tr = 1,21 min, pureza UV = 100 %.

**Intermedio 161 - Síntesis de 3-amino-7-bromo-5-[(2-(trimetilsilil)etoxi)methyl]-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-carboxilato de metilo**



20 Se añadió NBS (0,773 g, 4,34 mmol) en porciones durante 5 min a una solución enfriada (0 °C) de 3-amino-5-[(2-(trimetilsilil)etoxi)methyl]-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-carboxilato de metilo, Intermedio 160 (1,56 g, 4,82 mmol) en MeCN (30 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 50 min. Se añadió NBS adicional (0,100 g, 0,562 mmol), después la reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 90 min más. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). Las fases se separaron, después las fases orgánicas se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), después se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en una columna de sílice (100 g). La columna se eluyó con EtOAc:heptano, usando el siguiente gradiente (%EtOAc, volúmenes de columna): 0 %, 1 CV; 0-44 %, 7 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron. El material así obtenido se purificó adicionalmente por cromatografía en columna rápida en C18 (120 g). La columna se eluyó con MeCN:H<sub>2</sub>O + ácido fórmico al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 10 %, 2 CV; 10-76 %, 18 CV; 76-96 %, 2 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (584 mg, 30 %).  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,91 (s, 1H), 7,42 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,54 - 3,48 (m, 2H), 0,86 - 0,80 (m, 2H), -0,08 (s, 9H).  
 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 401 [M(<sup>79</sup>Br)H<sup>+</sup>], 403 [M(<sup>81</sup>Br)H<sup>+</sup>], Tr = 1,33 min, pureza UV = 100 %.

**Intermedio 162 - Síntesis de 3-amino-7-bromo-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-carboxilato de metilo**



Se añadió TFA (2,97 ml, 38,9 mmol) a una solución de 3-amino-7-bromo-5-[(2-(trimetilsilil)etoxi)methyl]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-carboxilato de metilo, Intermedio 161 (520 mg, 1,30 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml). La mezcla resultante se agitó

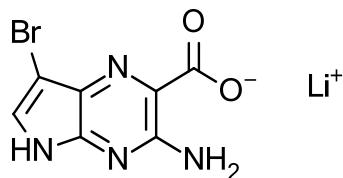
5 a TA durante 2,5 h, después se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH (2:1:0,5, 5 ml), después se dejó agitar a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío.

El material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en una columna de sílice (100 g). La columna se 10 eluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH, usando el siguiente gradiente (%MeOH, volúmenes de columna): 0 %, 1 CV; 0-7,5 %, 9 CV; 7,5-100 % 0,5 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo/naranja (309 mg, 83 %).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,87 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,24 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 271 [M(<sup>79</sup>Br)H<sup>+</sup>], 273 [M(<sup>81</sup>Br)H<sup>+</sup>], Tr = 0,89 min, pureza UV = 94 %.

15 **Intermedio 163 - Síntesis de 3-amino-7-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-carboxilato de ion litio (1<sup>+</sup>)**

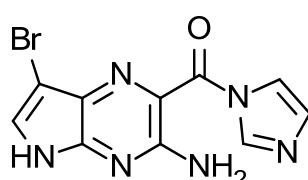


20 Se añadió una solución acuosa de LiOH (1,0 M, 2,7 ml, 2,7 mmol) a una suspensión de 3-amino-7-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-carboxilato de metilo, Intermedio 162 (361 mg, 1,33 mmol) en MeOH (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C por 2,5 h, después se dejó enfriar a TA. La suspensión resultante se filtró. El sólido recolectado se enjuagó con agua después se secó en succión para obtener un sólido de color amarillo (195 mg). El filtrado se concentró al vacío, después el residuo se suspendió en agua (3 ml). El sólido se recogió por filtración, se combinó con el primer lote de sólido, después se secó al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (243 mg, 67 %).

25 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,45 (s, 1H), 8,35 - 6,86 (m, 3H).

CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 257 [M(<sup>79</sup>Br)H<sup>+</sup>], 259 [M(<sup>81</sup>Br)H<sup>+</sup>], Tr = 0,82 min, pureza UV = 96 %.

30 **Intermedio 164 - Síntesis de 7-bromo-2-(1H-imidazol-1-carbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-amina**

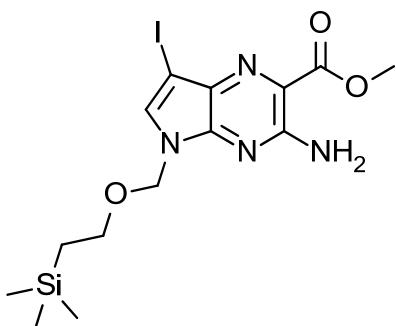


35 Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-carboxilato de ion litio (1<sup>+</sup>), Intermedio 163 (243 mg, 0,924 mmol), CDI (300 mg, 1,85 mmol) y clorhidrato de imidazol (116 mg, 1,11 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a TA durante 1 h 15 min. Se añadió CDI adicional (100 mg, 0,617 mmol), después la reacción se dejó en agitación a TA durante 1 h más. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml), después se agitó a TA durante 10 min. La suspensión resultante se filtró, después el sólido recolectado se lavó con agua (2 × 5 ml), después se secó al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (218 mg, 77 %).

40 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,05 (s, 1H), 8,89 - 8,82 (m, 1H), 8,03 - 7,99 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,13 - 7,09 (m, 1H).

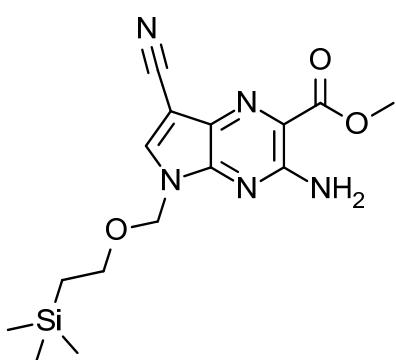
CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 307 [M(<sup>79</sup>Br)H<sup>+</sup>], 309 [M(<sup>81</sup>Br)H<sup>+</sup>], Tr = 0,81 min, pureza ELS = 100 %.

45 **Intermedio 165 - Síntesis de 3-amino-7-yodo-5-[(2-(trimetilsilil)etoxi)methyl]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-carboxilato de metilo**



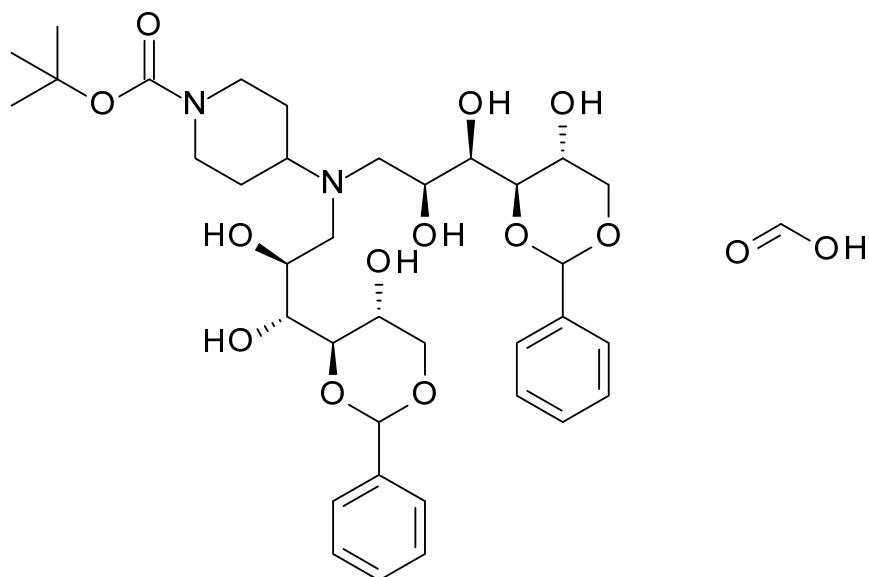
Se añadió dispersión de NaH en aceite mineral (60 %, 240 mg, 6,00 mmol) en porciones durante 5 min a una solución enfriada (0 °C) de 3-amino-7-yodo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-carboxilato de metilo, Intermedio 10, (95 %, 1,82 g, 5,44 mmol) en DMF (25 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 20 min, después se añadió una solución de 2-(clorometoxi)etil-trimetil-silano (1,01 ml, 5,72 mmol) en DMF (8 ml) por goteo durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min, después se añadió agua (1 ml). La mezcla de reacción se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en una columna de sílice (340 g). La columna se eluyó con EtOAc:heptano, usando el siguiente gradiente (%EtOAc, volúmenes de columna): 0 %, 1 CV; 0-40 %, 6,5 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (1,85 g, 75 %).  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,98 (s, 1H), 7,47 (s, 2H), 5,48 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,62 - 3,56 (m, 2H), 0,94 - 0,88 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).  
 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 449 [MH<sup>+</sup>], Tr = 1,37 min, pureza UV = 99 %.

15 **Intermedio 166 - Síntesis de 3-amino-7-ciano-5-[(2-(trimethylsilyl)etoxi]metil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-carboxilato de metilo**



20 Se añadieron dioxano desgasificado (3 ml) y agua (3 ml) a un matraz que contiene 3-amino-7-yodo-5-[(2-(trimethylsilyl)etoxi]metil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-carboxilato de metilo, Intermedio 165 (316 mg, 0,705 mmol), ferrocianuro de potasio (149 mg, 0,353 mmol), Xphos (17 mg, 0,035 mmol), Xphos Pd G3 (30 mg, 0,035 mmol) y KOAc (14 mg, 0,14 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100 °C por 2 h 20 min, después se dejó enfriar a TA. La mezcla de reacción se repartió entre agua (20 ml) y EtOAc (20 ml), después las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml), después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en una columna de sílice (25 g). La columna se eluyó con EtOAc:heptano, usando el siguiente gradiente (%EtOAc, volúmenes de columna): 0 %, 1 CV; 0-60 %, 10 CV; 60-100 %, 1,5 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (183 mg, 72 %).  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,62 (s, 1H), 7,56 (s, 2H), 5,47 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,57 - 3,52 (m, 2H), 0,88 - 0,79 (m, 2H), -0,08 (s, 9H).  
 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 348 [MH<sup>+</sup>], Tr = 1,25 min, pureza UV = 97 %.

35 **Intermedio 167 - Síntesis de 4-[bis[(2S,3R)-2,3-dihidroxi-3-[(4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propil]amino]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo; ácido fórmico;**

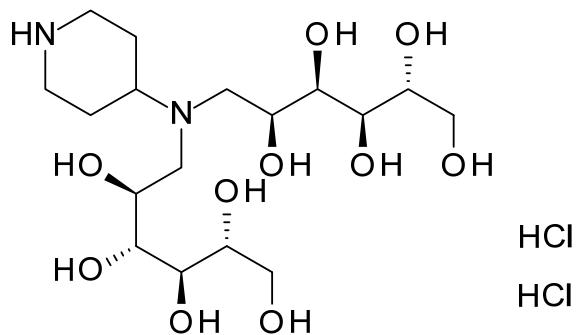


5 Se añadió complejo de  $\alpha$ -picolina borano (0,801 g, 7,49 mmol) a una suspensión de 4-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,500 g, 2,50 mmol) y 4,6-O-bencilideno-D-glucopiranosa (2,68 g, 9,99 mmol) en MeOH (5 ml). La mezcla se calentó a 60 °C durante 18 h, después se dejó enfriar a TA. La mezcla de reacción se concentró al vacío después el residuo se repartió entre EtOAc (15 ml) y agua (15 ml). Las fases se separaron, después la fase orgánica se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío.

10 El material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (30 g). La columna se eluyó con MeCN:H<sub>2</sub>O + ácido fórmico al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% MeCN, volúmenes de columna): 10 %, 2 CVs; 10-40 %, 10 CVs; 40-100 %, 2 CVs; 100 %, 2 CVs. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío después la solución acuosa residual se liofilizó para obtener el producto en forma de un sólido de color blanco (1,07 g, 57 %).

15 CL/EM (Sistema B): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 705 [MH<sup>+</sup>], Tr = 2,28 min, pureza ELS = 100 %  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, Metanol-d4)  $\delta$  8,42 (s, 1H), 7,54 - 7,43 (m, 4H), 7,40 - 7,29 (m, 6H), 5,53 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 4,14 - 3,89 (m, 8H), 3,76 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,27 - 2,96 (m, 5H), 2,74 - 2,34 (m, 2H), 1,86 - 1,74 (m, 2H), 1,60 - 1,40 (m, 10H), 1,37 - 1,26 (m, 1H).

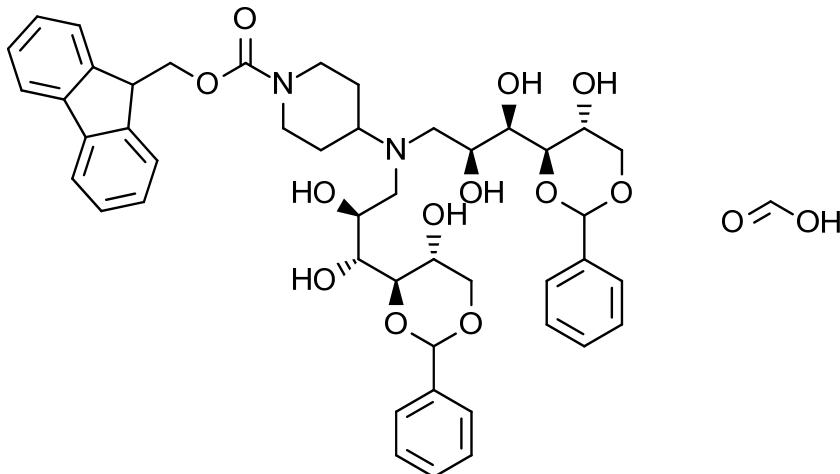
20 Intermedio 112 (método B) - Síntesis de diclorhidrato de (2R,3R,4R,5S)-6-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]-(4-piperidil)amino]hexano-1,2,3,4,5-pentol;



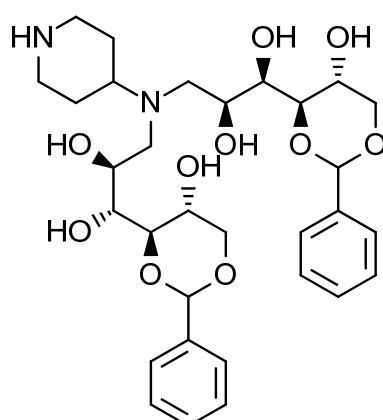
25 Una suspensión de 4-[bis[(2S,3R)-2,3-dihidroxi-3-[(4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propil]amino]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo; ácido fórmico (290 mg, 0,38 mmol) en HCl acuoso (2 M, 10 ml, 20 mmol) se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el producto en forma de un sólido higroscópico amarillo (225 mg). Rendimiento >100 % debido al agua residual. La pureza se ajustó a 85 % para considerar el agua residual.

CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 429 [MH<sup>+</sup>], Tr = 0,14 min, pureza ELS = 100 %  
 30 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, Óxido de Deuterio)  $\delta$  4,31 - 4,20 (m, 2H), 4,09 - 3,97 (m, 1H), 3,92 - 3,74 (m, 6H), 3,74 - 3,38 (m, 10H), 3,25 - 3,13 (m, 2H), 2,53 - 2,33 (m, 2H), 2,24 - 1,97 (m, 2H).

Intermedio 168 - Síntesis de 4-[bis[(2S,3R)-2,3-dihidroxi-3-[(4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-

[(1*R*,2*S*)-3-[(2*S*,3*R*)-2,3-dihidroxi-3-[(4*R*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propil](piperidin-4-il)amino]-1-[(4*R*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propano-1,2-diol

- 5 Una mezcla de clorhidrato de 4-aminopiperidin-1-carboxilato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo (7,80 g, 21,7 mmol) y 4,6-O-bencilideno-*D*-glucopiranosa (23,3 g, 86,9 mmol) en MeOH (110 ml) se agitó a TA durante 0,5 h. Se añadió NaCNBH<sub>3</sub> (5,46 g, 86,9 mmol), después la reacción se calentó a 60 °C. La reacción se agitó a 60 °C durante 18 h. La reacción se volvió a cargar con 4,6-O-bencilideno-*D*-glucopiranosa (23,3 g, 86,9 mmol), después se dejó agitar a 60 °C durante 6 h más. La reacción se dejó enfriar a TA, después se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (200 ml) y EtOAc (200 ml). La mezcla resultante se filtró a través de un lecho de Celite, después el filtrado se transfirió a un embudo de separación. Las fases se separaron, después la fase orgánica se lavó con salmuera:agua (1:1, 2 × 200 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en MeCN (200 ml) y tBME (250 ml) se filtró. El sólido obtenido se suspendió en MeOH, después se filtró. Los filtrados combinados se concentraron al vacío. El material en bruto así obtenido se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (400 g). La columna se eluyó con MeCN:agua + ácido fórmico al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 20 %, 1 CV; 20-50 %, 10 CV; 50-100 %, 2 CV; 100 %, 2 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para remover más del MeCN y algo del agua después la solución acuosa residual se liofilizó para obtener el producto en forma de un sólido de color blanquecino (12,6 g, 66 %).
- 10 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,16 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,64 - 7,54 (m, 2H), 7,45 - 7,27 (m, 14H), 5,46 (s, 2H), 5,23 - 5,07 (m, 2H), 4,88 - 4,21 (m, 6H), 4,13 (dd, *J* = 10,5, 5,3 Hz, 2H), 4,02 - 3,67 (m, 9H), 3,61 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 3,50 (t, *J* = 10,5 Hz, 2H), 2,64 - 2,56 (m, 3H), 2,42 - 2,31 (m, 2H), 1,69 - 1,51 (m, 2H), 1,31 - 0,90 (m, 2H). CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 827 [MH<sup>+</sup>], Tr = 1,08 min, pureza UV = 100 %.
- 15
- 20
- 25 Intermedio 111 (método B) - Síntesis de (1*R*,2*S*)-3-[(2*S*,3*R*)-2,3-dihidroxi-3-[(4*R*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propil](piperidin-4-il)amino]-1-[(4*R*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propano-1,2-diol



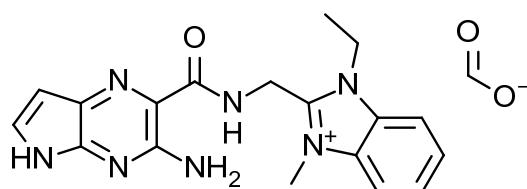
- 30 Se añadió piperidina (9,01 ml, 91,2 mmol) a una solución de 4-[(2*S*,3*R*)-2,3-dihidroxi-3-[(4*R*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propil]amino)piperidin-1-carboxilato (9*H*-fluoren-9-il)metilo, Intermedio 112 (12,6 g, 14,4 mmol) en THF (150 ml). La reacción se dejó en agitación a TA durante 16 h, después se concentró al vacío. El material sólido en bruto se suspendió en MeOH (100 ml), después se calentó para disolverlo. La solución se dejó enfriar después se concentró al vacío hasta que se observó un sólido. La suspensión resultante se agitó a TA durante

15 min, después se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta que se observó un sólido. La suspensión resultante se agitó a TA durante 15 min, después se filtró. El filtrado se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (400 g). La columna se eluyó con MeCN:H<sub>2</sub>O + ácido fórmico al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 10 %, 1 CVs; 10-25 %, 6 CVs; 25 %, 2 CVs; 25-50 %, 1 CV; 50-100 %, 1 CVs; 100 %, 2 CVs. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para remover la mayor parte del disolvente. La solución residual así obtenida se liofilizó para obtener un sólido de color amarillo pálido (6,35 g). El sólido así obtenido se repartió entre EtOAc (100 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml). Las fases se separaron, después la fase acuosa se extrajo con CHCl<sub>3</sub>:IPA (2:1, 100 ml) y *n*-BuOH (2 × 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> después se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en 1:2 MeCN:agua después se liofilizó para obtener el producto en forma de un sólido de color blanco (5,81 g, 67 %).  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,48 (dd, *J* = 7,5, 2,0 Hz, 4H), 7,38 - 7,28 (m, 6H), 5,50 (s, 2H), 4,23 (dd, *J* = 10,6, 5,4 Hz, 2H), 4,00 - 3,88 (m, 4H), 3,85 (dd, *J* = 5,5, 2,4 Hz, 2H), 3,70 (dd, *J* = 9,3, 2,4 Hz, 2H), 3,60 (t, *J* = 10,5 Hz, 2H), 3,09 - 3,02 (m, 1H), 3,00 - 2,91 (m, 1H), 2,78 (dd, *J* = 13,4, 3,7 Hz, 2H), 2,75 - 2,65 (m, 1H), 2,59 (dd, *J* = 13,4, 8,8 Hz, 2H), 2,54 - 2,47 (m, 1H), 2,37 - 2,28 (m, 1H), 1,81 - 1,70 (m, 2H), 1,55 - 1,49 (m, 1H), 1,42 - 1,35 (m, 1H).  
 CL/EM (Sistema A): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 605 [MH<sup>+</sup>], Tr = 0,77 min, pureza UV = 100 %.

### SÍNTESIS DE COMPUESTOS DE EJEMPLO

#### Ejemplo 1

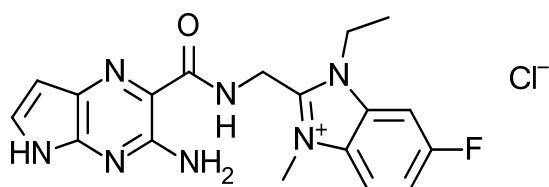
##### Síntesis de formiato de 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il}formamido)metil]-1-etil-3-metil-1H-1,3-benzodiazol-3-*io*



Se añadió yodometano (26  $\mu$ l, 0,42 mmol) a una solución de 3-amino-*N*[(1-etil-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il)metil]-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-carboxamida, Intermedio 84 (79 %, 35 mg, 0,082 mmol) en DMSO (1 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 48 h. Se añadió yodometano adicional (30  $\mu$ l, 0,48 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 48 h más. Se añadió yodometano adicional (40  $\mu$ l, 0,64 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 72 h más. La mezcla de reacción se diluyó con MeCN a un volumen final de 1,5 ml, después se purificó por HPLC preparativo (Método A). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (12 mg, 36 %).  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,59 (s, 1H), 9,68 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,10 - 7,98 (m, 2H), 7,74 - 7,65 (m, 2H), 7,51 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,19 (s, 2H), 6,41 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 5,05 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 4,69 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,16 (s, 3H), 1,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).  
 CL/EM (Sistema C): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 350 [M<sup>+</sup>], Tr = 1,46 min, pureza UV = 98 %.

#### Ejemplo 2

##### Síntesis de cloruro de 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il}formamido)metil]-1-etil-6-fluoro-3-metil-1H-1,3-benzodiazol-3-*io*



Una solución de yoduro de clorhidrato de 2-(aminometil)-1-etil-6-fluoro-3-metil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*, Intermedio 19 (182 mg, 0,489 mmol) y DIPEA (170  $\mu$ l, 0,98 mmol) en DMF (1,5 ml) se añadió a una solución de 3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-carboxilato de ion litio (1<sup>+</sup>), Intermedio 3 (90 mg, 0,49 mmol), HBTU (204 mg, 0,538 mmol) y DIPEA (170  $\mu$ l, 0,98 mmol) en DMF (0,5 ml). La reacción se agitó a TA durante 72 h, después se concentró al vacío. El material en bruto así obtenido se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (12 g). La columna se eluyó con MeCN:agua + ácido fórmico al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 5 %, 2 CV; 5-69 %, 13 CV; 69-100 %, 2 CV; 100 %, 1 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener un sólido de color verde/pardo (30 mg). El sólido así obtenido se disolvió en DMSO:MeCN 2:1 después

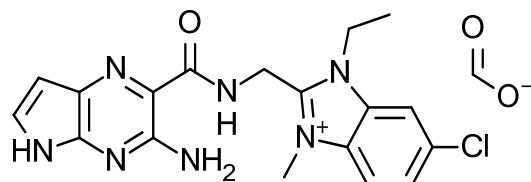
se purificó por HPLC preparativo (Método A). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (11 mg, 6 %).

5 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,51 (s, 1H), 9,66 (t,  $J$  = 5,3 Hz, 1H), 8,12 - 8,07 (m, 2H), 7,62 (td,  $J$  = 9,3, 2,4 Hz, 1H), 7,51 (dd,  $J$  = 3,7, 1,7 Hz, 1H), 7,20 (s, 2H), 6,41 (d,  $J$  = 3,6 Hz, 1H), 5,02 (d,  $J$  = 5,4 Hz, 2H), 4,65 (q,  $J$  = 7,2 Hz, 2H), 4,16 (s, 3H), 1,37 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H).

CL/EM (Sistema C): m/z (IEN $^+$ ) = 368 [M $^+$ ], Tr = 1,48 min, pureza UV = 99 %.

#### Ejemplo 3

10 Síntesis de formiato de 2-[(3-amino-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il]formamido)metil]-6-cloro-1-etil-3-metil-1H-1,3-benzodiazol-3-*io*



15 Una suspensión de 3-amino-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-carboxilato de ion litio ( $1^+$ ), Intermedio 3 (90 mg, 0,49 mmol), yoduro de 2-(aminometil)-6-cloro-1-etil-3-metil-1H-1,3-benzodiazol-3-*io*, Intermedio 22 (172 g, 0,489 mmol), EDC.HCl (187 mg, 0,978 mmol) y HOAt (66 mg, 0,49 mmol) en DMF (2 ml) se dejó en agitación a TA durante 16 h, después se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (12 g). La columna se eluyó con MeCN:agua + ácido fórmico al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna):

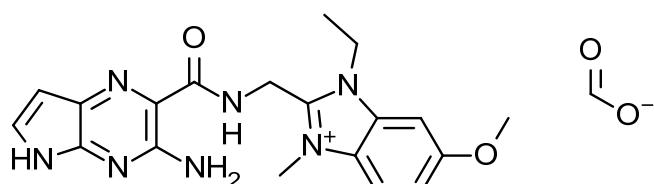
20 5 %, 6 CV; 10-100 %, 20 CV; 100 %, 2 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (38 mg, 18 %).

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,65 (s, 1H), 9,67 (t,  $J$  = 5,3 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,32 (d,  $J$  = 1,8 Hz, 1H), 8,08 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 1H), 7,76 (dd,  $J$  = 8,9, 1,8 Hz, 1H), 7,51 (dd,  $J$  = 3,6, 1,8 Hz, 1H), 7,19 (s, 2H), 6,40 (d,  $J$  = 3,5 Hz, 1H), 5,03 (d,  $J$  = 5,3 Hz, 2H), 4,68 (q,  $J$  = 7,2 Hz, 2H), 4,15 (s, 3H), 1,37 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H).

25 CL/EM (sistema C): m/z (IEN $^+$ ) = 384 [M( $^{35}\text{Cl}$ ) $^+$ ], 386 [M( $^{37}\text{Cl}$ ) $^+$ ], Tr = 1,69 min, pureza UV = 100 %.

#### Ejemplo 4

30 Síntesis de formiato de 2-[(3-amino-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il]formamido)metil]-1-etil-6-metoxi-3-metil-1H-1,3-benzodiazol-3-*io*:



35 Una suspensión de 2-(1H-imidazol-1-carbonil)-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-amina, Intermedio 4 (230 mg, 1,01 mmol) y yoduro de 2-(aminometil)-1-etil-6-metoxi-3-metil-1H-1,3-benzodiazol-3-*io*, Intermedio 25 (350 mg, 1,01 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a TA durante 16 h. La suspensión resultante se filtró al vacío. El sólido así obtenido se lavó con MeCN. El filtrado combinado se concentró al vacío, después el material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (30 g). La columna se eluyó con MeCN:agua + ácido fórmico al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna):

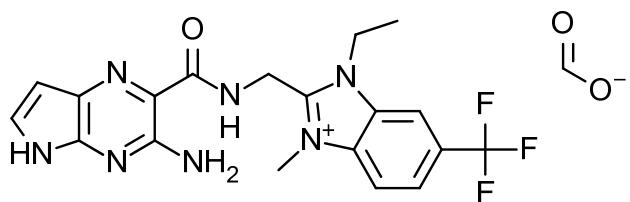
40 5 %, 2 CV; 5-20 %, 5 CV; 20 % 1 CV; 20-25 %, 2 CV; 25-39 %, 1 CV; 39-100 %, 1 CV; 100 %, 1 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener el producto como un polvo amarillo (173 mg, 40 %).

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,56 (s, 1H), 9,65 (t,  $J$  = 5,3 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,92 (d,  $J$  = 9,1 Hz, 1H), 7,56 (d,  $J$  = 2,2 Hz, 1H), 7,50 (dd,  $J$  = 3,7, 2,4 Hz, 1H), 7,32 - 7,26 (m, 1H), 7,20 (s, 2H), 6,44 - 6,36 (m, 1H), 5,00 (d,  $J$  = 5,4 Hz, 2H), 4,64 (q,  $J$  = 7,1 Hz, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 1,37 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H).

45 CL/EM (Sistema C): m/z (IEN $^+$ ) = 380 [M $^+$ ], Tr = 1,61 min, pureza UV = 100 %.

#### Ejemplo 5

50 Síntesis de formiato de 2-[(3-amino-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il]formamido)metil]-1-etil-3-metil-6-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-3-*io*

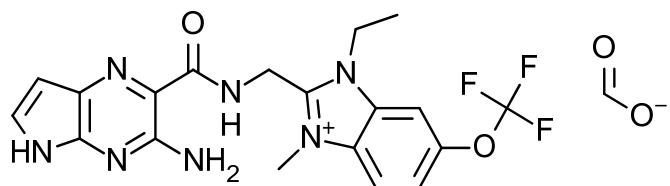


Una solución de 2-(1*H*-imidazol-1-carbonil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-amina, Intermedio 4 (64 mg, 0,28 mmol) y yoduro de clorhidrato de 2-(aminometil)-1-etil-3-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*, Intermedio 28 (94 %, 120 mg, 0,27 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (12 g). La columna se eluyó con MeCN:agua + ácido fórmico al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 5 %, 2 CV; 5-24 %, 4 CV; 24 %, 3 CV; 24-52 %, 6 CV; 52-100 %, 4 CV; 100 % 3 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color naranja (60 mg, 48 %).

- 5 RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11,65 (s, 1H), 9,68 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,06 (dd, *J* = 8,8, 1,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 3,7, 1,8 Hz, 1H), 7,19 (s, 2H), 6,40 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,08 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 4,79 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,20 (s, 3H), 1,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).  
CL/EM (Sistema C): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 418 [M<sup>+</sup>], Tr = 1,84 min, pureza UV = 100 %.
- 10

15 **Ejemplo 6**

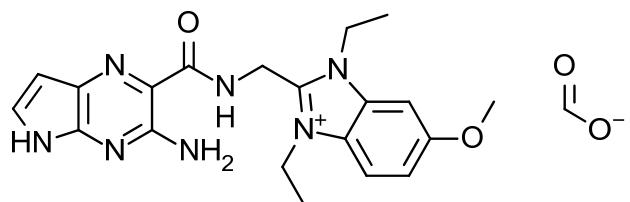
**Síntesis de formiato de 2-[({3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il}formamido)metil]-1-etil-3-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io***



- 20 Una solución de 2-(1*H*-imidazol-1-carbonil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-amina, Intermedio 4 (55 mg, 0,24 mmol) y yoduro de clorhidrato de 2-(aminometil)-1-etil-3-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*, Intermedio 32 (87 %, 105 mg, 0,209 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (12 g). La columna se eluyó con MeCN:agua + ácido fórmico al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 5 %, 2 CV; 5-28 %, 5 CV; 28 %, 2 CV; 28-43 % 3 CV; 43-92 %, 2 CV; 100 % 3 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en MeCN (5 ml), después se filtró. El filtrado se concentró al vacío, después se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (12 g). La columna se eluyó con MeCN:agua + ácido fórmico al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 5 %, 2 CV; 5-9 %, 1 CV; 9 % 1 CV; 9-23 %, 3 CV; 23 %, 4 CV; 23-32 % 1 CV; 32-100 %, 2 CV, 100 % 2 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color pardo (38 mg, 38 %).  
RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11,77 (s, 1H), 9,69 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,34 - 8,26 (m, 1H), 8,19 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,79 - 7,70 (m, 1H), 7,51 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,20 (s, 2H), 6,40 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 5,05 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 4,72 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,18 (s, 3H), 1,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).  
CL/EM (Sistema C): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 434 [M<sup>+</sup>], Tr = 1,97 min, pureza UV = 100 %.
- 25
- 30
- 35

40 **Ejemplo 7**

**Síntesis de formiato de 2-[({3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il}formamido)metil]-1,3-dietil-6-metoxi-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io***



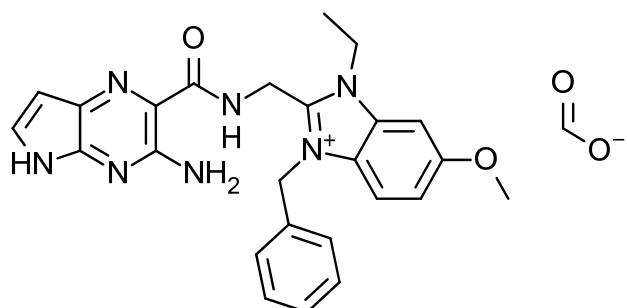
- 45 Una suspensión de 3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-carboxilato de ion litio (1<sup>+</sup>), Intermedio 3 (40 mg, 0,22 mmol),

yoduro de 2-(aminometil)-1,3-dietil-6-metoxi-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*, Intermedio 36 (92 %, 78 mg, 0,20 mmol), EDC.HCl (83 mg, 0,43 mmol) y HOAt (30 mg, 0,22 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a TA durante 72 h, después se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (12 g). La columna se eluyó con MeCN:agua + ácido fórmico al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna):

- 5 5 %, 6 CV; 10-100 %, 20 CV; 100 %, 2 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color verde (52 mg, 58 %).  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,65 (s, 1H), 9,69 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,99 - 7,90 (m, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 1H), 7,52 - 7,48 (m, 1H), 7,32 - 7,12 (m, 3H), 6,40 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 5,08 - 4,98 (m, 2H), 4,65 (q, *J* = 7,1 Hz, 4H), 3,90 (s, 3H), 1,39 (td, *J* = 7,1, 1,6 Hz, 6H).  
 10 CL/EM (Sistema C): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 394 [M<sup>+</sup>], Tr = 1,75 min, pureza UV = 98 %.

#### Ejemplo 8

##### Síntesis de formiato de 2-[{(3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido]metil-3-bencil-1-etil-6-metoxi-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*



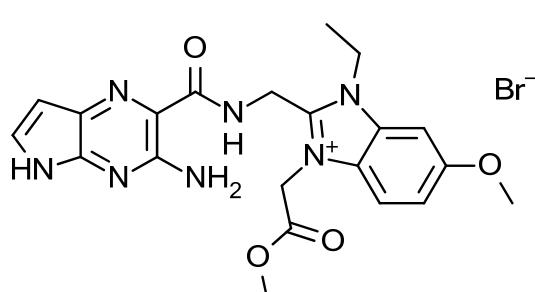
- 20 Una suspensión de 3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-carboxilato de ion litio (1<sup>+</sup>), Intermedio 3 (90 mg, 0,49 mmol), bromuro de 2-(aminometil)-3-bencil-1-etil-6-metoxi-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*, Intermedio 38 (56 %, 260 mg, 0,39 mmol), EDC.HCl (190 mg, 0,98 mmol) y HOAt (67 mg, 0,49 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a TA durante 5 h. Se añadió DMF (2 ml), después la reacción se agitó durante 16 h más, después se concentró al vacío. El material en bruto se disolvió en DMSO:MeCN 2:1, después se purificó por HPLC preparativo (Método A). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (91 mg, 47 %).

- 25 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,55 (s, 1H), 9,59 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 3,7, 2,3 Hz, 1H), 7,30 - 7,04 (m, 8H), 6,36 (dd, *J* = 3,7, 1,3 Hz, 1H), 5,91 (s, 2H), 5,13 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 4,72 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,44 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).  
 CL/EM (Sistema C): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 456 [M<sup>+</sup>], Tr = 2,13 min, pureza UV = 100 %.

#### Ejemplo 9

##### Síntesis de bromuro de 2-[{(3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido]metil-1-etil-6-metoxi-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*

35



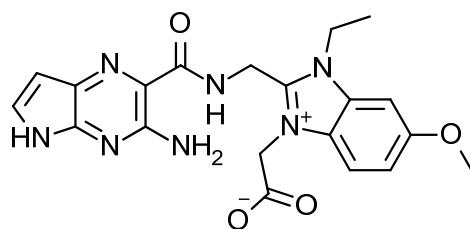
- 40 Se añadió bromuro de clorhidrato de 2-(aminometil)-1-etil-6-metoxi-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*, Intermedio 41 (65 %, 165 mg, 0,272 mmol) a una solución de 3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-carboxilato de ion litio (1<sup>+</sup>), Intermedio 3 (50 mg, 0,27 mmol), DIPEA (189 µl, 1,09 mmol) y HBTU (134 mg, 0,353 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 1,5 h, después se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (12 g). La columna se eluyó con MeCN:agua + ácido fórmico al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 10 %, 2 CV; 10-21 %, 7 CV; 21 %, 1 CV; 21-31 %, 7 CV; 31-100 %, 6 CV; 100 %, 2 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se liofilizaron para obtener un sólido de color pardo (16 mg). El sólido así obtenido se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 2:1 (5 ml), después se agitó con cloruro

de Dowex 1X2 durante 5 min. La resina se retiró por filtración, después se enjuagó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 2:1. El filtrado se concentró al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo/naranja (10 mg, 7 %).

- 5 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,52 (s, 1H), 9,56 (t,  $J$  = 5,5 Hz, 1H), 7,89 (d,  $J$  = 9,2 Hz, 1H), 7,63 (d,  $J$  = 2,3 Hz, 1H), 7,51 (dd,  $J$  = 3,7, 2,5 Hz, 1H), 7,27 (dd,  $J$  = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 7,17 (s, 2H), 6,41 (dd,  $J$  = 3,7, 1,6 Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 5,03 (d,  $J$  = 5,5 Hz, 2H), 4,77 (q,  $J$  = 7,2 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 1,47 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H).  
CL/EM (Sistema C): m/z (IEN $^+$ ) = 438 [M $^+$ ], Tr = 1,69 min, pureza UV = 98 %.

#### Ejemplo 10

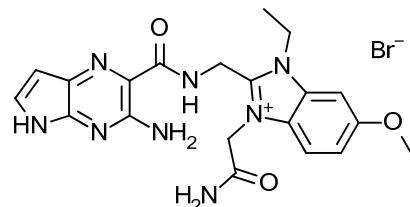
- 10 **Síntesis de 2-[(3-amino-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)formamido]metil-3-(carboxilatometil)-1-etil-6-metoxi-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io***



- 15 Se añadió una solución acuosa 1,0 M de LiOH (86  $\mu\text{l}$ , 0,086 mmol) a una solución de bromuro de 2-[(3-amino-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)formamido]metil-1-etil-6-metoxi-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*, Ejemplo 9 (32 mg, 0,062 mmol) en MeOH (0,5 ml). La solución resultante se agitó a TA durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró bajo una corriente de nitrógeno. El residuo se suspendió en DMSO:MeCN 1:1 después se filtró a través de un filtro de jeringa. El filtro después se lavó extensamente con MeOH. Los lavados combinados de MeOH se concentraron hasta un aceite de color naranja. El material en bruto así obtenido se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (12 g). La columna se eluyó con MeCN:agua + ácido fórmico al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 10 %, 2 CV; 10-23 %, 6 CV; 23 %, 1 CV; 23-29 %, 3 CV; 29-100 %, 5 CV; 100 %, 3 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se liofilizaron para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo pálido (3 mg, 12 %).  
25 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,47 (s, 1H), 9,53 (t,  $J$  = 5,7 Hz, 1H), 7,91 (d,  $J$  = 9,2 Hz, 1H), 7,52 (d,  $J$  = 2,3 Hz, 1H), 7,48 (dd,  $J$  = 3,8, 2,1 Hz, 1H), 7,32 - 7,16 (m, 3H), 6,36 (dd,  $J$  = 3,8, 1,5 Hz, 1H), 4,97 - 4,91 (m, 4H), 4,60 (d,  $J$  = 7,4 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 1,33 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 3H).  
CL/EM (Sistema C): m/z (IEN $^+$ ) = 424 [MH $^+$ ], Tr = 1,56 min, pureza UV = 100 %.

#### Ejemplo 11

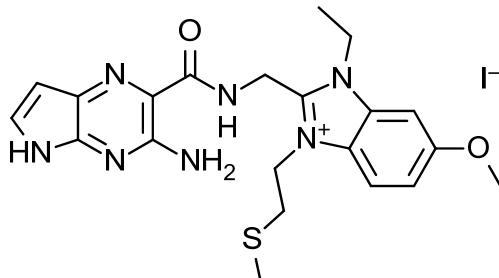
- Síntesis de bromuro de 2-[(3-amino-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)formamido] metil-3-(carbamoilmetil)-1-etil-6-metoxi-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io***



- 35 Se añadió bromuro de clorhidrato de 2-(aminometil)-3-(carbamoilmetil)-1-etil-6-metoxi-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*, Intermedio 43 (78 %, 265 mg, 0,544 mmol) a una solución de 3-amino-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-carboxilato de ion litio ( $^+$ ), Intermedio 3 (60 mg, 0,33 mmol), DIPEA (230  $\mu\text{l}$ , 1,3 mmol) y HBTU (160 mg, 0,42 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h, después se concentró al vacío a un aceite de color rojo espeso. El material en bruto así obtenido se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (30 g). La columna se eluyó con MeCN:agua + ácido fórmico al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 10 %, 2 CV; 10-34 %, 13 CV; 34-100 %, 6 CV; 100 %, 3 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color pardo pálido (36 mg, 21 %).  
45 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,50 (s, 1H), 9,56 (t,  $J$  = 5,5 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,80 (d,  $J$  = 9,2 Hz, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 2H), 7,50 (dd,  $J$  = 3,7, 2,4 Hz, 1H), 7,29 (dd,  $J$  = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 7,21 (s, 2H), 6,39 (dd,  $J$  = 3,7, 1,5 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,99 (d,  $J$  = 5,5 Hz, 2H), 4,71 (q,  $J$  = 7,1 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,40 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H).  
CL/EM (Sistema C): m/z (IEN $^+$ ) = 423 [M $^+$ ], Tr = 1,39 min, pureza UV = 94 %.

#### Ejemplo 12

Síntesis de yoduro de 2-[({3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il}formamido) metil]-1-etil-6-metoxi-3-[2-(metilsulfanil)etil]-1H-1,3-benzodiazol-3-jo



5

Se añadió una solución de yoduro de 2-(aminometil)-1-etil-6-metoxi-3-[2-(metilsulfanil)etil]-1H-1,3-benzodiazol-3-jo, Intermedio 45 (80 %, 370 mg, 0,73 mmol) en DMF (1 ml) a una solución de 3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-carboxilato de ion litio ( $1^+$ ), Intermedio 3 (100 mg, 0,54 mmol), DIPEA (380  $\mu$ l, 2,2 mmol) y HBTU (270 mg, 0,71 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 21 h, después se concentró al vacío a un aceite viscoso de color rojo. El material en bruto se disolvió en DMSO:MeCN 2:1 a un volumen final de 1,5 ml, después se purificó por HPLC preparativo (Método A). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío a un sólido de color beis (47 mg). El material así obtenido se suspendió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml). El sobrenadante se decantó del sólido a través de una pipeta. El procedimiento de trituración se repitió tres veces más después el sólido se secó al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color pardo (23 mg, 7 %).

10 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,52 (s, 1H), 9,68 (t,  $J$  = 5,4 Hz, 1H), 7,96 (d,  $J$  = 9,2 Hz, 1H), 7,57 (d,  $J$  = 2,3 Hz, 1H), 7,51 (dd,  $J$  = 3,7, 2,5 Hz, 1H), 7,38 - 7,11 (m, 3H), 6,40 (dd,  $J$  = 3,8, 1,7 Hz, 1H), 5,07 (d,  $J$  = 5,4 Hz, 2H), 4,84 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 2H), 4,67 (q,  $J$  = 7,1 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,97 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,39 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H). CL/EM (Sistema C): m/z (IEN $^+$ ) = 440 [M $^+$ ], Tr = 1,96 min, pureza UV = 96 %.

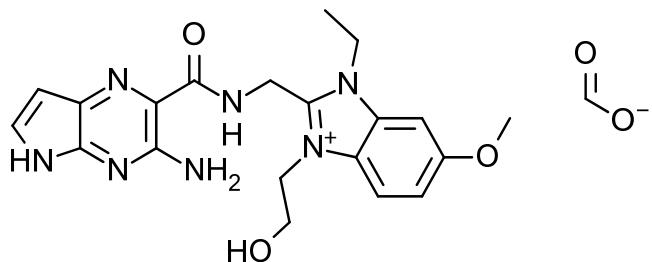
15

20

Ejemplo 13

Síntesis de formiato de 2-[({3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il}formamido) metil]-1-etil-3-(2-hidroxietil)-6-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-3-jo

25



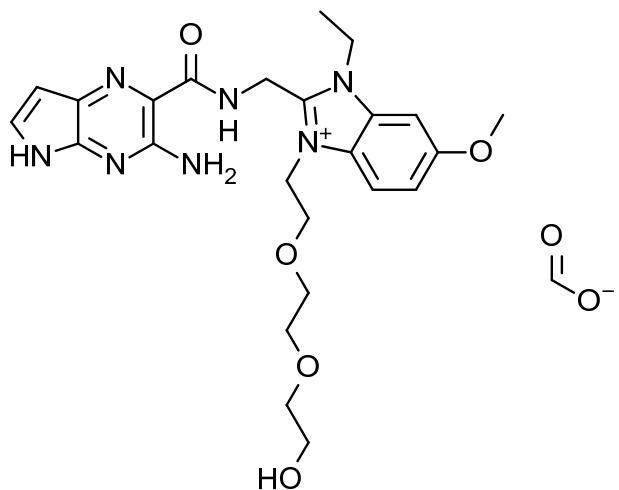
Una mezcla de 2-(1H-imidazol-1-carbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-amina, Intermedio 4 (92 %, 70 mg, 0,28 mmol) y bromuro de clorhidrato de 2-(aminometil)-1-etil-3-(2-hidroxietil)-6-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-3-jo, Intermedio 47 (125 mg, 0,341 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después el sólido resultante se suspendió en MeCN (5 ml) con sonicación. El sólido se recogió por filtración, después se lavó con MeCN (15 ml) y se secó al vacío para obtener un sólido de color amarillo (85 mg). El sólido así obtenido se disolvió en DMSO después se purificó por HPLC preparativo (método A, 4 inyecciones separadas). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (43 mg, 33 %).

30 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,70 (s, 1H), 9,63 (t,  $J$  = 5,4 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,97 (d,  $J$  = 9,2 Hz, 1H), 7,55 (d,  $J$  = 2,3 Hz, 1H), 7,50 (d,  $J$  = 3,8 Hz, 1H), 7,34 - 7,04 (m, 3H), 6,39 (d,  $J$  = 3,8 Hz, 1H), 5,07 (d,  $J$  = 5,4 Hz, 2H), 4,79 (t,  $J$  = 4,9 Hz, 2H), 4,65 (q,  $J$  = 7,1 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,80 (t,  $J$  = 4,9 Hz, 2H), 1,37 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H). CL/EM (Sistema C): m/z (IEN $^+$ ) = 410 [M $^+$ ], Tr = 1,51 min, pureza UV = 99 %.

35

40 Ejemplo 14

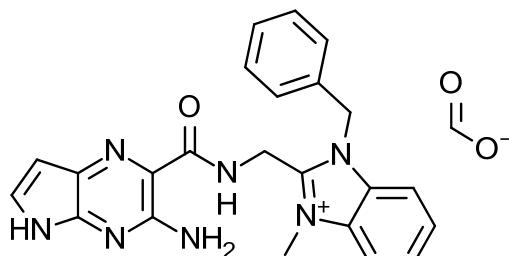
Síntesis de formiato de 2-[({3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il}formamido) metil]-1-etil-3-{2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etil}-6-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-3-jo



Una mezcla de 2-(1*H*-imidazol-1-carbonil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-amina, Intermedio 4 (92 %, 200 mg, 0,806 mmol) y yoduro de 2-(aminometil)-1-etyl-3-{2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etil}-6-metoxi-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*, Intermedio 49 (84 %, 554 mg, 1,00 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a TA durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después el material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (60 g). La columna se eluyó con MeCN:agua + ácido fórmico al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 10 %, 2 CV; 10-36 %, 17 CV; 36-100 %, 1 CV; 100 %, 3 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar un aceite pardo/amarillo. El material así obtenido se purificó adicionalmente por HPLC preparativo usando el método siguiente: Disolvente A: Agua + ácido fórmico al 0,1 %; Disolvente B: MeCN +ácido fórmico al 0,1 %; Columna: Waters Sunfire 30 mm x 100 mm, 5  $\mu$ m; caudal = 40 ml/min; gradiente (tiempo, Disolvente B): 0 min, 2 %; 2,5 min, 2 %; 20,5 min, 15 %; 21 min, 100 %; 23 min, 100 %; 23,5 min, 5 %. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo/naranja (79 mg, 18 %).  
 RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,60 (s, 1H), 9,61 (t,  $J$  = 5,4 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,96 (d,  $J$  = 9,2 Hz, 1H), 7,55 (d,  $J$  = 2,3 Hz, 1H), 7,51 (d,  $J$  = 3,8 Hz, 1H), 7,32 - 7,13 (m, 3H), 6,40 (d,  $J$  = 3,7 Hz, 1H), 5,06 (d,  $J$  = 5,5 Hz, 2H), 4,90 (t,  $J$  = 5,0 Hz, 2H), 4,66 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,82 (d,  $J$  = 4,9 Hz, 2H), 3,53 - 3,46 (m, 2H), 3,41 - 3,38 (m, 4H), 3,38 - 3,20 (m, 2H + HDO), 1,36 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H).  
 CL/EM (Sistema C): m/z (IEN+) = 498 [M $^+$ ], Tr = 1,63 min, pureza UV = 98 %.

## 20 Ejemplo 15

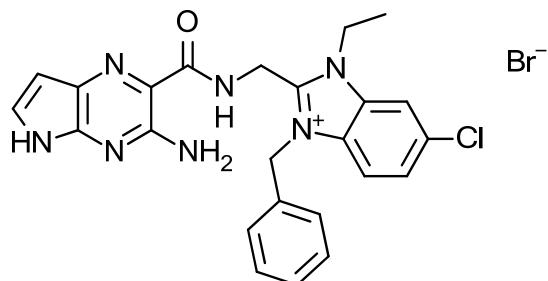
### Síntesis de formiato de 2-[{3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il}formamido]metil-1-bencil-3-metil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*



25 Se añadió yodometano (22  $\mu$ l, 0,35 mmol) a una solución de 3-amino-N-[(1-bencil-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il)metil]-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-carboxamida, Intermedio 85 (35 mg, 0,088 mmol) en DMSO (1 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 5 h. Se añadió yodometano adicional (40  $\mu$ l, 0,64 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 16 h más a TA. La mezcla de reacción se diluyó con MeCN a un volumen final de 1,5 ml, después se purificó por HPLC preparativo (Método A). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (9,1 mg, 22 %).  
 RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,55 (s, 1H), 9,59 (t,  $J$  = 5,4 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,09 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,76 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 1H), 7,69 (t,  $J$  = 7,8 Hz, 1H), 7,61 (t,  $J$  = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (dd,  $J$  = 3,6, 2,4 Hz, 1H), 7,27 - 7,11 (m, 7H), 6,36 (dd,  $J$  = 3,7, 1,3 Hz, 1H), 5,96 (s, 2H), 5,14 (d,  $J$  = 5,4 Hz, 2H), 4,23 (s, 3H).  
 CL/EM (Sistema C): m/z (IEN+) = 412 [M $^+$ ], Tr = 1,82 min, pureza UV = 98 %.

## Ejemplo 16

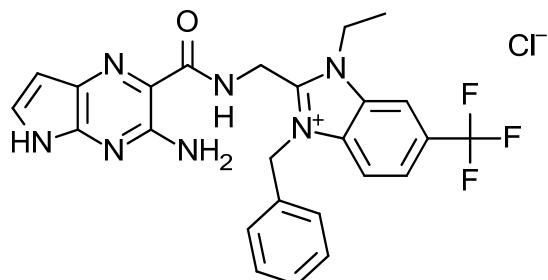
**Síntesis de bromuro de 2-[({3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il}formamido)metil]-3-bencil-6-cloro-1-etil-1H-1,3-benzodiazol-3-io**



5 Una solución de 2-(1*H*-imidazol-1-carbonil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-amina, Intermedio 4 (60 mg, 0,26 mmol) y bromuro de 2-(aminometil)-3-bencil-6-cloro-1-etil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-io, Intermedio 51 (85 %, 110 mg, 0,25 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a TA durante 72 h. La suspensión resultante se filtró, después el sólido recolectado se secó al vacío. El sólido se volvió a suspender en MeCN (5 ml), después se recogió por filtración y se secó al vacío para obtener un sólido (70 mg). El sólido se volvió a suspender en MeOH/MeCN/agua (1:1:1, 3 ml), después se filtró. El sólido así obtenido se secó al vacío para obtener un sólido de color naranja (40 mg). El sólido resultante se suspendió en DMSO:MeCN (2:1, 0,5 ml), después se añadió MeOH (0,5 ml). El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío para obtener un sólido (11 mg). El sólido así obtenido se disolvió MeCN:agua (1:1, 1 ml), después se liofilizó para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (9 mg, 7 %).  
10 15 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,47 (s, 1H), 9,57 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,38 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 3,7, 2,5 Hz, 1H), 7,26 - 7,08 (m, 7H), 6,35 (dd, *J* = 3,8, 1,7 Hz, 1H), 5,95 (s, 2H), 5,15 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 4,74 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,44 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). CL/EM (sistema C): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 460 [M<sup>(<sup>35</sup>Cl)</sup>]<sup>+</sup>, 462 [M<sup>(<sup>37</sup>Cl)</sup>]<sup>+</sup>, Tr = 2,23 min, pureza UV = 98 %.

20 **Ejemplo 17**

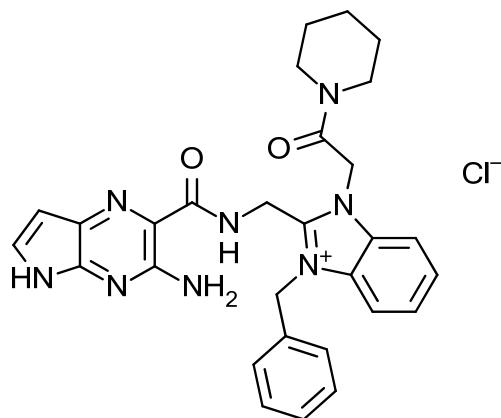
**Síntesis de cloruro de 2-[({3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il}formamido)metil]-3-bencil-1-etil-6-(trifluorometil)-1*H*-1,3-benzodiazol-3-io**



25 Una solución de 2-(1*H*-imidazol-1-carbonil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-amina, Intermedio 4 (50 mg, 0,22 mmol) y bromuro de clorhidrato de 2-(aminometil)-3-bencil-1-etil-6-(trifluorometil)-1*H*-1,3-benzodiazol-3-io, Intermedio 53 (110 mg, 0,24 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después se disolvió en MeCN:agua (1:1, 2 ml). Se formó un precipitado que se recogió por filtración, se lavó con MeCN:agua (1:1), después se secó al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color naranja (45 mg, 39 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,48 (s, 1H), 9,58 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,98 (s, 2H), 7,48 (dd, *J* = 3,7, 2,5 Hz, 1H), 7,28 - 7,02 (m, 7H), 6,35 (dd, *J* = 3,8, 1,7 Hz, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,20 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 4,86 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,47 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). CL/EM (Sistema C): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 494 [M<sup>+</sup>], Tr = 2,34 min, pureza UV = 100 %.

35 **Ejemplo 18**

**Síntesis de cloruro de 2-[({3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il}formamido)metil]-3-bencil-1-[2-oxo-2-(piperidin-1-il)etil]-1*H*-1,3-benzodiazol-3-io**



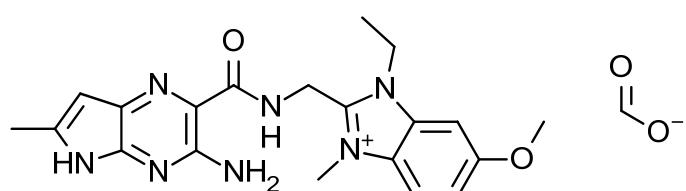
Una solución de bromuro de clorhidrato de 2-(aminometil)-1-bencil-3-[2-oxo-2-(piperidin-1-il)etil]-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*, Intermedio 57 (76 %, 191 mg, 0,303 mmol) en DMF (1 ml) se añadió a una solución de 3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-carboxilato de ion litio (1<sup>+</sup>), Intermedio 3 (60 mg, 0,33 mmol), DIPEA (230  $\mu$ l, 1,3 mmol) y HBTU (160 mg, 0,42 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h, después se concentró al vacío a un aceite viscoso de color rojo. El material en bruto se disolvió en DMSO:MeCN 2:1 a un volumen final de 1,5 ml, después se purificó por HPLC preparativo (Método A). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color beige pálido (48 mg, 26 %).

5 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11,46 (s, 1H), 9,45 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,70 - 7,58 (m, 2H), 7,49 (dd, *J* = 3,7, 2,5 Hz, 1H), 7,39 - 7,00 (m, 7H), 6,36 (dd, *J* = 3,7, 1,7 Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), 5,79 (s, 2H), 5,11 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,55 - 3,49 (m, 2H), 3,17 - 3,12 (m, 2H), 1,75 - 1,64 (m, 2H), 1,61 - 1,48 (m, 2H), 1,25 - 1,17 (m, 2H).  
10 CL/EM (Sistema C): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 523 [M<sup>+</sup>], Tr = 2,21 min, pureza UV = 99 %.

15 **Ejemplo 19**

**Síntesis de formiato de 2-[(3-amino-6-metil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-yl)formamido]metil-1-ethyl-6-metoxi-3-metil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io***

20



Se añadió CDI (61 mg, 0,37 mmol) a una solución de ácido 3-amino-6-metil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-carboxílico, Intermedio 9 (90 %, 60 mg, 0,28 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Se añadió yoduro de 2-(aminometil)-1-ethyl-6-metoxi-3-metil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*, Intermedio 25 (108 mg, 0,312 mmol), después la reacción se dejó en agitación durante 16 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (12 g). La columna se eluyó con MeCN:agua + ácido fórmico al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 0 %, 3 CV; 0-20 %, 14 CV; 20-60 % 3 CV; 60-100 %, 1 CV, 100 % 2 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (35 mg, 28 %).

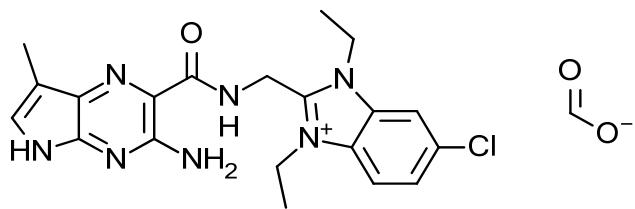
25 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11,42 (s, 1H), 9,57 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 7,10 (s, 2H), 6,11 (s, 1H), 4,98 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 4,64 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,37 - 2,34 (m, 3H), 1,36 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).  
30 CL/EM (Sistema C): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 394 [M<sup>+</sup>], Tr = 1,80 min, pureza UV = 100 %.

35

**Ejemplo 20**

**Síntesis de formiato de 2-[(3-amino-7-metil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-yl)formamido]metil-6-cloro-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io***

40



Una mezcla de 2-(1*H*-imidazol-1-carbonil)-7-metil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-amina, Intermedio 13 (95 %, 83 mg, 0,33 mmol) y yoduro de 2-(aminometil)-6-cloro-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*, Intermedio 34 (97 %, 140 mg, 0,37 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a TA durante 64 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después el material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (30 g). La columna se eluyó con MeCN:agua + ácido fórmico al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 10 %, 2 CV; 10-34 %, 16 CV; 34-65 %, 4 CV; 65-100 %, 2 CV; 100 %, 1 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para remover lo más del MeCN, después se liofilizó para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (44 mg, 25 %).

5 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,21 - 11,16 (m, 1H), 9,49 (t,  $J$  = 5,5 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,34 (d,  $J$  = 1,8 Hz, 1H), 8,12 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 1H), 7,75 (dd,  $J$  = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,26 (dd,  $J$  = 2,2, 1,2 Hz, 1H), 7,13 (s, 2H), 5,11 (d,  $J$  = 5,4 Hz, 2H), 4,75 - 4,67 (m, 4H), 2,24 (d,  $J$  = 1,1 Hz, 3H), 1,43 - 1,38 (m, 6H).

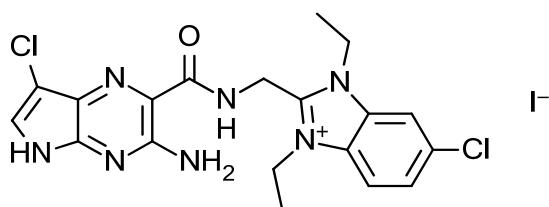
10 CL/EM (Sistema C): m/z (IEN $^+$ ) = 412 [M( $^{35}\text{Cl}$ ) $^+$ ], 414 [M( $^{37}\text{Cl}$ ) $^+$ ], Tr = 2,07 min, pureza UV = 96 %.

15

### Ejemplo 21

#### Síntesis de yoduro de 2-[{(3-amino-7-cloro-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido]metil]-6-cloro-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*

20



Una mezcla de 7-cloro-2-(1*H*-imidazol-1-carbonil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-amina, Intermedio 16 (95 %, 160 mg, 0,58 mmol) y yoduro de 2-(aminometil)-6-cloro-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*, Intermedio 34 (97 %, 220 mg, 0,58 mmol) en DMF (4 ml) se agitó a TA durante 64 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después el material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (30 g). La columna se eluyó con MeCN:agua + ácido fórmico al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 10 %, 2 CV; 10-33 %, 13 CV; 33-41 %, 2 CV; 41-70 %, 5 CV; 70 %, 3 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para remover lo más del MeCN, después se liofilizaron para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo/naranja (161 mg, 48 %).

25 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,80 (s, 1H), 9,51 (t,  $J$  = 5,3 Hz, 1H), 8,34 (d,  $J$  = 1,8 Hz, 1H), 8,12 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 1H), 7,75 (dd,  $J$  = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,37 (s, 2H), 5,12 (d,  $J$  = 5,4 Hz, 2H), 4,77 - 4,61 (m, 4H), 1,44 - 1,37 (m, 6H).

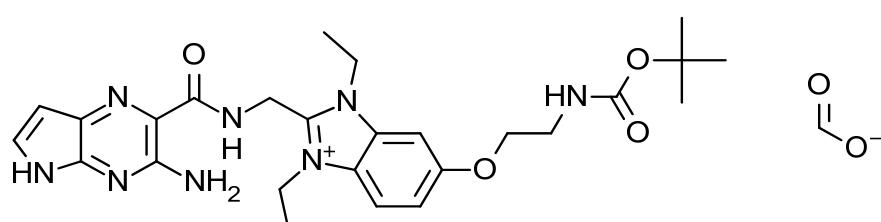
30 CL/EM (Sistema C): m/z (IEN $^+$ ) = 432 [M( $^{35}\text{Cl}_2$ ) $^+$ ], 434 [M( $^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl}$ ) $^+$ ], 436 [M( $^{37}\text{Cl}_2$ ) $^+$ ], Tr = 2,14 min, pureza UV = 97 %.

35

### Ejemplo 22

#### Síntesis de formiato de 2-[{(3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido]metil]-6-(2-[(terc-butoxi)carbonil]amino)etoxi)-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*

40



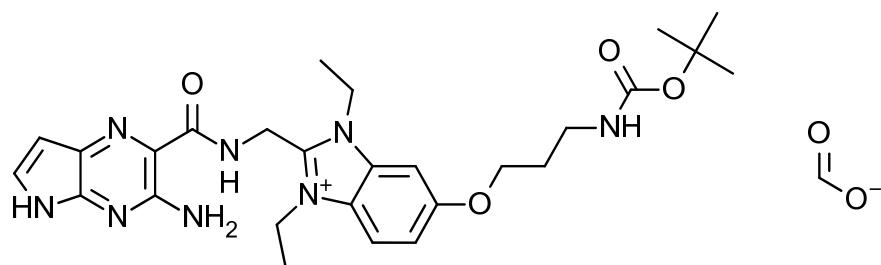
Una mezcla de 2-(1*H*-imidazol-1-carbonil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-amina, Intermedio 4 (98 %, 369 mg, 1,59 mmol) y

yoduro de 2-(aminometil)-6-(2-[(terc-butoxi)carbonil]amino)etoxi)-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*, Intermedio 59 (82 %, 819 mg, 1,37 mmol) en DMF (8 ml) se agitó a TA durante 90 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después el material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (120 g). La columna se eluyó con MeCN:agua + ácido fórmico al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 10 %,

- 5 2 CV; 10-32 %, 11 CV; 32-100 %, 3 CV; 100 % 2 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para remover lo más del MeCN, después se liofilizaron para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (382 mg, 47 %).  
 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,57 (s, 1H), 9,70 (t,  $J$  = 5,2 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,95 (d,  $J$  = 9,1 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,54 - 7,49 (m, 1H), 7,31 - 7,13 (m, 3H), 7,08 (t,  $J$  = 5,4 Hz, 1H), 6,42 (d,  $J$  = 3,5 Hz, 1H), 5,04 (d,  $J$  = 5,3 Hz, 2H),  
 10 4,66 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 4H), 4,12 (t,  $J$  = 5,8 Hz, 2H), 3,36 (m, 2H + HDO), 1,41 - 1,37 (m, 15H).  
 CL/EM (Sistema C): m/z (IEN $^+$ ) = 523 [M $^+$ ], Tr = 2,26 min, pureza UV = 95 %.

### Ejemplo 23

15 **Síntesis de formiato de 2-[(3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*i*]formamido]metil-6-(3-[(terc-butoxi)carbonil]amino)propoxi)-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io***

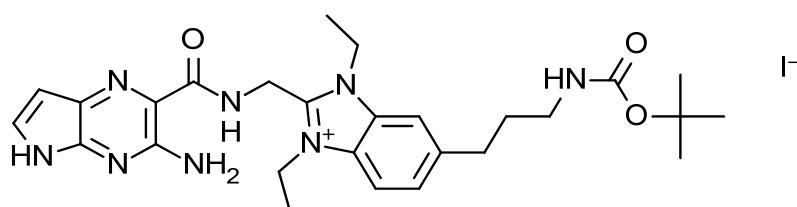


- 20 Una mezcla de 2-(1*H*-imidazol-1-carbonil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-amina, Intermedio 4 (98 %, 295 mg, 1,27 mmol) y yoduro de 2-(aminometil)-6-(3-[(terc-butoxi)carbonil]amino)propoxi)-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*, Intermedio 64 (91 %, 710 mg, 1,28 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a TA durante 16 h. Se añadió DMF adicional (3 ml), después la reacción se dejó en agitación durante 72 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después el material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (60 g). La columna se eluyó con MeCN:agua + ácido fórmico al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 10 %, 2 CV; 10-34 %, 16 CV; 34-100 %, 3 CV; 100 % 2 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de un aceite viscoso de color naranja (345 mg, 46 %).

- 25 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,53 (s, 1H), 9,69 (t,  $J$  = 5,4 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,94 (d,  $J$  = 9,1 Hz, 1H), 7,56 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 7,51 (dd,  $J$  = 3,6, 1,9 Hz, 1H), 7,26 (dd,  $J$  = 9,1, 2,2 Hz, 1H), 7,20 (s, 2H), 6,93 - 6,88 (m, 1H), 6,41 (d,  $J$  = 3,2 Hz, 1H), 5,03 (d,  $J$  = 5,4 Hz, 2H), 4,72 - 4,58 (m, 4H), 4,12 (t,  $J$  = 6,1 Hz, 2H), 3,11 (q,  $J$  = 6,6 Hz, 2H), 1,89 (p,  $J$  = 6,4 Hz, 2H), 1,41 - 1,35 (m, 15H).  
 CL/EM (Sistema C): m/z (IEN $^+$ ) = 537 [M $^+$ ], Tr = 2,39 min, pureza UV = 100 %.

### Ejemplo 24

35 **Síntesis de formiato de 2-[(3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*i*]formamido]metil-6-(3-[(terc-butoxi)carbonil]amino)propil)-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io***



- 40 Se añadió 2-(1*H*-imidazol-1-carbonil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-amina, Intermedio 4 (252 mg, 1,11 mmol) a una solución de yoduro de 2 - (aminometil) - 6 - (3 - [(ter - butoxi)carbonil]amino)propil - 1,3 - dietil - 1*H* - 1,3 - benzodiazol - 3 - *io*, Intermedio 69 (80 %, 540 mg, 0,884 mmol) en DMF (12 ml). La solución resultante se agitó a TA durante 16 h, después a 30 °C durante 2 h. La solución resultante se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (30 g). La columna se eluyó con MeCN:agua + ácido fórmico al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 10 %, 2 CV; 10-34 %, 16 CV; 34-100 %, 3 CV, 100 % 2 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color pardo claro (235 mg, 40 %).  
 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,55 (s, 1H), 9,70 (t,  $J$  = 5,3 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,96 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 1H), 7,89 (s,

1H), 7,55 - 7,50 (m, 2H), 7,19 (s, 2H), 6,89 (t,  $J$  = 5,3 Hz, 1H), 6,41 (d,  $J$  = 3,6 Hz, 1H), 5,05 (d,  $J$  = 5,2 Hz, 2H), 4,66 (dd,  $J$  = 7,1, 2,5 Hz, 4H), 2,94 (q,  $J$  = 6,6 Hz, 2H), 2,78 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 2H), 1,79 - 1,71 (m, 2H), 1,40 (dt,  $J$  = 7,1, 3,7 Hz, 6H), 1,38 (s, 9H).

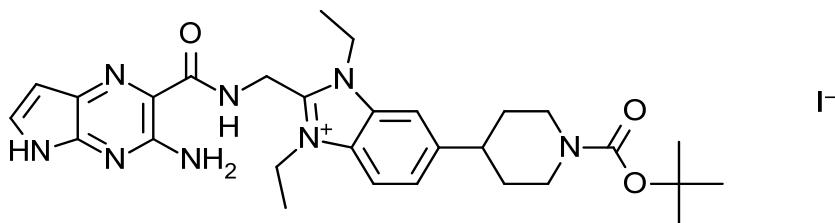
CL/EM (Sistema C): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 521 [M<sup>+</sup>], Tr = 2,34 min, pureza UV = 97 %.

5

### Ejemplo 25

#### Síntesis de yoduro de 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il}formamido)metil]-6-{1-[(terc-butoxi)carbonil]piperidin-4-il}-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*

10



Se añadió 2-(1*H*-imidazol-1-carbonil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-amina, Intermedio 4 (251 mg, 1,10 mmol) a una solución de yoduro de 2-(aminometil)-6-{1-[(terc-butoxi)carbonil]piperidin-4-il}-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*, Intermedio 73 (72 %, 605 mg, 0,847 mmol) en DMF (15 ml). La solución resultante se agitó a TA durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después el material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (60 g). La columna se eluyó con MeCN:agua + ácido fórmico al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 0 %, 2 CV; 0-17 %, 5 CV; 17-39 %, 6 CV; 39 %, 2 CV; 39-100 %, 4 CV; 100 %, 1 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se liofilizaron para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (315 mg, 52 %).

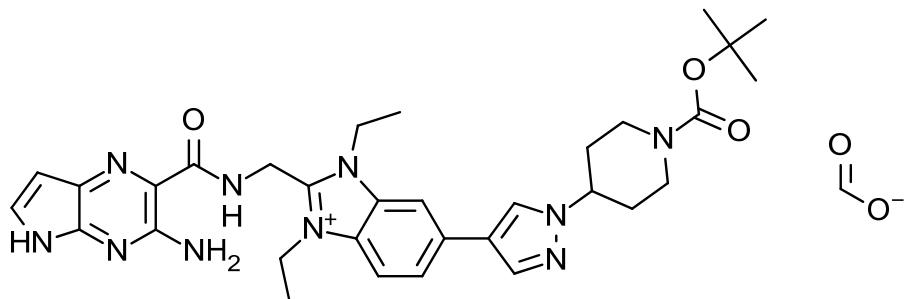
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,56 (s, 1H), 9,70 (t,  $J$  = 5,2 Hz, 1H), 7,97 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,65 - 7,57 (m, 1H), 7,51 (dd,  $J$  = 3,7, 1,7 Hz, 1H), 7,19 (s, 2H), 6,41 (d,  $J$  = 3,5 Hz, 1H), 5,05 (d,  $J$  = 5,3 Hz, 2H), 4,73-4,62 (m, 4H), 4,19-4,09 (m, 2H), 3,00 - 2,90 (m, 1H), 2,85 (s a, 2H), 1,81 (d,  $J$  = 12,2 Hz, 2H), 1,65 (qd,  $J$  = 12,8, 4,3 Hz, 2H), 1,47 - 1,36 (m, 15H).

CL/EM (Sistema C): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 547 [M<sup>+</sup>], Tr = 2,66 min, pureza UV = 95 %.

### Ejemplo 26

#### Síntesis de formiato de 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il}formamido)metil]-6-{1-[(terc-butoxi)carbonil]piperidin-4-il}-1*H*-pirazol-4-*il*-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*

30



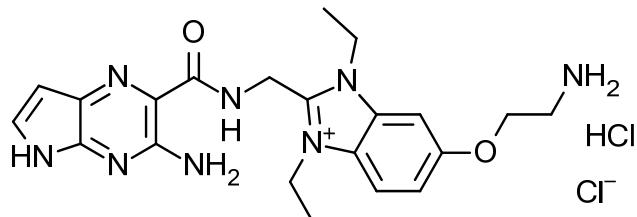
Se añadió 2-(1*H*-imidazol-1-carbonil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-amina, Intermedio 4 (312 mg, 1,33 mmol) a una solución de yoduro de 2-(aminometil)-6-{1-[(terc-butoxi)carbonil]piperidin-4-il}-1*H*-pirazol-4-*il*-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*, Intermedio 76 (83 %, 880 mg, 1,26 mmol) en DMF (10 ml). La solución resultante se agitó a TA durante 64 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después el material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (60 g). La columna se eluyó con MeCN:agua + ácido fórmico al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 0 %, 2 CV; 0-11 %, 5 CV; 11-40 %, 9 CV; 40 %, 2 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (525 mg, 60 %).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,58 (s, 1H), 9,72 (t,  $J$  = 5,3 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,04 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 1H), 7,95 - 7,89 (m, 1H), 7,52 (dd,  $J$  = 3,6, 2,3 Hz, 1H), 7,23 (s, 2H), 6,41 (d,  $J$  = 2,7 Hz, 1H), 5,06 (d,  $J$  = 5,2 Hz, 2H), 4,68 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 4H), 4,39 (ddt,  $J$  = 11,4, 7,8, 3,9 Hz, 1H), 4,06 (s a, 2H), 2,94 (s a, 2H), 2,11 - 2,03 (m, 2H), 1,82-1,78 (m, 2H), 1,47 - 1,38 (m, 15H).

CL/EM (Sistema C): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 613 [M<sup>+</sup>], Tr = 2,59 min, pureza UV = 94 %.

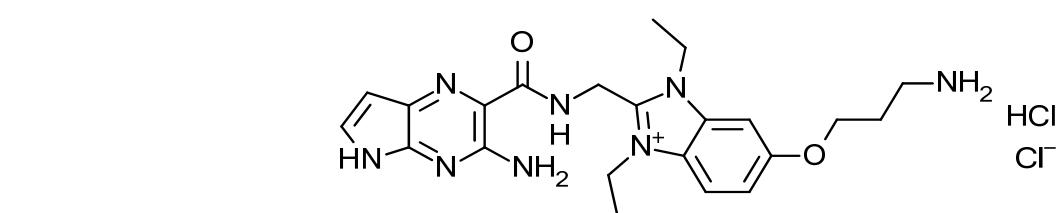
**Ejemplo 27****Síntesis de cloruro de clorhidrato de 2-[({3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il}formamido)metil]-6-(2-aminoetoxi)-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-ilo**

5



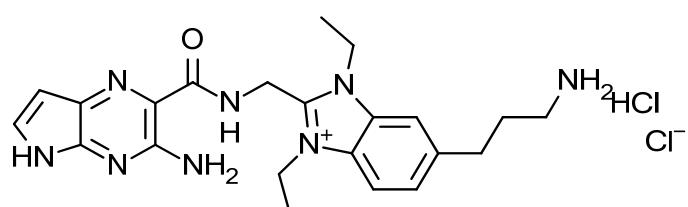
Se añadió una solución de HCl en dioxano (4,0 M, 140  $\mu$ l, 0,56 mmol) a una solución de formiato de 2-[({3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il}formamido)metil]-6-(2-[({terc-butoxi)carbonil]amino}etoxi)-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-ilo, Ejemplo 22 (95 %, 39 mg, 0,065 mmol) en MeCN (1 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 50 min, después se concentró bajo una corriente de nitrógeno. El residuo resultante se suspendió en MeCN (1 ml). El sólido se recogió por filtración, después se lavó con MeCN y se secó al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color naranja (20 mg, 64 %).

RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,54 (s, 1H), 9,71 (d,  $J$  = 5,6 Hz, 1H), 8,13 (s, 3H), 8,00 (d,  $J$  = 9,2 Hz, 1H), 7,66 (d,  $J$  = 2,1 Hz, 1H), 7,53 (dd,  $J$  = 3,7, 2,5 Hz, 1H), 7,32 (dd,  $J$  = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 7,21 (s, 2H), 6,42 (dd,  $J$  = 3,8, 1,7 Hz, 1H), 5,05 (d,  $J$  = 5,4 Hz, 2H), 4,72-4,56 (m, 5H), 4,40 - 4,31 (m, 3H), 1,42 - 1,38 (m, 6H). CL/EM (sistema C): m/z (IEN $^+$ ) = 423 [M $^+$ ], Tr = 0,94 min, pureza ELS = 100 %.

**Ejemplo 28****Síntesis de cloruro de clorhidrato de 2-[({3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il}formamido)metil]-6-(3-aminopropoxi)-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-ilo**

Se añadió una solución de HCl en dioxano (4,0 M, 1,6 ml, 6,4 mmol) a una solución de formiato de 2-[({3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il}formamido)metil]-6-(3-[({terc-butoxi)carbonil]amino}propoxi)-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-ilo, Ejemplo 23 (382 mg, 0,656 mmol) en MeCN (10 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 45 min, después se concentró al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color naranja (292 mg, 84 %).

RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,55 (s, 1H), 9,70 (t,  $J$  = 5,3 Hz, 1H), 8,07 (s, 3H), 7,97 (d,  $J$  = 9,1 Hz, 1H), 7,62 (d,  $J$  = 2,1 Hz, 1H), 7,51 (dd,  $J$  = 3,7, 2,5 Hz, 1H), 7,29 (m, 3H), 6,41 (dd,  $J$  = 3,8, 1,7 Hz, 1H), 5,04 (d,  $J$  = 5,3 Hz, 2H), 4,70 - 4,63 (m, 4H), 4,24 (t,  $J$  = 6,2 Hz, 2H), 3,03 - 2,92 (m, 2H), 2,09 (p,  $J$  = 6,4 Hz, 2H), 1,39 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 6H). CL/EM (Sistema C): m/z (IEN $^+$ ) = 437 [M $^+$ ], Tr = 1,02 min, pureza UV = 96 %.

**Ejemplo 29****Síntesis de cloruro de clorhidrato de 2-[({3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il}formamido)metil]-6-(3-aminopropil)-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-ilo**

40

Se añadió una solución de HCl en dioxano (4,0 M, 31  $\mu$ l, 0,12 mmol) a una solución de yoduro de 2-[({3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il}formamido)metil]-6-(3-[({terc-butoxi)carbonil]amino}propil)-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-ilo,

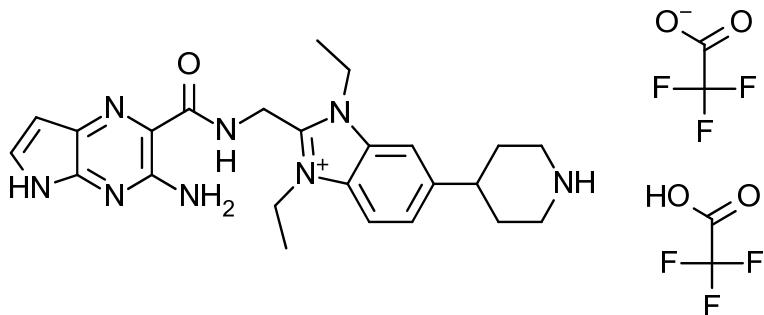
Ejemplo 24 (40 mg, 0,06 mmol) en MeCN (1 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 30 min, después se añadió más solución de HCl en dioxano (4,0 M, 15  $\mu$ l, 0,060 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 min más después se concentró bajo una corriente de nitrógeno. El residuo resultante se secó al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (27 mg, 84 %).

- 5 RMN  $^1$ H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7,92 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,61 (dd,  $J$  = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 7,40 (d,  $J$  = 3,8 Hz, 1H), 6,45 (d,  $J$  = 3,8 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,82 - 4,75 (m, 4H), 3,04 - 2,96 (m, 4H), 2,08 (p,  $J$  = 7,8 Hz, 2H), 1,60 - 1,52 (m, 6H).

CL/EM (Sistema C): m/z (IEN $^+$ ) = 421 [M $^+$ ], Tr = 1,03 min, pureza UV = 95 %.

10 Ejemplo 30

Síntesis de trifluoroacetato del ácido 2-[(3-amino-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)formamido]metil-1,3-dietil-6-(piperidin-4-il)-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*o* trifluoroacético



15

Se añadió una solución de HCl en dioxano (4,0 M, 0,27 ml, 1,1 mmol) a una solución de yoduro de 2-[(3-amino-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)formamido]metil-6-[(terc-butoxi)carbonil]piperidin-4-il-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*o*, Ejemplo 25 (95 %, 300 mg, 0,42 mmol) en MeCN (15 ml). La solución resultante se agitó a TA durante 16 h, después

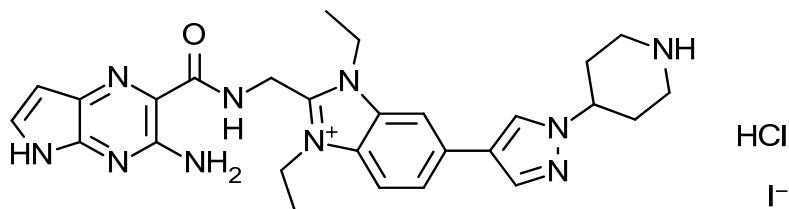
- 20 se añadió una solución de HCl en dioxano (4,0 M, 0,27 ml, 1,1 mmol). La reacción se agitó a TA durante 4 h más después se concentró al vacío, después el residuo formó un azeótropo con MeCN (2 x 30 ml). El sólido resultante se suspendió en MeCN (30 ml), después se filtró, se enjuagó con MeCN y se secó al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color pardo (90 mg). El material restante en el papel filtro se disolvió en MeOH y se combinó con el filtrado después se concentró al vacío para obtener un aceite viscoso color pardo (125 mg). El aceite así obtenido 25 se purificó adicionalmente por HPLC preparativo (Método B). Las fracciones deseadas se combinaron y se liofilizaron para obtener un sólido de color pardo (35 mg). El material así obtenido se combinó con el sólido obtenido por filtración (90 mg), después el material combinado se disolvió en MeCN:agua (1:9, 3 ml) y se liofilizó para obtener un sólido de color pardo (125 mg). El material se volvió a disolver en MeCN:agua (1:9, 3 ml) y se liofilizó una vez más para obtener un sólido color pardo (110 mg). El material así obtenido se purificó adicionalmente por cromatografía en columna 30 rápida en C18 (12 g). La columna se eluyó con MeCN:agua + TFA al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 0 %, 2 CV; 0-5 %, 2 CV; 5-15 %, 3 CV; 15-25 %, 3 CV; 25-51 %, 3 CV; 51-100 %, 2 CV; 100 %, 1 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se liofilizaron para obtener un sólido de color amarillo (70 mg). El material así obtenido se purificó adicionalmente por HPLC (Método C). Las fracciones deseadas se combinaron y 35 se liofilizaron para obtener un sólido de color naranja (63 mg). El material así obtenido se purificó adicionalmente por cromatografía en columna rápida en C18 (30 g). La columna se eluyó con MeCN:agua + TFA al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 5 %, 3 CV; 5-14 %, 7 CV; 14 %, 4 CV; 14-20 %, 5 CV; 20-26 %, 1 CV; 26-100 %, 2 CV; 100 %, 2 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se liofilizaron para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (27 mg, 9 %).

- 40 RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11,54 (s, 1H), 9,72 (t,  $J$  = 5,3 Hz, 1H), 8,73 (d,  $J$  = 9,5 Hz, 1H), 8,46 (d,  $J$  = 10,4 Hz, 1H), 8,04 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,57 (dd,  $J$  = 8,7, 1,2 Hz, 1H), 7,53 (dd,  $J$  = 3,7, 2,5 Hz, 1H), 7,22 (s, 2H), 6,42 (dd,  $J$  = 3,8, 1,7 Hz, 1H), 5,07 (d,  $J$  = 5,3 Hz, 2H), 4,75-4,65 (m, 4H), 3,49-3,40 (m, 2H + HDO), 3,16 - 2,99 (m, 3H), 2,10 - 2,01 (m, 2H), 1,90 (qd,  $J$  = 13,4, 3,8 Hz, 2H), 1,40 (t, 6H).

CL/EM (Sistema C): m/z (IEN $^+$ ) = 447 [M $^+$ ], Tr = 0,98 min, pureza UV = 100 %.

45 Ejemplo 31

Síntesis de yoduro de clorhidrato de 2-[(3-amino-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)formamido]metil-1,3-dietil-6-[(1-piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*o*



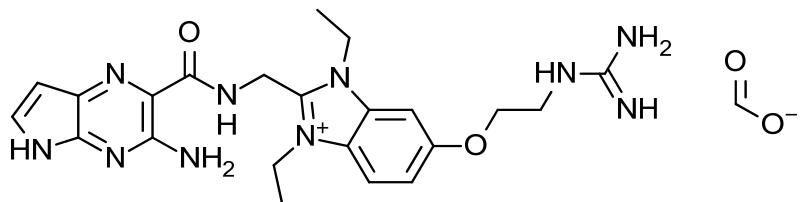
Se añadió una solución de HCl en dioxano (4,0 M, 420  $\mu$ l, 1,7 mmol) a una solución de formiato de 2-[(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido]metil-6-(1-{1-[(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]1H-pirazol-4-yl}-1,3-diethyl-1H-1,3-benzodiazol-3-yl, Ejemplo 26 (94 %, 500 mg, 0,71 mmol) en MeCN. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 40 h, después se añadió más solución de HCl en dioxano (4,0 M, 200  $\mu$ l, 0,80 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h más después se concentró al vacío. El residuo formó un azeótropo de MeCN, después se secó al vacío. El residuo así obtenido se volvió a suspender en MeCN (20 ml), después se añadió una solución de HCl en dioxano (4,0 M, 420  $\mu$ l, 1,7 mmol). La reacción se agitó a TA durante 88 h. La suspensión resultante se filtró, después el sólido se secó al vacío, se volvió a disolver en 1:1 MeCN:agua (4 ml), después se liofilizó para obtener el producto en forma de un sólido color pardo (450 mg, 90 %).

5 RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,57 (s, 1H), 9,71 (t,  $J$  = 5,3 Hz, 1H), 9,40-9,31 (m, 1H), 9,30-9,20 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,04 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 1H), 7,97 - 7,92 (m, 1H), 7,51 (dd,  $J$  = 3,7, 2,5 Hz, 1H), 6,41 (dd,  $J$  = 3,7, 1,7 Hz, 1H), 5,07 (d,  $J$  = 5,2 Hz, 2H), 4,73 - 4,66 (m, 4H), 4,57-4,50 (m, 1H), 3,38 (d,  $J$  = 12,3 Hz, 2H), 3,10 (dd,  $J$  = 10,7 Hz, 2H), 2,31 - 2,18 (m, 4H), 1,43 (dt,  $J$  = 12,1, 7,2 Hz, 6H).

10 15 CL/EM (Sistema C): m/z (IEN $^+$ ) = 513 [M $^+$ ], Tr = 1,20 min, pureza UV = 97 %.  
CL/EM (Sistema C): m/z (IEN $^+$ ) = 513 [M $^+$ ], Tr = 1,20 min, pureza UV = 97 %.

### Ejemplo 32

#### 20 Síntesis de formiato de 2-[(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido]metil-6-(2-carbamimidamidoetoxi)-1,3-diethyl-1H-1,3-benzodiazol-3-io



25 Se añadió DIPEA (18  $\mu$ l, 0,10 mmol) a una mezcla de cloruro de clorhidrato de 2-[(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido]metil-6-(2-aminoetoxi)-1,3-diethyl-1H-1,3-benzodiazol-3-io, Ejemplo 27 (18 mg, 0,036 mmol) y clorhidrato de 1H-1,2,4-triazol-1-carboximidamida (1:1) (5,5 mg, 0,037 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 3,5 h. Se añadió clorhidrato de 1H-1,2,4-triazol-1-carboximidamida adicional (1:1) (5,5 mg, 0,037 mmol) y la reacción se dejó continuar durante 18 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después el material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (12 g). La columna se eluyó con MeCN:agua + ácido fórmico al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 0 %, 2 CV; 0-1 %, 1 CV; 1-70 %, 6 CV; 70 %, 1 CV; 70-100 % 3 CV; 100 % 2 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener un sólido de color naranja (17 mg). El material así obtenido se purificó adicionalmente por HPLC preparativo (Método A). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (1,7 mg, 9 %).

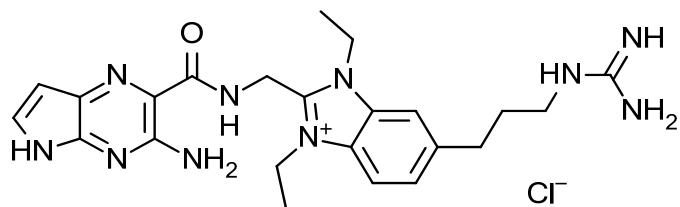
30 RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,55 (s, 1H), 9,70 (t,  $J$  = 5,3 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,97 (d,  $J$  = 9,1 Hz, 1H), 7,75 - 7,62 (m, 4H), 7,51 (d,  $J$  = 3,8 Hz, 1H), 7,35 - 7,09 (m, 3H), 6,41 (d,  $J$  = 3,8 Hz, 1H), 5,04 (d,  $J$  = 5,1 Hz, 2H), 4,70 - 4,62 (m, 4H), 4,21 (t,  $J$  = 5,1 Hz, 2H), 3,60 - 3,54 (m, 2H), 1,43 - 1,35 (m, 6H).

35 CL/EM (Sistema C): m/z (IEN $^+$ ) = 465 [M $^+$ ], Tr = 1,07 min, pureza UV = 100 %.

40

### Ejemplo 33

#### 45 Síntesis de cloruro de 2-[(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido]metil-6-(3-carbamimidamidopropil)-1,3-diethyl-1H-1,3-benzodiazol-3-io

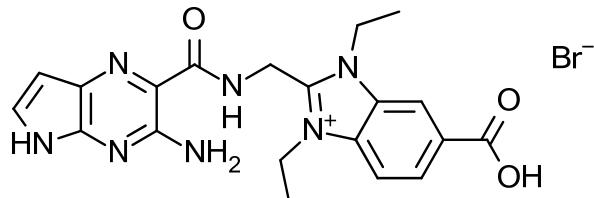


Se añadió clorhidrato de 1*H*-1,2,4-triazol-1-carboximidamida (1:1) (13 mg, 0,090 mmol) a una suspensión de cloruro de clorhidrato de 2-[{3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il}formamido]metil-6-(3-aminopropil)-1,3-diethyl-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*, Ejemplo 29 (50 mg, 0,10 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml). Se añadió DIPEA (22  $\mu$ l, 0,13 mmol), después la suspensión resultante se agitó a TA durante 1 h. La reacción se concentró bajo una corriente de nitrógeno después se añadió DMF (4 ml). La solución resultante se agitó a TA durante 3 h. Se añadió una porción adicional de clorhidrato de 1*H*-1,2,4-triazol-1-carboximidamida (1:1) (13 mg, 0,090 mmol) y por DIPEA (22  $\mu$ l, 0,13 mmol), después la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 16 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después el material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (12 g). La columna se eluyó con MeCN:agua + ácido fórmico al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 0 %, 5 CV; 0-42 %, 17 CV; 42-65 %, 3 CV; 65-100 % 1 CV; 100 % 1 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío. El material así obtenido se purificó adicionalmente por HPLC preparativo (Método A). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (10 mg, 19 %).  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11,56 (s, 1H), 9,73 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,60-7,54 (m, 3H), 7,52 (dd, *J* = 3,7, 2,4 Hz, 1H), 7,21 (s, 2H), 6,44 - 6,39 (m, 1H), 5,05 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,68 (q, *J* = 6,9 Hz, 4H), 3,10 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,87 - 2,81 (m, 2H), 1,89 - 1,81 (m, 2H), 1,40 (td, *J* = 7,2, 4,0 Hz, 6H).  
 CL/EM (Sistema C): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 463 [M<sup>+</sup>], Tr = 1,16 min, pureza UV = 98 %.

20

**Ejemplo 34****Síntesis de bromuro de 2-[{3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il}formamido]metil-6-carboxi-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io***

25

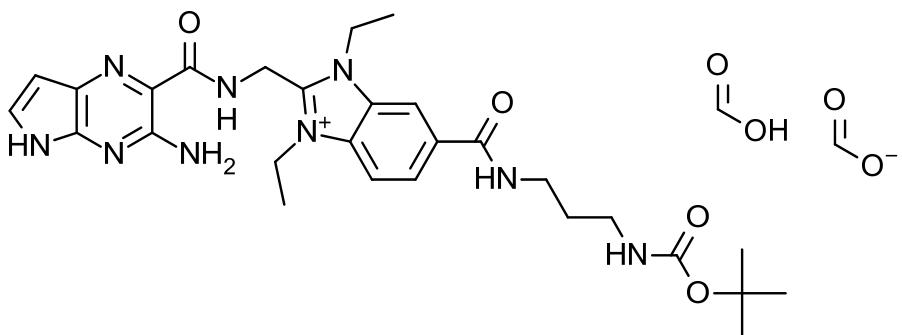


Una suspensión de bromuro de bromhidrato de 2-(1*H*-imidazol-1-carbonil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-amina, Intermedio 4 (1,26 g, 5,52 mmol) y 2-(aminometil)-6-carboxi-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*, Intermedio 83 (2,26 g, 5,52 mmol) en DMF (11 ml) se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró, después el sólido resultante se lavó con MeCN y se secó al vacío para obtener un sólido de color amarillo (0,89 g). El filtrado se filtró, después el sólido resultante se secó al vacío para obtener un sólido de color amarillo (0,42 g). El filtrado se concentró al vacío, después el residuo se suspendió en MeCN/agua (4:1, 5 ml), después se filtró y el sólido resultante se secó al vacío para obtener un sólido de color amarillo (1,15 g). Los sólidos así obtenidos se combinaron como una suspensión de MeCN, después se concentraron al vacío y se secaron al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (2,46 g, 91 %).  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13,50 (s, 1H), 11,52 (s, 1H), 9,72 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,22 (dd, *J* = 8,7, 1,3 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 3,8, 2,5 Hz, 1H), 7,20 (s, 2H), 6,42 (dd, *J* = 3,8, 1,7 Hz, 1H), 5,10 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 4,80 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,73 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,42 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H).  
 CL/EM (Sistema C): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 408 [M<sup>+</sup>], Tr = 1,39 min, pureza UV = 100 %.

40

**Ejemplo 35****Síntesis de formiato del ácido 2-[{3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il}formamido] metil-6-[{[(terc-butoxi)carbonil]amino}propil]carbamoyl]-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io* fórmico**

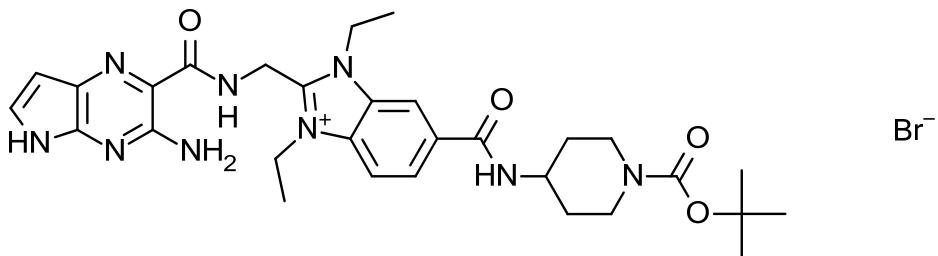
45



- Se añadió *N*-(3-aminopropil)carbamato de *terc*-butilo (89 mg, 0,51 mmol) a una solución de bromuro de 2-[(3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)formamido]metil-6-carboxi-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*, Ejemplo 34 (250 mg, 0,51 mmol), HBTU (210 mg, 0,56 mmol), y 4-metilmorfolina (0,13 ml, 1,0 mmol) en DMF (2,5 ml). La reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después el material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (30 g). La columna se eluyó con MeCN:agua + ácido fórmico al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 5 %, 2 CV; 5-21 %, 3 CV; 21 %, 1 CV; 21-29 %, 2 CV; 29 %, 3 CV; 29-100 %, 14 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (205 mg, 60 %).
- 5 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,54 (s, 1H), 9,72 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,73 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,23 (s, 2H), 8,19 - 8,09 (m, 2H), 7,57 - 7,47 (m, 1H), 7,20 (s, 2H), 6,84 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,47 - 6,38 (m, 1H), 5,09 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 4,81 - 4,61 (m, 4H), 3,37 - 3,21 (m, 2H + HDO), 3,09 - 2,96 (m, 2H), 1,75 - 1,62 (m, 2H), 1,51 - 1,31 (m, 15H).
- 10 CL/EM (sistema D): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 564 [M<sup>+</sup>], Tr = 2,35 min, pureza UV = 98 %.
- 15 CL/EM (sistema D): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 564 [M<sup>+</sup>], Tr = 2,35 min, pureza UV = 98 %.

### Ejemplo 36

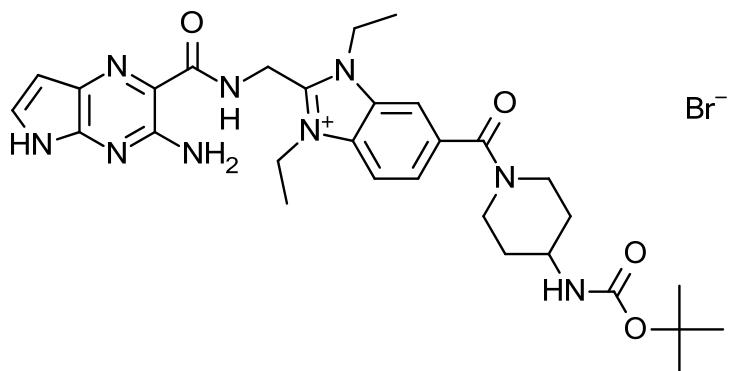
#### Síntesis de bromuro de 2-[(3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)formamido]metil-6-[(1-[(terc-butoxi)carbonil]piperidin-4-il)carbamoyl]-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*



- 25 Se añadió 4-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (82 mg, 0,41 mmol) a una solución de bromuro del ácido 2-[(3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-carbonil)amino]metil-1,3-dietil-benzimidazol-1-*io*-5-carboxílico, Ejemplo 34 (200 mg, 0,410 mmol), HBTU (171 mg, 0,450 mmol) y 4-metilmorfolina (104  $\mu$ l, 0,820 mmol) en DMF (2 ml). La reacción se agitó a TA durante 64 h, después se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (30 g). La columna se eluyó con MeCN:agua + ácido fórmico al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 5 %, 3 CV; 5-20 %, 3 CV; 20 %, 4 CV; 20-46 %, 5 CV; 46 %, 3 CV; 46-56 %, 2 CV; 56-94 %, 2 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color naranja (240 mg, 87 %).
- 30 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,53 (s, 1H), 9,72 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,17 - 8,11 (m, 2H), 7,55 - 7,48 (m, 1H), 7,32 - 7,07 (m, 2H), 6,45 - 6,39 (m, 1H), 5,10 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 4,80 - 4,65 (m, 4H), 4,13 - 3,86 (m, 3H), 2,97 - 2,78 (m, 2H), 1,91 - 1,79 (m, 2H), 1,52 - 1,36 (m, 17H).
- 35 CL/EM (sistema D): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 590 [M<sup>+</sup>], Tr = 2,75 min, pureza UV = 100 %.

### Ejemplo 37

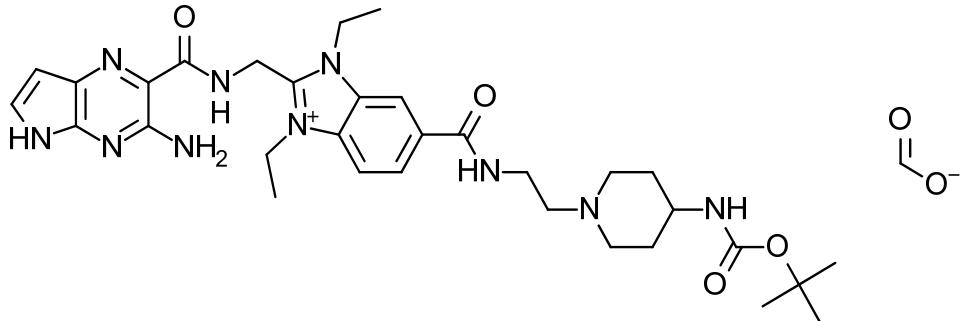
#### Síntesis de bromuro de 2-[(3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)formamido]metil-6-(4-[(terc-butoxi)carbonil]amino)piperidin-1-carbonil)-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*



Una solución de bromuro de 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)formamido)metil]-6-carboxi-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*, Ejemplo 34 (200 mg, 0,410 mmol), HBTU (171 mg, 0,451 mmol), y 4-metilmorfolina (104  $\mu$ l, 0,819 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a TA durante 5 min. Se añadió *N*-(piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (82 mg, 0,41 mmol), después la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después el material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (30 g). La columna se eluyó con MeCN:agua + TFA al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 5 %, 2 CV; 5-25 %, 4 CV; 25 %, 1 CV; 25-48 %, 5 CV; 48 %, 1 CV; 48-57 %, 2 CV; 57-100 %, 2 CV; 100 %, 1 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (135 mg, 48 %).  
 RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11,53 (s, 1H), 9,78 - 9,65 (m, 1H), 8,52 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,15 (s, 2H), 7,57 - 7,46 (m, 1H), 7,20 (s, 2H), 6,46 - 6,36 (m, 1H), 5,16 - 5,01 (m, 2H), 4,80 - 4,65 (m, 4H), 4,13 - 3,86 (m, 3H), 2,89 (s, 2H), 1,90 - 1,78 (m, 2H), 1,52 - 1,34 (m, 17H).  
 CL/EM (Sistema C): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 590 [M<sup>+</sup>], Tr = 2,20 min, pureza UV = 98 %.

#### Ejemplo 38

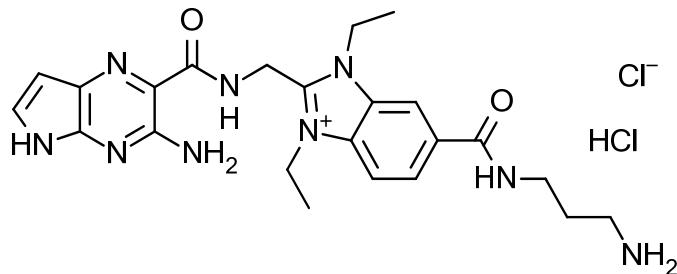
Síntesis de formiato de 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)formamido)metil]-6-[2-(4-[(terc-butoxi)carbonil]amino)piperidin-1-il]etil]carbamoil]-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*



Una solución de bromuro de 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)formamido)metil]-6-carboxi-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*, Ejemplo 34 (220 mg, 0,45 mmol), y CDI (100 mg, 0,68 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a TA durante 0,5 h. Se añadió CDI adicional (40 mg, 0,25 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 0,5 h más. Una solución de *N*-[1-(2-aminoetil)-4-piperidil]carbamato de *terc*-butilo (139 mg, 0,57 mmol) en DMF (5 ml) se añadió después la mezcla resultante se agitó a TA durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después el material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (30 g). La columna se eluyó con MeCN:agua + ácido fórmico al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 10 %, 2 CV; 10-27 %, 13 CV; 27-34 %, 3 CV; 34-59 %, 4 CV; 59-100 %, 1 CV; 100 %, 2 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (261 mg, 85 %).  
 RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11,54 (s, 1H), 9,72 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,84 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,24 (s, 2H), 8,14 (s, 2H), 7,51 (dd, *J* = 3,7, 2,2 Hz, 1H), 7,20 (s, 2H), 6,45 - 6,38 (m, 1H), 5,09 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 4,79 - 4,65 (m, 4H), 3,82 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 3,48-3,41 (m, 2H + HDO), 2,84 - 2,74 (m, 4H), 2,68 - 2,64 (m, 1H), 1,82 - 1,74 (m, 2H), 1,47 - 1,40 (m, 6H), 1,37 (s, 9H), 1,18 - 1,08 (m, 2H).  
 CL/EM (Sistema C): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 633 [M<sup>+</sup>], Tr = 1,43 min, pureza UV = 99 %.

#### Ejemplo 39

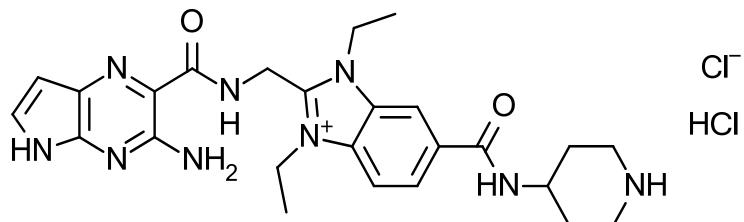
Síntesis de cloruro de clorhidrato de 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)formamido)metil]-6-[3-

aminopropil)carbamoil]-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-io

- 5 Se añadió una solución de HCl en dioxano (4,0 M, 0,35 ml, 1,4 mmol) a una solución de formiato del ácido 2-[(3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*i*l)formamido]metil]-6-[(3-[(terc-butoxi)carbonil]amino)propil]carbamoil]-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-io, Ejemplo 35 (180 mg, 0,275 mmol) en MeCN (3 ml). La reacción se agitó a TA durante 1 h, después se concentró al vacío. El residuo formó un azeótropo de MeCN (x2) para obtener un sólido de color naranja. El sólido así obtenido se disolvió en 1:1 MeCN:agua después se liofilizó para obtener un sólido de color amarillo. El sólido liofilizado se suspendió en MeCN (1 ml) con sonicación. La suspensión resultante se dejó reposar después se decantó el sobrenadante con una pipeta. Se repitió el procedimiento de trituración una vez más después el sólido se secó al vacío para obtener el producto en forma de un sólido anaranjado (110 mg, 75 %).  
 10 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,54 (s, 1H), 9,73 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 9,18 - 9,08 (m, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,23 - 8,12 (m, 2H), 8,05 - 7,81 (m, 3H), 7,59 - 7,46 (m, 1H), 7,46 - 6,95 (m, 1H), 6,48 - 6,38 (m, 1H), 5,21 - 5,02 (m, 2H), 4,87 - 4,62 (m, 4H), 3,47 - 3,27 (m, 2H + HDO), 2,98 - 2,81 (m, 2H), 1,96 - 1,83 (m, 2H), 1,54 - 1,36 (m, 6H).  
 15 CL/EM (sistema D): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 464 [M<sup>+</sup>], Tr = 1,17 min, pureza UV = 100 %.

Ejemplo 40

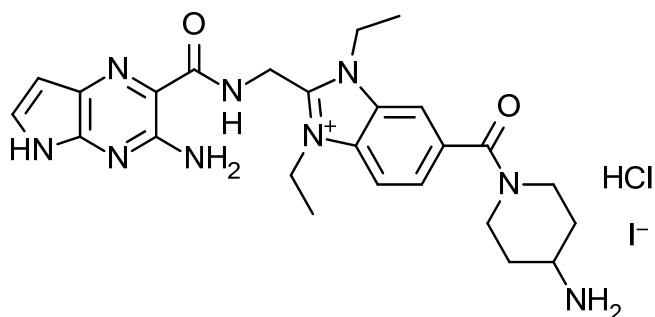
- 20 Síntesis de cloruro de clorhidrato de 2-[(3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*i*l)formamido]metil]-1,3-dietil-6-[(piperidin-4-*i*l)carbamoil]-1*H*-1,3-benzodiazol-3-io



- 25 Se añadió una solución de HCl en dioxano (4,0 M, 0,37 ml, 1,5 mmol) a una solución de bromuro de 2-[(3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*i*l)formamido]metil]-6-[(1-[(terc-butoxi)carbonil]piperidin-4-*i*l)carbamoil]-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-io, Ejemplo 36 (210 mg, 0,313 mmol) en MeCN (3 ml). La reacción se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después se formó azeótropo con MeCN (x2). El residuo se volvió a disolver en MeCN:agua después se liofilizó. El material así obtenido se suspendió en MeCN (1 ml) con sonicación. El sobrenadante se decantó después se repitió el procedimiento con más MeCN (1 ml). El sólido así obtenido se secó al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color naranja (85 mg, 48 %).  
 30 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,55 (s, 1H), 9,73 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 9,00 - 8,80 (m, 3H), 8,63 (s, 1H), 8,24 - 8,09 (m, 2H), 7,56 - 7,47 (m, 1H), 7,47 - 6,91 (m, 1H), 6,46 - 6,37 (m, 1H), 5,16 - 5,04 (m, 2H), 4,82 - 4,66 (m, 4H), 4,20 - 4,04 (m, 1H), 3,56 - 3,19 (m, 2H + HDO), 3,11 - 2,94 (m, 2H), 2,07 - 1,96 (m, 2H), 1,94 - 1,80 (m, 2H), 1,52 - 1,36 (m, 6H).  
 35 CL/EM (sistema D): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 490 [M<sup>+</sup>], Tr = 1,34 min, pureza UV = 100 %.

Ejemplo 41

- 40 Síntesis de yoduro de clorhidrato de 2-[(3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*i*l)formamido]metil]-6-(4-aminopiperidin-1-carbonil)-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-io

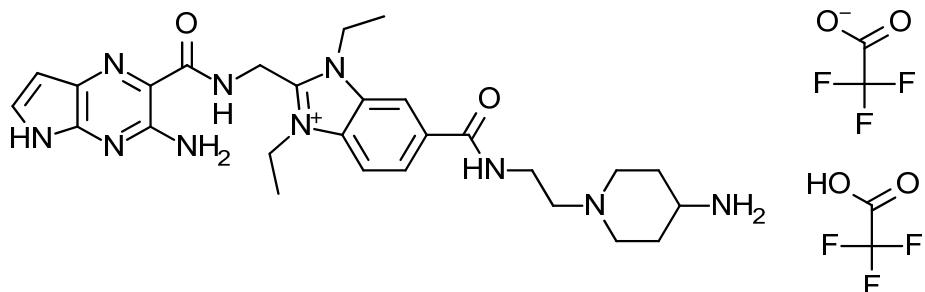


Se añadió una solución de HCl en dioxano (4,0 M, 0,25 ml, 1,0 mmol) a una solución de bromuro de 2 -[({3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il}formamido)metil]-6-(4-[(terc-butoxi)carbonil]amino)piperidin-1-carbonil)-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-ilo, Ejemplo 37 (135 mg, 0,201 mmol) en MeCN (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 min, después se concentró al vacío. El residuo formó un azeótropo de MeCN (x2), después se volvió a disolver en agua y se liofilizó para obtener el producto en forma de un sólido de color naranja (123 mg, 99 %).

- 5 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,55 (s, 1H), 9,73 (t,  $J$  = 5,3 Hz, 1H), 8,99 - 8,76 (m, 3H), 8,62 (s, 1H), 8,25 - 8,10 (m, 2H), 7,52 (dd,  $J$  = 3,8, 2,5 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,47 - 6,37 (m, 1H), 5,10 (d,  $J$  = 5,3 Hz, 2H), 4,74 (m, 4H), 4,12 (m, 1H), 3,40 - 3,25 (m, 2H + HDO), 3,14 - 2,94 (m, 2H), 2,07 - 1,98 (m, 2H), 1,93 - 1,80 (m, 2H), 1,43 (m, 6H). CL/EM (Sistema C): m/z (IEN $^+$ ) = 490 [M $^+$ ], Tr = 0,98 min, pureza UV = 97 %.
- 10

#### Ejemplo 42

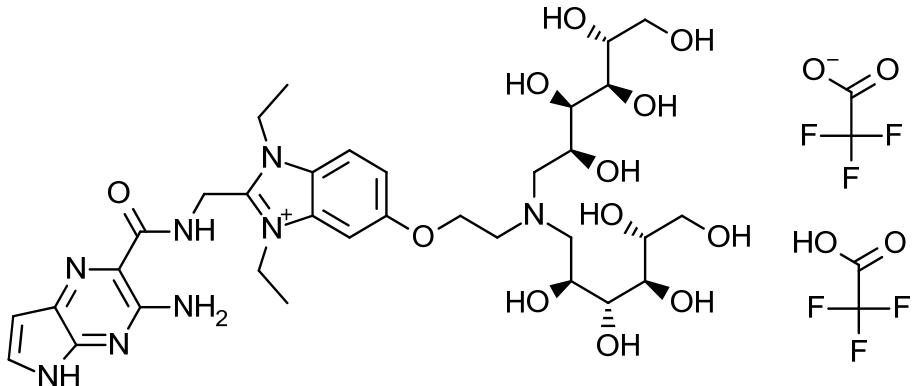
- 15 **Síntesis de trifluoroacetato del ácido 2-[({3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il}formamido)metil]-6-[2-(4-aminopiperidin-1-il)etil]carbamoyl]-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-ilo trifluoroacético**



- 20 Se añadió una solución de HCl en dioxano (4,0 M, 1,6 ml, 6,4 mmol) a una suspensión de formiato de 2-[({3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il}formamido)metil]-6-[2-(4-[(terc-butoxi)carbonil]amino)piperidin-1-il)etil]carbamoyl]-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-ilo Ejemplo 38 (99 %, 250 mg, 0,36 mmol) en dioxano (4 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 30 min, después se calentó hasta 40 °C durante 45 min. Se añadió MeCN (10 ml), después la reacción se calentó a 40 °C durante 45 min, después se concentró al vacío. El residuo se suspendió en dioxano (4 ml), después se añadió una solución de HCl en dioxano (4,0 M, 1,6 ml, 6,4 mmol). Se añadió MeOH por goteo hasta que la suspensión se volvió una solución homogénea. La solución resultante se agitó a TA durante 1 h, después se concentró al vacío. El residuo se suspendió en MeCN (15 ml) con sonicación, después el sólido se dejó asentar. El sobrenadante se decantó con una pipeta después se repitió el procedimiento de trituración (x3). El sólido residual se secó al vacío, después se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (30 g). La columna se eluyó con MeCN:agua + TFA al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 0 %, 2 CV; 0-20 %, 20 CV; 20-30 %, 2 CV; 30-100 %, 2 CV; 100 %, 2 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se volvió a disolver en agua:MeCN (9:1), después se liofilizó para obtener el producto en forma de un sólido de color naranja (190 mg, 68 %).
- 25 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,55 (s, 1H), 9,73 (t,  $J$  = 5,3 Hz, 1H), 9,25 - 9,11 (m, 3H), 8,95 (d,  $J$  = 10,0 Hz, 1H), 8,79 - 8,65 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,21 - 8,15 (m, 2H), 7,80 - 6,80 (m, 2H), 6,42 (dd,  $J$  = 3,8, 1,7 Hz, 1H), 5,11 (d,  $J$  = 5,3 Hz, 2H), 4,77 - 4,68 (m, 4H), 3,65 (q,  $J$  = 6,2 Hz, 2H), 3,41 (d,  $J$  = 12,5 Hz, 3H), 3,25 - 3,15 (m, 2H), 2,94 (q,  $J$  = 12,4 Hz, 2H), 2,20 (d,  $J$  = 12,5 Hz, 2H), 1,81 - 1,68 (m, 2H), 1,49 - 1,38 (m, 6H). CL/EM (sistema D): m/z (IEN $^+$ ) = 533 [M $^+$ ], Tr = 1,31 min, pureza UV = 99 %.
- 30
- 35

#### Ejemplo 43

- Síntesis de trifluoroacetato del ácido 2-[({3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il}formamido)metil]-5-[bis[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino]etoxi]-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-ilo trifluoroacético**



- 5 Se añadió una solución de cloruro de diclorhidrato de 2-(aminometil)-5-(2-{bis[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino}etoxi)-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-*io*, Intermedio 89 (70 %, 1,53 g, 1,53 mmol), (3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*)-imidazol-1-*il*-metanona, Intermedio 4 (734 mg, 3,22 mmol) y clorhidrato de imidazol (336 g, 3,22 mmol) en DMF (14 ml) se agitó a TA durante 44 h. Se añadió (3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*)-imidazol-1-*il*-metanona adicional, Intermedio 4 (150 mg, 0,657 mmol), después la reacción se dejó en agitación durante 72 h más a TA. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se filtró. El sólido se enjuagó con agua (2 x 10 ml).  
 10 El filtrado se concentró al vacío a un aceite color pardo/amarillo. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (60 g). La columna se eluyó con MeCN:agua + TFA al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 10 %, 2 CV; 10-18 %, 15 CV; 18-25 %, 2 CV; 25-30 %, 1 CV; 30-36 %, 1 CV; 36-40 %, 1 CV; 40-100 %, 4 CV; 100 %, 1 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se liofilizaron para obtener un sólido de color amarillo (524 mg). Una muestra (120 mg) del material así obtenido se purificó adicionalmente por HPLC (Método D). Las fracciones deseadas se combinaron y se liofilizaron para obtener un sólido de color naranja (54 mg). El material así obtenido se purificó adicionalmente por cromatografía en columna rápida en C18 (60 g). La columna se eluyó con MeCN:agua + TFA al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 0 %, 7 CV; 0-20 %, 17 CV; 20 %, 3 CV; 20-100 %, 3 CV; 100 %, 1 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se liofilizaron para obtener el producto en forma de un sólido de color naranja (14 mg, 1 %).  
 15 20 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,89 (d,  $J$  = 9,1 Hz, 1H), 7,57 (d,  $J$  = 1,9 Hz, 1H), 7,43 (dd,  $J$  = 9,1, 2,1 Hz, 1H), 7,39 (d,  $J$  = 3,8 Hz, 1H), 6,44 (d,  $J$  = 3,8 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,76 (q,  $J$  = 7,2 Hz, 4H), 4,57 (s (a), 2H), 4,22 (s (a), 2H), 4,01 - 3,41 (m, 16H), 1,58 - 1,51 (m, 6H).  
 CL/EM (sistema D): m/z (IEN $^+$ ) = 751 [M $^+$ ], Tr = 1,42 min, pureza UV = 98 %.

25 **Ejemplo 44**

**Síntesis de trifluoroacetato del ácido 2-[{(3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido]metil]-5-(3-{bis[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino}propoxi)-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-*io* trifluoroacético**

- 30
- 
- The image shows four chemical structures. On the left is a complex organic molecule with a purine core, an amide group, and a quaternary ammonium side chain. To its right is a diastereomeric mixture of a polyhydroxyalcohol, showing two different conformations of a chain with four hydroxyl groups. To the right of the alcohol are two trifluoroacetate ions, represented as  $\text{O}^- \text{C}(=\text{O}) \text{CF}_3$ .

- 35 Una mezcla de cloruro de clorhidrato de 2-(aminometil)-5-(3-{bis[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino}propoxi)-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-*io*, Intermedio 93 (80 %, 200 mg, 0,24 mmol), 2-(1*H*-imidazol-1-carbonil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-amina, Intermedio 4 (95 %, 120 mg, 0,50 mmol) y clorhidrato de 1*H*-imidazol (1:1) (52 mg, 0,50 mmol) en DMF (2,5 ml) se agitó a TA durante 64 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml), después el sólido se recogió por filtración y se lavó con agua (2 x 5 ml). El filtrado combinado se concentró al vacío para obtener el producto en bruto en forma de un aceite color amarillo/pardo. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (60 g). La columna se eluyó con MeCN:agua + TFA al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 10 %, 2 CV; 10-19 %, 11 CV; 19-25 %, 3 CV; 25-100 %, 2  
 40

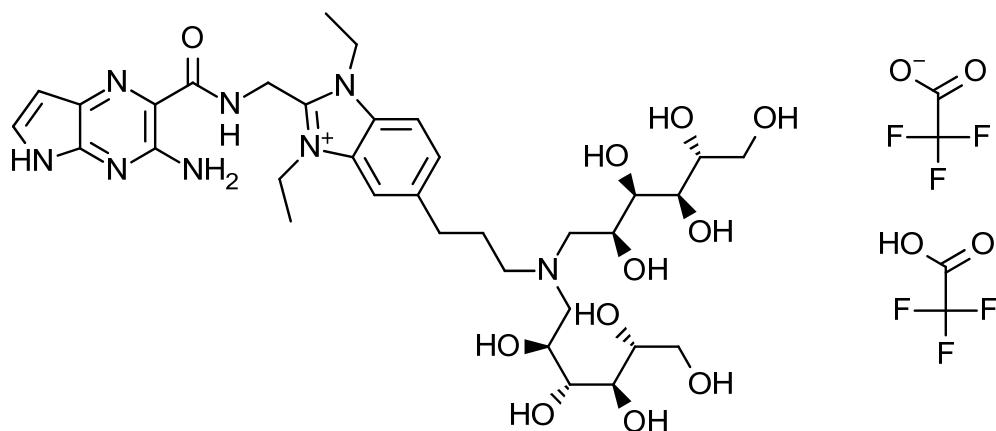
CV; 100 %, 1 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se liofilizaron para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (40 mg, 15 %).

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7,88 (d,  $J$  = 9,2 Hz, 1H), 7,51 (d,  $J$  = 2,1 Hz, 1H), 7,44 - 7,38 (m, 2H), 6,46 (d,  $J$  = 3,8 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,78 (q,  $J$  = 7,3 Hz, 4H), 4,38 - 4,30 (m, 2H), 4,25 (s (a), 2H), 3,86 (s, 2H), 3,81 - 3,75 (m, 2H), 3,74 - 3,51 (m, 10H), 3,50 - 3,40 (m, 2H), 2,38 (s (a), 2H), 1,56 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 6H).

5 CL/EM (sistema D): m/z (IEN $^+$ ) = 765 [M $^+$ ], Tr = 1,36 min, pureza UV = 95 %.

#### Ejemplo 45

10 **Síntesis de trifluoroacetato del ácido 2-[(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido]metil-5-(3-[bis[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino]propil)-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-ío trifluoroacético**



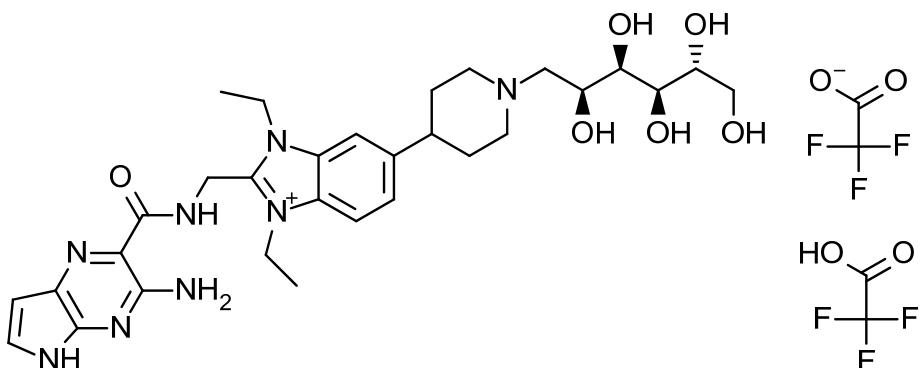
15 **Paso 1:** Una mezcla de cloruro de clorhidrato de 2-[(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido]metil-6-(3-aminopropil)-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-ío, Ejemplo 29 (350 mg, 0,55 mmol), 4,6-O-bencilideno-D-glucopiranosa (571 mg, 2,13 mmol) y AcOH (122  $\mu$ l, 2,13 mmol) en MeOH (30 ml) se agitó a TA durante 0,5 h. Se añadió NaCNBH<sub>3</sub> (134 mg, 2,13 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se volvió a cargar con 4,6-O-bencilideno-D-glucopiranosa (591 mg, 2,20 mmol) y NaCNBH<sub>3</sub> (138 mg, 2,20 mmol), después se dejó agitar a TA durante 24 h más. La mezcla de reacción se volvió a cargar con 4,6-O-bencilideno-D-glucopiranosa (295 mg, 1,10 mmol) y NaCNBH<sub>3</sub> (69 mg, 1,1 mmol), después se dejó agitar a TA durante 96 h más. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (30 ml) por goteo durante 5 min, después la suspensión resultante se sonicó y se filtró. El sólido recolectado se lavó con agua (20 ml), después se secó al vacío. El sólido en bruto así obtenido se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (60 g). La columna se eluyó con MeCN:agua, con el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 0 %, 2 CV; 0-100 %, 12 CV; 100-5 %, 2 CV. La columna después se eluyó adicionalmente con MeCN:agua, + TFA al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 0 %, 2 CV; 0-50 %, 8 CV; 50 %, 3 CV; 50-100 %, 5 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener el producto protegido en forma de un aceite de color amarillo (85 mg). **Paso 2:** Se añadió una solución acuosa 2,0 M de HCl (0,53 ml) a una solución del Intermedio del Paso 1, yoduro de 2-[(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido]metil-5-(3-[bis[(2S,3R)-2,3-dihidroxi-3-[(4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il]propil]amino]propil)-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-ío (80 %, 70 mg, 0,053 mmol) en EtOH:agua (1:1, 2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a TA. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativo (Método E). Las fracciones deseadas se combinaron y se liofilizaron para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (20 mg, 38 % durante 2 etapas).

35 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7,93 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,65 (dd,  $J$  = 8,6, 0,8 Hz, 1H), 7,41 (d,  $J$  = 3,8 Hz, 1H), 6,46 (d,  $J$  = 3,8 Hz, 1H), 5,17 - 5,09 (m, 2H), 4,82 - 4,76 (m, 4H), 4,21 - 4,10 (m, 2H), 3,84 (dd,  $J$  = 4,5, 1,6 Hz, 2H), 3,79 (dd,  $J$  = 11,0, 3,4 Hz, 2H), 3,75 - 3,62 (m, 6H), 3,52 - 3,37 (m, 4H), 3,10 - 2,92 (m, 2H), 2,22 (s, 2H), 1,57 (q,  $J$  = 7,1 Hz, 6H), 1,32 (d,  $J$  = 7,3 Hz, 2H).

40 CL/EM (Sistema C): m/z (IEN $^+$ ) = 749 [M $^+$ ], Tr = 1,43 min, pureza UV = 98 %.

#### Ejemplo 46

45 **Síntesis de trifluoroacetato del ácido 2-[(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido]metil-1,3-dietil-6-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]piperidin-4-íl)-1H-1,3-benzodiazol-3-ío trifluoroacético**



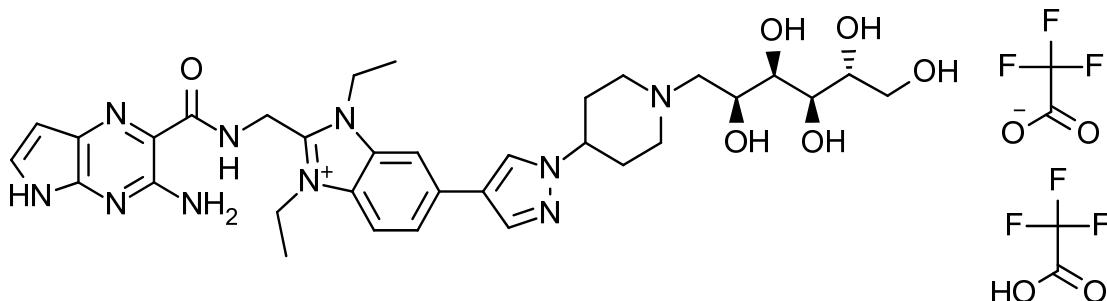
Se añadió una solución acuosa 2,0 M de HCl (4,7 ml, 9,4 mmol) a una solución de yoduro de 2-[({3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il}formamido)metil]-6-{1-[{2S,3R}-2,3-dihidroxi-3-[({4R,5R}-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)propil]piperidin-4-il}-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-<sup>o</sup>, Intermedio 99 (390 mg, 0,470 mmol) en agua (3 ml). La solución resultante se sonicó durante 5 min, después se agitó a TA durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (30 g). La columna se eluyó con MeCN:agua + TFA al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 0 %, 2 CV; 0-6 %, 4 CV; 6-13 %, 4 CV; 13-25 %, 8 CV; 25-42 %, 2 CV; 42-52 %, 1 CV; 52-100 %, 1 CV; 100 % 2 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se lyophilizaron para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (120 mg, 30 %).  
 RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, 353 K, 5 % D<sub>2</sub>O en DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,97 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,75 - 4,60 (m, 4H), 4,18 - 4,10 (m, 1H), 3,77 - 3,41 (m, 8H), 3,36 - 3,00 (m, 4H + HDO), 2,11 (s, 4H), 1,44 (dt, *J* = 7,1, 3,5 Hz, 6H).  
 CL/EM (Sistema C): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 611 [M<sup>+</sup>], *Tr* = 0,91 min, pureza UV = 100 %.

15

#### Ejemplo 47

**Síntesis de trifluoroacetato del ácido 2-[({3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il}formamido)metil]-1,3-dietil-6-{1-[{2S,3R,4R,5R}-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-<sup>o</sup>-1H-1,3-benzodiazol-3-<sup>o</sup> trifluoroacético**

20



**Paso 1:** Una solución de yoduro de clorhidrato de 2-[({3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il}formamido)metil]-1,3-dietil-6-{1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il}-1H-1,3-benzodiazol-3-<sup>o</sup>, Ejemplo 31 (360 mg, 0,53 mmol) en MeOH (20 ml), 4,6-O-bencilideno-D-glucopiranosa (417 mg, 1,55 mmol) y AcOH (89  $\mu$ l, 1,56 mmol) se agitó a TA durante 20 min. Se añadió NaCNBH<sub>3</sub> (98 mg, 1,56 mmol), después la mezcla resultante se agitó a TA durante 48 h. La reacción se cargó de nuevo con 4,6-O-bencilideno-D-glucopiranosa (142 mg, 0,53 mmol) y AcOH (81  $\mu$ l, 0,53 mmol), después la reacción se agitó a TA durante 4 h más. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (40 ml) por goteo durante 5 min, después la suspensión resultante se filtró. El sólido recolectado se lavó con agua (40 ml), después se secó al vacío para obtener el Intermedio protegido en forma de un sólido de color amarillo. **Paso 2:** Se añadió una solución acuosa de HCl (2,0 M, 10 ml, 20 mmol) a una solución del Intermedio del Paso 1, cloruro de 2-[({3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il}formamido)metil]-6-{1-[{2S,3R}-2,3-dihidroxi-3-[({4R,5R}-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)propil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-il}-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-<sup>o</sup> (70 %, 275 mg, 0,251 mmol) en agua (5 ml). La reacción se agitó a TA durante 5 min, después se añadió THF (5 ml). La mezcla de reacción se concentró al vacío, después el material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (30 g). La columna se eluyó con MeCN:agua usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 0 %, 3 CV; 2-10 %, 2 CV; 10-21 %, 3 CV; 21-42 %, 1 CV; 42-50 %, 1 CV. La columna después se eluyó con MeCN:agua + ácido fórmico al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 0 %, 2 CV; 0-10 %, 4 CV; 10-29 %, 1 CV; 29-57 %, 1 CV; 57-29 %, 1 CV; 100 %, 2 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener una goma de color negro (280 mg). El material así obtenido se purificó adicionalmente por HPLC preparativo (Método E).

Las fracciones deseadas se combinaron después se liofilizaron para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (18 mg, 8 %).

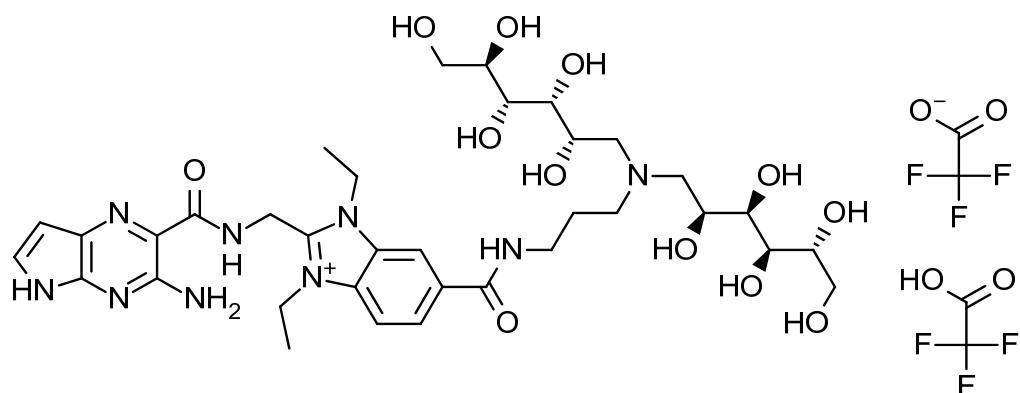
RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,53 (s, 1H), 9,72 (t,  $J$  = 5,3 Hz, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,57-8,43 (m, 1H), 8,45 (s, 0,75 H), 8,25 (s, 1H), 8,18 (d,  $J$  = 12,1 Hz, 1H), 8,06 (dd,  $J$  = 8,7, 4,8 Hz, 1H), 7,94 (dd,  $J$  = 8,6, 1,2 Hz, 1H), 7,52 (dd,  $J$  = 3,7, 2,5 Hz, 1H), 7,22 (s, 2H), 6,42 (dd,  $J$  = 3,8, 1,7 Hz, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,07 (d,  $J$  = 5,2 Hz, 2H), 4,81 (d,  $J$  = 45,4 Hz, 1H), 4,69 (q,  $J$  = 6,8 Hz, 4H), 4,61 (s, 2H), 4,54 - 4,38 (m, 2H), 4,09-3,95 (m, 1H), 3,73 - 3,57 (m, 4H), 3,56 - 3,39 (m, 4H), 3,28-3,13 (m, 5H), 2,34 - 2,20 (m, 2H), 1,43 (dt,  $J$  = 10,8, 7,2 Hz, 6H).

CL/EM (Sistema C): m/z (IEN $^+$ ) = 677 [M $^+$ ], Tr = 1,20 min, pureza UV = 100 %.

10 **Ejemplo 48**

**Síntesis de trifluoroacetato del ácido 2-[{3-amino-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il}formamido]metil-6-[{3-bis[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino}propil]carbamoil]-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io* trifluoroacético**

15



Una solución de bromuro de 2-[{3-amino-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il}formamido]metil-6-carboxi-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*, Ejemplo 34 (200 mg, 0,410 mmol) y CDI (100 mg, 0,614 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a TA durante 20 4 h. La solución resultante se añadió a diclorhidrato de (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-6-[{3-aminopropil}][(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino]hexano-1,2,3,4,5-pentol, Intermedio 104 (234 mg, 0,490 mmol) y se enjuagó en el matraz de reacción con DMF (2 x 1 ml). La solución resultante se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después el material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (30 g). La columna se eluyó con MeCN:agua + TFA al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 5 %, 2 CV; 5-25 %, 11 CV; 25 %, 2 CV; 25-34 %, 1 CV; 34-100 %, 2 CV; 100 %, 1 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se liofilizaron para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (160 mg, 38 %).

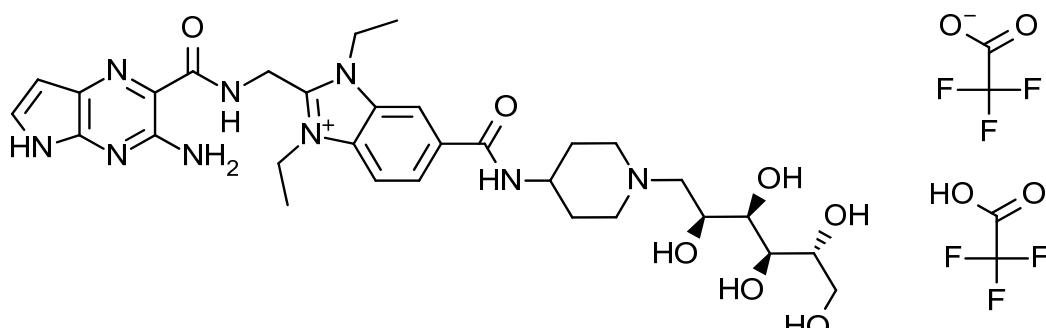
$\delta$  (ppm): RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,47 (s, 1H), 8,18 (dd,  $J$  = 8,8, 1,4 Hz, 1H), 8,08 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 7,39 (d,  $J$  = 3,8 Hz, 1H), 6,44 (d,  $J$  = 3,8 Hz, 1H), 5,19 - 5,10 (m, 2H), 4,94 - 4,74 (m, 4H + HDO), 4,26 - 4,15 (m, 2H), 3,88 - 3,81 (m, 2H), 3,81 - 3,73 (m, 2H), 3,73 - 3,38 (m, 14H), 2,24 - 2,10 (m, 2H), 1,67 - 1,51 (m, 6H).

30 CL/EM (sistema D): m/z (IEN $^+$ ) = 792 [M $^+$ ], Tr = 1,24 min, pureza UV = 100 %.

**Ejemplo 49**

**Síntesis de trifluoroacetato del ácido 2-[{3-amino-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il}formamido]metil-1,3-dietil-6-[{1-[{2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]piperidin-4-il}carbamoil]-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io* trifluoroacético**

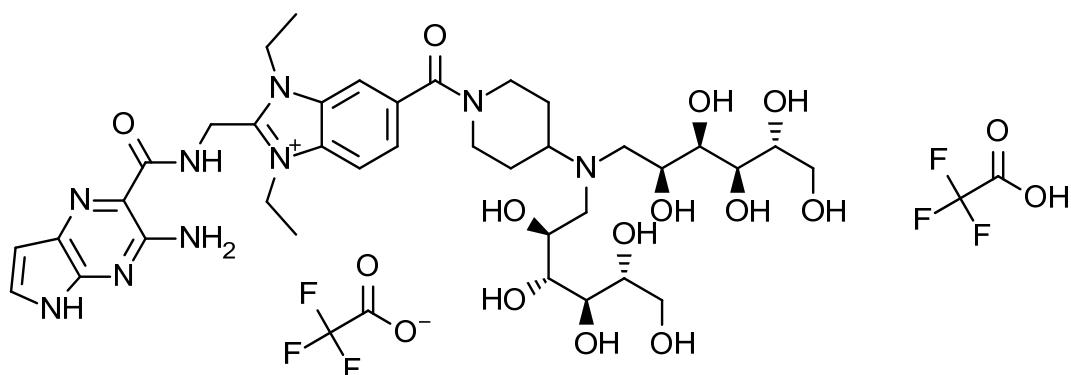
35



Una mezcla de bromuro de 2-[(3-amino-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)formamido)metil]-6-carboxi-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*, Ejemplo 34 (150 mg, 0,31 mmol) y CDI (75 mg, 0,46 mmol) en DMF (8 ml) se agitó durante 1 h a TA después se añadió diclorhidrato de (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-6-(4-aminopiperidin-1-il)hexano-1,2,3,4,5-pentol, Intermedio 109 (140 mg, 0,42 mmol). La reacción se dejó en agitación a TA durante 64 h, después se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (30 g). La columna se eluyó con MeCN:agua + TFA al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 0 %, 2 CV; 0-8 %, 6 CV; 8-9 %, 1 CV; 9-20 %, 5 CV; 20-25 %, 2 CV; 25-44 %, 3 CV; 44-51 %, 1 CV; 51-100 %, 1 CV; 100 %, 1 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se liofilizaron para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (46 mg, 17 %).  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, 5 % D<sub>2</sub>O en DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,37 (s, 1H), 8,08 (s, 2H), 7,46 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 6,43 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,75 - 4,61 (m, 4H), 4,19 - 3,97 (m, 2H), 3,68 - 3,30 (m, 8H), 3,20 - 2,99 (m, 3H) (m, 3H), 2,19 - 1,74 (m, 4H), 1,40 (dt, *J* = 15,9, 7,4 Hz, 6H).  
 CL/EM (sistema D): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 654 [M<sup>+</sup>], Tr = 1,38 min, pureza UV = 100 %.

#### Ejemplo 50

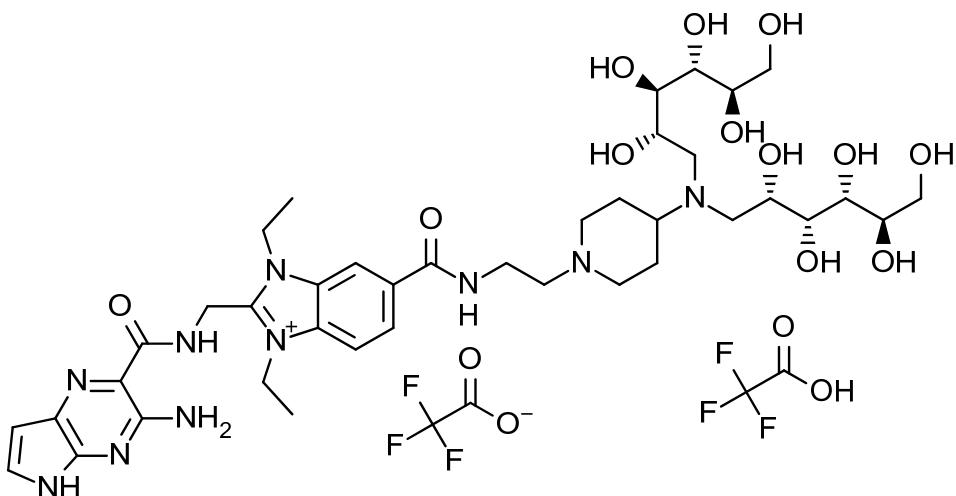
Síntesis de trifluoroacetato del ácido 2-[(3-amino-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)formamido) etil]-6-(4-{bis[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino}piperidin-1-carbonil)-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io* trifluoroacético



Una solución de bromuro de 2-[(3-amino-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)formamido)metil]-6-carboxi-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*, Ejemplo 34 (210 mg, 0,43 mmol) y CDI (105 mg, 0,65 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a TA durante 1,5 h. La mezcla de reacción se añadió a diclorhidrato de (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-6-{[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil](piperidin-4-il)amino}hexano-1,2,3,4,5-pentol, Intermedio 112 (260 mg, 0,52 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante 16 h, después se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (30 g). La columna se eluyó con MeCN:agua + TFA al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 5 %, 2 CV; 5-12 %, 6 CV; 12 %, 3 CV; 12-20 %, 6 CV; 20-51 %, 3 CV; 25-93 %, 2 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se liofilizaron para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (114 mg, 25 %).  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,54 (s, 1H), 9,74 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,34 - 8,07 (m, 3H), 7,73 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,57 - 7,48 (m, 1H), 7,32 - 7,06 (m, 2H), 6,46 - 6,38 (m, 1H), 5,64 - 5,44 (m, 2H), 5,14 - 5,02 (m, 2H), 4,94 - 4,33 (m, 12H), 4,12 - 3,93 (m, 2H), 3,90 - 3,78 (m, 1H), 3,77 - 3,69 (m, 2H), 3,33 (1H + HDO), 2,95 - 2,74 (m, 1H), 2,27 - 1,55 (m, 4H), 1,49 - 1,36 (m, 6H).  
 CL/EM (sistema D): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 818 [M<sup>+</sup>], Tr = 1,33 min, pureza UV = 100 %.

#### Ejemplo 51

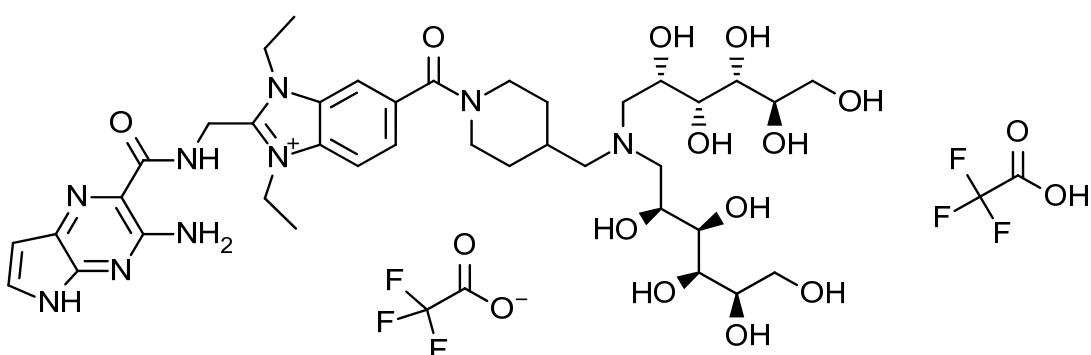
Síntesis de trifluoroacetato del ácido 2-[(3-amino-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)formamido)metil]-6-{[2-(4-{bis[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino}piperidin-1-il)etil]carbamoil}-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io* trifluoroacético



Una solución de bromuro de 2-[{3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il}formamido]metil-6-carboxi-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-io, Ejemplo 34 (210 mg, 0,43 mmol) y CDI (98 mg, 0,60 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a TA durante 45 min. La solución resultante se añadió a triclorhidrato de (2R,3R,4R,5S)-6-[(1-(2-aminoethyl)piperidin-4-il)[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino]hexano-1,2,3,4,5-pentol, Intermedio 116 (88 %, 500 mg, 0,76 mmol) y se enjuagó dentro del matraz con DMF (0,5 ml). La mezcla resultante de reacción se agitó a TA durante 64 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (30 g). La columna se eluyó con MeCN:agua + TFA al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 0 %, 2 CV; 0-20 %, 20 CV; 20 %, 2 CV; 20-100 %, 2 CV; 100 % 2 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se liofilizaron para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (216 mg, 46 %).  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,52 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,93-4,84 (m, 4H + HDO), 4,22 (s, 2H), 4,10 - 3,63 (m, 16H), 3,55 - 3,38 (m, 5H), 3,22 - 3,05 (m, 2H), 2,50 - 2,09 (m, 4H), 1,68 - 1,56 (m, 6H).  
 CL/EM (Sistema D): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 431,5 [(M<sup>+</sup>) + H<sup>+</sup>], Tr = 1,31 min, pureza UV = 100 %.

### Ejemplo 52

Síntesis de trifluoroacetato del ácido 2-[{3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il}formamido]metil-5-[4-({bis[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino}metil)piperidin-1-carbonil]-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-io trifluoroacético



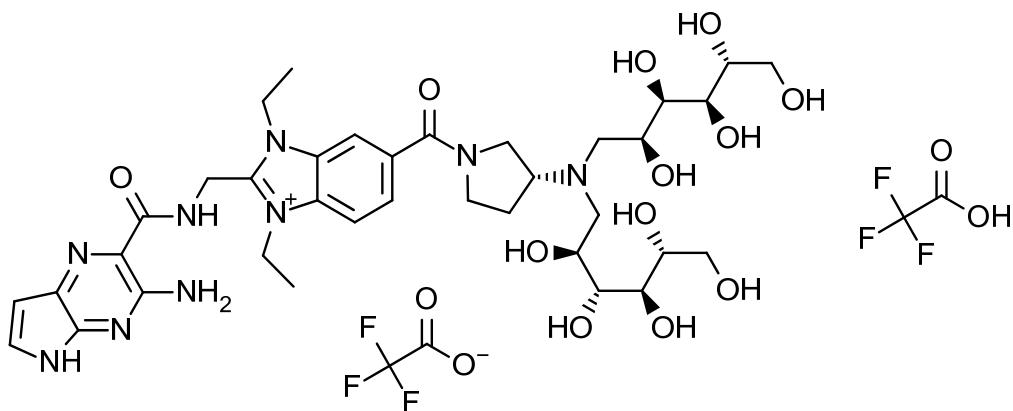
Una solución de bromuro de 2-[{3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il}formamido]metil-6-carboxi-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-io, Ejemplo 34 (196 mg, 0,402 mmol) y CDI (98 mg, 0,60 mmol) en DMF (1,5 ml) se agitó a TA durante 3,5 h. Se añadió diclorhidrato de (2R,3R,4R,5S)-6-[(1-(2-{3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il}formamido)metil-6-carboxi-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-io)ethyl]piperidin-4-ilamino]hexano-1,2,3,4,5-pentol, Intermedio 121 (93 %, 248 mg, 0,448 mmol), después la reacción se dejó en agitación a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (30 g). La columna se eluyó con MeCN:H<sub>2</sub>O + TFA al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 5 %, 1,5 CV; 5-25 %, 10,5 CV; 25 %, 2 CV; 25-34 %, 1 CV; 34-100 %, 2 CV; 100 % 2 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se liofilizaron para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (72 mg, 17 %).  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,55 (s, 1H), 9,75 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 8,20 - 8,09 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,73 - 7,62 (m, 1H), 7,58 - 7,48 (m, 1H), 7,21 (s, 2H), 6,48 - 6,38 (m, 1H), 5,73 - 5,48 (m, 2H), 5,18 - 5,01 (m, 2H), 4,97 - 4,40 (m, 13H), 4,09 - 3,87 (m, 2H), 3,77 - 3,66 (m, 2H), 3,65 - 3,06 (m, 16H), 2,97 - 2,73 (m, 1H), 2,27 - 2,08 (m, 1H), 2,04 -

1,52 (m, 2H), 1,52 - 1,36 (m, 6H), 1,35 - 1,13 (m, 2H).  
 CL/EM (Sistema D): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 832 [M<sup>+</sup>], Tr = 1,33 min, pureza UV = 99 %.

Ejemplo 53

5

Síntesis de trifluoroacetato del ácido 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)formamido)metil]-6-[(3*R*)-3-{bis[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino}pirrolidin-1-carbonil]-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io* trifluoroacético



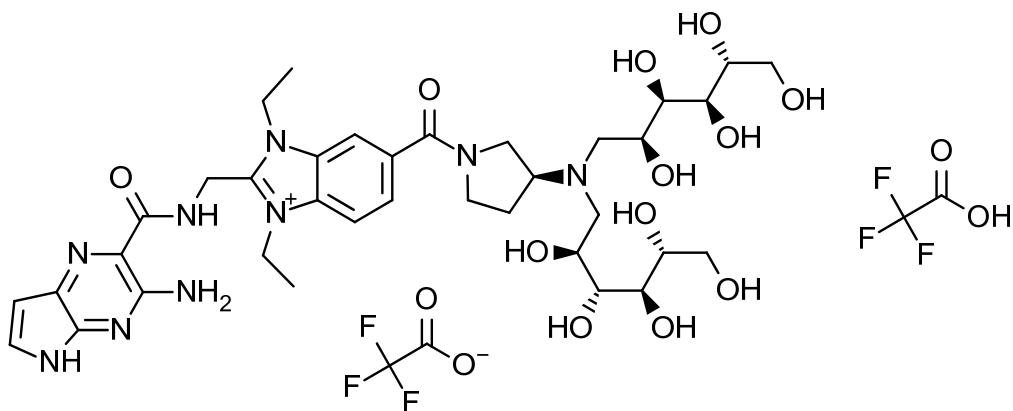
10

Una suspensión de bromuro de 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)formamido)metil]-6-carboxi-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*, Ejemplo 34 (200 mg, 0,410 mmol) y CDI (100 mg, 0,61 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a TA durante 1 h. Se añadió diclorhidrato de (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-6-[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil][(3*R*)-pirrolidin-3-il]amino]hexano-1,2,3,4,5-pentol, Intermedio 123 (83 %, 289 mg, 0,492 mmol), después la reacción se dejó en agitación a TA durante 64 h. La mezcla de reacción se concentró bajo una corriente de nitrógeno, después el material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (12 g). La columna se eluyó con MeCN:H<sub>2</sub>O + TFA usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 2 %, 2 CV; 2-25 %, 15 CV; 25-100 %, 2 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío, después se liofilizaron para producir un sólido de color amarillo (140 mg). El material así obtenido se purificó adicionalmente por cromatografía en columna rápida en C18 (12 g). La columna se eluyó con MeCN:H<sub>2</sub>O + TFA usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 2 %, 1 CV; 2-20 %, 10 CV; 20-100 %, 2 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y concentraron al vacío, después se liofilizaron para producir un sólido de color amarillo (65 mg, 15 %).  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,54 (s, 1H), 9,74 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 9,33 - 8,80 (m, 1H), 8,29 - 8,21 (m, 1H), 8,20 - 8,11 (m, 1H), 7,85 - 7,76 (m, 1H), 7,53 (dd, J = 3,7, 2,6 Hz, 1H), 7,39 - 7,05 (m, 2H), 6,42 (dd, J = 3,8, 1,8 Hz, 1H), 5,62 - 5,21 (m, 2H), 5,09 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 4,94 - 3,45 (m, 33H), 2,34 - 2,04 (m, 2H), 1,46 - 1,35 (m, 6H).  
 CL/EM (Sistema D): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 804 [M<sup>+</sup>], Tr = 1,27 min, pureza UV = 98 %.

Ejemplo 54

30

Síntesis de trifluoroacetato del ácido 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)formamido)metil]-6-[(3*S*)-3-{bis[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino}pirrolidin-1-carbonil]-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io* trifluoroacético



35

Una suspensión de bromuro de 2-[{3-amino-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il}formamido)metil]-6-carboxi-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*, Ejemplo 34 (200 mg, 0,410 mmol) y CDI (100 mg, 0,61 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a TA durante 1 h. Se añadió diclorhidrato de (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-6-[{(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-Pentahidroxihexil}][(3*S*)-pirrolidin-3-il]amino}hexano-1,2,3,4,5-pentol, Intermedio 125 (240 mg, 0,492 mmol), después la reacción se dejó en agitación a

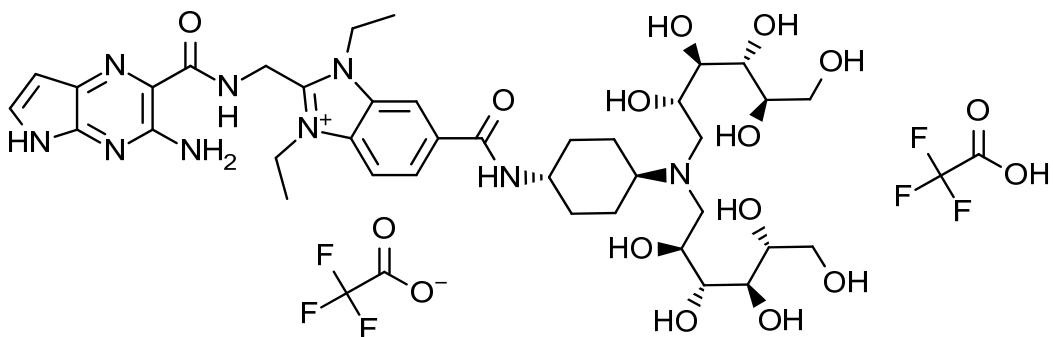
5 TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró bajo una corriente de nitrógeno, después el material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (30 g). La columna se eluyó con MeCN:H<sub>2</sub>O + TFA usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 2 %, 2 CV; 2-20 %, 10 CV; 20-100 %, 2 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío, después se liofilizaron para producir un sólido de color amarillo (140 mg). El material así obtenido se purificó adicionalmente por cromatografía en columna rápida en C18 (12 g). La columna se eluyó con MeCN:H<sub>2</sub>O + TFA usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 2 %, 1 CV; 2-20 %, 10 CV; 20-100 %, 2 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y concentraron al vacío, después se liofilizaron para producir un sólido de color amarillo (232 mg, 54 %).

10 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O) δ 9,79 - 9,68 (m, 1H), 8,18 - 8,11 (m, 1H), 8,11 - 8,04 (m, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 6,43 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 5,12 - 4,97 (m, 2H), 4,77 - 4,59 (m, 4H), 4,41 - 4,19 (m, 1H), 4,13 - 3,95 (m, 2H), 3,79 - 3,20 (m, 17H), 2,47 - 2,34 (m, 2H), 2,29 - 2,12 (m, 1H), 1,45 - 1,32 (m, 6H).

15 CL/EM (Sistema D): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 804 [M<sup>+</sup>], Tr = 1,27 min, pureza UV = 99 %.

#### Ejemplo 55

20 **Síntesis de trifluoroacetato del ácido 2-[{3-amino-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il}formamido)metil]-1,3-dietil-6-[(1*r*,4*r*)-4-{bis[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino}ciclohexil]carbamoil]-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io* trifluoroacético**



25 Una suspensión de bromuro de 2-[{3-amino-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il}formamido)metil]-6-carboxi-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*, Ejemplo 34 (400 mg, 0,819 mmol) y CDI (199 mg, 1,23 mmol) en DMF (4 ml) se agitó a TA durante 1 h. Se añadió diclorhidrato de (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-6-[{(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-Pentahidroxihexil}][(1*r*,4*r*)-4-

30 aminociclohexil]amino}hexano-1,2,3,4,5-pentol, Intermedio 127 (90 %, 550 mg, 0,960 mmol), después la reacción se dejó en agitación a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró bajo una corriente de nitrógeno, después el material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (30 g). La columna se eluyó con MeCN:H<sub>2</sub>O + TFA usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 2 %, 2 CV; 2-25 %, 15 CV; 25-100 %, 2 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener un sólido de color amarillo/naranja (292 mg). El material así obtenido se disolvió en agua (3 ml), después se purificó una alícuota (1 ml)

35 por cromatografía en columna en C4 (12 g). La columna se eluyó con MeCN:H<sub>2</sub>O + TFA usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 5 %, 2 CV; 5-22 %, 10 CV; 22-100 %, 2 CV, 100 %, 2 CV. Se purificó una segunda alícuota (1 ml) por cromatografía en columna en una columna ciano (13 g). La columna se eluyó con MeCN:H<sub>2</sub>O + TFA usando el siguiente gradiente (% MeCN, volúmenes de columna): 2 %, 2 CV; 2-4 %, 2 CV; 4-8 %, 2 CV; 8-100 %, 2 CV, 100 %, 2 CV. Se purificó una alícuota adicional (1 ml) por cromatografía en columna

40 en C18 (12 g). La columna se eluyó con MeCN:H<sub>2</sub>O + TFA usando el siguiente gradiente (% MeCN, volúmenes de columna): 2 %, 2 CV; 2-15 %, 11 CV; 15-20 %, 1 CV; 20-100 %, 2 CV, 100 %, 2 CV. Las fracciones deseadas de las tres columnas se combinaron y se concentraron al vacío, después se liofilizaron para obtener dos lotes de sólido de color amarillo (77 mg y 163 mg). Ambos lotes de sólido así obtenido se purificaron además por cromatografía en columna en C18 (12 g). La columna se eluyó con MeCN:H<sub>2</sub>O + TFA usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 2 %, 2 CV; 2-15 %, 10 CV; 15-100 %, 2 CV, 100 %, 2 CV. Las fracciones deseadas de ambas

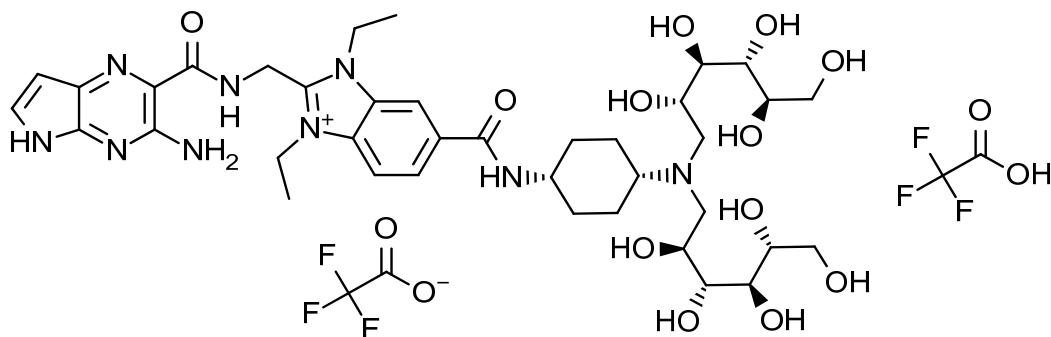
45 columnas se combinaron y se concentraron al vacío, después se liofilizaron para obtener un sólido de color amarillo (53 mg). El material así obtenido se purificó adicionalmente por purificación de HPLC bajo las siguientes condiciones: fase estacionaria: XSelect CSH C18 30 x 100 mm, 5  $\mu$ m; detección UV 220 nm; fase móvil A: agua + TFA al 0,1 %; B: MeCN + TFA al 0,1 %; gradiente: 1-15 % disolvente B durante 18 min; caudal: 42 ml/min. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío, después se liofilizaron para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (26 mg, 3,0 %).

50 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O) δ 9,73 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,65 - 8,54 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,10 (s, 2H), 7,49 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 5,07 (d, *J* = 4,5 Hz, 2H), 4,79 - 4,62 (m, 4H), 4,29 - 3,76 (m, 6H), 3,56 - 3,10 (m, 11H), 2,23 - 1,56 (m, 7H), 1,50 - 1,32 (m, 8H).

CL/EM (Sistema D): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 832 [M<sup>+</sup>], Tr = 1,38 min, pureza UV = 99 %.

**Ejemplo 56**

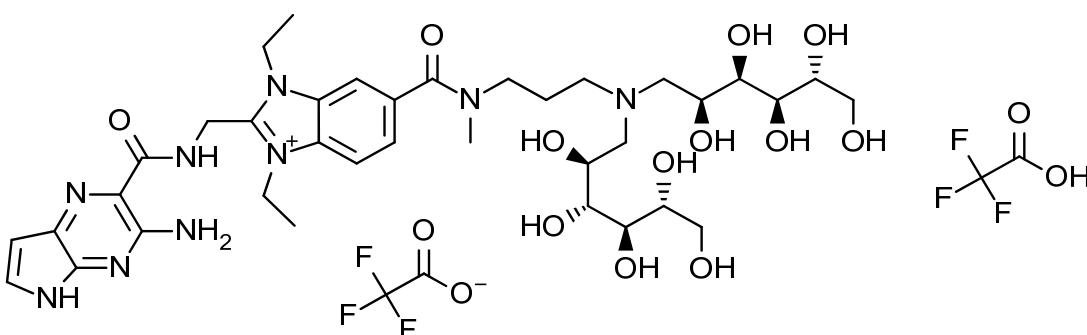
- 5 **Síntesis de trifluoroacetato del ácido 2-[(3-amino-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)formamido]metil]-1,3-dietil-6-[(1*s*,4*s*)-4-(bis[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino)ciclohexil]carbamoil]-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io* trifluoroacético**



- 10 Una suspensión de bromuro de 2-[(3-amino-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)formamido]metil]-6-carboxi-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*, Ejemplo 34 (185 mg, 0,379 mmol) y CDI (92 mg, 0,57 mmol) en DMF (1,5 ml) se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió a 2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-6-[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-Pentahidroxihexil][(1*s*,4*s*)-4-aminociclohexil]amino}hexano-1,2,3,4,5-pentol, Intermedio 132 (210 mg, 0,475 mmol) y se enjuagó en DMF (1 ml). La reacción se dejó en agitación a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después el material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (30 g). La columna se eluyó con MeCN:H<sub>2</sub>O + TFA usando el siguiente gradiente (% MeCN, volúmenes de columna): 2 %, 2 CV; 2-20 %, 15 CV; 20-100 %, 2 CV; 100 %, 2 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se liofilizaron para obtener un sólido de color amarillo (42 mg). Se purificó una muestra (31 mg) del material así obtenido adicionalmente por cromatografía en columna rápida en C18 (12 g). La columna se eluyó con MeCN:H<sub>2</sub>O + TFA usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 2 %, 2 CV; 2-20 %, 10 CV; 20-100 %, 2 CV; 100 %, 2 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío, después se liofilizaron para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (30 mg, 7,4 %).
- 15 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,59 - 11,50 (m, 1H), 9,74 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,16 - 8,11 (m, 1H), 7,93 - 7,84 (m, 1H), 7,53 (dd, *J* = 3,7, 2,6 Hz, 1H), 7,35 - 7,02 (m, 2H), 6,45 - 6,40 (m, 1H), 5,77 - 5,47 (m, 2H), 5,19 - 5,07 (m, 2H), 5,01 - 3,68 (m, 25H), 3,26 - 3,12 (m, 4H), 2,14 - 1,36 (m, 16H).
- 20 CL/EM (Sistema D): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 832 [M<sup>+</sup>], Tr = 1,38 min, pureza UV = 99 %.
- 25 CL/EM (Sistema D): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 832 [M<sup>+</sup>], Tr = 1,38 min, pureza UV = 99 %.

**Ejemplo 57**

- 30 **Síntesis de trifluoroacetato del ácido 2-[(3-amino-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)formamido]metil]-6-[(3-bis[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino)propil](metil)carbamoil]-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io* trifluoroacético**



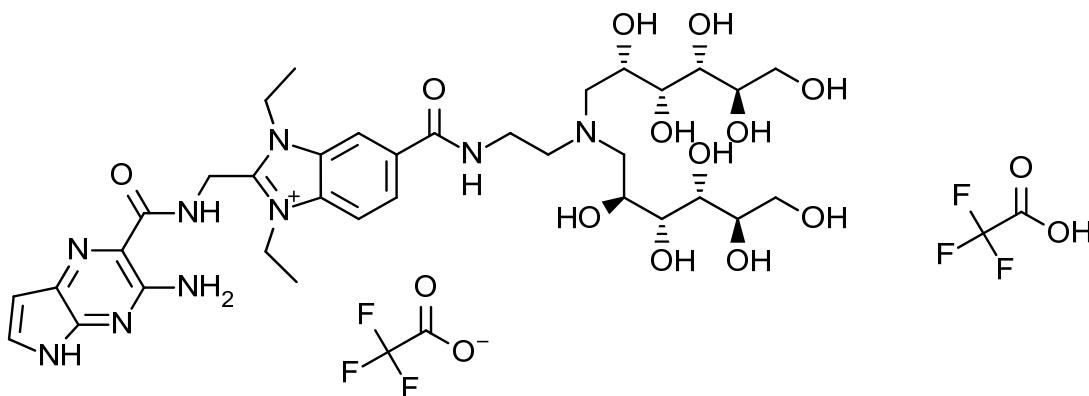
- 35 Una suspensión de bromuro de 2-[(3-amino-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)formamido]metil]-6-carboxi-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*, Ejemplo 34 (200 mg, 0,410 mmol) y CDI (100 mg, 0,61 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a TA durante 1 h. Se añadió diclorhidrato de (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-6-[(3-(metilamino)propil][(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino}hexano-1,2,3,4,5-pentol, Intermedio 134 (241 mg, 0,492 mmol), después la reacción se dejó en agitación a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró bajo una corriente de nitrógeno, después el material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (30 g). La columna se eluyó con MeCN:H<sub>2</sub>O
- 40

+ TFA usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 2 %, 2 CV; 2-20 %, 10 CV; 20-100 %, 2 CV; 100 %, 2 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío, después se liofilizaron para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (35 mg, 8,0 %).

5 RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO- $d_6$  + D<sub>2</sub>O)  $\delta$  9,79 - 9,71 (m, 1H), 8,13 - 8,05 (m, 2H), 7,74 - 7,59 (m, 1H), 7,49 (d,  $J$  = 3,8 Hz, 1H), 6,43 (d,  $J$  = 3,8 Hz, 1H), 5,13 - 4,98 (m, 2H), 4,80 - 4,63 (m, 4H), 4,09 - 3,81 (m, 2H), 3,66 - 3,14 (m, 17H), 3,05 - 2,85 (m, 3H), 2,58 - 2,54 (m, 1H), 2,13 - 1,83 (m, 2H), 1,47 - 1,33 (m, 6H).  
CL/EM (Sistema D): m/z (IEN $^+$ ) = 806 [M $^+$ ], Tr = 1,30 min, pureza UV = 97 %.

#### Ejemplo 58

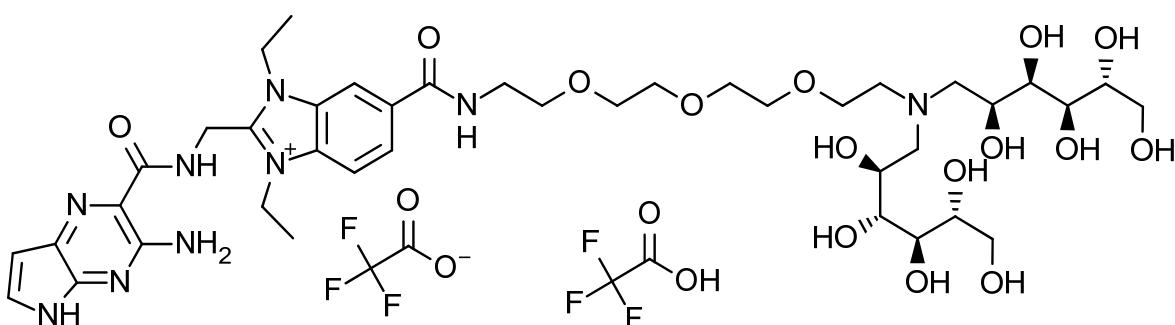
10 Síntesis de trifluoroacetato del ácido 2-[({3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il}formamido)metil]-6-[{2-[bis(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino}ethyl]carbamoil]-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-iod trifluoroacético



15 Una suspensión de bromuro de 2-[({3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il}formamido)metil]-6-carboxi-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-iod, Ejemplo 34 (200 mg, 0,410 mmol) y CDI (100 mg, 0,61 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a TA durante 1,5 h. La solución resultante se añadió a diclorhidrato de (2R,3R,4R,5S)-6-[{2-aminoetil}][(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino]hexano-1,2,3,4,5-pentol, Intermedio 136 (94 %, 227 mg, 0,462 mmol) y se enjuagó dentro del matraz con DMF (1,5 ml). La reacción se agitó a TA durante 16 h, después se concentró al vacío, después el material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (30 g). La columna se eluyó con MeCN:H<sub>2</sub>O + TFA usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 5 %, 2 CV; 5-25 %, 10,5 CV; 25 %, 2 CV; 25-34 %, 1 CV; 34-100 %, 2 CV; 100 %, 2 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío, después se liofilizaron para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (101 mg, 24 %).  
20 RMN  $^1$ H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,51 - 8,43 (m, 1H), 8,19 (dd,  $J$  = 8,7, 1,3 Hz, 1H), 8,09 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 7,39 (d,  $J$  = 3,8 Hz, 1H), 6,45 (d,  $J$  = 3,8 Hz, 1H), 5,19 - 5,08 (m, 2H), 4,86 - 4,75 (m, 4H), 4,29 - 4,19 (m, 2H), 3,99 - 3,47 (m, 18H), 1,67 - 1,49 (m, 6H).  
25 CL/EM (Sistema D): m/z (IEN $^+$ ) = 778 [M $^+$ ], Tr = 1,32 min, pureza UV = 98 %.

30 Ejemplo 59

35 Síntesis de trifluoroacetato del ácido 2-[({3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il}formamido)metil]-1,3-dietil-5-[{[(14S,15R,16R,17R)-14,15,16,17,18-pentahidroxi-12-[{2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]-3,6,9-trioxa-12-azaoctadecan-1-il}carbamoil]-1H-1,3-benzodiazol-3-iod trifluoroacético



40 Se añadió CDI (99 mg, 0,61 mmol) a una suspensión de bromuro de 2-[({3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il}formamido)metil]-6-carboxi-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-iod, Ejemplo 34 (217 mg, 0,444 mmol) en DMF (1,5 ml).

La reacción se dejó en agitación a TA durante 4 h, después se añadió a díclorhidrato de (14S,15R,16R,17R)-1-amino-12-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]-3,6,9-trioxa-12-azaoctadecano-14,15,16,17,18-pentol, Intermedio 141 (96 %, 289 mg, 0,467 mmol) y se enjuagó con DMF (1 ml). La reacción se agitó a TA durante 16 h. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (30 g). La columna se eluyó con MeCN:H<sub>2</sub>O + TFA usando el

5 siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 2 %, 2 CV; 2-6 %, 3 CV; 6 %, 1 CV; 6-13 %, 6 CV; 13 %, 5 CV; 13-20 %, 5 CV; 20 %, 2 CV; 20-100 %, 2 CV; 100 %, 1 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se liofilizaron para obtener un sólido de color amarillo (101 mg). El material así obtenido se purificó adicionalmente por cromatografía en columna rápida en C18 (12 g). La columna se eluyó con MeCN:H<sub>2</sub>O + TFA usando el siguiente gradiente (% de

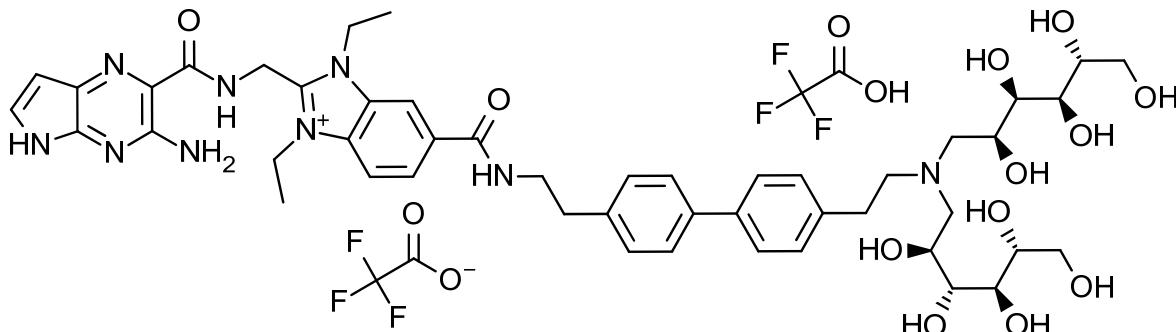
10 MeCN, volúmenes de columna): 2 %, 1,5 CV; 2-10 %, 3 CV; 10-12 %, 1 CV; 12 %, 6 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se liofilizaron para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (77 mg, 15 %).

15 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,58 - 11,46 (m, 1H), 9,73 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,85 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,29 - 8,03 (m, 3H), 7,52 (dd, *J* = 3,7, 2,6 Hz, 1H), 7,33 - 7,12 (m, 2H), 6,42 (dd, *J* = 3,8, 1,7 Hz, 1H), 5,50 - 5,28 (m, 1H), 5,10 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,90 - 4,62 (m, 5H), 4,61 - 4,34 (m, 5H), 4,03 - 3,90 (m, 2H), 3,81 - 3,33 (m, 33H), 1,50 - 1,34 (m, 6H).

15 CL/EM (Sistema D): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 910 [M<sup>+</sup>], Tr = 1,50 min, pureza UV = 99 %.

#### Ejemplo 60

20 **Síntesis de trifluoroacetato del ácido 2-[(3-amino-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il]formamido)metil]-6-[(2-[4'-(2-  
{bis[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino}ethyl)-[1,1'-bifenil]-4-il]ethyl]carbamoil)-1,3-dietil-1H-1,3-  
benzodiazol-3-*io* trifluoroacético**



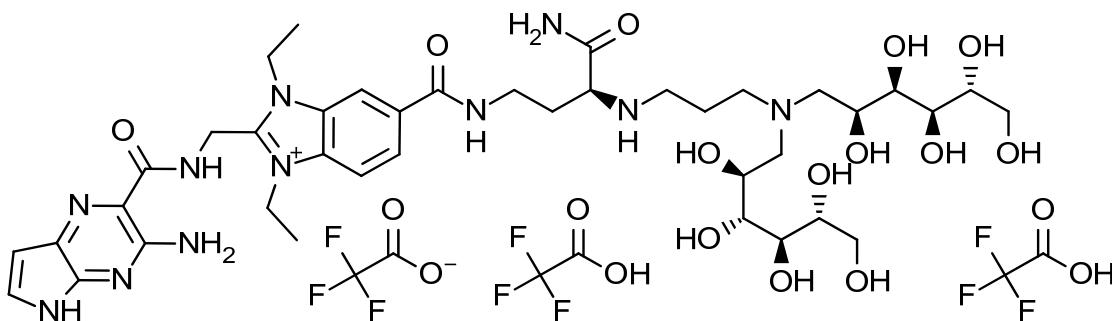
25 Se añadió CDI (93 mg, 0,57 mmol) a una suspensión de bromuro de 2-[(3-amino-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il]formamido)metil]-6-carboxi-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-*io*, ejemplo 34 (187 mg, 0,38 mmol) en DMF (1,5 ml). La reacción se dejó en agitación a TA durante 5 h, después se añadieron díclorhidrato de (2R,3R,4R,5R)-6-[(2-[4'-(2-aminoethyl)-[1,1'-bifenil]-4-il]ethyl)-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino]hexano-1,2,3,4,5-pentol, Intermedio 146 (94 %, 459 mg, 0,672 mmol) y DMF (0,5 ml). La reacción se dejó agitar a TA durante 17 h más. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (30 g). La columna se eluyó con MeCN:H<sub>2</sub>O + TFA usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 2 %, 2 CV; 2-9 %, 6 CV; 9 %, 3 CV; 9-16 %, 6 CV; 16-17 %, 1 CV; 17 %, 16 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se liofilizaron para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (156 mg, 33 %).

30 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,61 - 11,47 (m, 1H), 9,73 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,92 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,82 - 8,65 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,22 - 8,09 (m, 2H), 7,66 - 7,58 (m, 4H), 7,52 (dd, *J* = 3,7, 2,5 Hz, 1H), 7,41 - 7,03 (m, 6H), 6,42 (dd, *J* = 3,8, 1,8 Hz, 1H), 5,70 - 5,30 (m, 2H), 5,17 - 5,00 (m, 3H), 4,77 - 4,67 (m, 5H), 4,14 - 4,00 (m, 4H), 3,75 - 3,25 (m, 22H + HDO), 3,10 - 3,01 (m, 2H), 2,94 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,49 - 1,38 (m, 6H).

35 CL/EM (Sistema D): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 480 [(M+H)<sup>2+</sup>], Tr = 1,50 min, pureza UV = 99 %.

#### Ejemplo 61

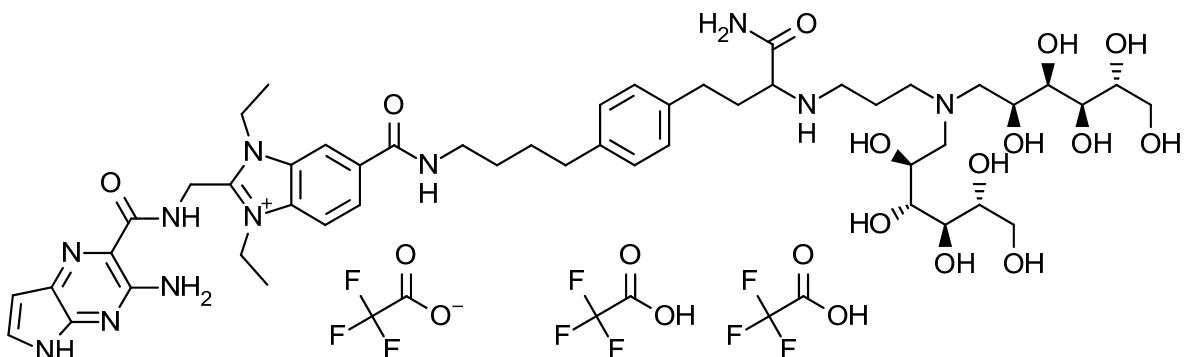
40 **Síntesis de trifluoroacetato del ácido 2-[(3-amino-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il]formamido)metil]-6-[(3*S*)-3-[(3-  
{bis[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino}propil)amino]-3-carbamoilpropil]carbamoil)-1,3-dietil-  
1H-1,3-benzodiazol-3-*io* bis(trifluoroacético)**



Una suspensión de bromuro de 2-[({3-amino-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il}formamido)metil]-6-carboxi-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*, Ejemplo 34 (200 mg, 0,410 mmol) y CDI (100 mg, 0,614 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a TA durante 5 1,5 h, después se añadió a triclorhidrato de (2*S*)-4-amino-2-[({3-[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino}propil)amino] butanamida, Intermedio 154 (91 %, 323 mg, 0,480 mmol) y se enjuagó con DMF (1 ml). La reacción se agitó a TA durante 16 h, después se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por 10 cromatografía en columna rápida en C18 (30 g). La columna se eluyó con MeCN:H<sub>2</sub>O + TFA usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 5 %, 2 CV; 5-25 %, 10,5 CV; 25 %, 2 CV; 25-34 %, 1 CV; 34-100 %, 1 CV; 100 %, 2 CV. Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron al vacío, después se liofilizaron para 15 obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (95 mg, 18 %).  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,53 - 8,45 (m, 1H), 8,21 (dd, *J* = 8,8, 1,4 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,86 - 4,77 (m, 4H), 4,26 - 4,17 (m, 2H), 4,02 - 3,97 (m, 1H), 3,89 - 3,84 (m, 2H), 3,80 - 3,74 (m, 2H), 3,73 - 3,38 (m, 14H), 3,24 - 3,11 (m, 2H), 2,33 - 2,21 (m, 4H), 1,65 - 1,53 (m, 6H).  
 CL/EM (Sistema D): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 447 [(M+H)<sup>2+</sup>], Tr = 1,32 min, pureza UV = 95 %.

### Ejemplo 62

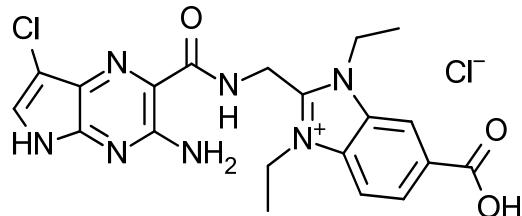
**Síntesis de trifluoroacetato del ácido 2-[({3-amino-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il}formamido)metil]-6-[{4-(4-[(3-[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino)propil)amino]-3-carbamoylpropil}fenil]butyl]carbamoyl]-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io* bis(trifluoroacético)**



25 Se añadió CDI (30 mg, 0,19 mmol) a una suspensión de bromuro de 2-[({3-amino-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il}formamido)metil]-6-carboxi-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*, Ejemplo 34 (61 mg, 0,12 mmol) en DMF (1 ml). La reacción se dejó en agitación a TA durante 1,5 h, después se añadió más CDI (4 mg, 0,02 mmol). La reacción se dejó en agitación a TA durante 1 h más después se añadió a una suspensión de triclorhidrato de 4-[4-(4-aminobutyl)fenil]-2-[({3-[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino}propil)amino]butanamida, Intermedio 156 (88 %, 106 mg, 0,125 mmol) en DMF (1 ml). Se usó DMF adicional (1 ml) para enjuagar la mezcla de reacción dentro del matraz. La reacción se dejó en agitación a TA durante 16 h, después se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por 30 cromatografía en columna rápida en C18 (12 g). La columna se eluyó con MeCN:H<sub>2</sub>O + TFA usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 2 %, 4 CV; 2-20 %, 30 CV; 20-100 %, 4 CV; 100 %, 4 CV. Las fracciones deseadas se combinaron después se liofilizaron para obtener el producto en forma de un sólido de color 35 amarillo (11 mg, 6,2 %).  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8,28 - 8,24 (m, 1H), 8,04 - 7,96 (m, 2H), 7,54 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,56 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,77 - 4,71 (m, 4H), 4,29 - 4,22 (m, 2H), 4,04 - 3,97 (m, 1H), 3,89 - 3,83 (m, 2H), 3,87 - 3,80 (m, 2H), 3,82 - 3,74 (m, 2H), 3,71 - 3,63 (m, 4H), 3,54 - 3,28 (m, 8H), 3,24 - 3,09 (m, 2H), 2,78 - 2,63 (m, 4H), 2,33 - 2,14 (m, 4H), 1,77 - 1,64 (m, 4H), 1,57 - 1,48 (m, 6H).  
 40 CL/EM (Sistema D): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 513 [(M+H)<sup>2+</sup>], Tr = 1,32 min, pureza UV = 95 %.

Ejemplo 63Síntesis de cloruro de 2-[(3-amino-7-cloro-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido]metil]-6-carboxi-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-iodo

5



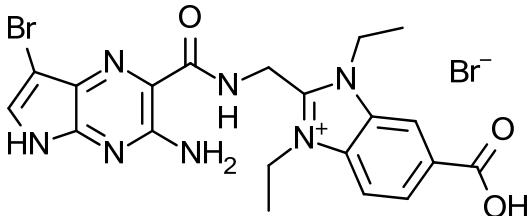
Una suspensión de cloruro de clorhidrato de 2-(aminometil)-6-carboxi-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-iodo, Intermedio 159 (84 %, 257 mg, 0,674 mmol) y 7-cloro-2-(1H-imidazol-1-carbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-amina, Intermedio 16 (85 %, 248 mg, 0,803 mmol) en DMF (2,5 ml) se agitó a TA durante 20 h. Se añadió más cloruro de clorhidrato de 2-(aminometil)-6-carboxi-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-iodo, Intermedio 159 (84 %, 60 mg, 0,16 mmol), después la reacción se dejó en agitación a TA durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después el material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (12 g). La columna se eluyó con MeCN:H<sub>2</sub>O + ácido fórmico usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 10 %, 1,5 CV; 10-26 %, 15 CV; 26-100 %, 6 CV; 100 %, 1 CV. Las fracciones deseadas se combinaron después se lyophilizaron para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo/verde (98 mg, 25 %).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,89 (s, 1H), 9,54 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,40 - 8,36 (m, 1H), 8,22 - 8,16 (m, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,39 (s, 2H), 5,13 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 4,77 - 4,62 (m, 4H), 1,46 - 1,35 (m, 6H). CL/EM (Sistema C): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 442 [M(<sup>35</sup>Cl)<sup>+</sup>], 444 [M(<sup>37</sup>Cl)<sup>+</sup>], Tr = 1,61 min, pureza UV = 99 %.

20

Ejemplo 64Síntesis de bromuro de 2-[(3-amino-7-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido]metil]-6-carboxi-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-iodo

25



Se añadió bromuro de bromhidrato de 2-(aminometil)-6-carboxi-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-iodo, Intermedio 83 (388 mg, 0,950 mmol) a una mezcla de 7-bromo-2-(1H-imidazol-1-carbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-amina, Intermedio 164 (243 mg, 0,791 mmol) en DMF (2,5 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 19 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después el material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (30 g). La columna se eluyó con MeCN:H<sub>2</sub>O + ácido fórmico usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 5 %, 1,5 CV; 5-27 %, 12 CV; 27-50 %, 3 CV; 50-83 %, 1,5 CV; 83-100 %, 0,5 CV; 100 %, 1 CV. Las fracciones deseadas se combinaron después se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo/naranja (391 mg, 87 %).

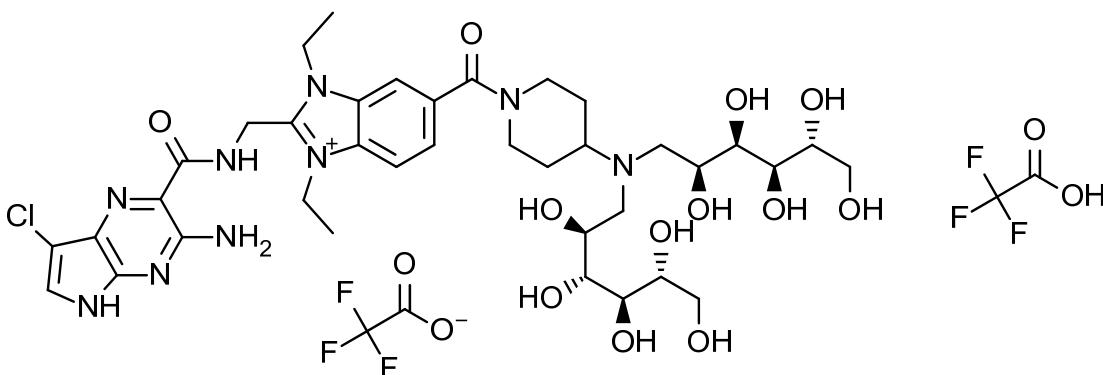
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,91 (s, 1H), 9,49 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,49 - 8,42 (m, 1H), 8,20 (dd, *J* = 8,6, 1,2 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,37 (s, 2H), 5,15 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 4,76 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,70 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,45 - 1,40 (m, 6H).

CL/EM (Sistema C): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 486 [M(<sup>79</sup>Br)<sup>+</sup>], 488 [M(<sup>81</sup>Br)<sup>+</sup>], Tr = 1,67 min, pureza UV = 100 %.

40

Ejemplo 65Síntesis de trifluoroacetato del ácido 2-[(3-amino-7-cloro-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido]metil]-6-(4-[bis[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino]piperidin-1-carbonil)-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-iodo trifluoroacético

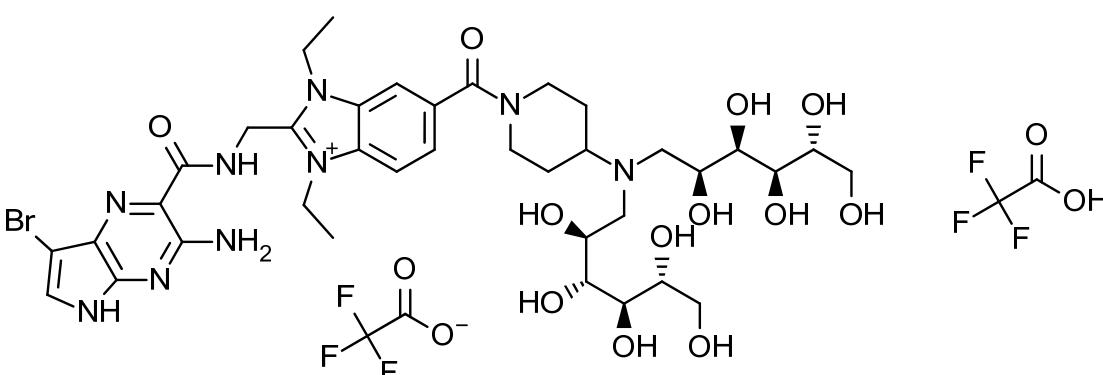
45



Una mezcla de cloruro de 2-[(3-amino-7-chloro-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido)metil-6-carboxi-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-ol, Ejemplo 63 (92 mg, 0,19 mmol) y CDI (47 mg, 0,29 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a TA durante 1,5 h. Se añadieron CDI (40 mg, 0,25 mmol) y DMF (1 ml) adicionales después la reacción se agitó a TA durante 15 min. La mezcla de reacción después se añadió a diclorhidrato de (2R,3R,4R,5S)-6-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil](piperidin-4-il)amino}hexano-1,2,3,4,5-pentol, Intermedio 112 (145 mg, 0,289 mmol) y se enjuagó con DMF (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después el material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (30 g). La columna se eluyó con MeCN:H<sub>2</sub>O + TFA usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 5 %, 1,5 CV; 5-32 %, 28 CV; 52-100 %, 2 CV; 100 %, 2 CV. Las fracciones deseadas se combinaron después se liofilizaron para obtener un sólido color amarillo/pardo (29 mg). El material así obtenido se purificó adicionalmente por cromatografía en columna rápida en C18 (12 g). La columna se eluyó con MeCN:H<sub>2</sub>O + TFA usando el siguiente gradiente (% MeCN, volúmenes de columna): 0 %, 1,5 CV; 0-23 %, 13 CV; 23-40 %, 5 CV. Las fracciones deseadas se combinaron después se liofilizaron para obtener un sólido de color amarillo/naranja (16 mg, 7,6 %).  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,18 - 8,15 (m, 1H), 8,11 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,82 - 7,77 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,86 - 4,81 (m, 4H + HDO), 4,37 - 3,36 (m, 20H), 3,08 - 2,92 (m, 1H), 2,40 - 1,66 (m, 4H), 1,64 - 1,55 (m, 6H). CL/EM (Sistema C): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 852 [M<sup>(<sup>35</sup>Cl)</sup>]<sup>+</sup>, 854 [M<sup>(<sup>37</sup>Cl)</sup>]<sup>+</sup>, Tr = 0,99 min, pureza UV = 99 %.

## 20 Ejemplo 66

### 25 Síntesis de trifluoroacetato del ácido 2-[(3-amino-7-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido)metil-6-(4-{bis[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino}piperidin-1-carbonil)-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-ol trifluoroacético



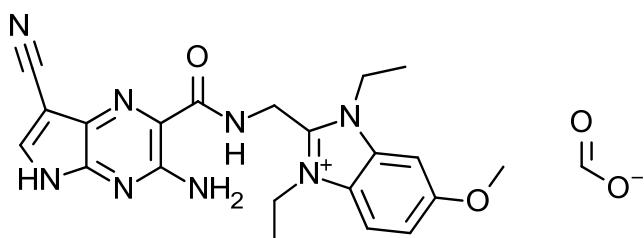
Una mezcla de bromuro de 2-[(3-amino-7-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido)metil-6-carboxi-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-ol, Ejemplo 64 (190 mg, 0,335 mmol) y CDI (81 mg, 0,50 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a TA durante 2 h. Se añadió CDI (60 mg, 0,37 mmol) adicional después la reacción se dejó en agitación a TA por 0,5 h. La mezcla de reacción se añadió a diclorhidrato de (2R,3R,4R,5S)-6-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil](piperidin-4-il)amino}hexano-1,2,3,4,5-pentol, Intermedio 112 (90 %, 224 mg, 0,402 mmol) y se enjuagó con DMF (1 ml). La mezcla resultante se dejó agitar a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después el material en bruto se purificó en 2 lotes por cromatografía en columna rápida en C18 (30 g). La columna se eluyó con MeCN:H<sub>2</sub>O + TFA usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 2 %, 1,5 CV; 2-22 %, 15 CV; 22-45 %, 6 CV; 45-100 %, 2 CV. Las fracciones deseadas de ambas columnas se combinaron después se liofilizaron para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (36 mg, 10 %).  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,90 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,51 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 8,31 - 8,09 (m, 3H), 7,76 - 7,71 (m, 2H), 7,37 (s, 2H), 5,69 - 5,43 (m, 2H), 5,16 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 4,93 - 4,37 (m, 14H), 4,10 - 3,91 (m, 2H), 3,87 - 3,76

(m, 1H), 3,75 - 3,56 (m, 6H), 3,53 - 3,40 (m, 8H), 3,20 - 3,14 (m, 1H), 2,91 - 2,76 (m, 1H), 2,26 - 1,55 (m, 4H), 1,47 - 1,41 (m, 6H).

CL/EM (Sistema C): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 896 [M(<sup>79</sup>Br)<sup>+</sup>], 898 [M(<sup>81</sup>Br)<sup>+</sup>], Tr = 1,02 min, pureza UV = 100 %.

5 **Ejemplo 67**

**Síntesis de formiato de 2-[(3-amino-7-ciano-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)formamido]metil]-1,3-dietil-6-metoxi-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io***



10

Se añadió TFA (991  $\mu$ l, 13,0 mmol) a una solución de 3-amino-7-ciano-5-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-carboxilato, Intermedio 166 (150 mg, 0,43 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 4,5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se formó azeotropo con tolueno ( $2 \times 5$  ml), después se secó al vacío para obtener un sólido de color rojo/naranja (114 mg). Una porción (83 mg) del sólido así obtenido se disolvió en MeOH (3 ml). Se añadió una solución acuosa de NaOH (5,0 M, 0,67 ml, 3,4 mmol), después la mezcla resultante se calentó a 60 °C por 1 h, después a 80 °C por 1,5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA, después se filtró. El sólido recolectado se lavó con agua después se secó al vacío para obtener un sólido de color pardo (60 mg). El sólido así obtenido se disolvió en DMF (1 ml), después se añadieron CDI (78 mg, 0,48 mmol) y clorhidrato de imidazol (25 mg, 0,24 mmol). La reacción se agitó a TA durante 10 min. Se añadió agua (3 ml), después la reacción se agitó a TA durante 5 min. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua, después se secó al vacío para obtener un sólido color pardo (39 mg). El sólido así obtenido se disolvió en DMF (1 ml), después se añadió yoduro de 2-(aminometil)-1,3-dietil-6-metoxi-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*, Intermedio 36 (45 mg, 0,13 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 2,5 h, después se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida en C18 (12 g). La columna se eluyó con MeCN:H<sub>2</sub>O + TFA al 0,1 % usando el siguiente gradiente (% de MeCN, volúmenes de columna): 2 %, 2 CV; 2-37 %, 18 CV; 37-48 %, 1 CV; 48-89 %, 3 CV; 89-100 %, 1 CV; 100 % 2 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se liofilizaron. El material así obtenido se purificó adicionalmente por HPLC preparativo (Método A). Las fracciones deseadas se combinaron y se liofilizaron para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (3,5 mg, 1,7 %).

30 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9,41 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 7,09 (s, 2H), 5,01 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 4,66 - 4,56 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 1,38 - 1,28 (m, 6H).

CL/EM (Sistema C): m/z (IEN<sup>+</sup>) = 419 [M<sup>+</sup>], Tr = 1,85 min, pureza UV = 99 %.

35 **C. EJEMPLOS BIOLÓGICOS**

**Ejemplo 68**

**Ensayo de corriente de corto circuito para determinar la potencia del bloqueador de ENaC en células epiteliales bronquiales humanas**

**Cultivo celular**

45 Células epiteliales bronquiales humanas (HBECs) (Lonza, UK) se cultivaron usando una modificación del método descrito por Coote et al, (2008). Las células se sembraron en frascos de plástico T-75 y se cultivaron en Medio de Crecimiento de Células Epiteliales Bronquiales (BEGM) (Lonza, UK) suplementado con extracto de pituitaria de bovino (52 ng/ml), hidrocortisona (0,5  $\mu$ g/ml), Factor de Crecimiento Epidérmico recombinante humano (0,5 ng/ml), epinefrina (0,5 ng/ml), transferrina (10 ng/ml), insulina (5 ng/ml), ácido retinóico (0,1 ng/ml), triyodotironina (6,5 ng/ml), gentamicina (50  $\mu$ g/ml) y anfotericina-B (50 ng/ml). El medio se cambió cada 48 horas hasta que las células fueron 90 % confluentes. Luego las células se pasaron y se sembraron ( $8,25 \times 10^5$  células / inserto) sobre insertos Snapwell<sup>TM</sup> de policarbonato (Costar, UK) en medio de diferenciación que contiene 50 % DMEM en BGEM con los mismos suplementos como en lo anterior pero sin triyodotironina y una concentración final de ácido retinóico de 50 nM (todo ácido trans-retinóico; Sigma-Aldrich, UK). Las células se mantuvieron sumergidas por los primeros 7 días en cultivo después de que se expusieron a una interfaz de aire apical por el resto del periodo de cultivo. Desdel primer día de establecimiento de un ALI, las HBEC se alimentaron con medio DMEM:HAMS F-12 (1:1) que contiene Ultroser G al 2 % (Pall BioSepa, Francia) con gentamicina (50  $\mu$ g/ml) y anfotericina B (50 ng/ml). Las células se usaron para un ensayo de corriente de corto circuito entre los días 14-21 después del establecimiento del ALI. En todas las etapas

del cultivo, las células se mantuvieron a 37°C en CO<sub>2</sub> al 5 % en una incubadora de aire.

**Mediciones de corriente de corto circuito (ISC)**

- 5 Se montaron insertos Snapwell en Cámaras de Difusión Vertical Costar (Costar, RU) y se bañaron con solución de Ringer gasificada continuamente (CO<sub>2</sub> al 5 % en O<sub>2</sub>; pH 7,4) se mantuvieron a 37°C contenido (en mM): 120 de NaCl, 25 de NaHCO<sub>3</sub>, 3,3 de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 0,8 de K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 1,2 de CaCl<sub>2</sub>, 1,2 de MgCl<sub>2</sub> y 10 de glucosa. La osmolaridad de la solución siempre estuvo entre 280-300 mOsm/kg H<sub>2</sub>O para todas las soluciones de sal fisiológica usadas. Las células se fijaron a voltaje a 0 mV (modelo EVC4000, WPI). Se midió la resistencia transepitelial (TA) al aplicar un pulso de 2 mV a intervalos de 30 s y calculando TA por la ley de Ohm. Los datos se registraron usando una estación de trabajo (ADIstruments, RU).
- 10

Se añadieron compuestos bloqueadores de ENaC a la cámara apical de una solución de reserva de 1000 veces (preparada en DMSO) para lograr una respuesta de concentración acumulativa en términos de la inhibición del ISC basal. Al término de la respuesta a la concentración, un se añadió una concentración supra-máxima de amilorida (10 μM). La concentración del compuesto de prueba que indujo una inhibición del 50 % del ISC total sensible a amilorida (Cl<sub>50</sub>) se calculó usando GraphPad Prism v6,05. Los resultados se presentan en el Cuadro 2, del que se puede ver que los compuestos de la presente invención tienen actividad inhibidora de ENaC.

20

**Tabla 2**

<b>n.º de Ejemplo</b>	<b>Promedios. ENaC Cl<sub>50</sub> (nM) Prom</b>
1	33
2	43
3	19
4	8
5	9
6	5
7	3
8	9
9	48
10	199
11	22
12	5
13	4
14	11
15	198
16	10
17	15
18	5450
19	8
20	4
21	2
22	8
23	4
24	6
25	2
26	1
27	14
28	7
29	5
30	6
31	1
32	3
33	3
34	160
35	5
36	3
37	NR
38	9
39	15
40	7
41	11
42	10

(continuación)

n.º de Ejemplo	Promedios. ENaC (nM) Prom	Cl <sub>50</sub>
43	51	
44	21	
45	14	
46	8	
47	5	
48	18	
49	7	
50	35	
51	38	
52	69	
53	202	
54	49	
55	78	
56	15	
57	36	
58	78	
59	171	
60	22	
61	43	
62	24	
63	133	
64	244	
65	49	
66	199	
67	54	
NR - no registrado		

**Ejemplo 69****5 Procedimiento de Lavado Broncoalveolar (BAL)**

Una solución de 0,1mg/ml de inhibidor de ENaC en dextrosa al 5 % se administró intratraquealmente a un pesaje de rata de 225-250 g. Se usó un volumen de 1 ml/Kg. Después de 6 horas, los pulmones se lavaron con 3 x 4 ml de salina estéril. Subsecuentemente una alícuota de 1 ml se congeló inmediatamente. Los pulmones se extirparon, pesaron y 10 congelaron inmediatamente. Los niveles de compuesto en el BAL y tejido de pulmón se determinaron subsecuentemente usando bioanálisis de CL/EM/MS.

Los resultados se presentan en la Tabla 3 y demuestran que cantidades significativas de los compuestos de la invención persistieron en los pulmones 6 horas después de la administración.

15

**Tabla 3**

n.º de Ejemplo	BAL a 6 horas (ng/ml)
50	260
52	302
54	139
55	284
56	283
57	283
58	256
59	197
60	176
61	167
62	140

**Ejemplo 70****20 Eliminación Mucociliar en Ovejas (MCC)**

Se midió el MCC en ovejas conscientes como se describió previamente (Coote et al., 2009; Hirsh et al., 2008). Brevemente, ovejas hembras (25-45 kg) se restringieron a una posición vertical en arneses corporales especializados en carros modificados. La cabeza del animal fue inmovilizada, y después la anestesia local de las vías nasales se indujo con lidocaína al 2 %, los animales se incubaron nasalmente con un tubo endotraqueal estándar (7,5 mm diámetro, Mallinckrodt, St. Louis, MO). Los compuestos de prueba y vehículo se suministraron como solución acuosa nebulizada a través del tubo endotraqueal como un volumen de 3 ml. Todos los aerosoles se generaron usando un Nebulizador Raindrop (Nellcor Puritan Bennett, Carlsbad, CA) que produce una gotícula con un diámetro aerodinámico mediano de masa (MMAD) de aproximadamente 1,1  $\mu$ m. La salida del nebulizador se conectó a una pieza T, con un extremo unido a un respirador (Harvard Apparatus Inc., Holliston, MA). El sistema fue activado por 1 segundo al inicio 5 del ciclo inhalador del respirador, que se ajustó a una relación de inhalación / exhalación de 1:1 y una velocidad de 20 respiraciones por min-1. Se usó coloide de azufre marcado con tecnecio en aerosol (99mTc-SC) para medir los efectos 10 de las diversas dosis de los compuestos o del control en MCC. Aproximadamente 20 milicuries de 99mTc-SC en un volumen total de 2 ml de salina estéril se colocó en el nebulizador. Se usó un volumen tidal de 500 ml para suministrar 15 el 99mTc-SC por 3 minutos. Se usó una cámara gamma (Dyna Cam, Picker Corp., Northford, CT) integrada con una computadora para registrar y analizar la eliminación de 99mTc-SC durante 2 horas. Después de la nebulización de 20 99mTc-SC, los animales se extubaron inmediatamente y se colocaron en su posición vertical natural bajo la cámara 25 gamma de modo que el campo de la imagen fue perpendicular a la espina dorsal de los animales. Después de la adquisición de una imagen de línea de base, se obtuvieron imágenes seriales durante periodo de 2 horas a intervalos de 5 minutos por la primera hora y después cada 15 minutos por la siguiente hora. Todas las imágenes se obtuvieron y almacenaron en la computadora para análisis. Se trazó un 'área de interés' durante la imagen que corresponde al pulmón derecho de los animales, y se registraron los conteos. El pulmón izquierdo se excluyó del análisis porque su imagen correspondiente se superimpuso sobre el estómago y los conteos podrían ser afectados por la mucosa radiomarcada tragada. Los contenidos se corrigieron por la decadencia y se expresaron como un porcentaje de la radioactividad eliminada con respecto a la imagen de valor de referencia (% eliminado). Las diferencias en eliminación 30 de 99mTc-SC fueron en comparación a ambos de 60 y 120 min, después de la administración del radioaerosol.

Los resultados se presentan en las Figuras 1 a 13, todas las cuales muestran que, para todos los compuestos probados, la cantidad de 99mTc-SC eliminada durante un periodo de 120 minutos, 4 horas después de la administración del compuesto de prueba aumentó significativamente en comparación con la cantidad eliminada 35 cuando las ovejas se trataron con agua. Se llevó a cabo la repetición de la dosis para el compuesto del Ejemplo 50. En este caso, el compuesto se administró a una dosis de 3 $\mu$ g/kg dos veces diariamente (BiD) a intervalos de 12 horas por un total de 7 dosis (es decir durante 3,5 días). La medición de la cantidad de 99mTc-SC eliminada durante un periodo de 120 minutos comenzó 4 horas después de la administración de la dosis final del compuesto de prueba. Los resultados se presentan en la Figura 3B, que compara una sola dosis de 13 $\mu$ g/kg, dosificación de 3 $\mu$ g/kg BiD y una sola dosis de agua.

El modelo de eliminación mucociliar de ovejas descrito anteriormente es un modelo para el estudio de la eliminación de mucosidad y es por lo tanto un modelo para la eficacia de los compuestos de prueba en enfermedades y condiciones caracterizadas por una acumulación de mucosidad en los pulmones, por ejemplo fibrosis quística, 40 bronquitis crónica, bronquiectasia, asma grave y disquinesia ciliar primaria. Por lo tanto, los resultados presentados en las Figuras 1 a 13 indican que los compuestos probados probablemente serán de uso en el tratamiento de condiciones de este tipo, así como otras enfermedades y condiciones mediadas por ENaC.

Los inventores también han comparado en este modelo ciertos compuestos de la presente invención con compuestos 45 en los cuales la porción de pirrolopirazina se reemplaza con la porción de 6-cloro-3,5-diaminopirazina convencional que se presenta en la mayoría de los compuestos de la técnica previa como se discute anteriormente, pero que son de otro modo estructuralmente idénticos. Fueron capaces de demostrar que en el modelo de MCC de oveja los compuestos probados de fórmula general (I) mostraron un aumento significativo en la eliminación mucociliar en 50 comparación con los correspondientes compuestos de 6-cloro-3,5-diaminopirazina. Esto indica que los compuestos de la presente invención tienen actividad superior *in vivo* en comparación con los compuestos de la técnica previa.

## Referencias

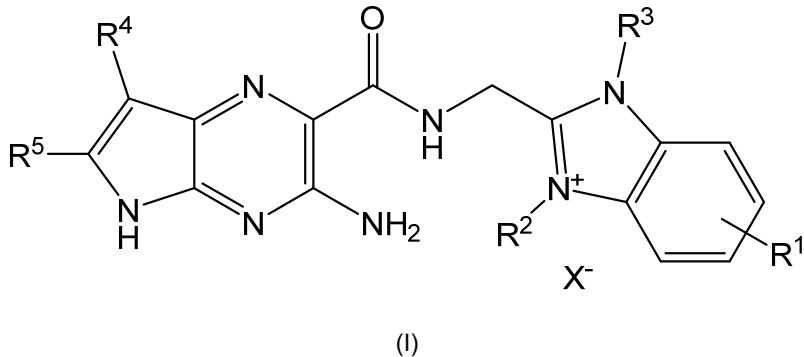
- App EM, King M, Helfesrieder R, Köhler D and Matthys H. Acute and long-term amiloride inhalation in cystic fibrosis lung disease. A rational approach to cystic fibrosis therapy. *Am Rev Respir Dis.*, 1990, 141(3):605-12.
- 55 Botero-Velez M, Curtis JJ and Warnock DG. Brief report: Liddle's syndrome revisited--a disorder of sodium reabsorption in the distal tubule. *N Engl J Med.*, 1994, 330(3):178-81. Boucher RC. Evidence for airway surface dehydration as the initiating event in CF airway disease. *J Intern Med.*, 2007, 261(1):5-16.
- Bowler IM, Kelman B, Worthington D, Littlewood JM, Watson A, Conway SP, Smye SW, James SL and Sheldon TA. 60 Nebulised amiloride in respiratory exacerbations of cystic fibrosis: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child.*, 1995, 73(5):427-30.
- Chang SS, Grunder S, Hanukoglu A, Rösler A, Mathew PM, Hanukoglu I, Schild L, Lu Y, Shimkets RA, Nelson-Williams C, Rossier BC and Lifton RP. Mutations in subunits of the epithelial sodium channel cause salt wasting with hyperkalaemic acidosis, pseudohypoaldosteronism type 1. *Nat Genet.*, 1996, 12(3):248-53.
- 65 Coote K, Atherton-Watson HC, Sugar R, Young A, MacKenzie-Beevor A, Gosling M, Bhalay G, Bloomfield G, Dunstan A, Bridges RJ, Sabater JR, Abraham WM, Tully D, Pacoma R, Schumacher A, Harris J, Danahay H. Camostat

- attenuates airway epithelial sodium channel function in vivo through the inhibition of a channel-activating protease. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009 May;329(2):764-74.
- 5 Cooté KJ, Atherton H, Young A, Sugar R, Burrows R, Smith NJ, Schlaepi JM, Groot-Kormelink PJ, Gosling M, Danahay H. The guinea-pig tracheal potential difference as an in vivo model for the study of epithelial sodium channel function in the airways. *Br J Pharmacol.* 2008 Dec;155(7):1025-33.
- Fajac I, Hubert D, Guillemot D, Honoré I, Bienvénu T, Volter F, Dall'Ava-Santucci J and Dusser DJ. Nasal airway ion transport is linked to the cystic fibrosis phenotype in adult patients. *Thorax*, 2004, 59(11):971-6.
- 10 Frateschi S, Charles R-P, Hummler E. The Epithelial Sodium Channel ENaC and its Regulators in the Epidermal Permeability Barrier Function. *The Open Dermatology Journal*, 2010, 4: 27-35.
- Graham A, Hasani A, Alton EW, Martin GP, Marriott C, Hodson ME, Clarke SW and Geddes DM. No added benefit from nebulized amiloride in patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J.*, 1993, 6(9):1243-8.
- Hirsh AJ, Zhang J, Zamurs A, Fleege J, Thelin WR, Caldwell RA, Sabater JR, Abraham WM, Donowitz M, Cha B, Johnson KB, St George JA, Johnson MR, Boucher RC. Pharmacological properties of N-(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carbonyl)-N'-4-[4-(2,3-dihydroxypropoxy)phenyl]butyl-guanidine methanesulfonate (552-02), a novel epithelial sodium channel blocker with potential clinical efficacy for cystic fibrosis lung disease. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008 Apr;325(1):77-88.
- Kellenberger S and Schild L. Epithelial sodium channel/degenerin family of ion channels: a variety of functions for a shared structure. *Physiol Rev.*, 2002 82(3):735-67.
- 20 Kerem E, Bistritzer T, Hanukoglu A, Hofmann T, Zhou Z, Bennett W, MacLaughlin E, Barker P, Nash M, Quittell L, Boucher R and Knowles MR. Pulmonary epithelial sodium-channel dysfunction and excess airway liquid in pseudohypoaldosteronism. *N Engl J Med.*, 1999, 341(3):156-62.
- Knowles MR, Stutts MJ, Spock A, Fischer N, Gatzky JT and Boucher RC. Abnormal ion permeation through cystic fibrosis respiratory epithelium. *Science*, 1983, 221(4615):1067-70.
- 25 Knowles MR, Church NL, Waltner WE, Yankaskas JR, Gilligan P, King M, Edwards LJ, Helms RW and Boucher RC. A pilot study of aerosolized amiloride for the treatment of lung disease in cystic fibrosis. *N Engl J Med.*, 1990, 322(17):1189-94.
- Leal T, Fajac I, Wallace HL, Lebecque P, Lebacq J, Hubert D, Dall'Ava J, Dusser D, Ganesan AP, Knoop C, Cumps J, Wallermeacq P and Southern KW. Airway ion transport impacts on disease presentation and severity in cystic fibrosis. *Clin Biochem.*, 2008, 41(10-11):764-72.
- 30 Matsui H, Grubb BR, Tarran R, Randell SH, Gatzky JT, Davis CW and Boucher RC. Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of cystic fibrosis airways disease. *Cell*, 1998, 95(7):1005-15.
- Middleton PG, Geddes DM and Alton EW. Effect of amiloride and saline on nasal mucociliary clearance and potential difference in cystic fibrosis and normal subjects. *Thorax*, 1993, 48(8):812-6.
- 35 Noone PG, Regnis JA, Liu X, Brouwer KL, Robinson M, Edwards L and Knowles MR. Airway deposition and clearance and systemic pharmacokinetics of amiloride following aerosolization with an ultrasonic nebulizer to normal airways. *Chest*, 1997, 112(5):1283-90.
- Perazella MA. Drug-induced hyperkalemia: old culprits and new offenders. *Am J Med.*, 2000, 109(4):307-14.
- Pons G, Marchand MC, d'Athis P, Sauvage E, Foucard C, Chaumet-Riffaud P, Sautegau A, Navarro J and Lenoir G.
- 40 45 French multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial on nebulized amiloride in cystic fibrosis patients. The Amiloride-AFLM Collaborative Study Group. *Pediatr Pulmonol.*, 2000, 30(1):25-31.
- Thelin WR, Johnson MR, Hirsh AJ, Kublin CL, Zoukhri D. Effect of Topically Applied Epithelial Sodium Channel Inhibitors on Tear Production in Normal Mice and in Mice with Induced Tear Deficiency. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2012, 28(4):433-438.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I) que incluye todas las formas tautoméricas, todos los enantiómeros y variantes isotópicas y sales de los mismos:

5



10 en donde

X- es un anión;

R1 es:

15 i. H o halo; o

ii. -L1R10, en donde

L1 es:

20 -Z1-, -Q1-, -Z1Q1-, -Q1Z1-, -Z1Q1Z2-, -Q1Q2-, -Q1Q2Z1-, -Q1Q2Z1Q3Z2-, -Z1Q1OQ2OQ3-; -OZ1-, -OQ1-, -OZ1Q1-, -OQ1Z1-, -OZ1Q1Z2-, -OQ1Q2-, -OQ1Q2Z1-, -OQ1Q2Z1Q3Z2-, -OZ1Q1OQ2OQ3-; -Z1N(R7)Z2-, -Q1Z1N(R7)Z2-, -Z1N(R7)Z2Q1-, -Q1Z1N(R7)Z2Q2Z3-, -Z1O(CH2CH2O)nZ2-, -Z1O(CH2CH2O)nQ1-, -Z1O(CH2CH2O)nZ2Q1-, -Z1O(CH2CH2O)nQ1Z2-, -Q1Z1O(CH2CH2O)nZ2-, -Q1Z1O(CH2CH2O)nQ1-, -Q1Z1O(CH2CH2O)nZ2Q1-, -Z1O(CH2CH2O)nZ2Q1Z3-, -C(O)Z1Q1Z2-, -C(O)Q1Z1-, -C(O)Q1Q2-, -C(O)Q1Z2-, -C(O)Z1-, -C(O)Q1-, -C(O)Z1Q1-, -C(O)Q1N(R7)C(O)Z1-, -C(O)Q1N(R7)C(O)Z1Q2-, -C(O)Q1N(R7)C(O)Z1Q2Z2-, -C(O)Z1Q1OQ2OQ3-; -C(O)N(R7)Z1-, -C(O)N(R7)Q1-, -C(O)N(R7)Z1Q1-, -C(O)N(R7)Z1Q1Z2-, -C(O)N(R7)Q1Q2-, -C(O)N(R7)Q1Q2Z1-, -C(O)N(R7)Z1Q1Z2-, -C(O)N(R7)Z1O(CH2CH2O)nZ2-, -C(O)N(R7)Z1O(CH2O)nZ2-, -C(O)N(R7)Z1Q1Z2N(R8)Z3-, -C(O)N(R7)Z1N(R8)Z2-, -C(O)N(R7)Q1Z1N(R8)Z2-, -C(O)N(R7)Z1Q1OQ2OQ3-, -C(O)N(R7)Z1Q1OQ2OQ3Z2-; -Z1C(O)N(R7)Z2-, -Z1C(O)N(R7)Q1-, -Z1C(O)N(R7)Z2Q1-, -Z1C(O)N(R7)Q1Z2-, -Z1C(O)N(R7)Q1Q2-, -Z1C(O)Q1-, -Z1C(O)Q1Z2-, -Z1C(O)Q1Q2-, -Z1C(O)Q1Q2Z1-, -C(O)OQ1Q2-, -C(O)OQ1Q2Z1-; -Q1C(O)Q2-, Q1C(O)Z1-, -Q1C(O)Q2Z1-, Q1C(O)Q2Q3-, Q1C(O)Z1Q2-, Q1C(O)Q2Q3Z1-, -C(=NR9)N(R7)Z1-, -C(=NR9)N(R7)Q1-, -C(=NR9)N(R7)Z1Q1-, -C(=NR9)N(R7)Z1Q1Z2-, -C(=NR9)N(R7)Q1Z1-, -C(=NR9)N(R7)Q1Q2- o C(=NR9)N(R7)Q1Q2Z1-; en donde

35 cada uno de Z1, Z2 y Z3 es independientemente alquíleno C1-12, alquenileno C2-12, alquinileno C2-12 cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OH, C(O)NR15R16, C(O)OR15 y NR15R16;

cada R15 y R16 es independientemente H o alquilo C1-6 o R15 y R16 junto con el átomo de nitrógeno al que está unido puede formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S;

40 cada uno de Q1, Q2 y Q3 es independientemente carbociclico, heterociclico, arilo o heteroarilo cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OH, alquilo C1-4, haloalquilo C1-4, C(O)NR15R16, C(O)OR15 y NR15R16, y, para los grupos cicloalquilo y heterociclico, oxo, en donde R15 y R16 son como se definieron anteriormente en esta reivindicación;

n es 1 a 6;

45 cada R7 y R8 es independientemente seleccionado entre H y alquilo C1-12 opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo u OH, o

cuando un R7 y un R8 o dos grupos R8 se unen a un átomo de nitrógeno pueden, junto con el átomo de nitrógeno combinarse para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S;

50 R9 es H o alquilo C1-6;

R10 es H, -N(R7)R8, -N(R7)C(=NR9)N(R8)2, -N(R7)-C(O)OR8, OR7 o -C(O)OR7; o un grupo catiónico seleccionado entre -N(R7)-C(O)-(C1-3 alquíleno)-N+(R8)3 y -N+(R8)3, en cuyo caso, se requerirá un anión X- adicional; y

R7, R8 y R9 son como se definieron anteriormente en esta reivindicación; o

55 iii. -R12-, -OR12- SO2R12-, -C(O)OR12-, -C(O)NR12R13-, -C(=NR9)NR12R13-, -Q1R12-, -Q10R12- Q1SO2R12-, -Q1C(O)OR12-, -Q1C(O)NR12R13-, -Q1C(=NR7)NR12R13-, -Q1Q2OR12-, -Q1SO2R12-, -Q1Q2C(O)OR12-, -Q1Q2C(O)NR12R13 o -

$Q^1Q^2C(=NR^9)NR^{12}R^{13}$ ; en donde

$Q^1$  y  $Q^2$  se definen como en lo anterior; y

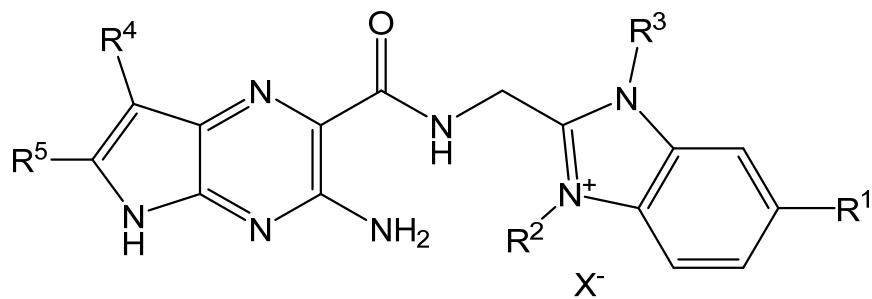
5 cada  $R^{12}$  y  $R^{13}$  es independientemente H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> o heterociclico de C<sub>3-8</sub>, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OR<sup>7</sup>, C(O)OR<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)R<sup>8</sup> y C(O)N(R<sup>7</sup>)R<sup>8</sup> y, en el caso de los grupos cicloalquilo o heterociclico, oxo;

en donde

$R^7$ ,  $R^8$  y  $R^9$  son como se definieron anteriormente en esta reivindicación;

- 10 cada uno de  $R^2$  y  $R^3$  es independientemente alquilo C<sub>1-10</sub>, en donde uno o más grupos -CH<sub>2</sub>- es reemplazado opcionalmente por -O-, -S- o -NR<sup>7</sup>- a afección de que los grupos -CH<sub>2</sub>- adyacentes no sean reemplazados y que estén sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OH, SH, N(R<sup>7</sup>)R<sup>8</sup>, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclico, -C(O)OR<sup>7</sup>, -C(O)N(R<sup>7</sup>)R<sup>8</sup>, OR<sup>7</sup> y -N(R<sup>7</sup>)R<sup>8</sup>, en donde R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son como se definieron anteriormente; R<sup>4</sup> es H, halo, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, C(O)OR<sup>16</sup> o C(O)N(R<sup>16</sup>)R<sup>17</sup>;
- 15 15 en donde los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, -OR<sup>7</sup> y -N(R<sup>7</sup>)R<sup>8</sup>, en donde R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son como se definieron anteriormente en esta reivindicación; cada R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1-6</sub> o R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que está unido puede formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N y S; y
- 20 R<sup>5</sup> es H o metilo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual es un compuesto de fórmula general (IA):

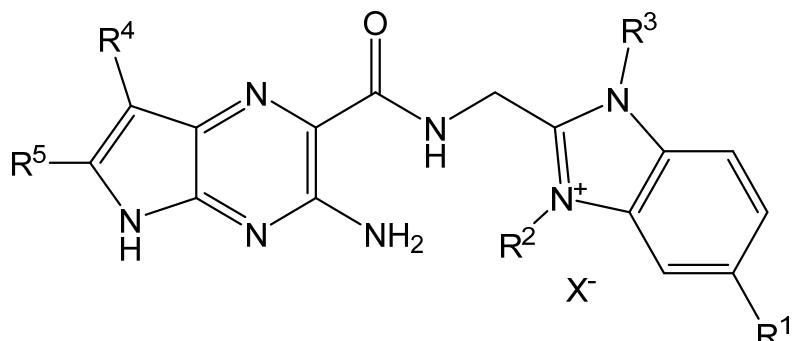


25

(IA)

en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> R<sup>5</sup> y X<sup>-</sup> son como se definen en la reivindicación 1;  
o un compuesto de fórmula general (IB):

30



(IB)

35 en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> R<sup>5</sup> y X<sup>-</sup> son como se definen en la reivindicación 1.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde R<sup>1</sup> es:  
H, halo, -R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup> o -OR<sup>12</sup>.

40 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde R<sup>1</sup> es -L<sup>1</sup>R<sup>10</sup>.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde L<sup>1</sup> es:

-Z<sup>1-</sup>, -Q<sup>1-</sup>, -Q<sup>1</sup>Z<sup>1-</sup>, -Q<sup>1</sup>Q<sup>2-</sup>, -Q<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>Z<sup>1-</sup>;

-OZ<sup>1</sup>;  
 -C(O)Q<sup>1</sup>-, -C(O)Q<sup>1</sup>Z<sup>1</sup>;  
 -C(O)N(R<sup>7</sup>)Z<sup>1</sup>-, C(O)N(R<sup>7</sup>)Q<sup>1</sup>-, -C(O)N(R<sup>7</sup>)Z<sup>1</sup>Q<sup>1</sup>-, -C(O)N(R<sup>7</sup>)Q<sup>1</sup>Z<sup>1</sup>-, -C(O)N(R<sup>7</sup>)Z<sup>1</sup>Q<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>Z<sup>2</sup>-, -  
 C(O)N(R<sup>7</sup>)Z<sup>1</sup>O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>Z<sup>2</sup>- o -C(O)N(R<sup>7</sup>)Z<sup>1</sup>Q<sup>1</sup>Z<sup>2</sup>N(R<sup>8</sup>)Z<sup>3</sup>-.

5 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 o la reivindicación 5, em donde R<sup>10</sup> es H, -N(R<sup>7</sup>)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=NR<sup>9</sup>)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)OR<sup>8</sup> o -C(O)OR<sup>7</sup>.

10 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, em donde R<sup>10</sup> es H y:

a) L<sup>1</sup> es -OZ<sup>1</sup>, en donde Z<sup>1</sup> es alquieno C<sub>1-4</sub>; o  
 b) L<sup>1</sup> es -Q<sup>1</sup>-, -Q<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>- o -C(O)N(R<sup>7</sup>)Q<sup>1</sup>-, donde el grupo Q<sup>1</sup> o, para -Q<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>-, el grupo Q<sup>2</sup> es un grupo heterociclico que contiene nitrógeno que está enlazado al grupo R<sup>10</sup> a través de un átomo de nitrógeno del anillo; o  
 c) L<sup>1</sup> es:

15 -Z<sup>1</sup>-, Q<sup>1</sup>-, -Q<sup>1</sup>Z<sup>1</sup>-, -Q<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>-, -Q<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>Z<sup>1</sup>;  
 -OZ<sup>1</sup>-, -OQ<sup>1</sup>Z<sup>1</sup>-, -OQ<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>Z<sup>1</sup>;  
 -C(O)Z<sup>1</sup>-, -C(O)Q<sup>1</sup>Z<sup>1</sup>-, -C(O)Q<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>Z<sup>1</sup>;  
 -C(O)N(R<sup>7</sup>)Z<sup>1</sup>-, -C(O)N(R<sup>7</sup>)Q<sup>1</sup>Z<sup>1</sup>-, -C(O)N(R<sup>7</sup>)Q<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>Z<sup>1</sup>;  
 20 -C(O)OZ<sup>1</sup>-, -C(O)OQ<sup>1</sup>Z<sup>1</sup>-, -C(O)OQ<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>-, C(O)OQ<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>Z<sup>1</sup>;-  
 -C(=NR<sup>9</sup>)N(R<sup>7</sup>)Z<sup>1</sup>-, -C(=NR<sup>9</sup>)N(R<sup>7</sup>)Q<sup>1</sup>Z<sup>1</sup>- o C(=NR<sup>9</sup>)N(R<sup>7</sup>)Q<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>Z<sup>1</sup>;- o

d) L<sup>1</sup> es:

25 -Q<sup>1</sup>Z<sup>1</sup>-, -Z<sup>1</sup>Q<sup>1</sup>Z<sup>2</sup>-, -Q<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>Z<sup>1</sup>;

-OQ<sup>1</sup>Z<sup>1</sup>-, -OZ<sup>1</sup>Q<sup>1</sup>Z<sup>2</sup>-, -OQ<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>Z<sup>1</sup>;  
 -Z<sup>1</sup>O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>Q<sup>1</sup>Z<sup>2</sup>-, -Q<sup>1</sup>Z<sup>1</sup>O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>Z<sup>2</sup>-, -Z<sup>1</sup>O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>Z<sup>2</sup>Q<sup>1</sup>Z<sup>3</sup>;-  
 -C(O)Z<sup>1</sup>Q<sup>1</sup>Z<sup>2</sup>-, -C(O)Q<sup>1</sup>Z<sup>1</sup>-, -C(O)Q<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>Z<sup>1</sup>-, -C(O)Q<sup>1</sup>N(R<sup>7</sup>)C(O)Z<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>Z<sup>2</sup>-, -C(O)N(R<sup>7</sup>)Z<sup>1</sup>Q<sup>1</sup>Z<sup>2</sup>-, -C(O)N(R<sup>7</sup>)Q<sup>1</sup>Z<sup>1</sup>;-  
 -C(O)N(R<sup>7</sup>)Q<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>Z<sup>1</sup>-, -C(O)N(R<sup>7</sup>)Z<sup>1</sup>Q<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>Z<sup>2</sup>-, -C(O)N(R<sup>7</sup>)Z<sup>1</sup>Q<sup>1</sup>OQ<sup>2</sup>OQ<sup>3</sup>Z<sup>2</sup>;-  
 Z<sup>1</sup>C(O)N(R<sup>7</sup>)Q<sup>1</sup>Z<sup>2</sup>-, -Z<sup>1</sup>C(O)Q<sup>1</sup>Z<sup>2</sup>-, Z<sup>1</sup>C(O)N(R<sup>7</sup>)<sup>7</sup>Q<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>Z<sup>2</sup>;-  
 -C(O)OZ<sup>1</sup>Q<sup>1</sup>Z<sup>2</sup>-, -C(O)OQ<sup>1</sup>Z<sup>1</sup>-, -C(O)OQ<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>Z<sup>1</sup>;  
 Q<sup>1</sup>C(O)Q<sup>2</sup>Z<sup>1</sup>-, Q<sup>1</sup>C(O)Q<sup>2</sup>Q<sup>3</sup>Z<sup>1</sup>;-  
 -C(=NR<sup>9</sup>)N(R<sup>7</sup>)Z<sup>1</sup>Q<sup>1</sup>Z<sup>2</sup>-, -C(=NR<sup>9</sup>)N(R<sup>7</sup>)Q<sup>1</sup>Z<sup>1</sup>- o -C(=NR<sup>9</sup>)N(R<sup>7</sup>)Q<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>Z<sup>1</sup>-;

35 el grupo cíclico Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup> o Q<sup>3</sup> es un grupo heterociclico que contiene nitrógeno enlazado a Z<sup>1</sup> o Z<sup>2</sup> o Z<sup>3</sup> a través de un átomo de nitrógeno del anillo; o

e) L<sup>1</sup> contiene una porción Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> o Z<sup>3</sup> que está enlazada directamente a R<sup>10</sup> y es -CH<sub>2</sub>[CH(OH)]<sub>4</sub>-CH(OH)- de modo que el grupo Z<sup>1</sup>R<sup>10</sup>, Z<sup>2</sup>R<sup>10</sup> o Z<sup>3</sup>R<sup>10</sup> es una porción -CH<sub>2</sub>[CH(OH)]<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>OH.

40 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde:

a) R<sup>10</sup> es -C(O)OR<sup>7</sup>; y  
 L<sup>1</sup> es:

45 -Q<sup>1</sup>- o -Q<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>- donde Q<sup>1</sup> o, para -Q<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>-, Q<sup>2</sup> es un grupo carbociclico o heterociclico y está enlazado a R<sup>10</sup> a través de un átomo de carbono del anillo; o  
 C(O)N(R<sup>7</sup>)Q<sup>1</sup>, donde Q<sup>1</sup> es un es un grupo carbociclico o heterociclico y está enlazado a R<sup>10</sup> a través de un átomo de nitrógeno del anillo; o

50 b) R<sup>10</sup> es -N(R<sup>7</sup>)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=NR<sup>9</sup>)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub> o -N(R<sup>7</sup>)C(O)OR<sup>8</sup>;- y  
 L<sup>1</sup> es:

-Z<sup>1</sup>-,  
 -OZ<sup>1</sup>;-  
 -C(O)N(R<sup>7</sup>)Z<sup>1</sup>-, -C(O)N(R<sup>7</sup>)Z<sup>1</sup>Q<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>Z<sup>2</sup>-, -C(O)N(R<sup>7</sup>)Z<sup>1</sup>Q<sup>1</sup>Z<sup>2</sup>N(R<sup>8</sup>)Z<sup>3</sup>-, -C(O)N(R<sup>7</sup>)Z<sup>1</sup>O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>Z<sup>2</sup>;-  
 -C(O)N(R<sup>7</sup>)Q<sup>1</sup>-, -C(O)N(R<sup>7</sup>)Z<sup>1</sup>Q<sup>1</sup>- o -C(O)Q<sup>1</sup>-, donde Q<sup>1</sup> es un grupo carbociclico o heterociclico y está enlazado a R<sup>10</sup> a través de un átomo de carbono del anillo; o C(O)Q<sup>1</sup>Z<sup>1</sup>.

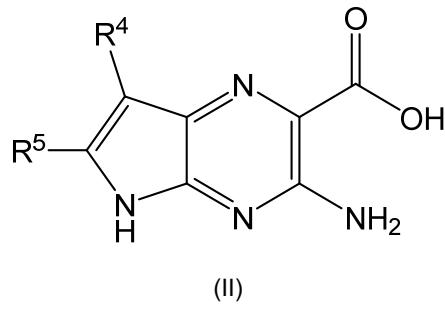
60 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde  
 R<sup>10</sup> es -N(R<sup>7</sup>)R<sup>8</sup>; y uno de R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> una porción -CH<sub>2</sub>[CH(OH)]<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>OH y el otro de R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> es H o alquilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH, o R<sup>10</sup> es -N{CH<sub>2</sub>[CH(OH)]<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>OH}; o  
 R<sup>10</sup> es -N(R<sup>7</sup>)C(=NR<sup>9</sup>)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub> en donde

65 cada uno de R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>; y  
 uno o ambos grupos R<sup>8</sup> son -CH<sub>2</sub>[CH(OH)]<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>OH.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en donde cada uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-10</sub> en el cual uno o más grupos -CH<sub>2</sub>- están opcionalmente reemplazado por -O- o -S- y que está opcionalmente sustituido como se define en la reivindicación 1; y/o
- 5 R<sup>4</sup> y/o R<sup>5</sup> es H.
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene un catión seleccionado entre:
- 10 1. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido)metyl]-1-etyl-3-metil-1H-1,3-benzodiazol-3-io;
2. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido)metyl]-1-etyl-6-fluoro-3-metil-1H-1,3-benzodiazol-3-io;
3. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido)metyl]-6-cloro-1-etyl-3-metil-1H-1,3-benzodiazol-3-io;
4. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido)metyl]-1-etyl-6-metoxi-3-metil-1H-1,3-benzodiazol-3-io;
5. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido)metyl]-1-etyl-3-metil-6-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-3-io;
6. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido)metyl]-1-etyl-3-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-1,3-benzodiazol-3-io;
- 15 7. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido)metyl]-1,3-dietil-6-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-3-io;
8. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido)metyl]-3-bencil-1-etyl-6-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-3-io;
9. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido)metyl]-1-etyl-6-metoxi-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1H-1,3-benzodiazol-3-io;
10. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido)metyl]-3-(carboxilátomoetil)-1-etyl-6-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-3-io;
- 20 11. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido)metyl]-3-(carbamoilmethyl)-1-etyl-6-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-3-io;
12. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido)metyl]-1-etyl-6-metoxi-3-[2-(metilsulfanil)etyl]-1H-1,3-benzodiazol-3-io;
- 25 13. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido)metyl]-1-etyl-3-(2-hidroxietil)-6-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-3-io;
14. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido)metyl]-1-etyl-3-{2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etyl}-6-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-3-io;
15. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido)metyl]-1-bencil-3-metil-1H-1,3-benzodiazol-3-io;
- 30 16. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido)metyl]-3-bencil-6-cloro-1-etyl-1H-1,3-benzodiazol-3-io;
17. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido)metyl]-3-bencil-1-etyl-6-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-3-io;
18. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido)metyl]-3-bencil-1-[2-oxo-2-(piperidin-1-il)etyl]-1H-1,3-benzodiazol-3-io;
- 35 19. 2-[{(3-amino-6-metil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido)metyl]-1-etyl-6-metoxi-3-metil-1H-1,3-benzodiazol-3-io;
20. 2-[{(3-amino-7-metil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido)metyl]-6-cloro-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-io;
21. 2-[{(3-amino-7-cloro-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido)metyl]-6-cloro-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-io;
22. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido)metyl]-6-(2-[(terc-butoxi)carbonil]amino)etoxi)-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-io;
23. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido)metyl]-6-(3-[(terc-butoxi)carbonil]amino)propoxi)-1,3-dietil-1H-40 1,3-benzodiazol-3-io;
24. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido)metyl]-6-(3-[(terc-butoxi)carbonil]amino)propil)-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-io;
25. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido)metyl]-6-{1-[(terc-butoxi)carbonil]piperidin-4-il}-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-io;
- 45 26. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido)metyl]-6-(1-{1-[(terc-butoxi)carbonil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-il)-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-io;
27. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido)metyl]-6-(2-aminoetoxi)-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-io;
28. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido)metyl]-6-(3-aminopropoxi)-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-io;
29. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido)metyl]-6-(3-aminopropil)-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-io;
- 50 30. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido)metyl]-1,3-dietil-6-(piperidin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-3-io;
31. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido)metyl]-1,3-dietil-6-[1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-1,3-benzodiazol-3-io;
32. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido)metyl]-6-(2-carbamimidamidoetoxi)-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-io;
- 55 33. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido)metyl]-6-(3-carbamimidamidopropil)-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-io;
34. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido)metyl]-6-carboxi-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-io;
35. Ácido 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido)metyl]-6-[3-[(terc-butoxi)carbonil]amino]carbamoil]-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-io fórmico;
- 60 36. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido)metyl]-6-{1-[(terc-butoxi)carbonil]piperidin-4-il}carbamoil)-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-io;
37. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido)metyl]-6-(4-[(terc-butoxi)carbonil]amino)piperidin-1-carbonil)-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-io;
38. 2-[{(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido)metyl]-6-{2-(4-[(terc-butoxi)carbonil]amino)piperidin-1-il}carbamoil)-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-io;
- 65 39. -[(3-amino-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)formamido)metyl]-6-[(3-aminopropil)carbamoil]-1,3-dietil-1H-1,3-

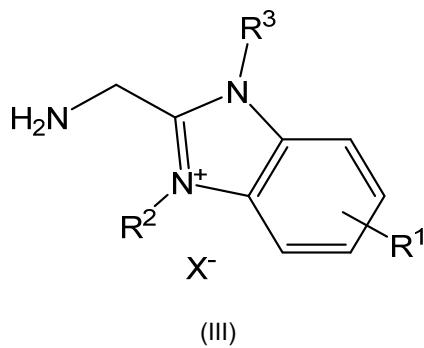
- benzodiazol-3-*io*;
40. 2-[({3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido)metil]-1,3-dietil-6-[({piperidin-4-*il*})carbamoi]-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*;
41. 2-[({3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido)metil]-6-(4-aminopiperidin-1-carbonil)-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*;
- 5 42. 2-[({3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido)metil]-6-[2-(4-aminopiperidin-1-*il*)etil]carbamoi]-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*;
43. 2-[({3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido)metil]-5-(2-{bis[(2*S,3R,4R,5R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino})etoxi)-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*;
- 10 44. 2-[({3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido)metil]-5-(3-{bis[(2*S,3R,4R,5R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino})propoxi)-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*;
45. 2-[({3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido)metil]-5-(3-{bis[(2*S,3R,4R,5R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino})propil)-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*;
- 15 46. 2-[({3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido)metil]-1,3-dietil-6-{1-[({2*S,3R,4R,5R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil}]piperidin-4-*il*}-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*;
47. 2-[({3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido)metil]-1,3-dietil-6-(1-{1-[({2*S,3R,4R,5R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil}]piperidin-4-*il*}-1*H*-pirazol-4-*il*)-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*;
- 10 48. 2-[({3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido)metil]-6-[3-{bis[(2*S,3R,4R,5R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino})carbamoi]-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*;
- 20 49. 2-[({3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido)metil]-1,3-dietil-6-{1-[({2*S,3R,4R,5R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil}]piperidin-4-*il*})carbamoi]-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*;
50. 2-[({3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido)metil]-6-(4-{bis[(2*S,3R,4R,5R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino})piperidin-1-carbonil)-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*;
- 25 51. 2-[({3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido)metil]-6-[2-(4-{bis[(2*S,3R,4R,5R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino})piperidin-1-*il*})etil]carbamoi]-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*;
52. 2-[({3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido)metil]-5-[4-{bis[(2*S,3R,4R,5R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino})piperidin-1-carbonil]-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*;
- 30 53. 2-[({3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido)metil]-6-[({3*R*)-3-{bis[(2*S,3R,4R,5R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino})pirrolidin-1-carbonil]-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*;
54. 2-[({3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido)metil]-6-[({3*S*)-3-{bis[(2*S,3R,4R,5R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino})pirrolidin-1-carbonil]-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*;
55. 2-[({3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido)metil]-1,3-dietil-6-{[(1*r,4r*)-4-{bis[(2*S,3R,4R,5R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino})ciclohexil]carbamoi]-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*;
- 35 56. 2-[({3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido)metil]-1,3-dietil-6-{[(1*s,4s*)-4-{bis[(2*S,3R,4R,5R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino})ciclohexil]carbamoi]-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*;
57. 2-[({3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido)metil]-6-[3-{bis[(2*S,3R,4R,5R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino})propil)carbamoi]-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*;
58. 2-[({3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido)metil]-6-[2-{bis[(2*S,3R,4R,5R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino})etil]carbamoi]-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*;
- 40 59. 2-[({3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido)metil]-1,3-dietil-5-{[(14*S,15R,16R,17R*)-14,15,16,17,18-pentahidroxi-12-[({2*S,3R,4R,5R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil}]-3,6,9-trioxa-12-azaoctadecan-1-*il*]carbamoi]-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*;
60. 2-[({3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido)metil]-6-{2-[4-{bis[(2*S,3R,4R,5R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino})etil]-[1,1'-bifenil]-4-*il*]etil]carbamoi]-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*;
- 45 61. 2-[({3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido)metil]-6-[({3*S*)-3-{3-{bis[(2*S,3R,4R,5R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino})propil}amino)-3-carbamoi]propil]carbamoi]-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*;
62. 2-[({3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido)metil]-6-[4-(4-{3-{3-{bis[(2*S,3R,4R,5R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino})propil}amino)-3-carbamoi]propil]fenil]butil]carbamoi]-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*;
- 50 63. 2-[({3-amino-7-chloro-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido)metil]-6-carboxi-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*;
64. 2-[({3-amino-7-bromo-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido)metil]-6-carboxi-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*;
65. 2-[({3-amino-7-chloro-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido)metil]-6-(4-{bis[(2*S,3R,4R,5R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino})piperidin-1-carbonil)-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*;
66. 2-[({3-amino-7-bromo-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido)metil]-6-(4-{bis[(2*S,3R,4R,5R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino})piperidin-1-carbonil)-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*;
- 55 67. 2-[({3-amino-7-ciano-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido)metil]-1,3-dietil-6-metoxi-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*.
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene un catión que es 2-[({3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido)metil]-6-(4-{bis[(2*S,3R,4R,5R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino})piperidin-1-carbonil)-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*.
- 60 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene un catión que es 2-[({3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-*il*}formamido)metil]-5-[4-{bis[(2*S,3R,4R,5R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino})piperidin-1-carbonil]-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-*io*.
- 65 14. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende:

A. reaccionar un compuesto de fórmula general (II) o una sal o derivado activado del mismo:



en donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen en la reivindicación 1  
con una sal de fórmula general (III):

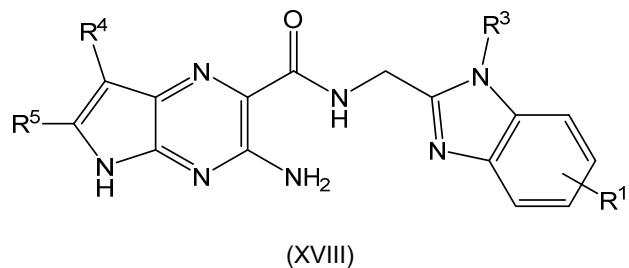
10



15 en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen en la reivindicación 1;  
y X<sup>-</sup> es como se define en la reivindicación 1 y que puede ser igual o diferente del X<sup>-</sup> del producto de fórmula general (I); o

B. reaccionar un compuesto de fórmula general (XVIII):

20



25 en donde R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen en la reivindicación 1;  
con un compuesto de fórmula general (IX):



30 en donde R<sup>2</sup> es como se define en la reivindicación 1 y X<sup>1</sup> es un grupo saliente tal como halo; o con un compuesto de fórmula general (IXA):



35 en donde X<sup>1</sup> es como se definió anteriormente para la fórmula general (IX) y R<sup>2a</sup> es un grupo R<sup>2</sup> protegido; o

C. convertir un compuesto de fórmula general (I) en la cual R<sup>3</sup> comprende un grupo -C(O)OR<sup>7</sup> en donde R<sup>7</sup> es distinto de H o un grupo -C(O)N(R<sup>7</sup>)R<sup>8</sup>;

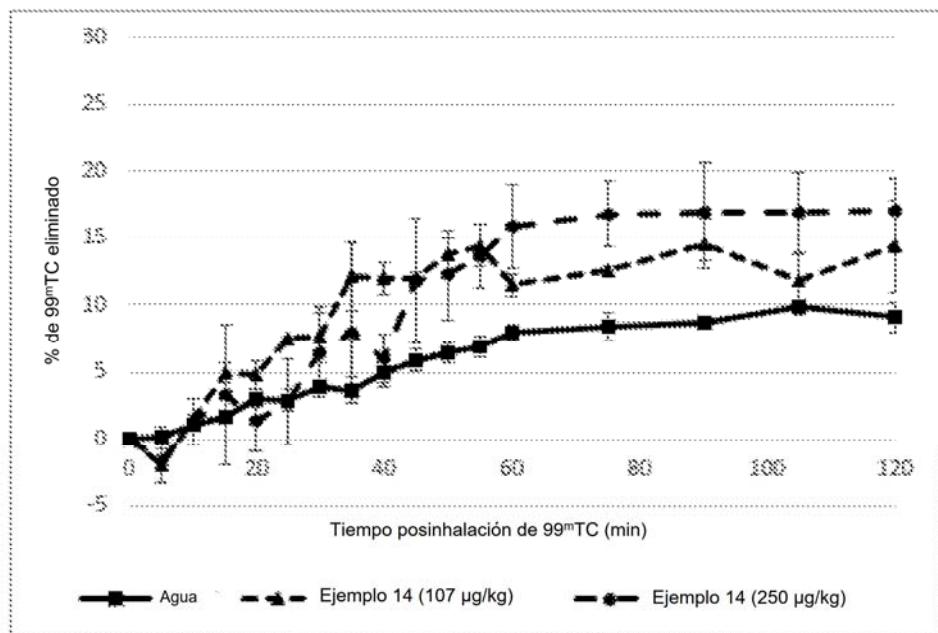
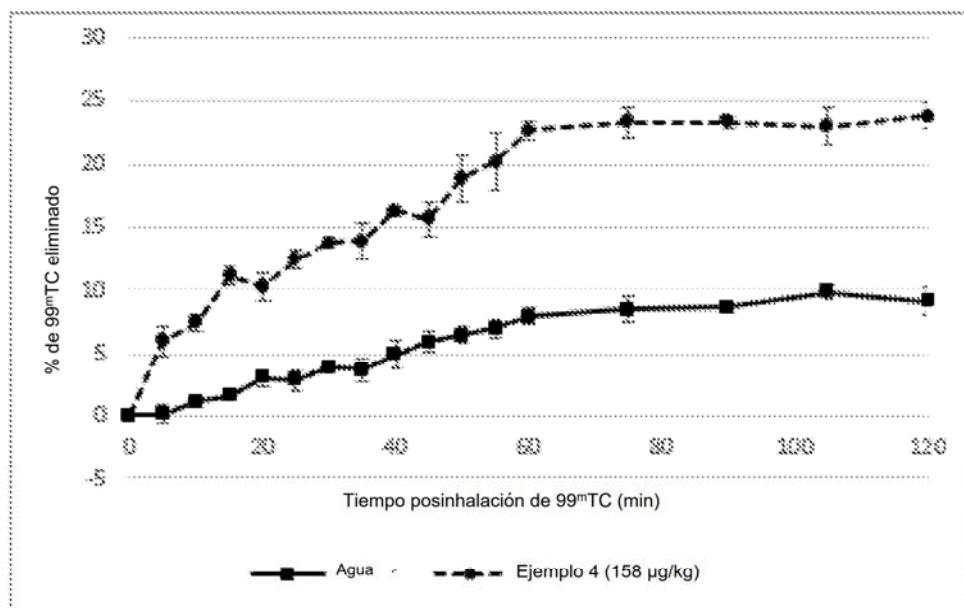
a un compuesto de fórmula general (I) en la cual R<sup>3</sup> comprende un grupo -C(O)OH o C(O)O<sup>-</sup>; por hidrólisis; o

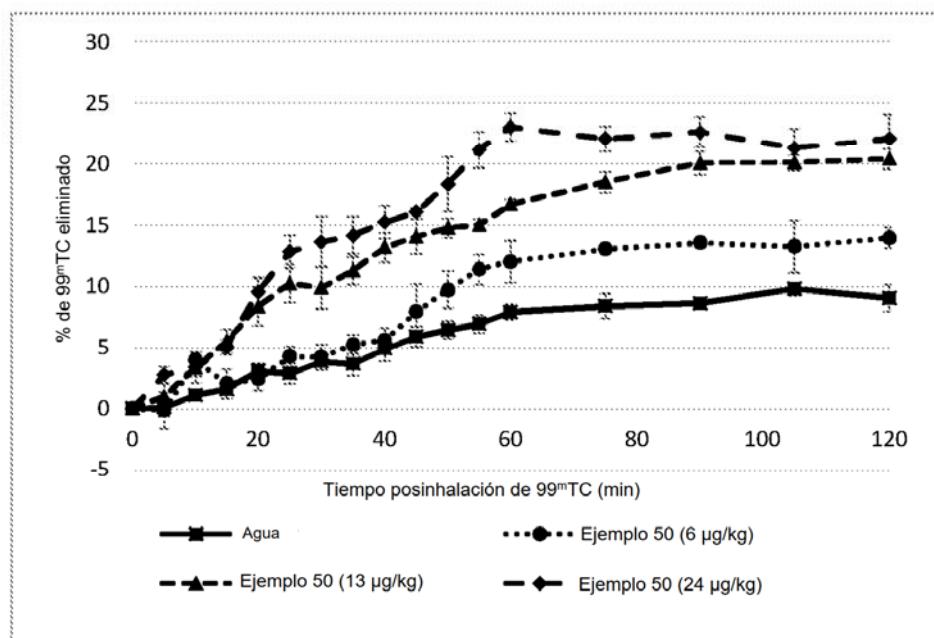
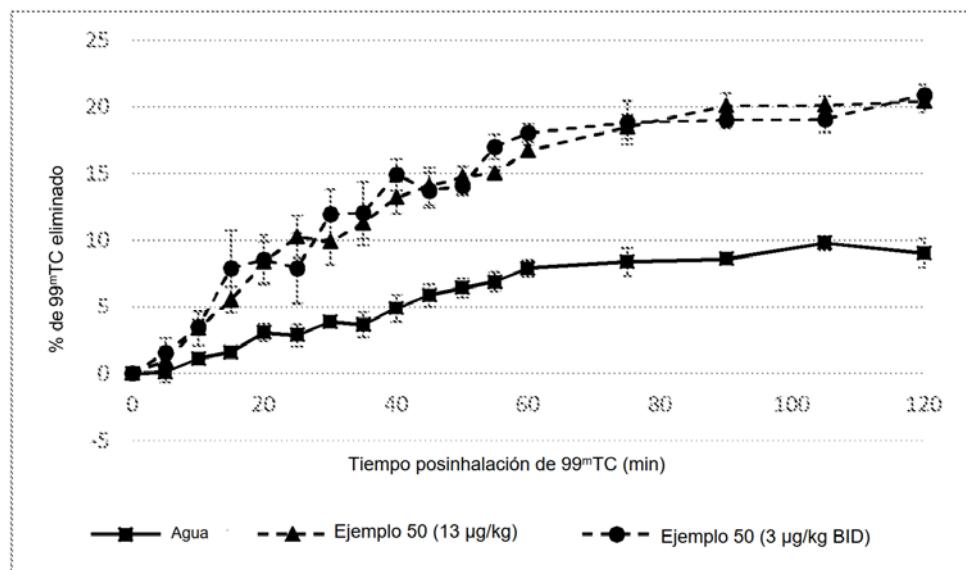
40 D. convertir un compuesto de fórmula general (I) en donde R<sup>1</sup> es L<sup>1</sup>R<sup>10</sup> donde R<sup>10</sup> es -N(R<sup>7</sup>)-C(O)OR<sup>8</sup>; a un compuesto de fórmula general (I) en donde R<sup>10</sup> es -NHR<sup>7</sup>;  
por hidrólisis; o

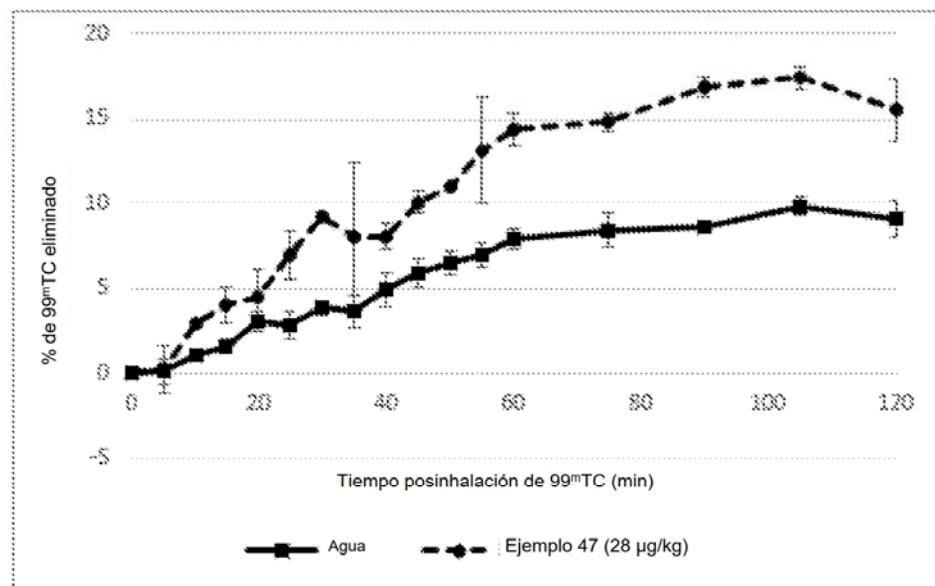
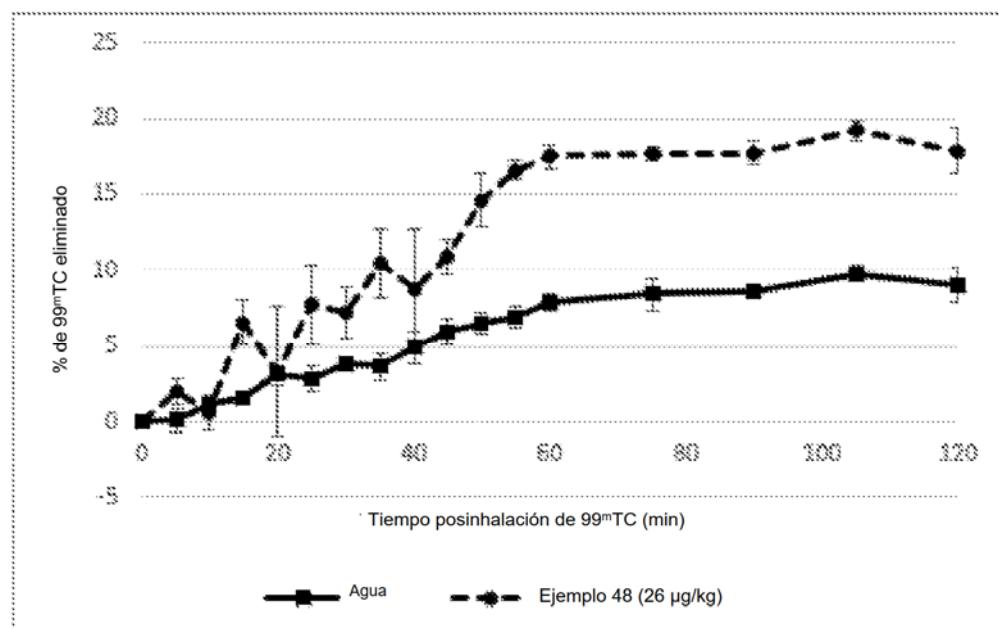
- E. convertir un compuesto de fórmula general (I) en donde R<sup>1</sup> es L<sup>1</sup>R<sup>10</sup>, y L<sup>1</sup> comprende una porción Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup> o Q<sup>3</sup> que está enlazada a R<sup>10</sup> a través de un átomo de nitrógeno del anillo; y  
 R<sup>10</sup> es C(O)OR<sup>7</sup>; a  
 un compuesto de fórmula general (I) en donde R<sup>1</sup> es L<sup>1</sup>R<sup>10</sup> y R<sup>10</sup> es H;  
 5 por hidrólisis; o  
 F. convertir un compuesto de fórmula general (I) en donde R<sup>1</sup> es L<sup>1</sup>R<sup>10</sup> y R<sup>10</sup> es -NH<sub>2</sub>; a  
 un compuesto de fórmula general (I) en donde R<sup>1</sup> es L<sup>1</sup>R<sup>10</sup> y R<sup>10</sup> es N(R<sup>7</sup>)R<sup>8</sup> donde R<sup>7</sup> es CH<sub>2</sub>-R<sup>7a</sup> y R<sup>8</sup> es CH<sub>2</sub>-R<sup>8a</sup> y  
 uno de R<sup>7a</sup> y R<sup>8a</sup> es alquilo C<sub>1-11</sub> opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo u OH; y el otro de R<sup>7a</sup> y R<sup>8a</sup> es  
 H o alquilo C<sub>1-11</sub> opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo u OH;  
 10 por aminación reductiva con un aldehído o acetal; o  
 G. convertir un compuesto de fórmula general (I) en donde R<sup>1</sup> es L<sup>1</sup>R<sup>10</sup>; y L<sup>1</sup> comprende una porción Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup> o Q<sup>3</sup>  
 enlazada a R<sup>10</sup> a través de un átomo de nitrógeno del anillo; y R<sup>10</sup> es H; a un compuesto de fórmula general (I) en  
 donde R<sup>1</sup> es L<sup>1</sup>R<sup>10</sup>; y L<sup>1</sup> comprende una porción Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup> o Q<sup>3</sup> enlazada a una porción Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> o Z<sup>3</sup> a través de un átomo  
 15 de nitrógeno del anillo, en donde Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> o Z<sup>3</sup> es CH<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-11</sub> opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo  
 u OH; y R<sup>10</sup> es H;  
 por aminación reductiva con un aldehído o acetal; o  
 H. convertir un compuesto de fórmula general (I) en la cual R<sup>1</sup> es L<sup>1</sup>R<sup>10</sup> y R<sup>10</sup> es NH<sub>2</sub>; a  
 un compuesto de fórmula general (I) en la cual R<sup>1</sup> es L<sup>1</sup>R<sup>10</sup> y R<sup>10</sup> es -NHC(=NR<sup>9</sup>)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>;  
 20 por reacción con una carboximidamida o una sal del mismo; o  
 I. convertir un compuesto de fórmula general (I) en la cual R<sup>1</sup> es C(O)OH a:  
 un compuesto de fórmula general (I) en la cual R<sup>1</sup> es -C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, en donde R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son como se definen en la  
 reivindicación 1; o  
 un compuesto de fórmula general (I) en la cual R<sup>1</sup> es L<sup>1</sup>R<sup>10</sup> y  
 25 L<sup>1</sup> es -C(O)N(R<sup>7</sup>)Z<sup>1</sup>-, -C(O)N(R<sup>7</sup>)Q<sup>1</sup>-, -C(O)N(R<sup>7</sup>)Z<sup>1</sup>Q<sup>1</sup>-, -C(O)N(R<sup>7</sup>)Z<sup>1</sup>Q<sup>1</sup>Z<sup>2</sup>-, -C(O)N(R<sup>7</sup>)Q<sup>1</sup>Z<sup>1</sup>-, -C(O)N(R<sup>7</sup>)Q<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>-, -  
 C(O)N(R<sup>7</sup>)Q<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>Z<sup>1</sup>-, -C(O)N(R<sup>7</sup>)Z<sup>1</sup>Q<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>Z<sup>2</sup>-, -C(O)N(R<sup>7</sup>)Z<sup>1</sup>O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>Z<sup>2</sup>-, -C(O)N(R<sup>7</sup>)Z<sup>1</sup>O(CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>Z<sup>2</sup>-, -  
 C(O)N(R<sup>7</sup>)Z<sup>1</sup>Q<sup>1</sup>Z<sup>2</sup>N(R<sup>8</sup>)Z<sup>3</sup>-, -C(O)N(R<sup>7</sup>)Z<sup>1</sup>N(R<sup>8</sup>)Z<sup>2</sup>-, -C(O)N(R<sup>7</sup>)Q<sup>1</sup>Z<sup>1</sup>N(R<sup>8</sup>)Z<sup>2</sup>-, -C(O)N(R<sup>7</sup>)Z<sup>1</sup>Q<sup>1</sup>OQ<sup>2</sup>OQ<sup>3</sup>-, -  
 C(O)N(R<sup>7</sup>)Z<sup>1</sup>Q<sup>1</sup>OQ<sup>2</sup>OQ<sup>3</sup>Z<sup>2</sup>-, o  
 30 L<sup>1</sup> es -C(O)Q<sup>1</sup>-, -C(O)Q<sup>1</sup>Z<sup>1</sup>-, -C(O)Q<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>-, -C(O)Q<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>Z<sup>1</sup>-, -C(O)Q<sup>1</sup>N(R<sup>7</sup>)C(O)Z<sup>1</sup>-, -C(O)Q<sup>1</sup>N(R<sup>7</sup>)C(O)Z<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>-, -  
 C(O)Q<sup>1</sup>N(R<sup>7</sup>)C(O)Z<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>Q<sup>3</sup>- o -C(O)Q<sup>1</sup>NR(R<sup>7</sup>)C(O)Z<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>Z<sup>2</sup>-, en donde Q<sup>1</sup> es un anillo heterociclico enlazado a la porción  
 -C(O) a través de un átomo de nitrógeno del anillo;  
 35 por reacción con una sal de amina o amonio apropiada.  
 35 15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para uso en el tratamiento o profilaxis  
 de enfermedades y afecciones respiratorias, afecciones de la piel o afecciones oculares.  
 16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde  
 40 las enfermedades y afecciones respiratorias se seleccionan entre e fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva  
 crónica (COPD), bronquitis crónica, enfisema, bronquiectasia, que incluye bronquiectasia no de fibrosis quística, asma  
 y disquinesia ciliar primaria;  
 las afecciones de la piel son seleccionadas de psoriasis, dermatitis atópica e ictiosis; y  
 45 la afección ocular es la enfermedad de ojo seco.  
 17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las  
 reivindicaciones 1 a 13 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.  
 50 18. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17, que incluye adicionalmente un agente activo  
 adicional seleccionado entre:  
 agonistas del adrenoreceptor  $\beta_2$  tales como metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol,  
 55 formoterol, salmeterol, indacaterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol y pirlbuterol;  
 antihistaminas, por ejemplo antagonistas del receptor de histamina H<sub>1</sub> tales como loratadina, cetirizina, desloratadina,  
 levocetirizina, fexofenadina, astemizol, azelastina y clofenviramina o antagonistas del receptor H<sub>4</sub>;  
 dornasa alfa;  
 60 corticosteroides tal como prednisona, prednisolona, flunisolida, triamcinolona acetónido, dipropionato de  
 beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona fluorato de mometasona y fluorato de fluticasona;  
 antagonistas de leucotrieno tales como montelukast y zafirlukast;  
 terapias de reparación de CFTR por ejemplo potenciadores de CFTR tal como Ivacaftor y correctores de CFTR tal  
 como Lumacaftor y Tezacaftor;  
 65 moduladores de TMEM16A, particularmente potenciadores de TMEM16A; y  
 antibióticos.

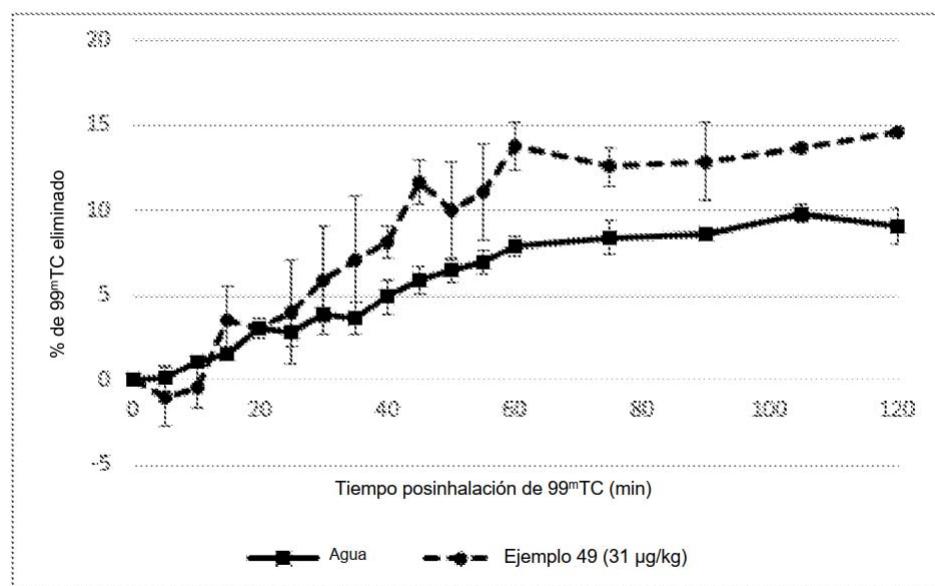
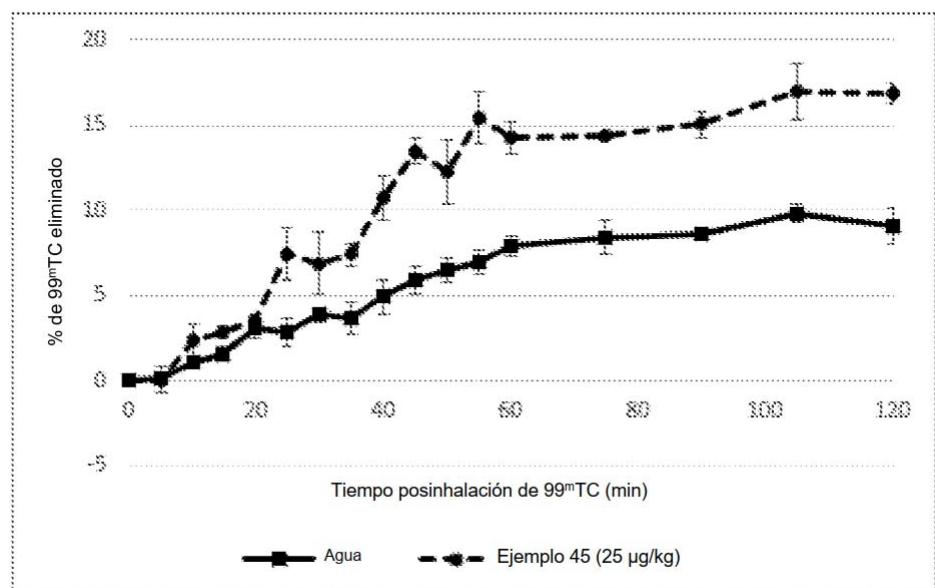
19. Un producto que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un agente adicional útil en el tratamiento o prevención de afecciones respiratorias como una preparación combinada para uso simultáneo, secuencial o separado en el tratamiento de una enfermedad o afección respiratoria, en donde el agente activo adicional se selecciona entre:

- 5      agonistas del adrenoreceptor  $\beta_2$  tales como metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, indacaterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol y pibuterol;
- 10     antihistaminas, por ejemplo antagonistas del receptor de histamina H<sub>1</sub> tales como loratadina, cetirizina, desloratadina, levocetirizina, fexofenadina, astemizol, azelastina y clorfeniramina o antagonistas del receptor H<sub>4</sub>;
- 15     dornasa alfa;
- corticosteroides tal como prednisona, prednisolona, flunisolida, triamcinolona acetónico, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona fluorato de mometasona y fluorato de fluticasona;
- antagonistas de leucotrieno tal como montelukast y zafirlukast; y
- antibióticos.

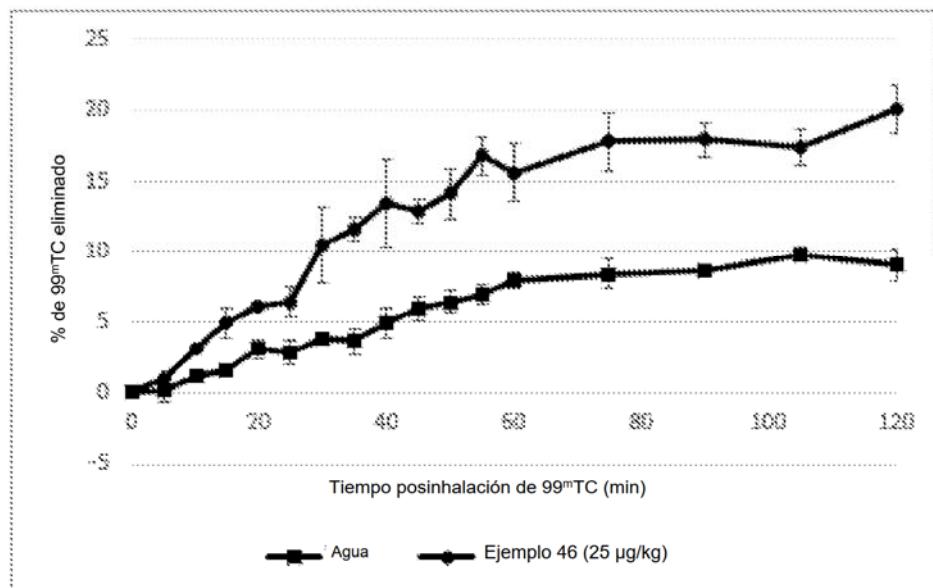
**Figura 1****Figura 2**

**Figura 3****A.****B.**

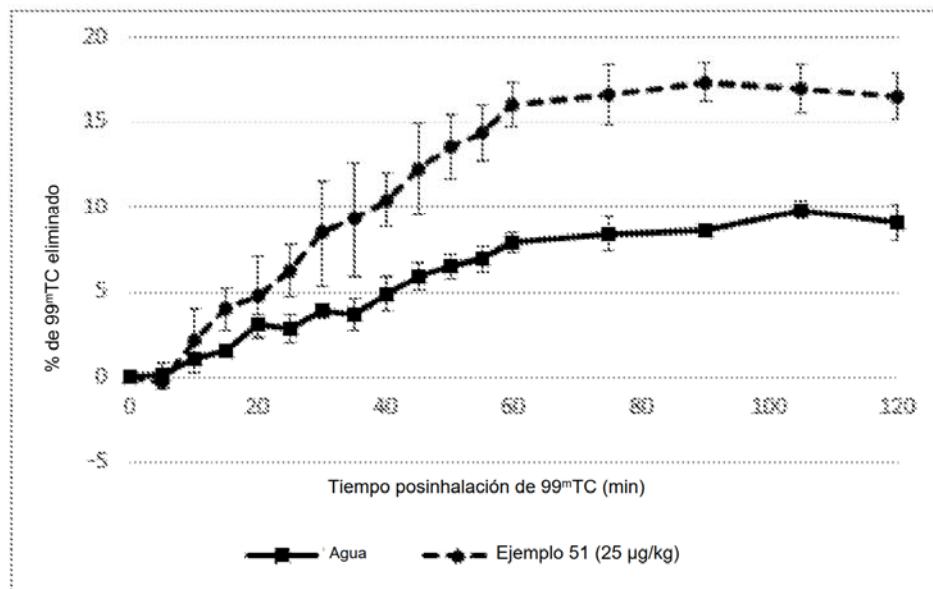
**Figura 4****Figura 5**

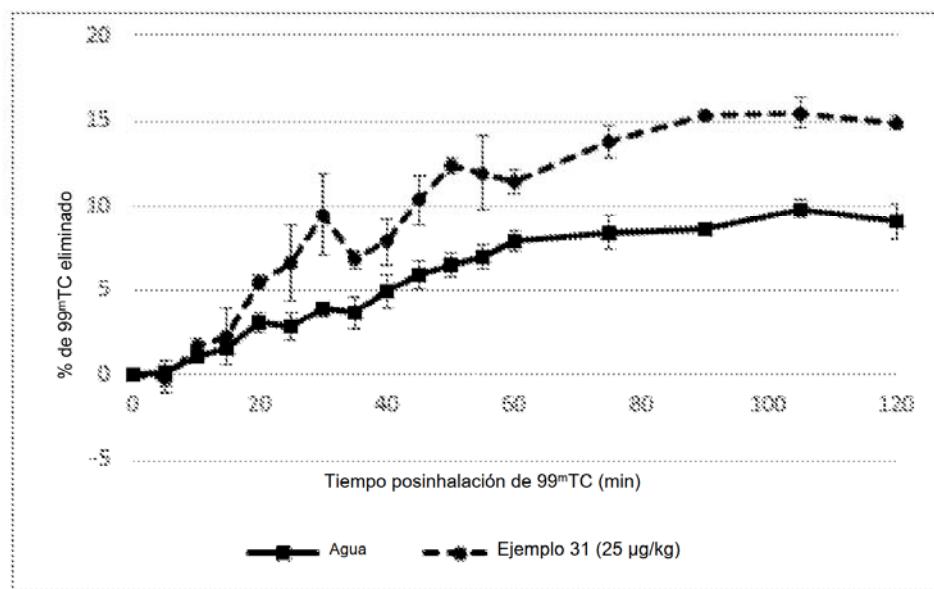
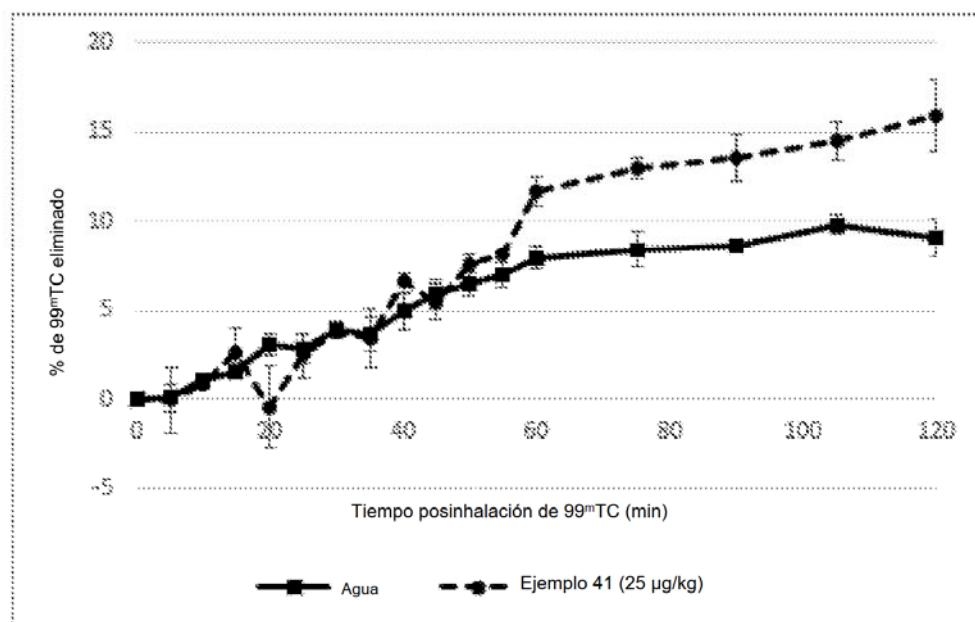
**Figura 6****Figura 7**

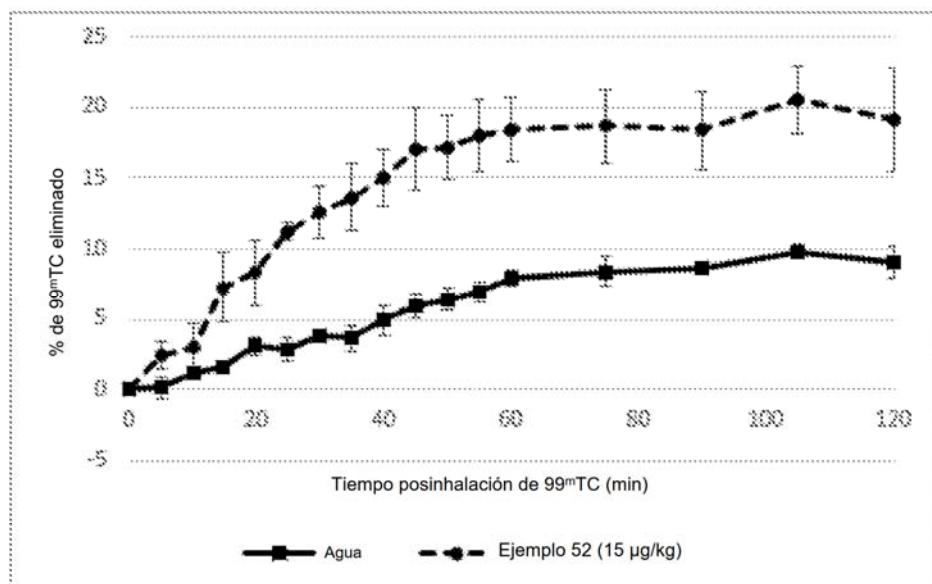
**Figura 8**



**Figura 9**



**Figura 10****Figura 11**

**Figura 12****Figura 13**