

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 969 565**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 491/052 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.09.2016 PCT/US2016/054657**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.04.2017 WO17059191**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2016 E 16781631 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.11.2023 EP 3356345**

54 Título: **Derivados heteroarílicos como inhibidores de la sepiapterina reductasa**

30 Prioridad:

30.09.2015 US 201562235191 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.12.2024

73 Titular/es:

**MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR
FÖRDERUNG DERWISSENSCHAFTEN E.V.
(100.0%)
Hofgartenstraße 8
80539 München, DE**

72 Inventor/es:

**TEBBE, MARK, JOSEPH;
ATTON, HOLLY, VICTORIA;
AVERY, CRAIG;
BROMIDGE, STEVEN, MARK;
KERRY, MARK;
KOTEY, ADRIAN, KOTEI;
MONCK, NATHANIEL, J.;
MENICONI, MIRCO;
RIDGILL, MARK, PETER;
TYE, HEATHER;
SAIAH, EDDINE;
JOHNSSON, KAI, PETER;
GORSKA, KATARZYNA, IRENA;
PENG, HAIRUO y
MCCALL, JOHN, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 969 565 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

Derivados heteroarílicos como inhibidores de la sepiapterina reductasa

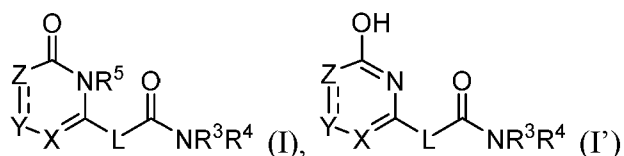
ANTECEDENTES

[0001] La tetrahidrobiopterina (BH4) es un cofactor enzimático para varias hidroxilasas de aminoácidos aromáticos, incluidas las hidroxilasas de fe- nilalanina, tirosina y triptófano, además de ser un cofactor importante para otras enzimas como las sintasas de óxido nítrico (NOS inducible (iNOS), NOS endotelial (eNOS) y NOS neuronal (nNOS)) y la alquilglicerol monooxigenasa. Como tal, el BH4 interviene en la regulación de la producción de varios neurotransmisores (por ejemplo, la serotonina y la dopamina) y del óxido nítrico. Las deficiencias de BH4 se asocian a deficiencias de neurotransmisores como la serotonina y la dopamina. La reducción de la producción de BH4 también se asocia a una menor sensibilidad al dolor tras una lesión.

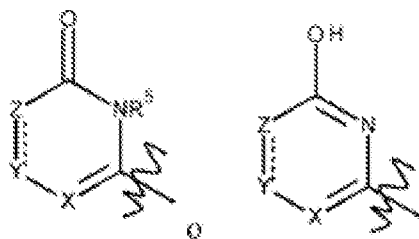
[0002] El último paso en la vía de novo para la biosíntesis de BH4 es la conversión de 6-piruviltetrahidropterina en BH4 por la acción de la sepiapterina reductasa. La sepiapterina reductasa (SPR) es inhibida por el fármaco clínicamente aprobado sulfasalazina y otras sulfamidas, interfiriendo así en la biosíntesis de novo de BH4.

RESUMEN

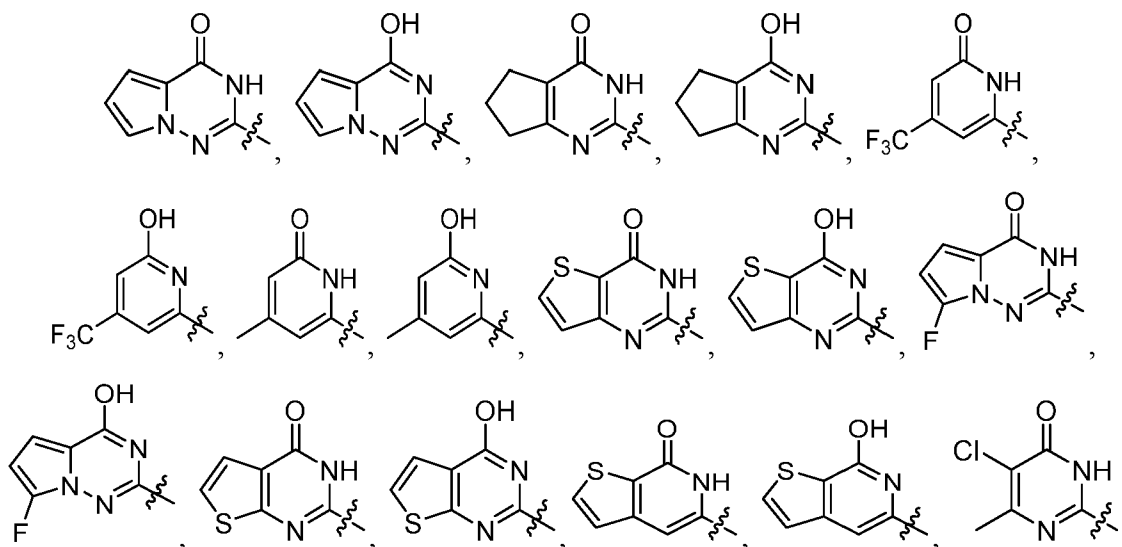
[0003] Se divulgan aquí compuestos de las fórmulas I e I', y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

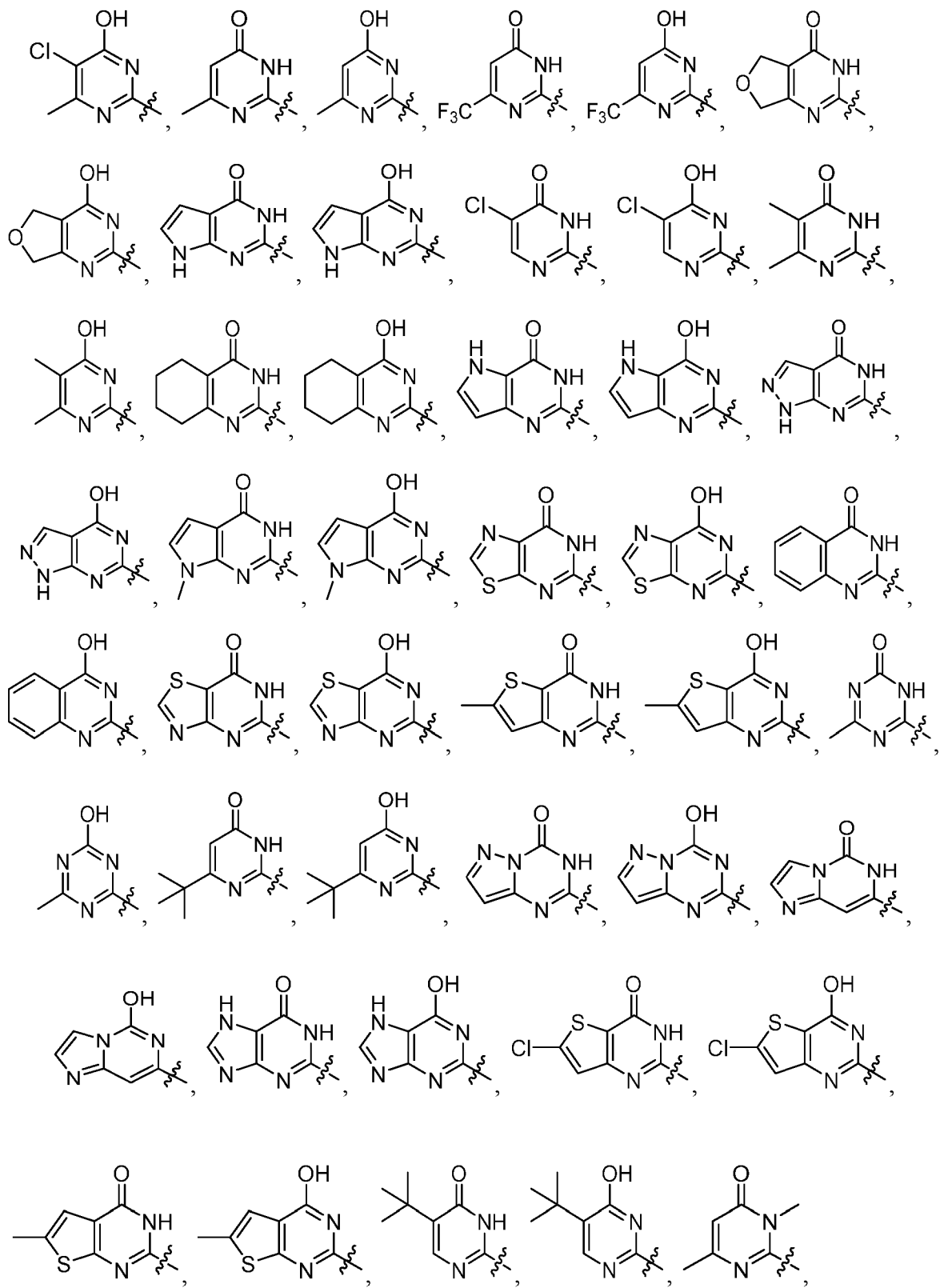


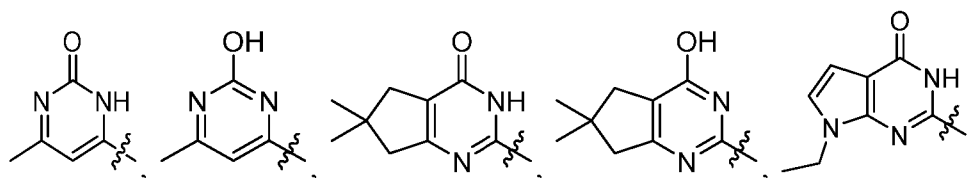
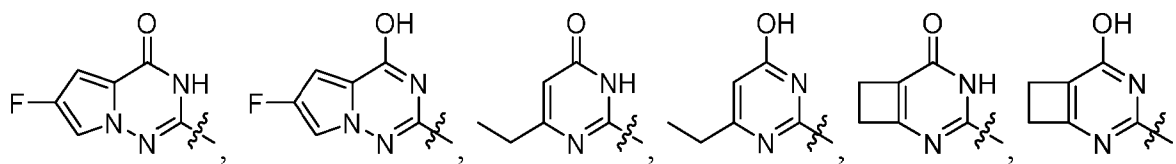
en la que



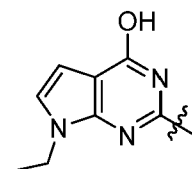
se selecciona del grupo formado por:





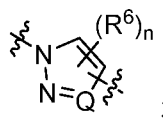


y



y en el que:

L es



n es 0 ó 1;

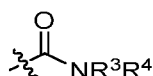
Q es CH, CR⁶ o N;

cada R⁶ se selecciona del grupo formado por C₁₋₅ alquilo, C₃₋₅ cicloalquilo, heterocicloalquilo, C₁₋₅ haloalquilo, halo, bencilo, C₁₋₅ haloalquilen-OH, C₁₋₅ alquilen-CN, C₁₋₅ alcoxi, C₁₋₅ haloalcoxi, ariloxi, heteroariloxi, CN, OH, -NHR¹¹, -NR¹¹CO₂R^{11a}, -SO₂R¹¹, -SO₂NHR¹¹, -SOR¹¹, -CO₂R¹¹, -CONHR¹¹, arilo y heteroarilo; y

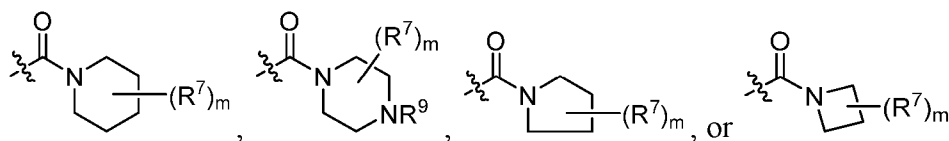
R¹¹ y R^{11a} se seleccionan cada uno independientemente del grupo formado por H, C₁₋₅ alquilo, C₁₋₅ haloalquilo, -C₀₋₅ alquilen-C₃₋₆ cicloalquilo, -C₀₋₅ alquilen-heterocicloalquilo, -C₀₋₅ alquilen-arilo y -C₀₋₅ alquilen-heteroarilo R³ y R⁴, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un átomo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros. anillo monocíclico o anillo espiro, fusionado y/o policíclico con puente de 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros; o R³ se selecciona del grupo formado por H, alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₁₀, haloalquilo C₁₋₅, arilo, heteroarilo y alquilen C₁₋₅-G,

R⁴ se selecciona del grupo formado por alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₁₀, haloalquilo C₁₋₅, arilo, heteroarilo y C₁₋₅ alquilen-G; y

cada G se selecciona independientemente del grupo formado por CN, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, o bien



es



en la que

m es 0, 1, 2 ó 3;

R^7 y R^9 se seleccionan cada uno independientemente del grupo formado por halo, C_{1-5} alquilo, C_{3-5} cicloalquilo, heterocicloalquilo, C_{1-5} haloalquilo, C_{1-5} haloalquilen-OH, C_{1-5} alquilen-CN, C_{1-5} alcoxi, C_{1-5} haloalcoxi, ariloxi, heteroariloxi,

CN, OH, $-NHR^8$, $-NR^8CO_2R^8a$, $-SO_2R^8$, $-CO_2R^8$, $-CONHR^8$, arilo y heteroarilo, o bien

dos grupos R^7 , junto con el átomo o átomos de carbono a los que están unidos, forman un grupo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros de cicloalquilo, un heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, un arilo o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros; y R^8 y R^8a se seleccionan cada uno independientemente del grupo formado por H, C_{1-5} alquilo, C_{1-5} haloalquilo, $-C_{0-5}$ alquilen- C_{3-6} cicloalquilo, $-C_{0-5}$ alquilen-heterocicloalquilo, $-C_{0-5}$ alquilen-arilo y $-C_{0-5}$ alquilen-heteroarilo; o bien

un grupo R^7 y R^9 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico o heteroarílico de 5 ó 6 miembros.

en el que el grupo alquilo o alquilen puede estar sustituido con uno o más de los seleccionados independientemente halo, trifluor-grupos metilo, trifluorometoxi, hidroxí, alcoxi, nitro, ciano, alquilamino o amino;

en el que el grupo arilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo, alquilenilo, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-NC$, $-OH$, alcoxi, amino, alquilamino, $-CO_2H$, $-CO_2$ alquilo, $-OCO$ alquilo, arilo y heteroarilo,

en el que el grupo heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más, sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, alquilenilo, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-NC$, $-OH$, alcoxi, amino, alquilamino, $-CO_2H$, $-CO_2$ alquilo, $-OCO$ alquilo, arilo y heteroarilo;

en el que el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos halo, trifluor-ometil, trifluorometoxi, hidroxí, alcoxi, nitro, ciano, alquilamino o amino seleccionados independientemente;

opcionalmente, el anillo espiro, fusionado o policíclico en puente de 6 a 14 miembros está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por halo, C_{1-5} alquilo, C_{1-5} haloalquilo, C_{1-5} alcoxi, ariloxi,

heteroariloxi, CN, OH, $-SO_2R^{10}$, $-CO_2R^{10}$, $-CONHR^{10}$, C_{3-5} cicloalquilo, oxo, arilo y heteroarilo; y R^{10} es seleccionado entre el grupo formado por H, C_{1-5} alquilo, $-C_{0-5}$ alquilen-arilo y $-C_{0-5}$ alquilen-heteroarilo, con la condición de que el compuesto de fórmula I no sea un compuesto que tenga una estructura seleccionada entre:

Q-001	Q-004	Q-005
Q-006	Q-007	Q-011
Q-012	Q-015	Q-017
Q-018	Q-019	Q-020
Q-022	Q-023	Q-024
Q-025	Q-026	Q-027

Q-279		
-------	--	--

[0004] También se divulgan composiciones (por ejemplo, composiciones farmacéuticas) que comprenden uno o más de los compuestos divulgados en el presente documento y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0005] Se divulga además el uso médico de uno o más de los compuestos aquí divulgados, o de una composición farmacéutica de los mismos. El uso médico incluye la inhibición de la sepiapterina reductasa (SPR), el tratamiento del dolor, la inflamación y/o un trastorno inmunológico.

[0006] Estas y otras realizaciones y características de la presente invención resultarán evidentes a partir de lo siguiente descripción detallada de las realizaciones preferidas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0007] En el presente documento se describen los inhibidores de la sepiapterina reductasa (SPR) y los usos de los inhibidores de la sepiapterina reductasa en la analgesia, el tratamiento del dolor agudo y crónico, la antiinflamación y la regulación de las células inmunitarias. En modelos de ratón, la administración de un inhibidor de SPR redujo la hipersensibilidad al dolor y los niveles de BH4 en los tejidos diana (Latremoliere et al., Neuron, 86:1393-1406 (2015)).

[0008] Tal como se utiliza aquí, el término "alquilo" se refiere a grupos de hidrocarburos de cadena recta y ramificada, incluidos, entre otros, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2,2- dimetilbutilo, 2,3- dimetilbutilo, 3,3- dimetil-butilo, y 2-etibutilo. El término C_{m-n} significa que el grupo alquilo tiene de "m" a "n" átomos de carbono. El término "alquilenos" se refiere a un grupo alquilo que tiene un sustituyente. Un grupo alquilo (por ejemplo, metilo), o alquilenos (por ejemplo, $-CH_2-$), puede estar sustituido con uno o más, y típicamente de uno a tres, de grupos halo, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxi, alcoxi, nitro, ciano, alquilamino o amino seleccionados independientemente, por ejemplo.

[0009] Tal y como se utiliza aquí, el término "halo" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo. El término "hidroxi" se define como $-OH$. El término "alcoxi" se define como $-OR$, en el que R es alquilo. El término "amino" se define como $-NH_2$, y el término "alquilamino" se define como $-NR_2$, en el que al menos un R es alquilo y el segundo R es alquilo o hidrógeno. El término "carbamoilo" se define como $-C(=O)NR_2$. El término "carboxi" se define como $-C(=O)OH$ o una sal del mismo. El término "nitro" se define como $-NO_2$. El término "ciano" se define como $-CN$. El término "trifluorometilo" se define como $-CF_3$. El término "trifluorometoxi" se define como $-OCF_3$.

[0010] Tal como se utiliza aquí, el término "arilo" se refiere a un grupo aromático monocíclico o policíclico, preferentemente un grupo aromático monocíclico o bicíclico. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, entre otros, fenilo, naftilo, fluorenilo, azuleno, antrilo, fenantrilo, pirenilo, bifenilo y terfenilo. Arilo también se refiere a anillos de carbono bicíclicos y tricíclicos, en los que un anillo es aromático y los otros son saturados, parcialmente insaturados o aromáticos, por ejemplo, dihidronaftilo, indenilo, indanilo o tetrahidronaftilo (tetralinilo). A menos que se indique lo contrario, un grupo arilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más, y en particular de uno a cuatro, grupos seleccionados independientemente de, por ejemplo, halo, alquilo, alquilenos, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-NC$, $-OH$, alcoxi, amino, alquilamino, $-CO_2H$, $-CO_2$ alquilo, $-OCO$ alquilo, arilo y heteroarilo.

[0011] Tal como se utiliza aquí, el término "bencilo" se refiere a $-CH_2$ -fenilo. A menos que se indique lo contrario, un grupo bencilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más, y en particular de uno a cuatro, grupos seleccionados independientemente de, por ejemplo, halo, alquilo, alquilenos, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-NC$, $-OH$, alcoxi, amino, alquilamino, $-CO_2H$, $-CO_2$ alquilo, $-OCO$ alquilo, arilo y heteroarilo.

[0012] Tal y como se utiliza aquí, el término "heterocíclico" se refiere a un sistema de anillos heteroarilo o heterocicloalquilo. Como se utiliza aquí, el término "carbocíclico" se refiere a un sistema de anillos arilo o cicloalquilo.

[0013] Tal y como se utiliza aquí, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclico o policíclico (por ejemplo, bicíclico) que contiene uno o dos anillos aromáticos y que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre en un anillo aromático. Cada anillo de un grupo heteroarilo puede contener uno o dos átomos de O, uno o dos átomos de S, y/o de uno a cuatro átomos de N, siempre que el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o menos y cada anillo contenga al menos un átomo de carbono. En ciertas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene de 5 a 20, de 5 a 15 o de 5 a 10 átomos de anillo. Algunos ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos son, entre otros, furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, tetrazolilo y triazinilo, y triazolilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, benzofuranilo, bencimidazolilo, ben- zoisoxazolilo, benzopiranilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotiofenilo, benzotiriazolilo, benzox- azolilo, furopiridilo, imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, indolizínilo, indolilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isobenzotienilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, oxazolopiridinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piridopiridilo, pirrolopiridilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quiazolinilo, tiadiazolopirimidilo y tienopiridilo. A menos que se indique lo contrario, el grupo heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más, y en particular de uno a cuatro, sustituyentes seleccionados de, por ejemplo, halo, alquilo, alquilenos, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-NC$, $-OH$, alcoxi, amino, alquilamino, $-CO_2H$, $-CO_2$ alquilo, $-OCO$ alquilo, arilo y heteroarilo.

[0014] Tal como se utiliza aquí, el término "cicloalquilo" significa un sistema de anillos monocíclico o policíclico (por ejemplo, bicíclico), saturado o parcialmente insaturado, que contiene tres o más átomos de carbono (por ejemplo, de tres a doce o de tres a ocho), incluyendo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo, opcionalmente sustituidos con uno o más, y típicamente de uno a tres, de grupos halo, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxi, alcoxi, nitro, ciano, alquilamino o amino seleccionados independientemente, por ejemplo.

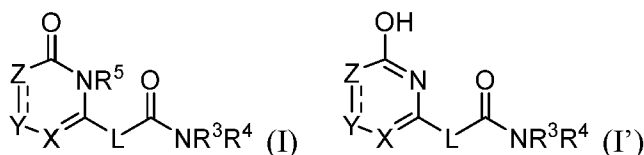
[0015] Tal como se utiliza aquí, el término "heterocicloalquilo" significa un sistema de anillos monocíclico o policíclico (por ejemplo, bicíclico), saturado o parcialmente insaturado, que contiene 3 o más (por ejemplo, de 4 a 12) átomos totales, de los cuales de uno a cinco de los átomos son seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre y los átomos restantes son carbono. Ejemplos no limitantes de grupos heterocicloalquilo son azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, dihidropirrolilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidropiridinilo, oxacicloheptilo, dioxacicloheptilo,

tiacicloheptilo, diazocicloheptilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más, y típicamente de uno a tres, de halo seleccionado independientemente, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, ciano, amino, carbamoil, nitro, carboxi, C₂₋₇ alqueno, C₂₋₇ alquino, o similares en un átomo del anillo.

[0016] Los compuestos aquí divulgados incluyen todos los compuestos farmacéuticamente aceptables marcados isotópicamente en los que uno o más átomos de los compuestos aquí divulgados se sustituyen por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza, ejemplos de los cuales incluyen isótopos de hidrógeno, como ²H y ³H. En algunos casos, uno o más átomos de hidrógeno de los compuestos aquí divulgados son específicamente ²H (deuterio). Los compuestos etiquetados isotópicamente aquí divulgados pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en los ejemplos y esquemas adjuntos utilizando un reactivo apropiado etiquetado isotópicamente en lugar del reactivo no etiquetado empleado anteriormente.

[0017] Algunos de los compuestos aquí divulgados pueden existir como estereoisómeros (es decir, isómeros que difieren únicamente en la disposición espacial de los átomos), incluidos los isómeros ópticos y los isómeros conformacionales (o conformadores). Los compuestos aquí divulgados incluyen todos los estereoisómeros, tanto como preparaciones puras de estereoisómeros individuales como preparaciones enriquecidas de cada uno, y tanto las mezclas racémicas de dichos estereoisómeros como los diastereómeros y enantiómeros individuales que pueden separarse según métodos conocidos por los expertos en la materia. Además, los compuestos aquí divulgados incluyen todas las formas tautoméricas de los compuestos.

[0018] En un aspecto, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula I o I', o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



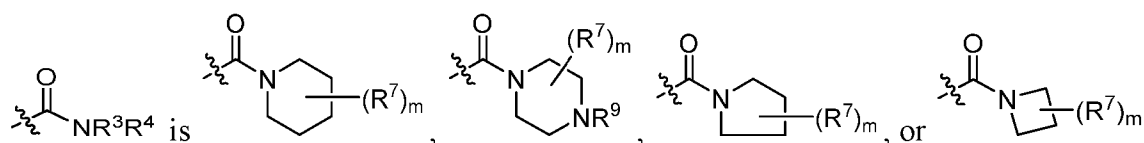
donde:

R³ y R⁴, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros o un anillo espiro, fusionado y/o policíclico puenteado (por ejemplo, bicíclico) de 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 miembros; o R³ se selecciona del grupo formado por H, C₁₋₅alquilo, C₃₋₁₀cicloalquilo, C₁₋₅haloalquilo, arilo, heteroarilo y C₁₋₅alquilen-G;

R⁴ se selecciona del grupo formado por C₁₋₅alquilo, C₃₋₁₀cicloalquilo, C₁₋₅haloalquilo, arilo, heteroarilo y C₁₋₅alquilen-G; y

cada G se selecciona independientemente del grupo formado por CN, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo

o



en la que

m es 0, 1, 2 ó 3;

R⁷ y R⁹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo formado por halo, C₁₋₅alquilo, C₃₋₅cicloalquilo, heterocicloalquilo, C₁₋₅haloalquilo, C₁₋₅haloalquilen-OH, C₁₋₅alquilen-CN, C₁₋₅alcoxi, C₁₋₅haloalcoxi, ariloxi, heteroariloxi, CN, OH, -NHR⁸, -NR⁸CO₂R^{8a}, -SO₂R⁸, -CO₂R⁸, -CONHR⁸, arilo y heteroarilo, o bien dos grupos R⁷, junto con el átomo o átomos de carbono a los que están unidos, forman un grupo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros.

cicloalquilo, un heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, un arilo o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros; y R⁸ y R^{8a} se seleccionan cada uno independientemente del grupo formado por H, C₁₋₅alquilo, C₁₋₅haloalquilo, -C₀₋₅alquilen-

C₃₋₆cicloalquilo, -C₀₋₅alquilen-heterocicloalquilo, -C₀₋₅alquilen-arilo y -C₀₋₅alquilen-heteroarilo; o bien un grupo R⁷ y R⁹, junto con los átomos a los que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros o anillo heteroarilo.

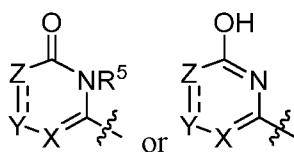
en el que el grupo alquilo o alquilen puede estar sustituido con uno o varios de los grupos halo, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxilo, alcoxi, nitro, ciano, alquilamino o amino seleccionados independientemente;

en el que el grupo arilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo, alquenoilo, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NC}$, $-\text{OH}$, alcoxi, amino, alquilamino, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{alquilo}$, $-\text{OCOalquilo}$, arilo y heteroarilo,

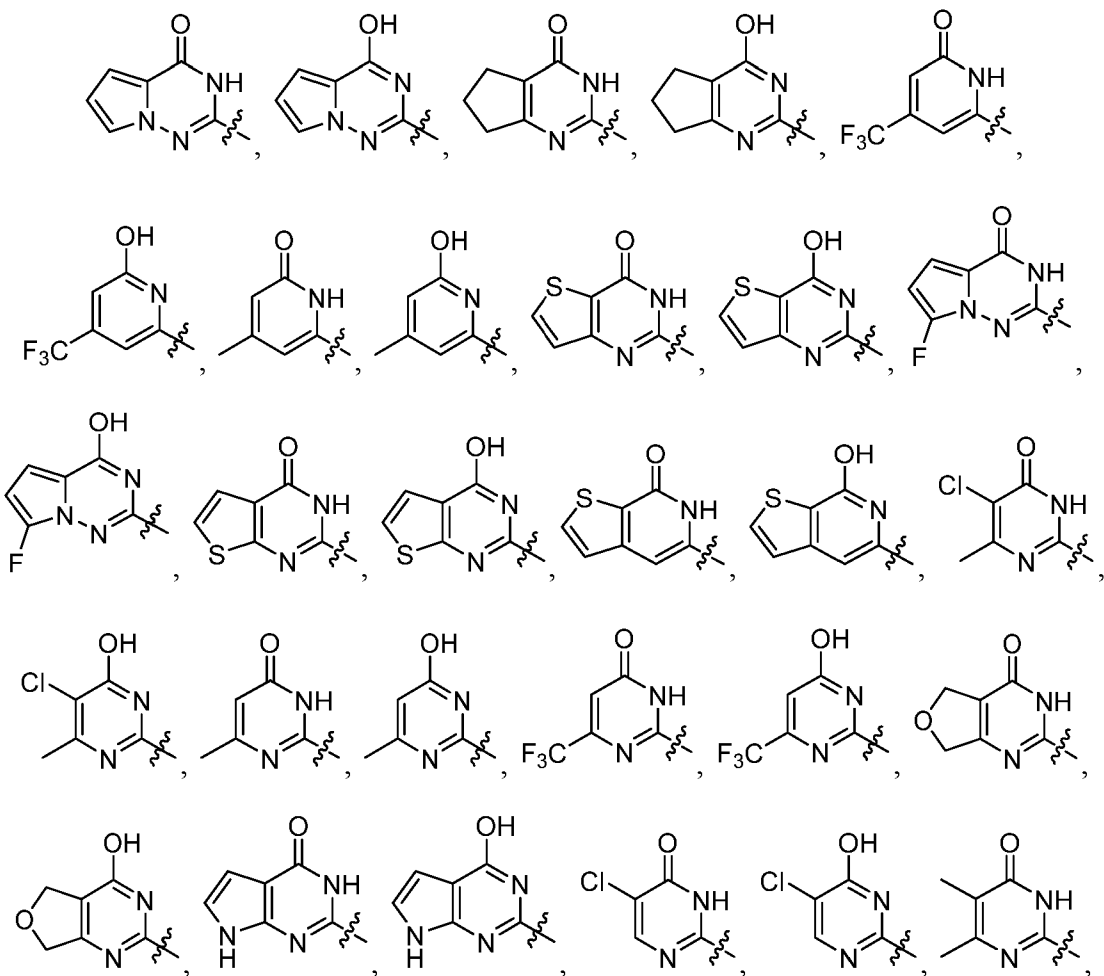
en el que el grupo heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más, sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, alquenoilo, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NC}$, $-\text{OH}$, alcoxi, amino, alquilamino, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{alquilo}$, $-\text{OCOalquilo}$, arilo y heteroarilo;

en el que el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los seleccionados independientemente halo, trifluor-grupos metilo, trifluorometoxi, hidroxilo, alcoxi, nitro, ciano, alquilamino o amino;

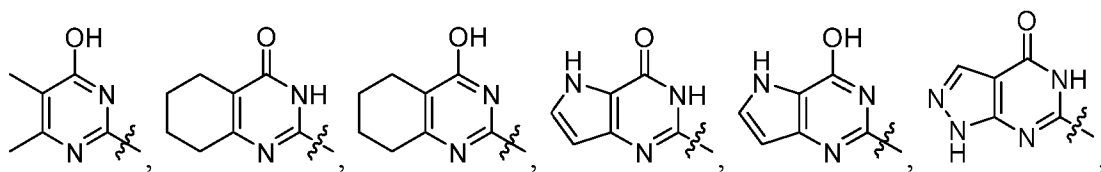
opcionalmente, el anillo policíclico espiro, fusionado o en puente de 6 a 14 miembros está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por halo, $\text{C}_{1-5}\text{alquilo}$, $\text{C}_{1-5}\text{haloalquilo}$, $\text{C}_{1-5}\text{alcoxi}$, ariloxi, heteroariloxi, CN , OH , $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{CONHR}^{10}$, $\text{C}_{3-5}\text{cicloalquilo}$, oxo, arilo y heteroarilo; y R^{10} es seleccionado del grupo formado por H , $\text{C}_{1-5}\text{alquilo}$, $-\text{C}_{0-5}\text{alquilenilo}$ -arilo y $-\text{C}_{0-5}\text{alquilenilo}$ -heteroarilo.



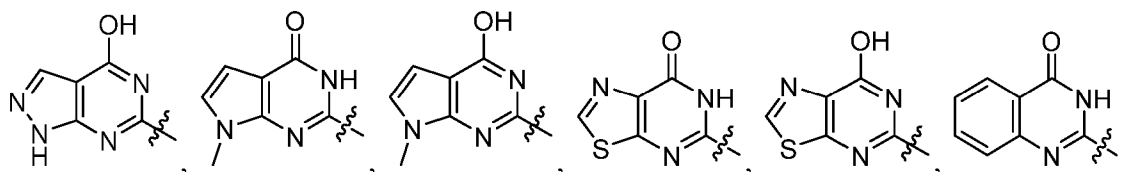
se selecciona del grupo formado por:



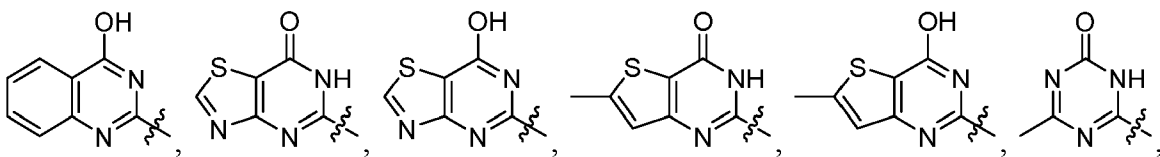
5



10

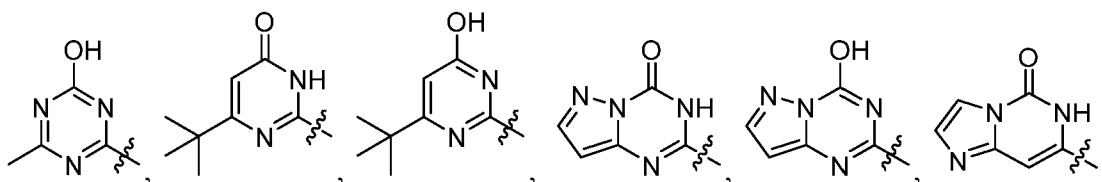


15



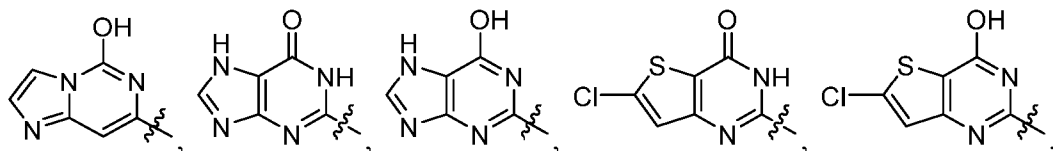
20

25



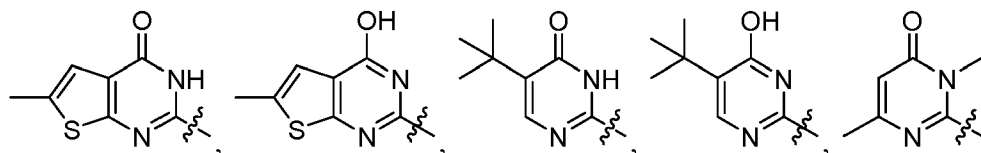
30

35

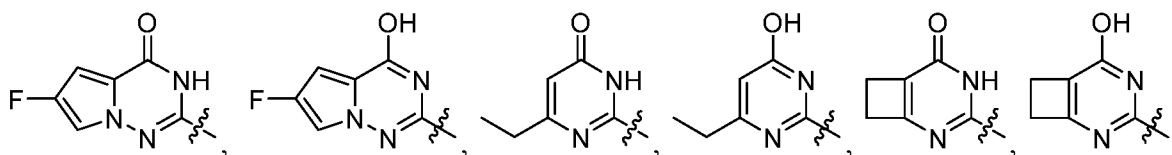


40

45

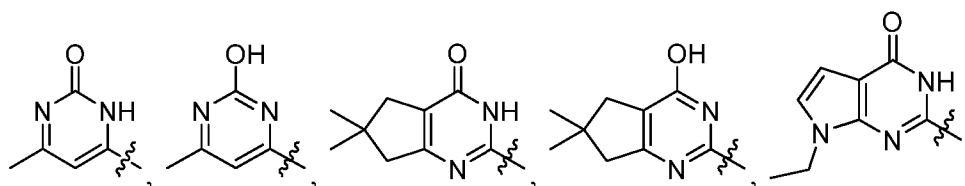


50

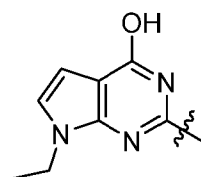


55

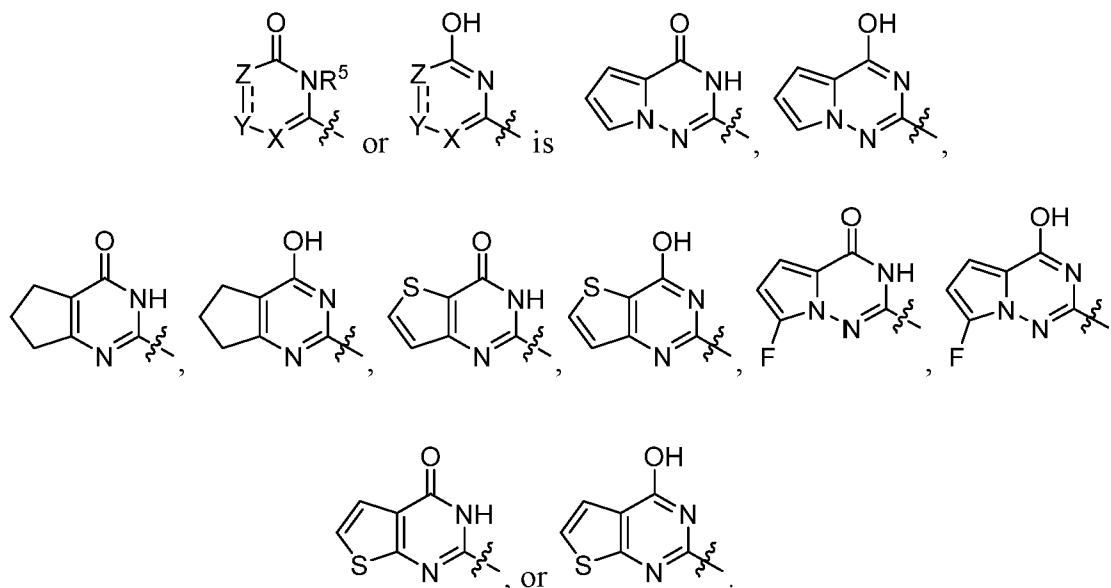
60



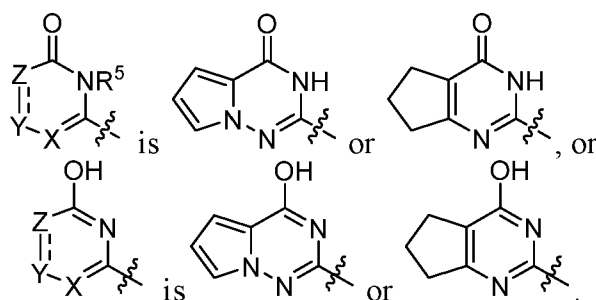
65



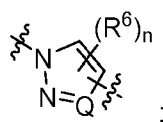
En algunos casos,



En algunos casos,



L es



n es 0 ó 1;

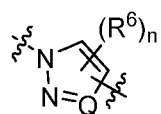
Q es CH, CR⁶ o N;

cada R⁶ se selecciona del grupo formado por C₁₋₅alquilo, C₃₋₅cicloalquilo, heterocicloalquilo, C₁₋₅haloalquilo, halo, bencilo, C₁₋₅haloalquilen-OH, C₁₋₅alquilen-CN, C₁₋₅alcoxi, C₁₋₅haloalcoxi, ariloxi, heteroariloxi, CN, OH, -NHR¹¹, -NR¹¹CO₂R^{11a}, -SO₂R¹¹, -SO₂NHR¹¹, -SOR¹¹, -CO₂R¹¹, -CONHR¹¹, arilo y heteroarilo; y R¹¹ y R^{11a} se seleccionan cada uno independientemente del grupo formado por H, C₁-alquilo, C₁₋₅haloalquilo, -C₀₋₅alquilen-C₃₋₆cicloalquilo, -C₀₋₅alquilen-heterocicloalquilo, -C₀-alquilen-arilo y -C₀₋₅alquilen-heteroarilo.

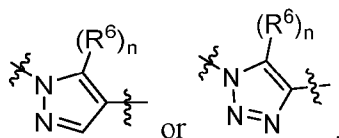
[0019] El compuesto de fórmula I no incluye un compuesto que tenga una estructura como la que se muestra a continuación:

Q-001	Q-004	Q-005
Q-006	Q-007	Q-011
Q-012	Q-015	Q-017
Q-018	Q-019	Q-020
Q-022	Q-023	Q-024
Q-025	Q-026	Q-027
Q-279	.	

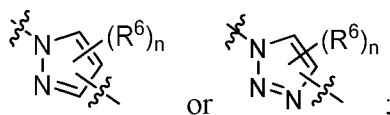
[0020] En algunos casos,



es



[0021] En algunas realizaciones, L es



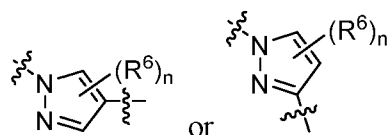
n es 0, 1 ó 2;

R^6 se selecciona del grupo formado por C_{1-5} alquilo, C_{3-5} cicloalquilo, heterocicloalquilo, C_{1-5} haloalquilo, halo, bencilo, C_{1-5} haloalquilen-OH, C_{1-5} alquilen-CN, C_{1-5} alcoxi, C_{1-5} haloalcoxi, ariloxi, heteroariloxi, CN, OH, $-NHR^{11}$,

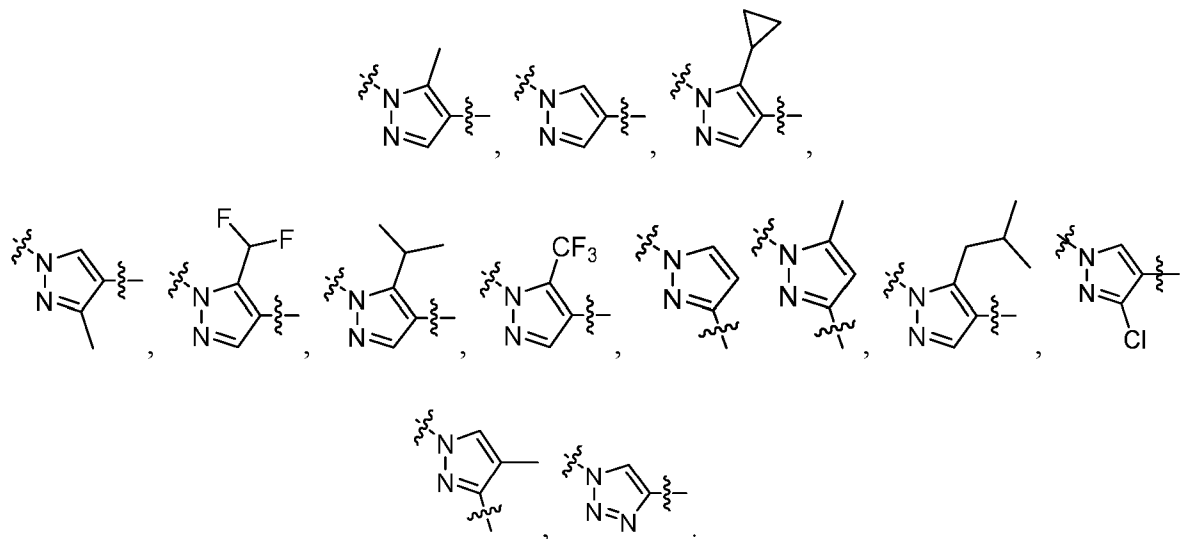
$-NR^{11}CO_2R^{11a}$, $-SO_2R^{11}$, $-SO_2NHR^{11}$, $-SOR^{11}$, $-CO_2R^{11}$, $-CONHR^{11}$, arilo y heteroarilo; y

R^{11} y R^{11a} se seleccionan cada uno independientemente del grupo formado por H, C_{1-5} alquilo, C_{1-5} haloalquilo, $-C_{0-5}$ alquilen- C_{3-6} cicloalquilo, $-C_{0-5}$ alquilen-heterocicloalquilo, $-C_{0-5}$ alquilen-arilo y $-C_{0-5}$ alquilen-heteroarilo. Los grupos

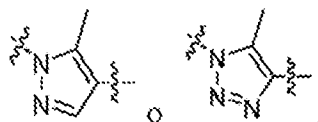
L adecuados incluyen, entre otros,



[0022] En algunos casos, L se selecciona del grupo formado por



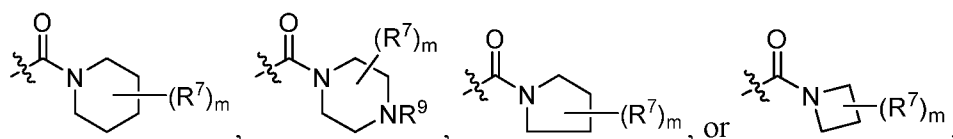
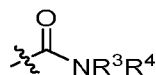
En algunos casos, L es



[0023] En algunos casos, uno o más átomos de hidrógeno de los grupos L aquí divulgados se sustituyen por 2H (deuterio).

[0024] En algunas realizaciones, R³ y R⁴, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, incluidos, entre otros, piperidinilo, pirrolidinilo, azetidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, aziridinilo, oxaziridinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, azepanilo, diazepanilo o diazabicioheptano.

[0025] En algunas realizaciones,



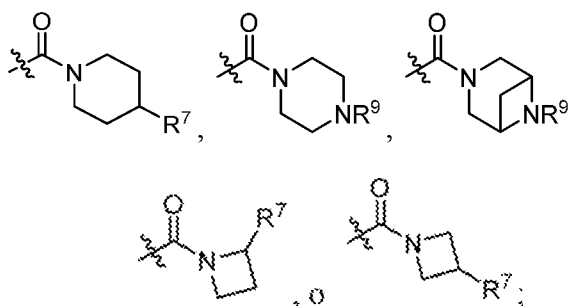
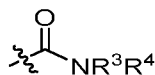
m es 0, 1, 2 ó 3;

R y R⁹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo formado por halo, C₁₋₅alquilo, C₃₋₅cicloalquilo, heterocicloalquilo, C₁₋₅haloalquilo, C₁₋₅haloalquilen-OH, C₁₋₅alquilen-CN, C₁₋₅alcoxi, C₁₋₅haloalcoxi, ariloxi, heteroariloxi, CN, OH, -NHR⁸, -NR⁸CO₂R^{8a}, -SO₂R⁸, -CO₂R⁸, -CONHR⁸, arilo y heteroarilo, o bien dos grupos R⁷, junto con el átomo o átomos de carbono a los que están unidos, forman un grupo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros.

cicloalquilo, un heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, un arilo o un anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros; y R⁸ y R^{8a} se seleccionan cada uno independientemente del grupo formado por H, C₁₋₅alquilo, C₁₋₅haloalquilo, -C₀₋₅alquilen-

C₃₋₆cicloalquilo, -C₀₋₅alquilen-heterocicloalquilo, -C₀₋₅alquilen-arilo y -C₀₋₅alquilen-heteroarilo; o bien un grupo R⁷ y R⁹, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros o anillo heteroarilo.

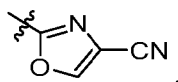
[0026] En algunas realizaciones,

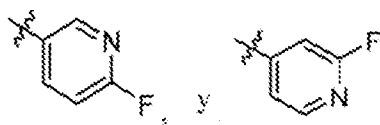


R⁷ y R⁹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo formado por halo, C₁₋₅alquilo, C₃₋₅cicloalquilo, heterocicloalquilo, C₁₋₅haloalquilo, C₁₋₅haloalquilen-OH, C₁₋₅alquilen-CN, C₁₋₅alcoxi, C₁₋₅haloalcoxi, ariloxi, heteroariloxi, CN, OH, -NHR⁸, -NR⁸CO₂R^{8a}, -SO₂R⁸, -CO₂R⁸, -CONHR⁸, arilo y heteroarilo; y

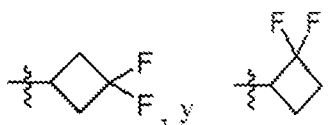
R⁸ y R^{8a} se seleccionan cada uno independientemente del grupo formado por H, C₁₋₅alquilo, C₁₋₅haloalquilo, -C₀₋₅alquilen-C₃₋₆cicloalquilo, -C₀₋₅alquilen-heterocicloalquilo, -C₀₋₅alquilen-arilo y -C₀₋₅alquilen-heteroarilo.

[0027] En algunas realizaciones, R o R⁹ se selecciona del grupo que consiste en C₃₋₅cicloalquilo, heterocicloalquilo, ariloxi, heteroariloxi, arilo y heteroarilo. En algunas realizaciones, R⁷ es oxazolilo o piridinilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con CN o F. En algunas realizaciones, R⁷ se selecciona del grupo formado por

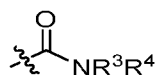




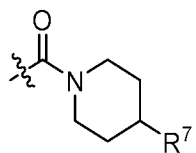
[0028] En algunas realizaciones, R^9 es C₃₋₅cicloalquilo. En algunas realizaciones, R^9 es ciclopropilo o ciclobutilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 átomos de F. En algunas realizaciones, en las que R^9 se selecciona del grupo compuesto por



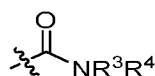
[0029] En algunas realizaciones,



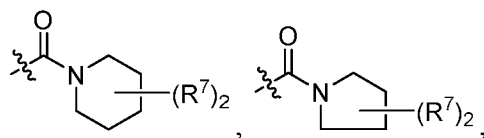
es



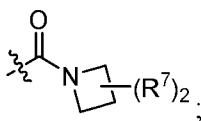
[0030] En algunas realizaciones,



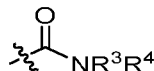
es



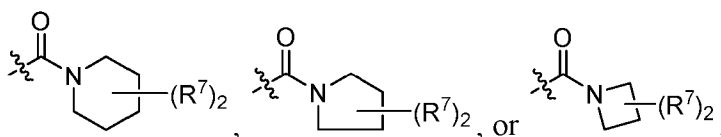
o



y los dos grupos R^7 están presentes en átomos de carbono adyacentes, y en algunos casos, los dos grupos R^7 forman un grupo heterocíclico o carbocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros con los átomos de carbono a los que están unidos. En algunas realizaciones,



es

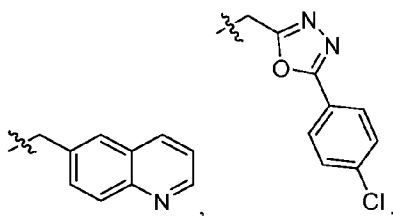


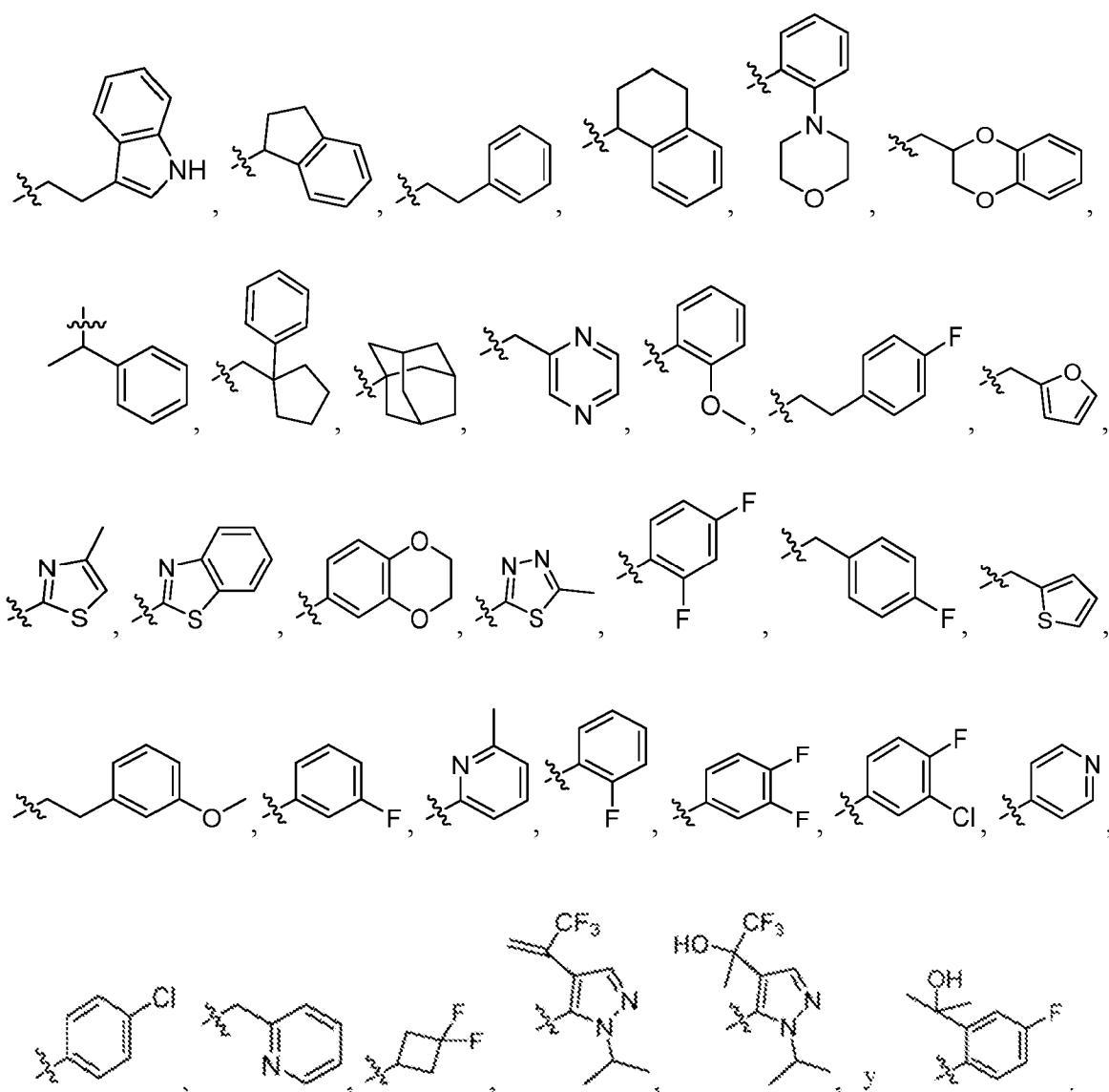
y los dos grupos R^7 están presentes en el mismo átomo de carbono y, en algunos casos, los dos grupos R^7 forman un grupo heterocicloalquilo o cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros con el átomo de carbono al que están unidos.

[0031] En algunas realizaciones, al menos un R^7 o R^9 es F, CF_3 , CH_3 , CH_2CH_3 , $-CH_2CF_3$, ciclopropilo, 1-ciano-ciclopropilo, CN, $-C(CH_3)_2CN$, $-CH(CN)CH_2CH_3$, 3,3-difluoropirrolidina, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CF_3$, $-C(OH)(CF_3)_2$, $-C(OH)CH_3CF_3$, $-CO_2C(CH_3)_3$, $-CONHC(CH_3)_3$, $-N(CH_3)CO_2C(CH_3)_3$, fenoxi, fenilsulfonilo, 3,4-difluorobenzo-nesulfonilo, fenilo, fluorofenilo, difluorofenilo, cianofenilo, indolilo, difluoropirrolidinilo o benzotiazolilo, o dos grupos R^7 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo bencénico fusionado. En algunas realizaciones, al menos un R^7 es 3-indolilo, 6-fluoro-3-indolilo, N-metil-3-indolilo, 4-indolilo, 2-benzotiazolilo o 5-fluoro-2-benzotiazolilo.

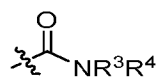
[0032] En algunas realizaciones, R^9 es 2,4-difluorofenilo, 5-fluorofenilo, fenilo o 2-clorofenilo. En algunas realizaciones, R^3 y R^4 , tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un espiro, fusionado o policíclico puenteado (por ejemplo, un anillo bicíclico) de 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros. Suitable 6- to 14-membered spiro, fused, or bridged bicyclic rings include, but are not limited to, 10-azabicyclodecane, 9-azabicyclononane, 8-azabicyclooctane (e.g., 8-azabicyclo[3.2.1]octane), azabicycloheptane (e.g., 7-azabicycloheptane), 3-azabicyclohexane (e.g., 3-azabicyclo[3.1.0]hexane), diazabicyclononane (por ejemplo, 1,4-diazabicyclo[4.3.0]nonano), diazabicyclooctano, diazabicycloheptano, diazaspirononano, azaspirononano, diazaspironoctano, azaspironoctano, espiro[isobenzofurano-piperidina, diazaspironheptano, azaspironheptano, octahidrociclopenta[b]pirrol u octahidrociclopenta[c]pirrol. En algunas realizaciones, el anillo espiro, fusionado o policíclico puenteado (por ejemplo, bicíclico) de 6 a 14 miembros está sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo formado por halo, C_{1-5} alquilo, C_{1-5} haloalquilo, C_{1-5} alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, CN, OH, $-SO_2R^{10}$, $-CO_2R^{10}$, $-CONHR^{10}$, C_{3-5} cicloalquilo, oxo, arilo y heteroarilo; y R^{10} se selecciona del grupo que consiste en H, C_{1-5} alquilo, $-C_{0-5}$ alquilenio-arilo y $-C_{0-5}$ alquilenio-heteroarilo. En algunas realizaciones, al menos un sustituyente del anillo espiro, fusionado o policíclico (por ejemplo, bicíclico) de 6 a 14 miembros es ciclopropilo, F, $-CO_2C(CH_3)_3$, $-CH_2CF_3$, CF_3 , fluorofenilo, cianofenilo, OH o fenilo.

[0033] En algunas realizaciones, R^3 se selecciona del grupo formado por H, CH_3 , $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CN$, $-CH_2CH(OH)CF_3$, y bencilo; y R^4 se selecciona del grupo formado por CH_3 , $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, ciclohexilo, ciclopentilo, bencilo,

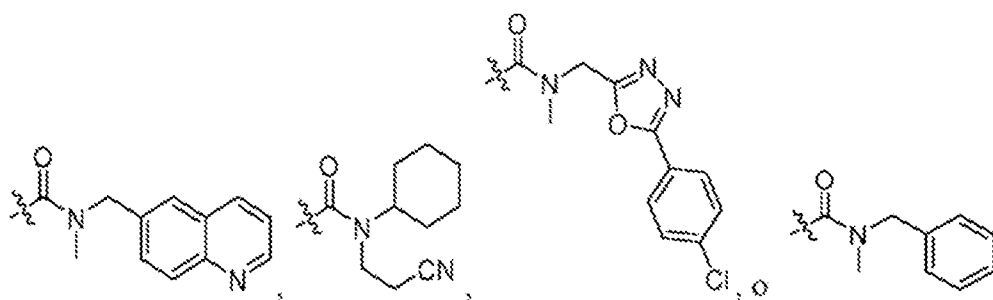




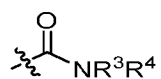
[0034] En algunas realizaciones,



es



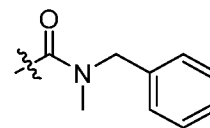
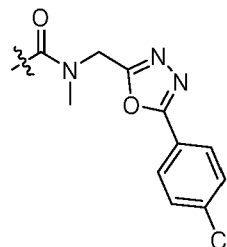
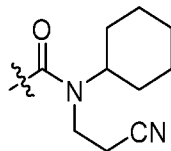
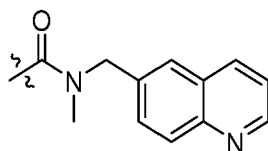
[0035] Grupos adecuados



5

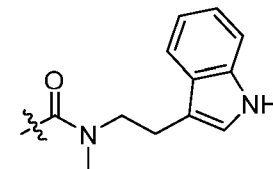
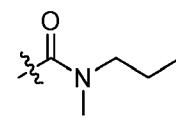
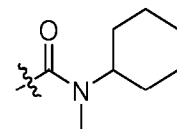
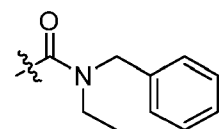
también incluyen, entre otros, los siguientes:

10



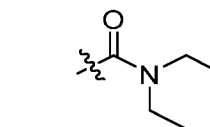
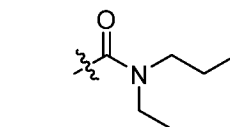
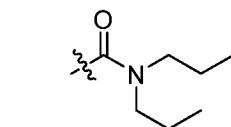
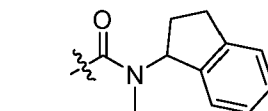
15

20



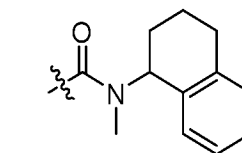
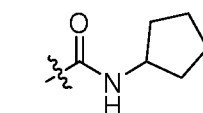
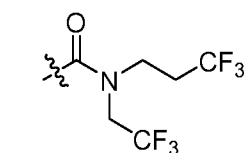
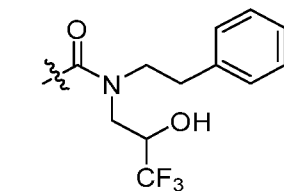
25

30



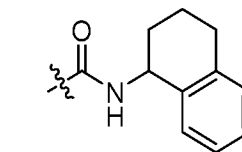
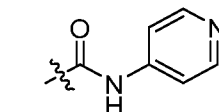
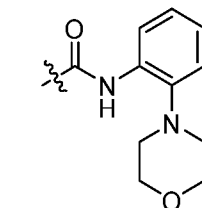
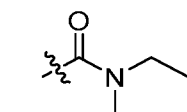
35

40



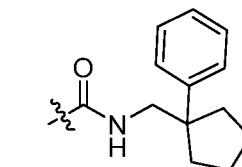
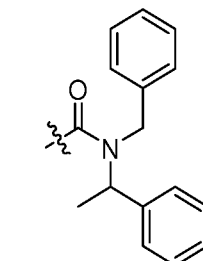
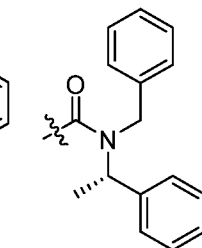
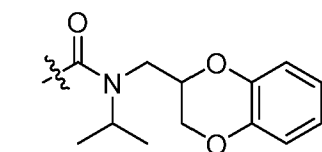
45

50



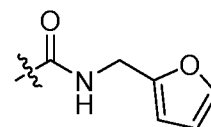
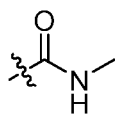
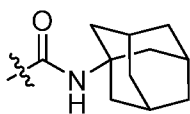
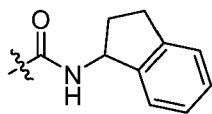
55

60

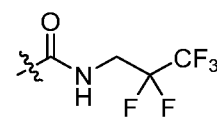
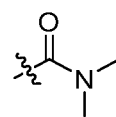
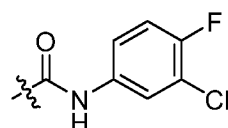
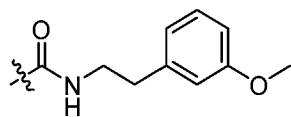


65

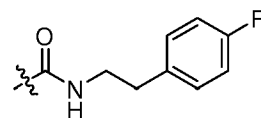
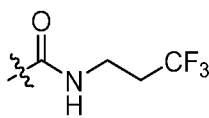
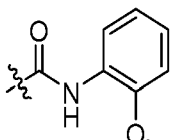
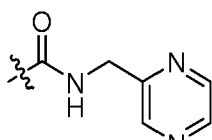
5



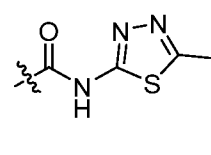
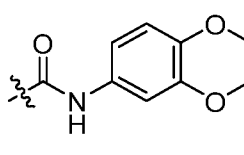
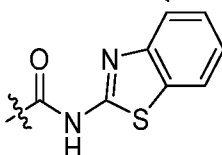
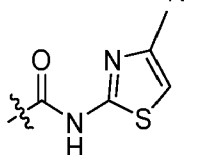
10



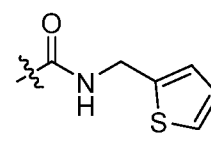
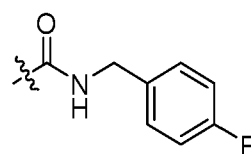
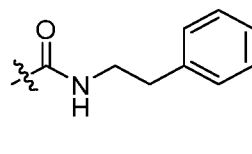
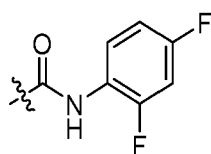
15



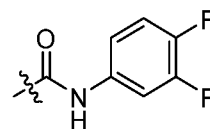
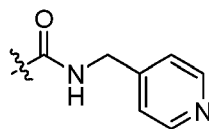
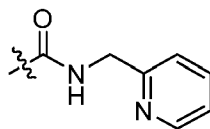
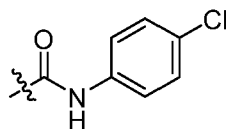
20



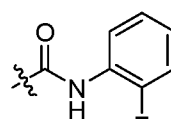
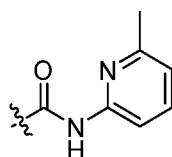
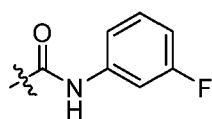
25



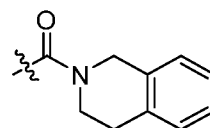
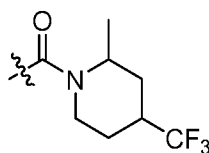
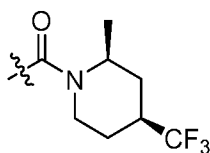
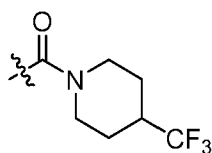
35



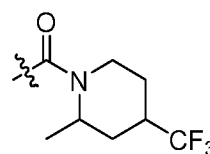
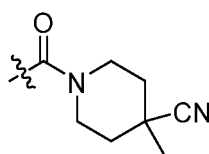
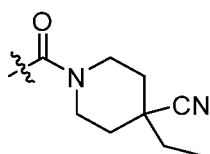
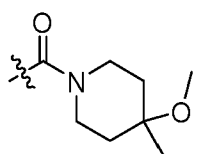
40



45



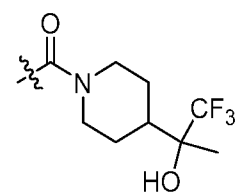
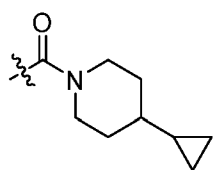
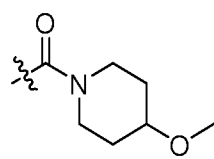
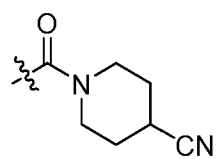
55



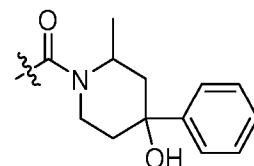
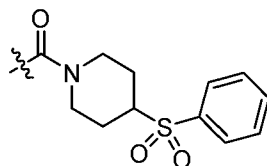
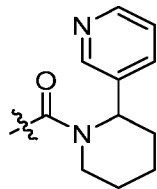
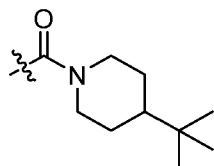
60

65

5

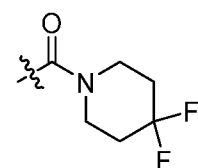
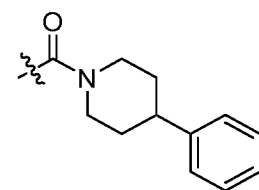
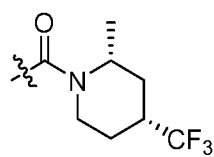
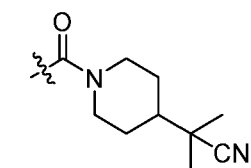


10

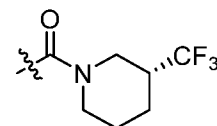
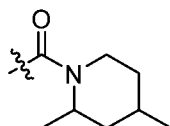
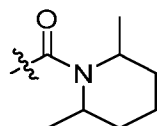
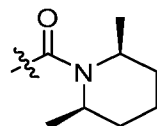


15

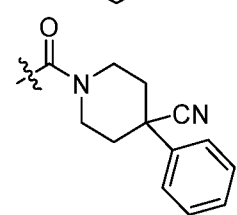
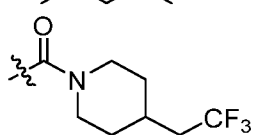
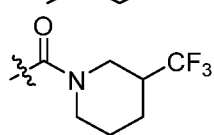
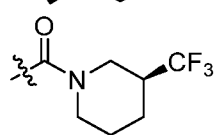
20



25

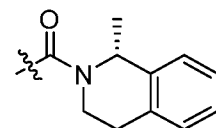
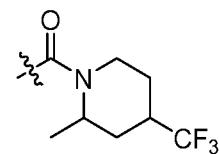
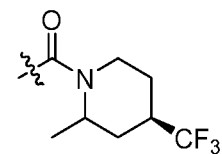
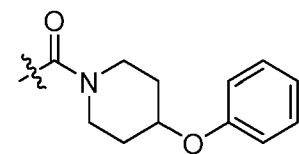


30



35

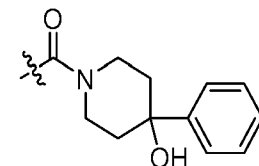
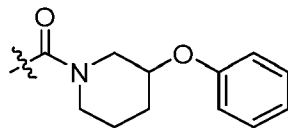
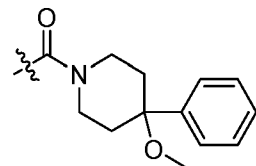
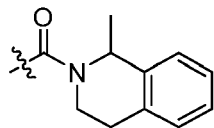
40



45

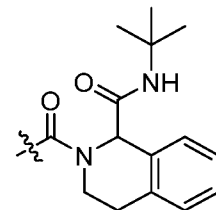
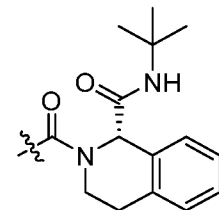
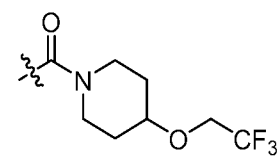
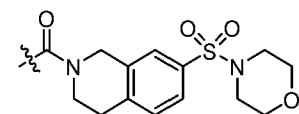
9

50

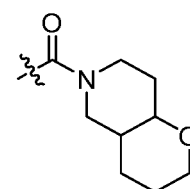
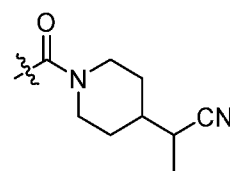
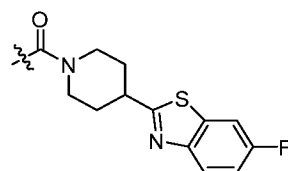
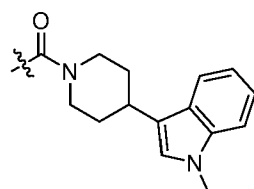
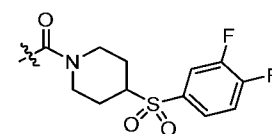
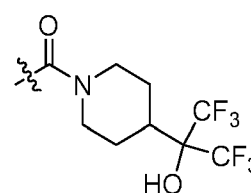
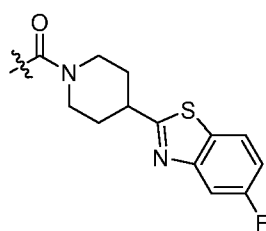
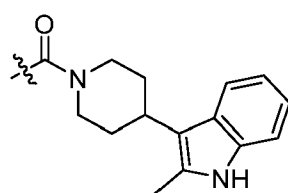
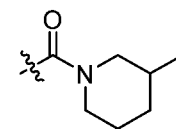
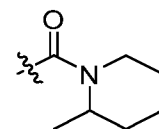
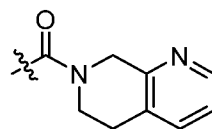
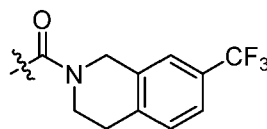
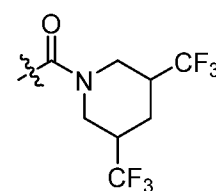
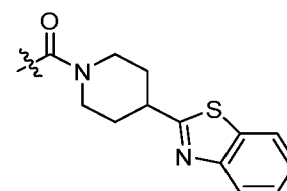
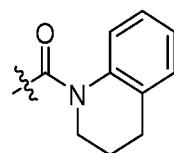
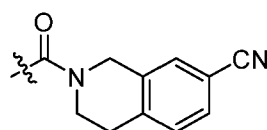
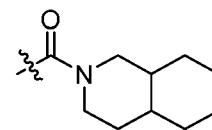
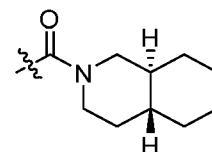
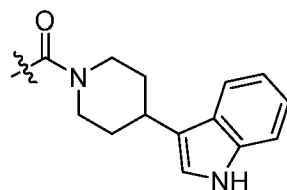
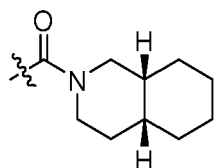
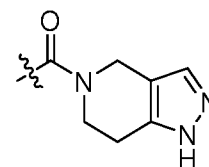
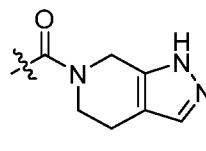
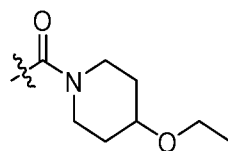
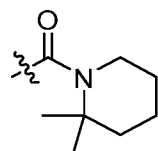
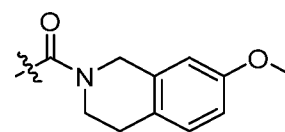
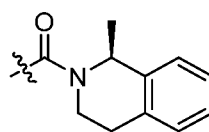
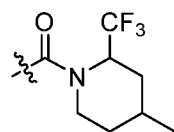
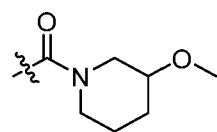


55

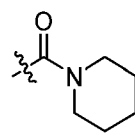
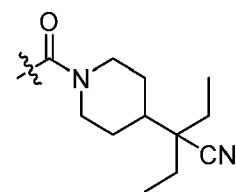
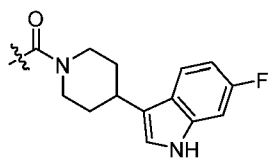
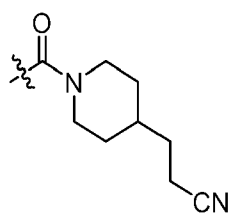
60



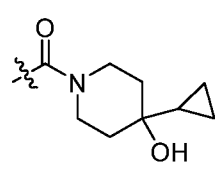
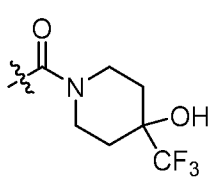
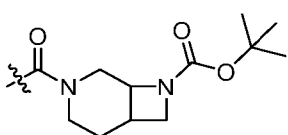
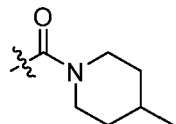
65



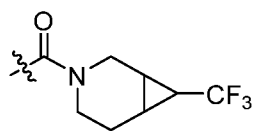
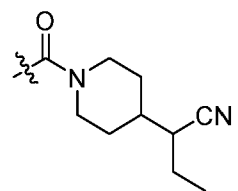
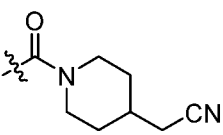
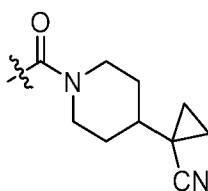
5



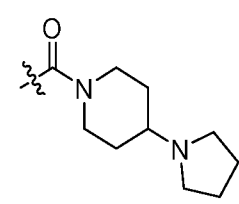
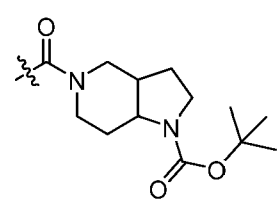
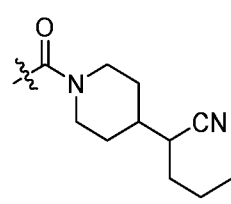
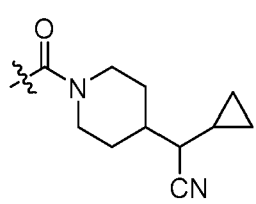
10



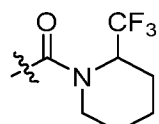
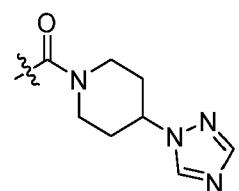
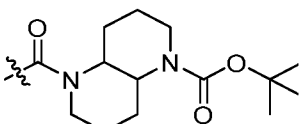
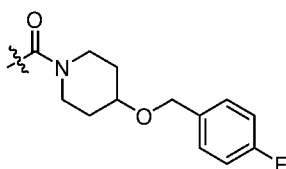
15



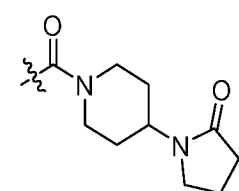
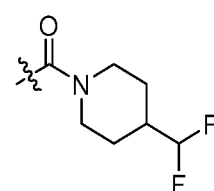
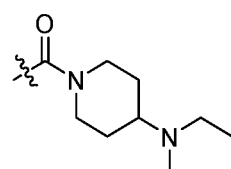
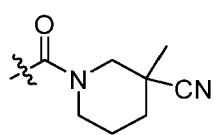
25



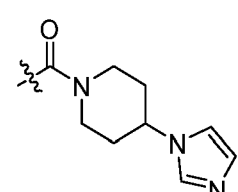
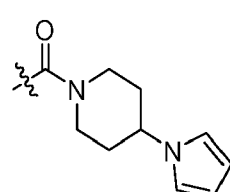
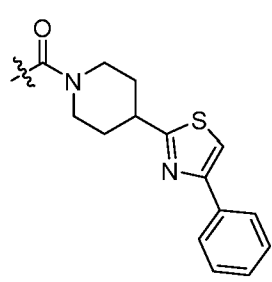
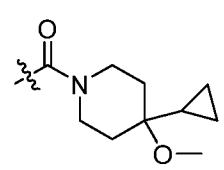
35



40



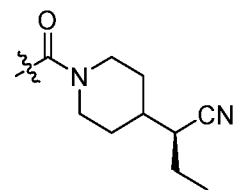
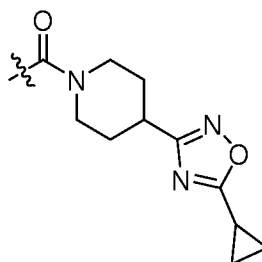
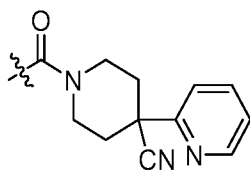
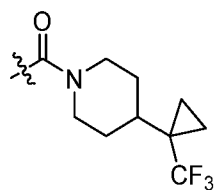
50



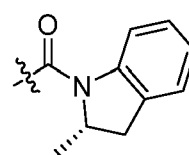
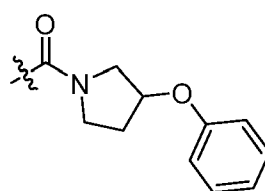
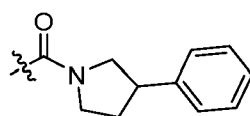
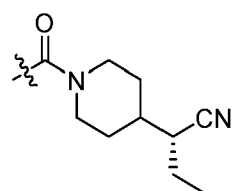
60

65

5

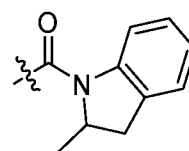
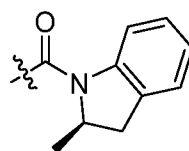
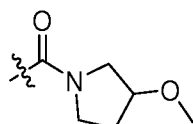
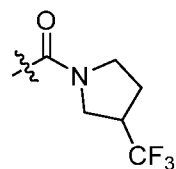


10



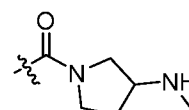
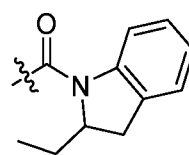
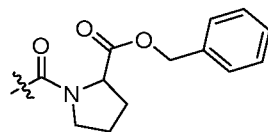
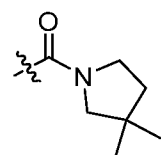
15

20



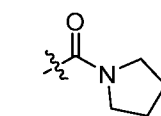
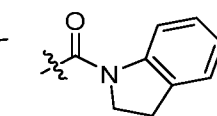
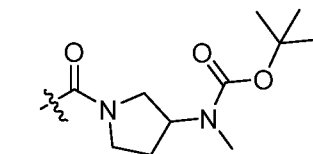
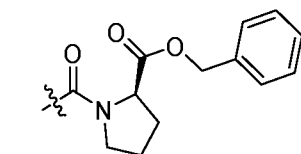
25

30



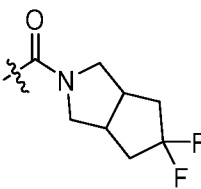
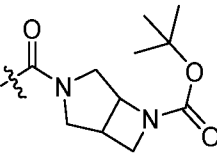
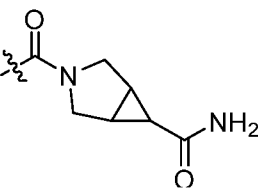
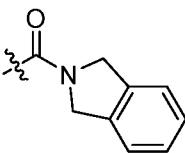
35

40



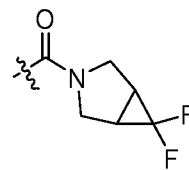
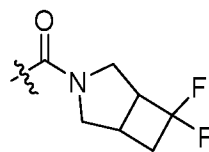
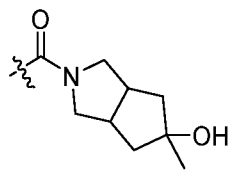
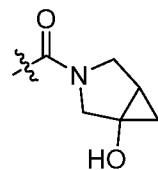
45

50



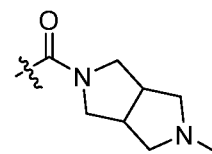
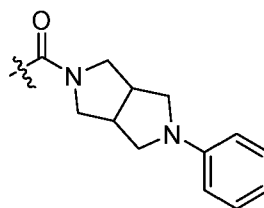
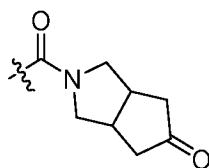
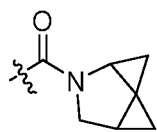
55

60

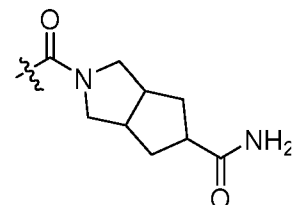
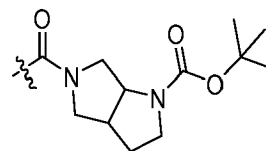
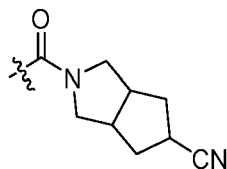
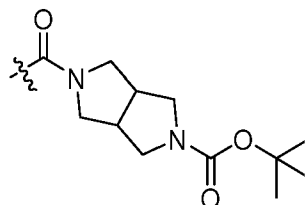


65

5

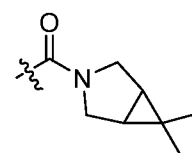
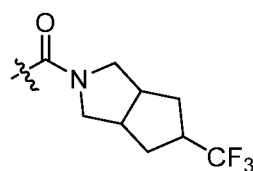
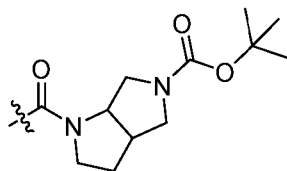
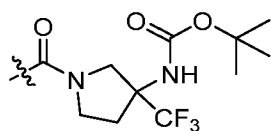


10



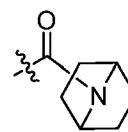
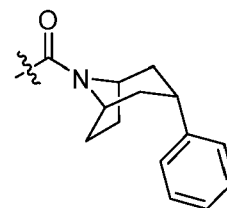
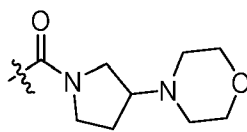
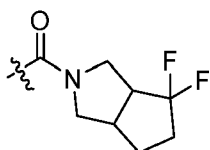
15

20



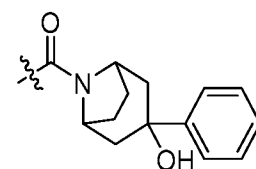
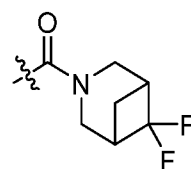
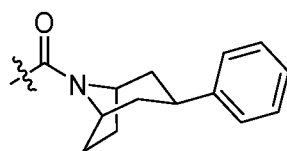
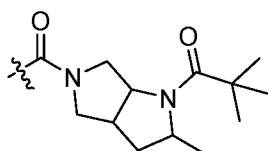
25

30



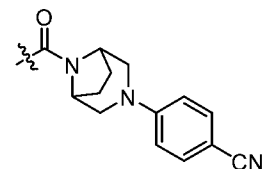
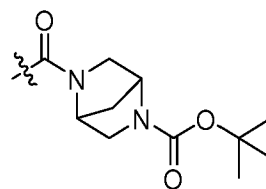
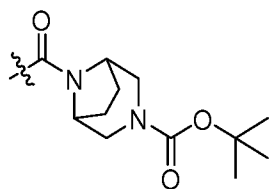
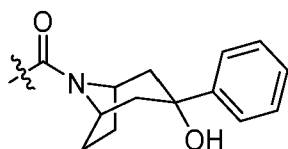
35

40



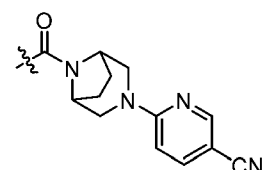
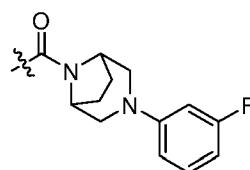
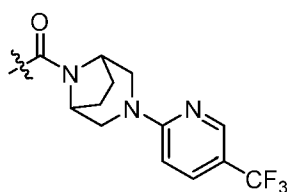
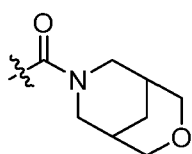
45

50



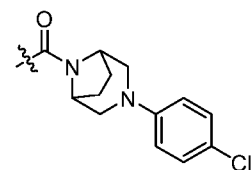
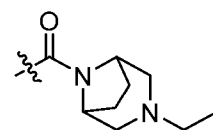
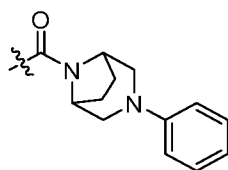
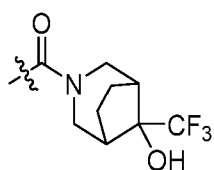
55

60

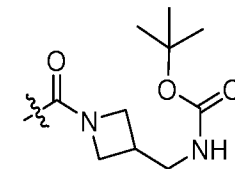
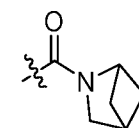
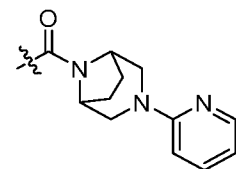
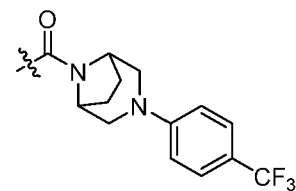


65

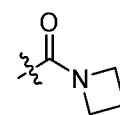
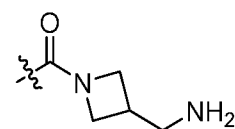
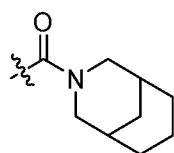
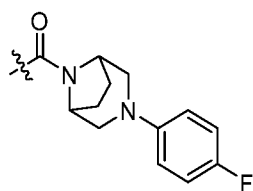
5



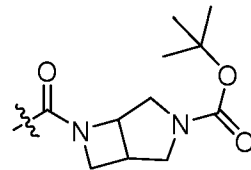
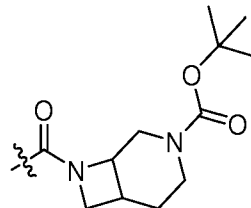
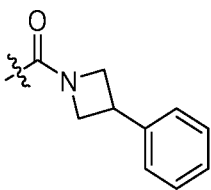
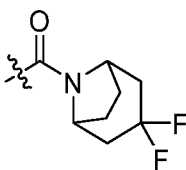
10



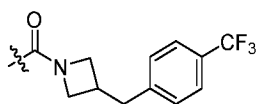
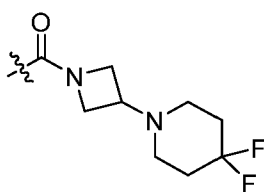
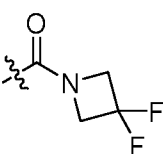
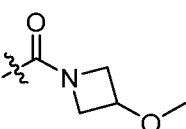
15



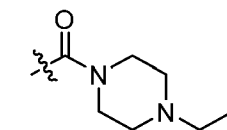
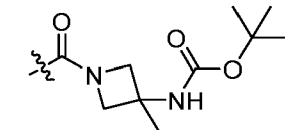
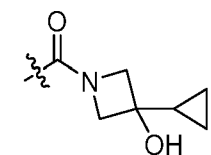
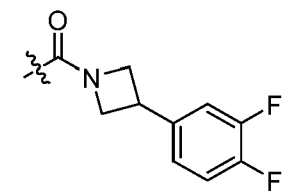
25



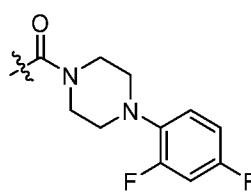
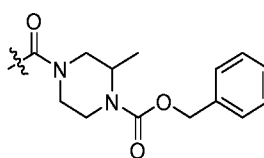
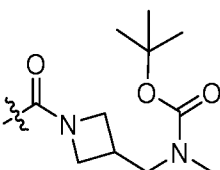
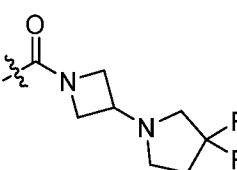
30



40



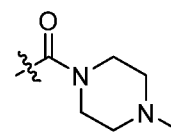
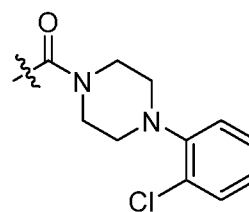
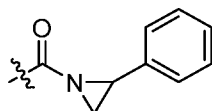
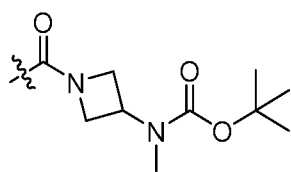
45



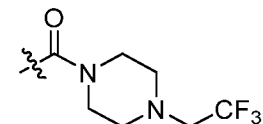
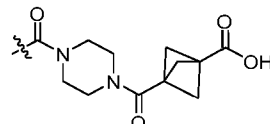
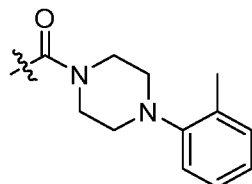
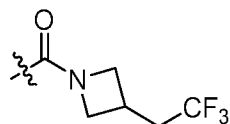
60

65

5

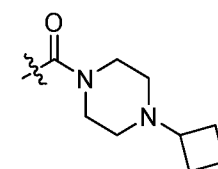
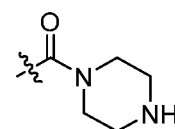
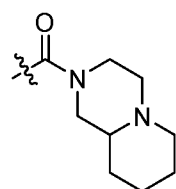
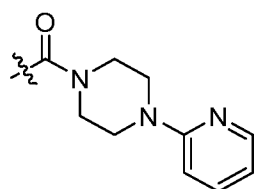


10

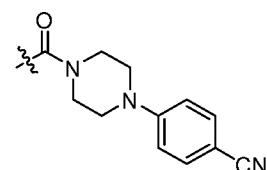
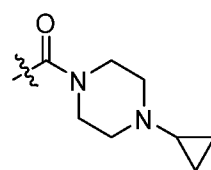
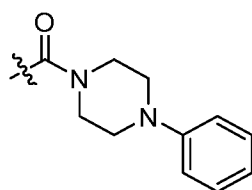
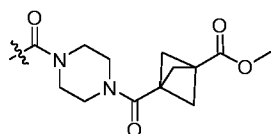


15

20

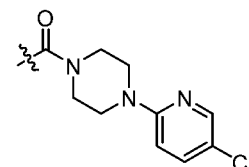
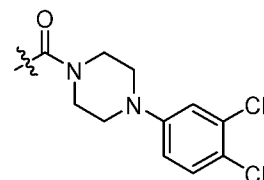
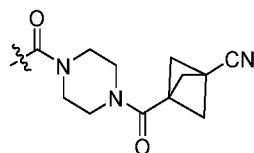
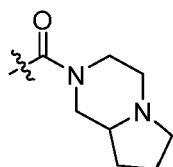


25



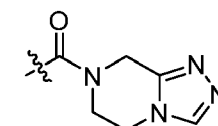
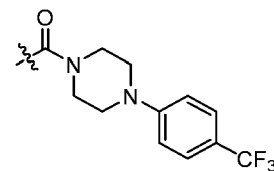
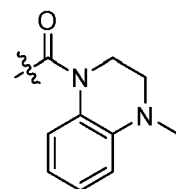
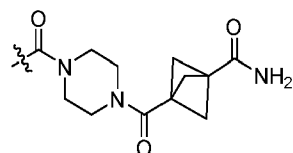
35

40



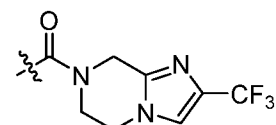
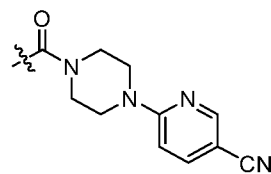
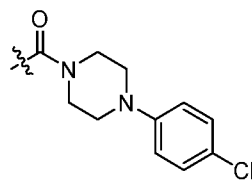
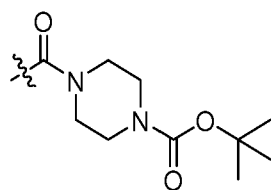
45

50

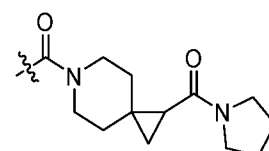
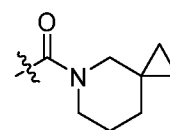
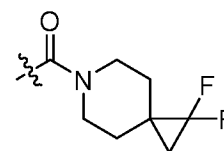
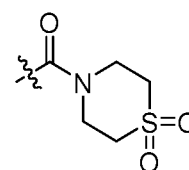
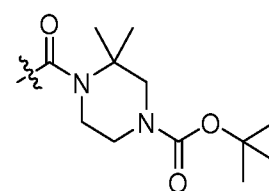
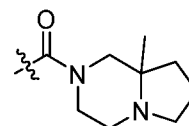
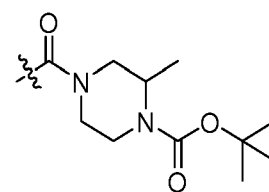


55

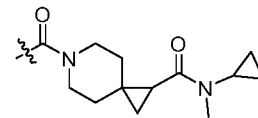
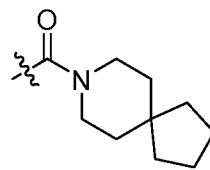
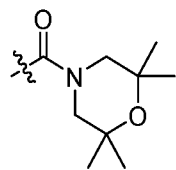
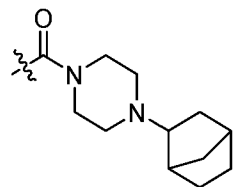
60



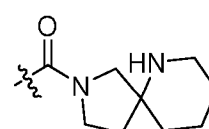
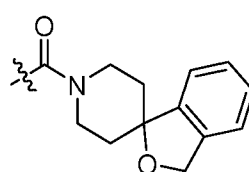
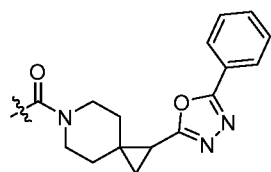
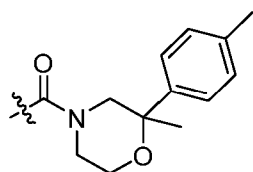
65



5

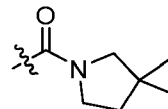
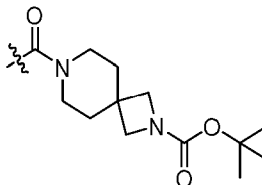
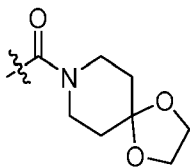
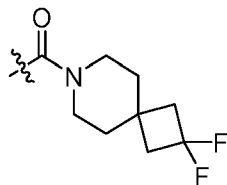


10



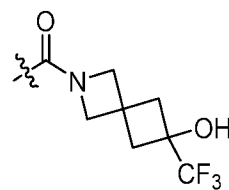
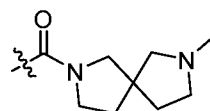
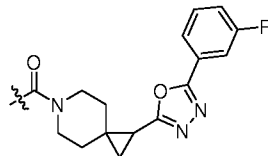
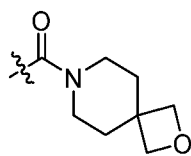
15

20



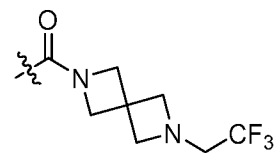
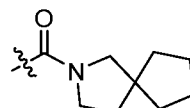
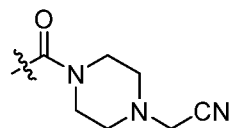
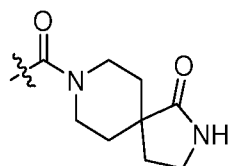
25

30



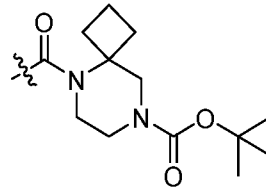
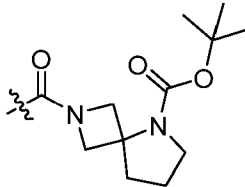
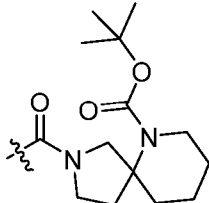
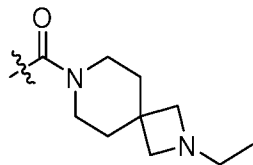
35

40



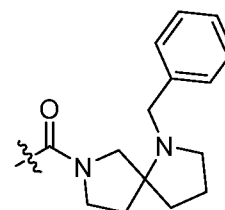
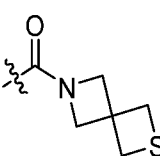
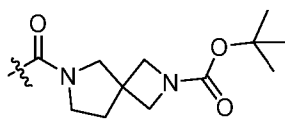
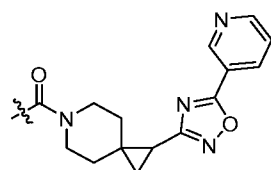
45

50

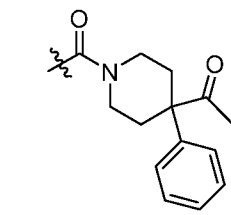
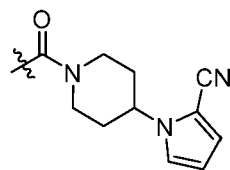
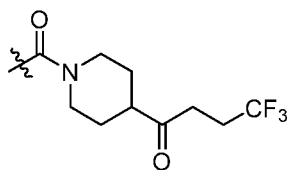
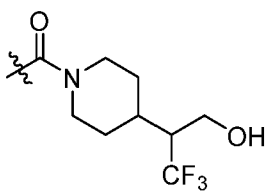
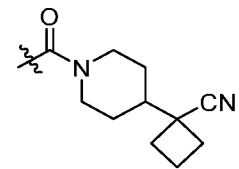
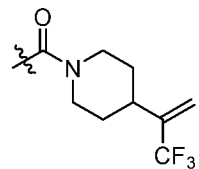
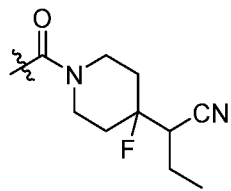
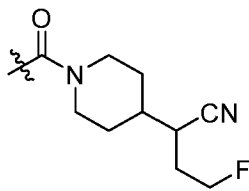
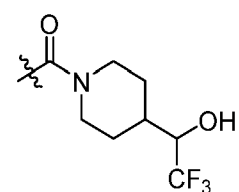
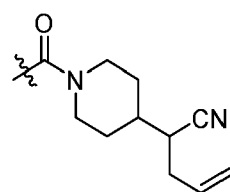
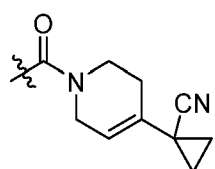
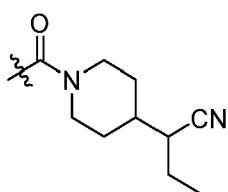
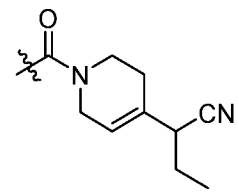
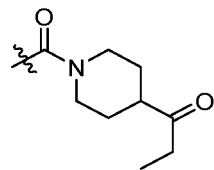
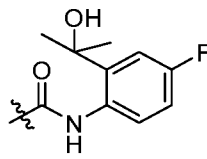
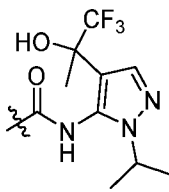
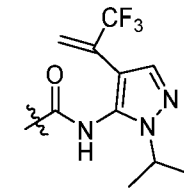
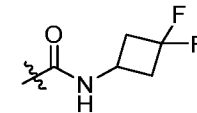
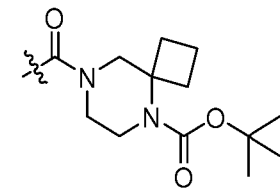
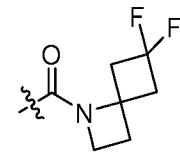
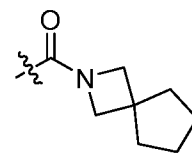
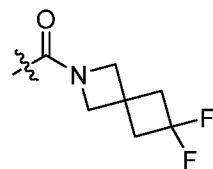
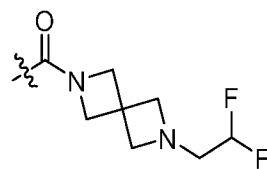
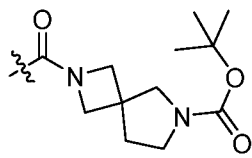
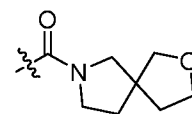
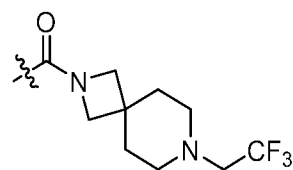
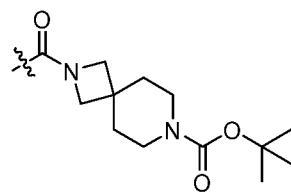
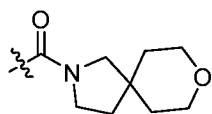


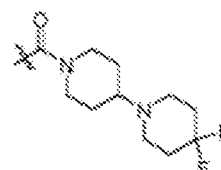
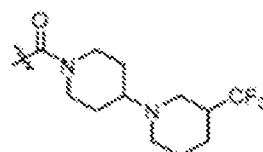
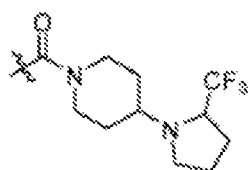
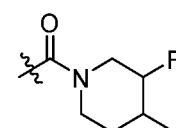
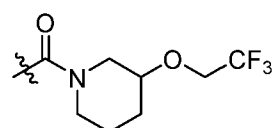
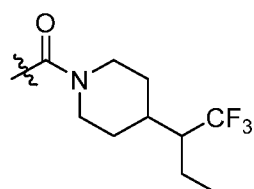
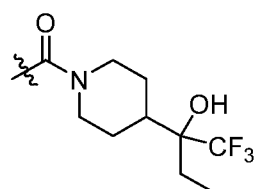
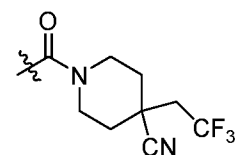
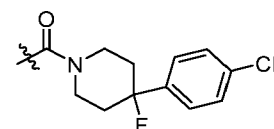
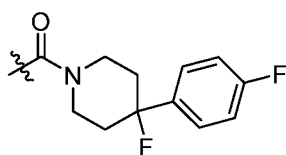
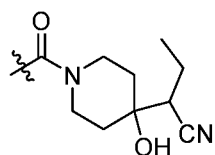
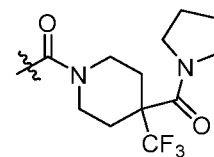
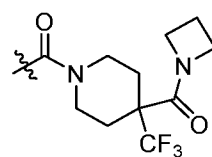
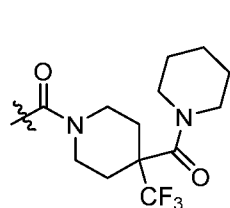
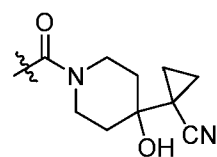
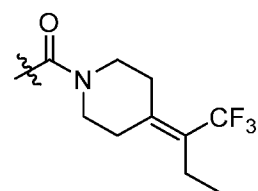
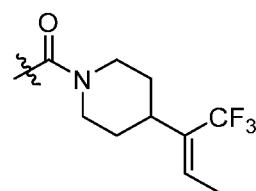
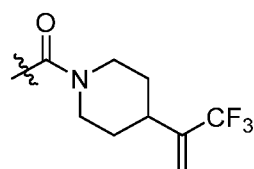
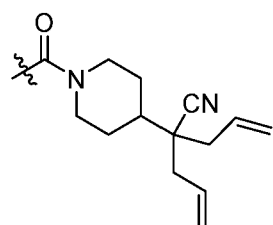
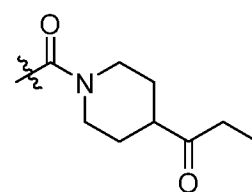
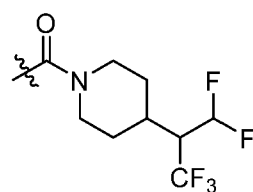
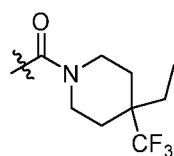
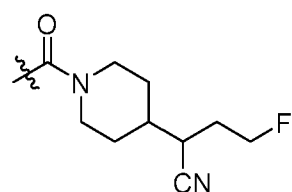
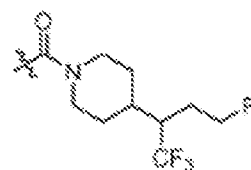
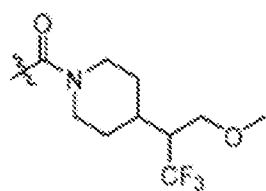
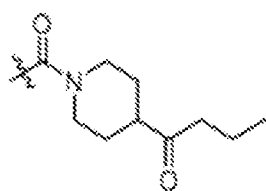
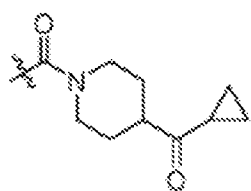
55

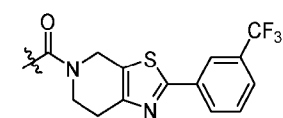
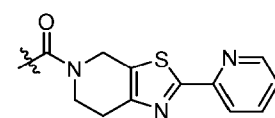
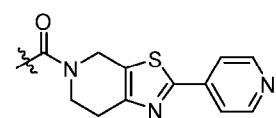
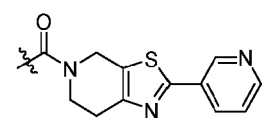
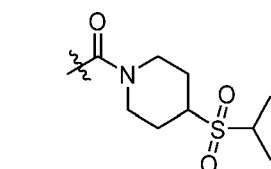
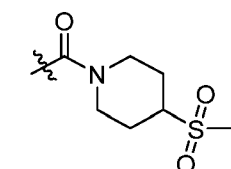
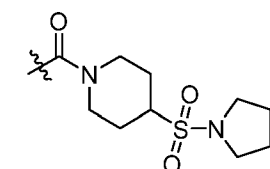
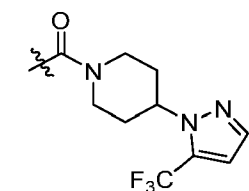
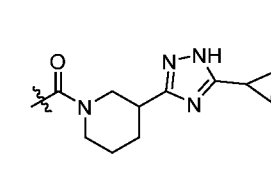
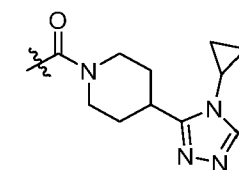
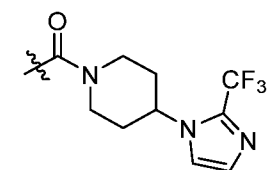
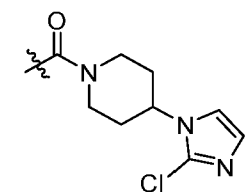
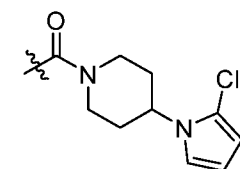
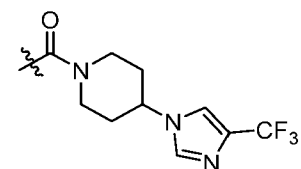
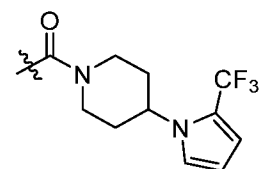
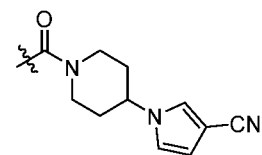
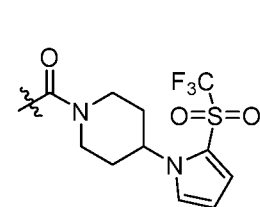
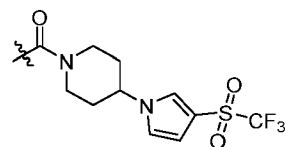
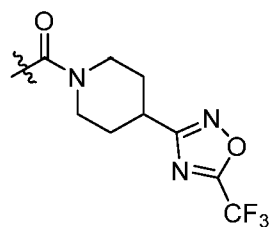
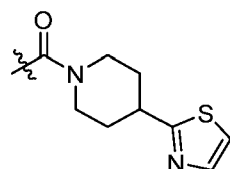
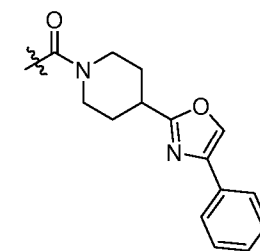
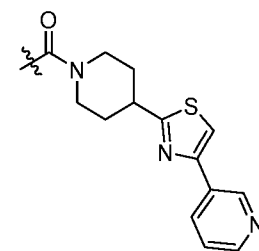
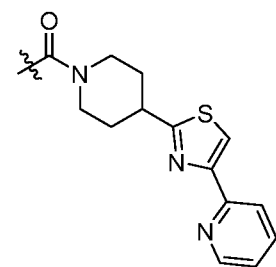
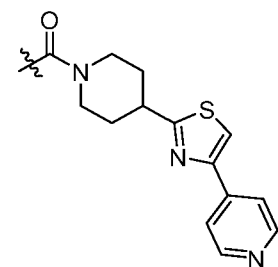
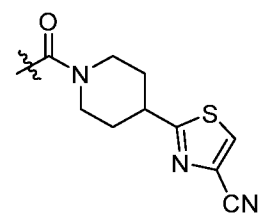
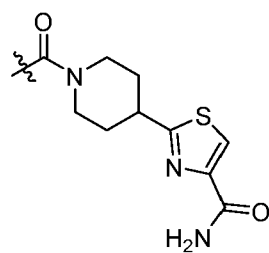
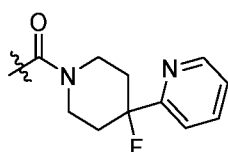
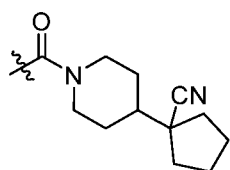
60

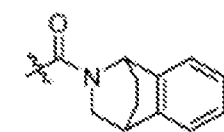
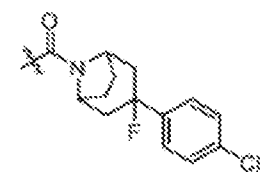
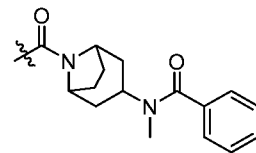
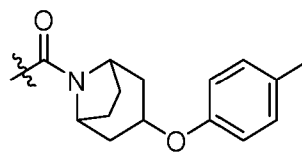
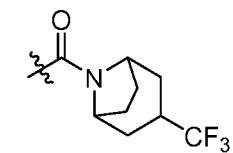
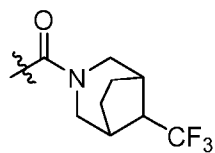
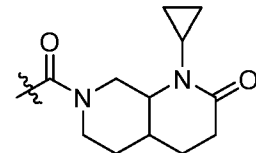
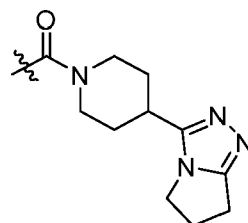
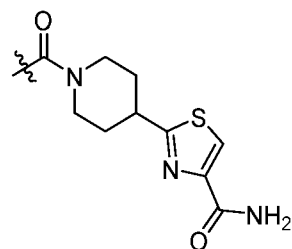
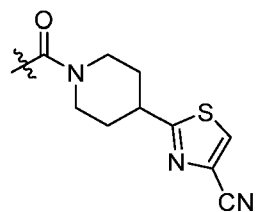
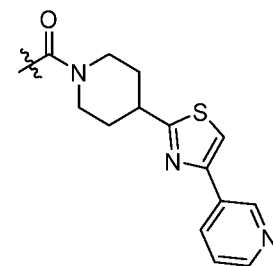
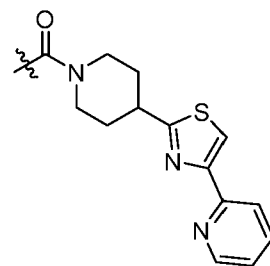
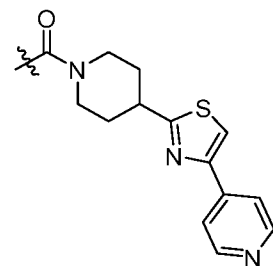
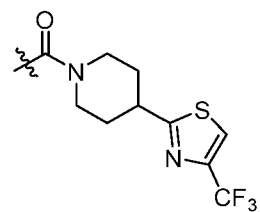
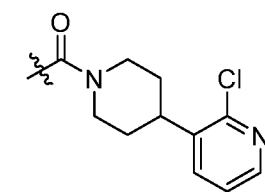
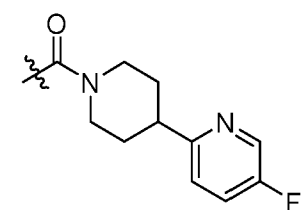
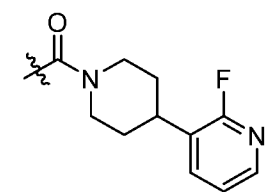
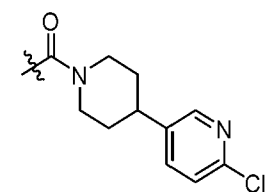
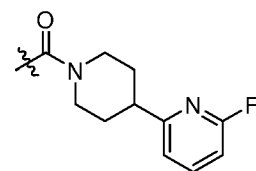
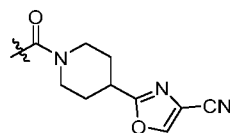
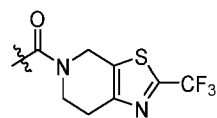
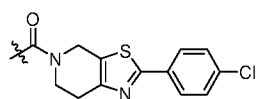
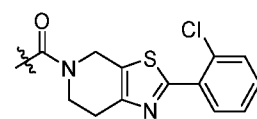
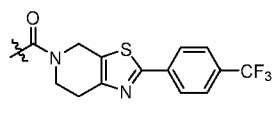
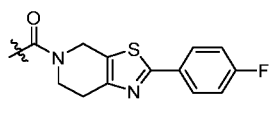
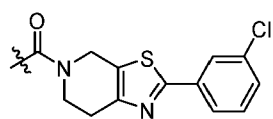


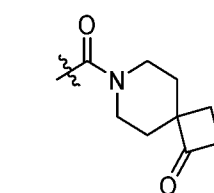
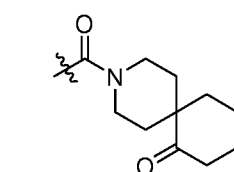
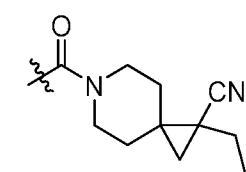
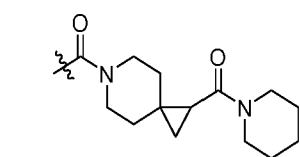
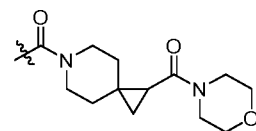
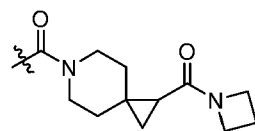
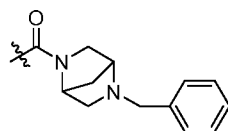
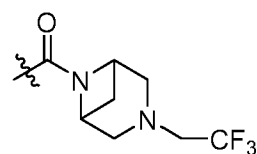
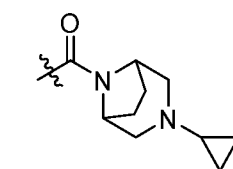
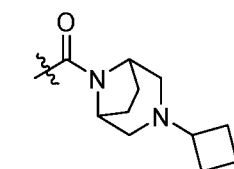
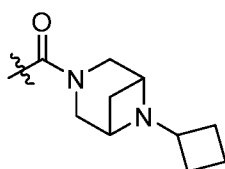
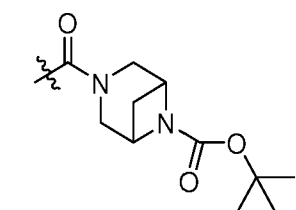
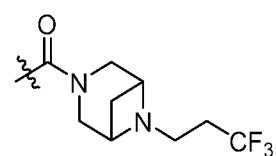
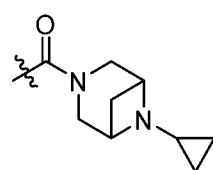
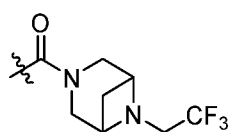
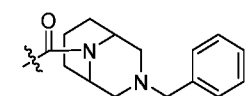
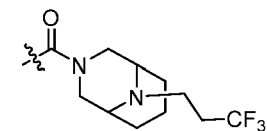
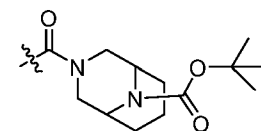
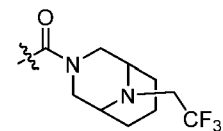
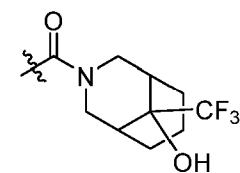
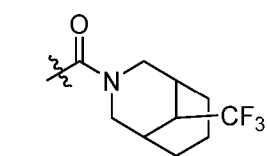
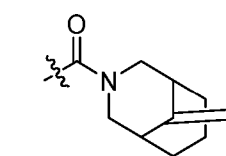
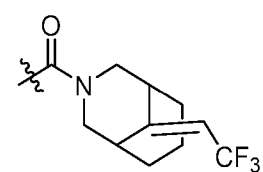
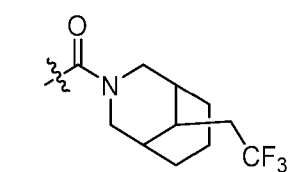
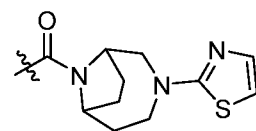
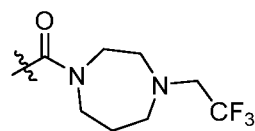
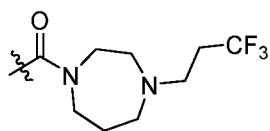
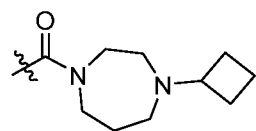
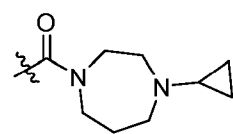
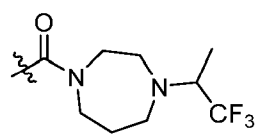
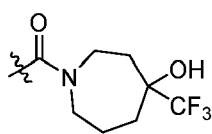
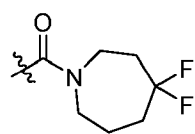
65

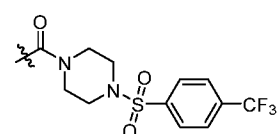
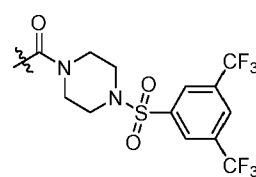
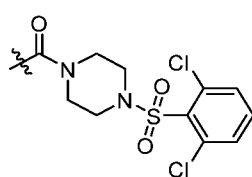
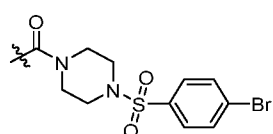
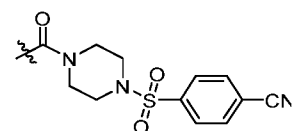
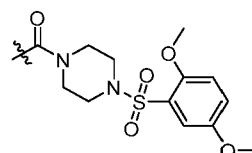
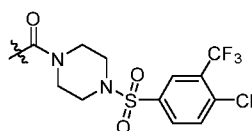
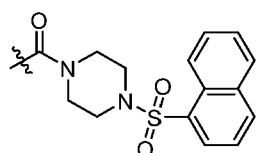
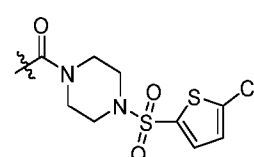
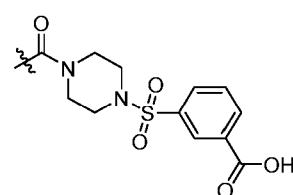
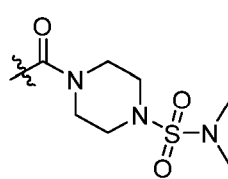
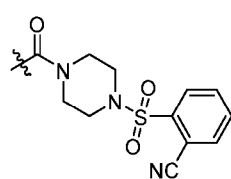
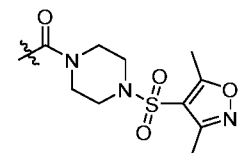
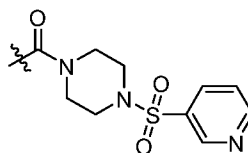
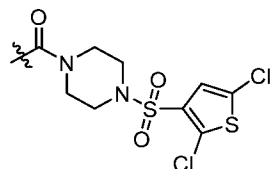
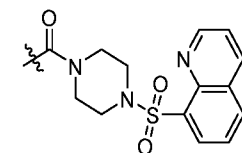
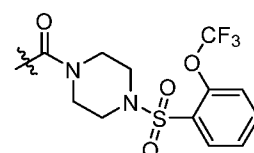
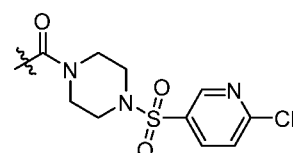
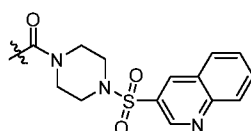
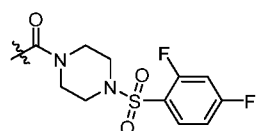
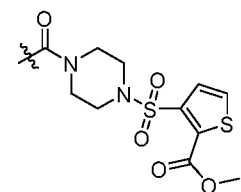
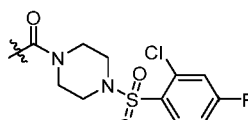
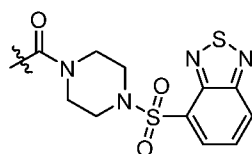
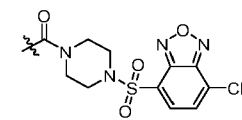
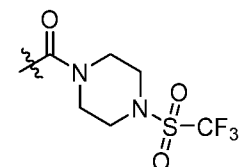
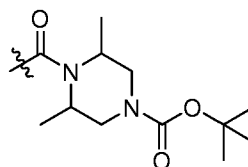
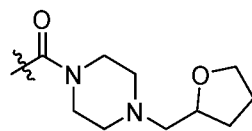
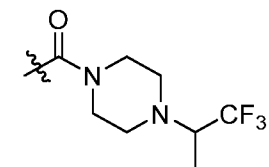
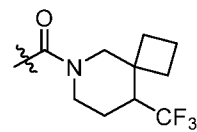
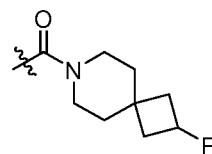
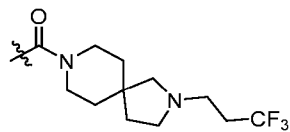
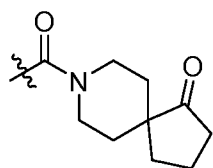


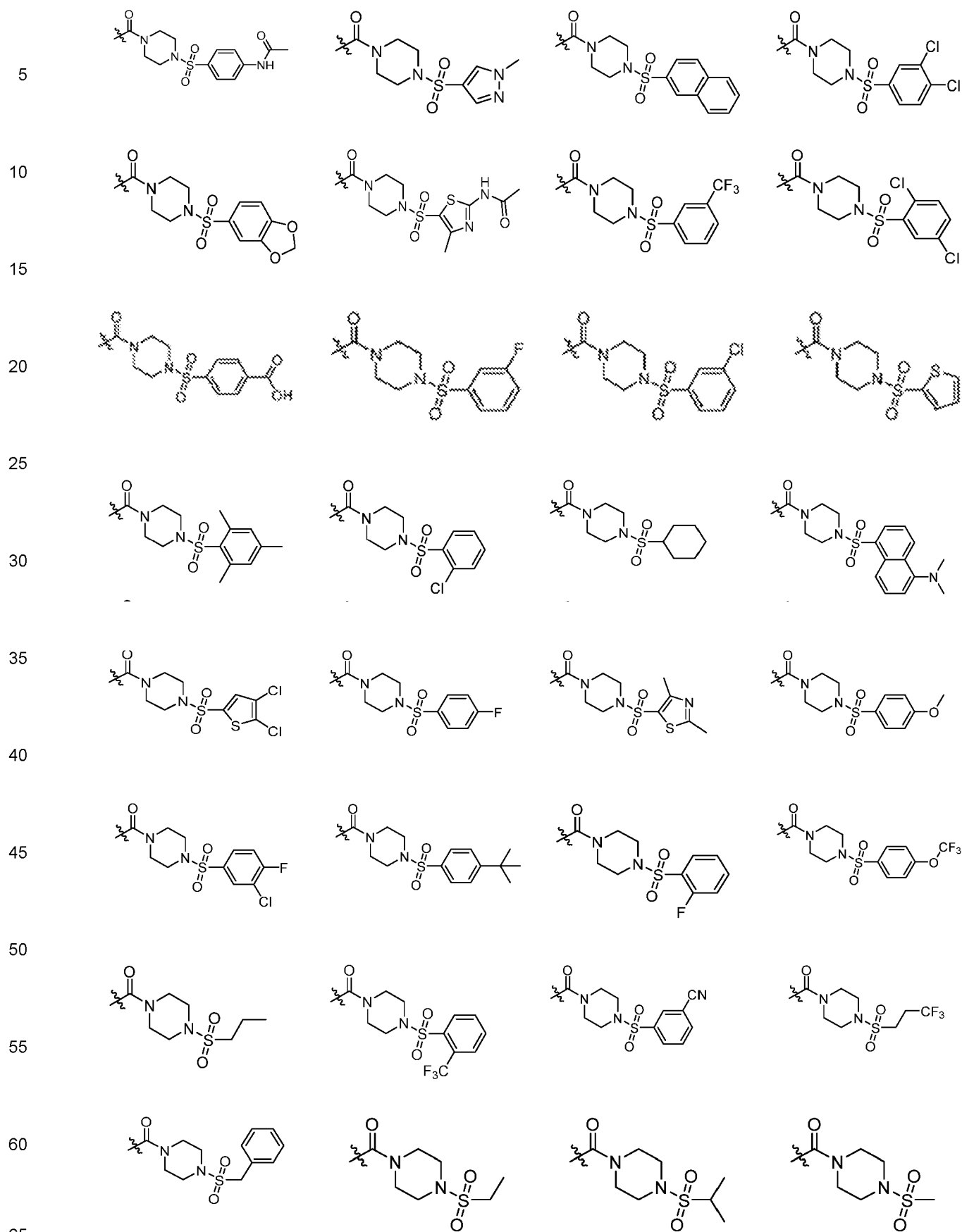




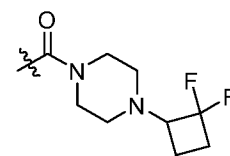
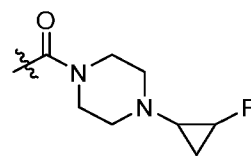
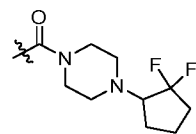
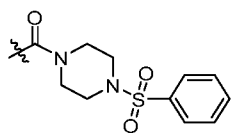




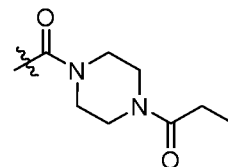
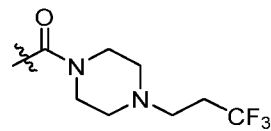
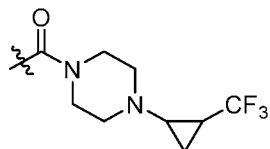
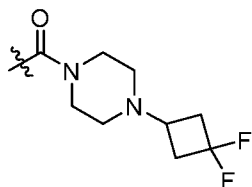




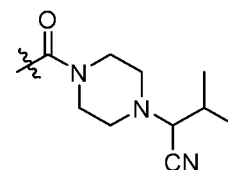
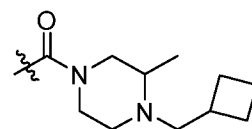
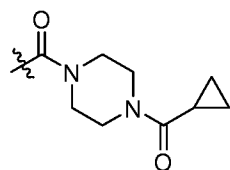
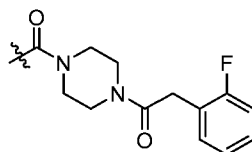
5



10

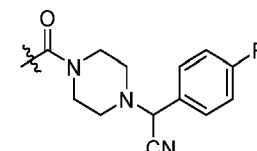
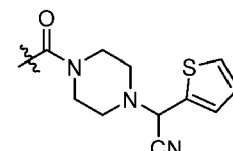
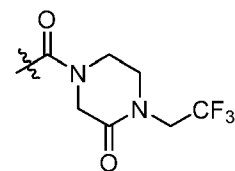
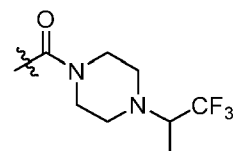


15



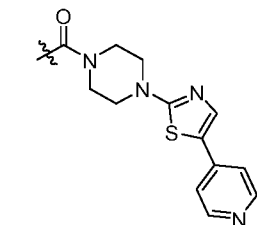
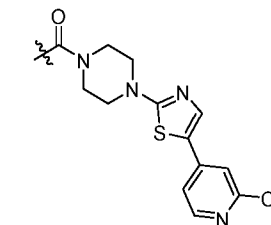
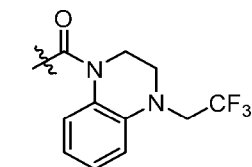
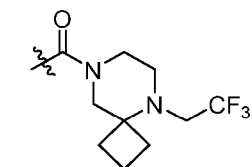
20

25



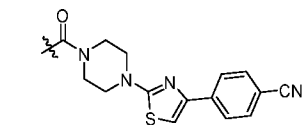
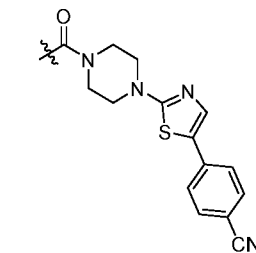
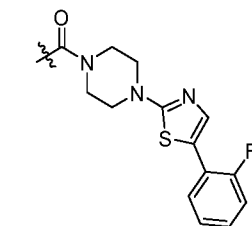
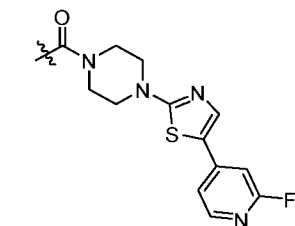
30

35



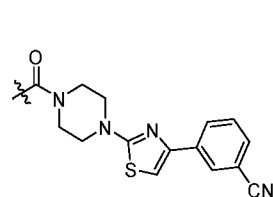
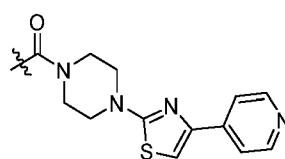
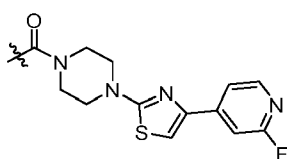
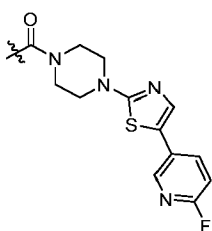
40

45



50

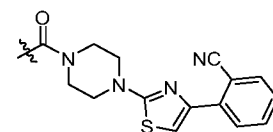
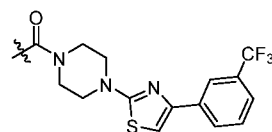
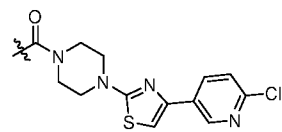
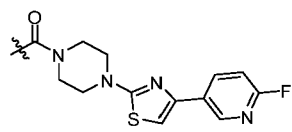
55



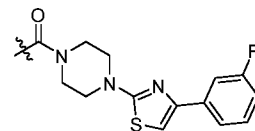
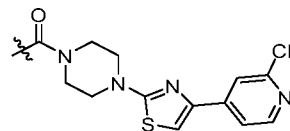
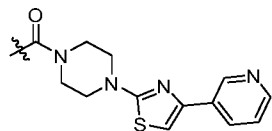
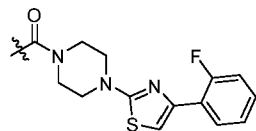
60

65

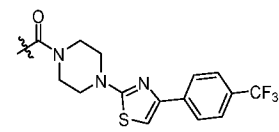
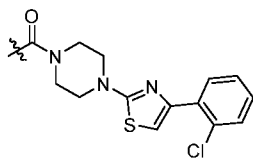
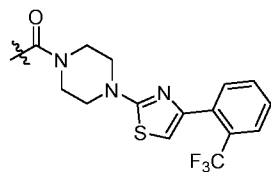
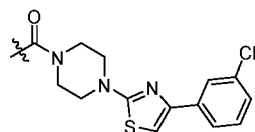
5



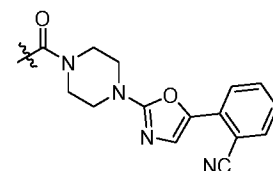
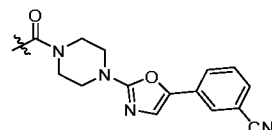
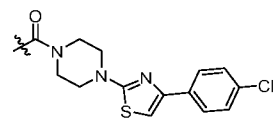
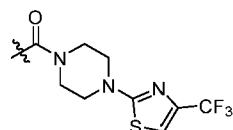
10



15

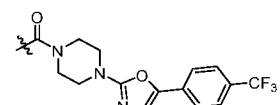
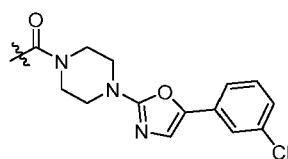
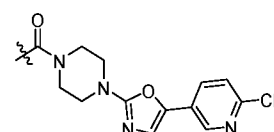
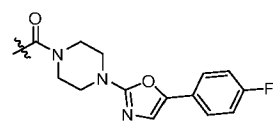


20



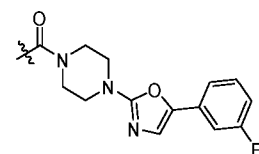
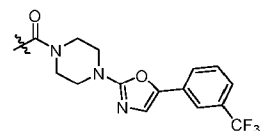
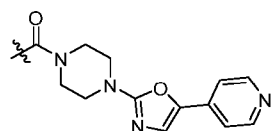
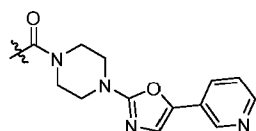
25

30



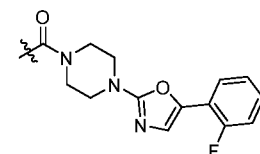
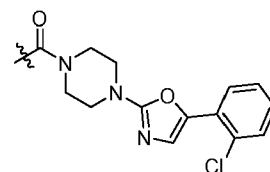
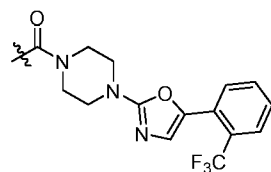
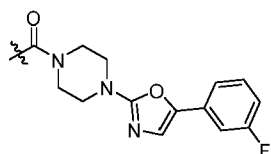
35

40



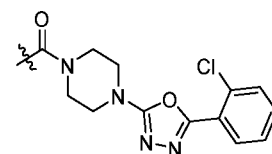
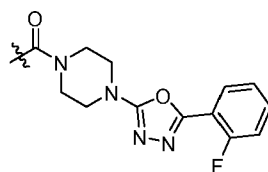
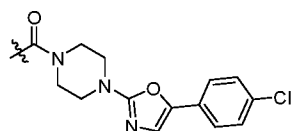
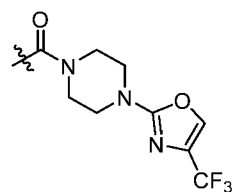
45

50



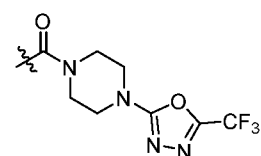
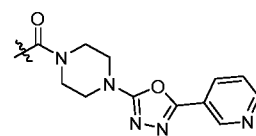
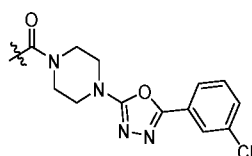
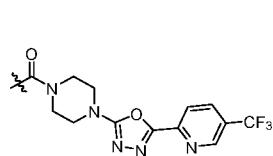
55

60

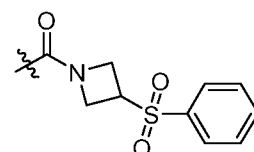
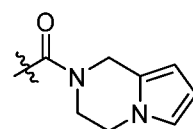
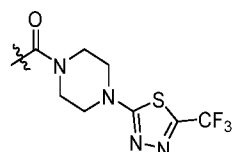
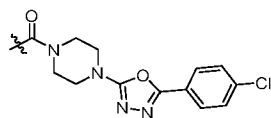


65

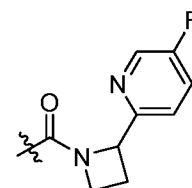
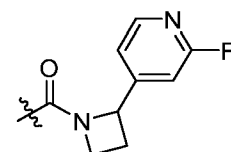
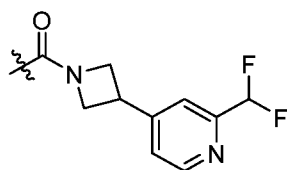
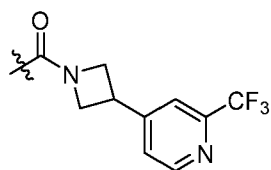
5



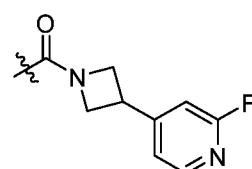
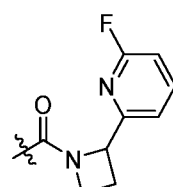
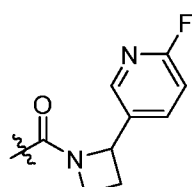
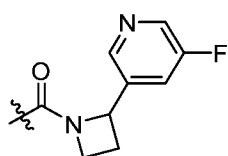
10



15

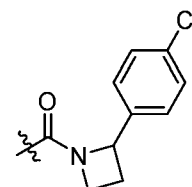
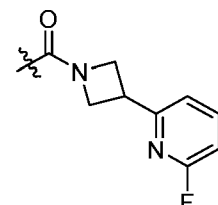
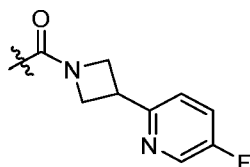
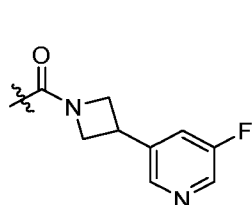


20



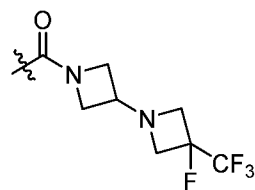
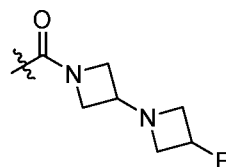
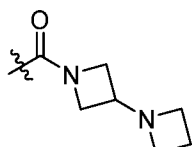
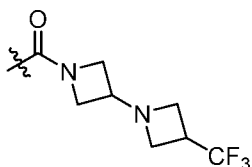
25

30



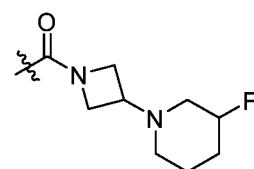
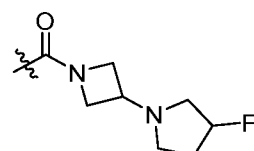
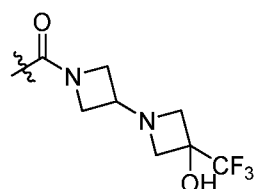
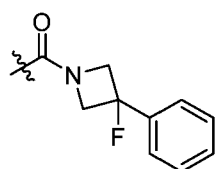
35

40



45

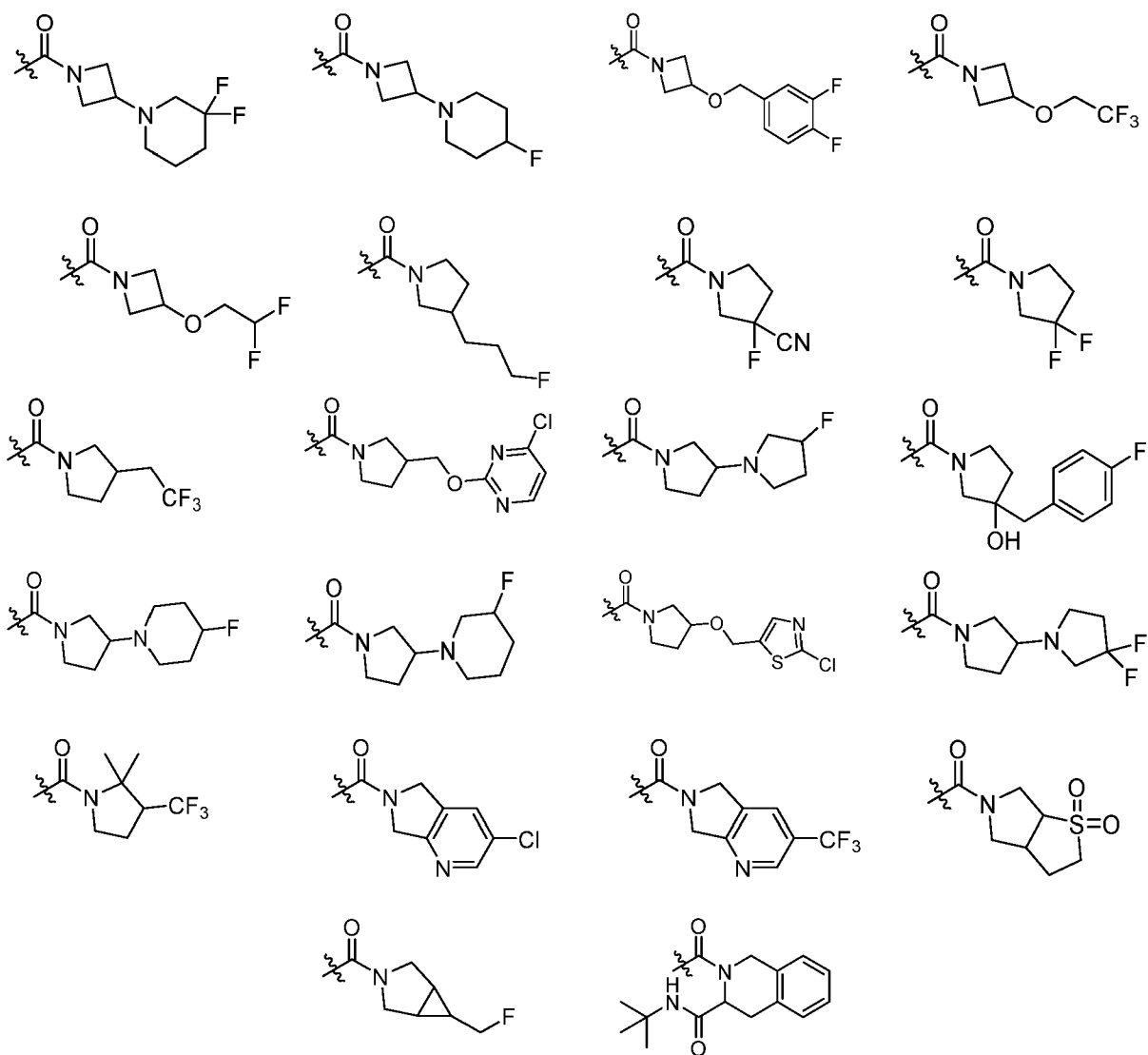
50



55

60

65



[0036] Los compuestos ejemplares de fórmula I incluyen, entre otros, los compuestos enumerados en la tabla A.

Ref. No.	Compuesto	Ref. No.	Compuesto
Q-817		Q-760	

(continuación)

Ref. No.	Compuesto	Ref. No.	Compuesto
Q-816		Q-739	
Q-815		Q-737	
Q-813		Q-691	
Q-812		Q-635	
Q-804		Q-586	
Q-784		Q-572	
Q-777		Q-520	

(continuación)

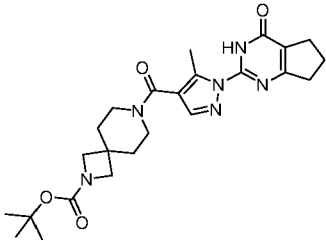
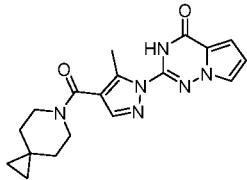
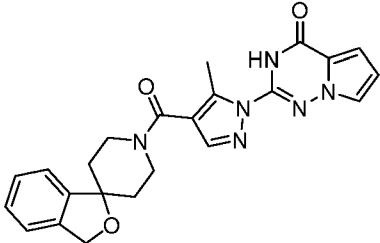
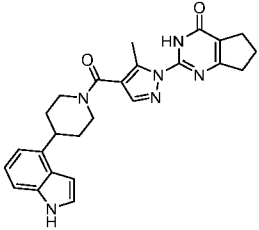
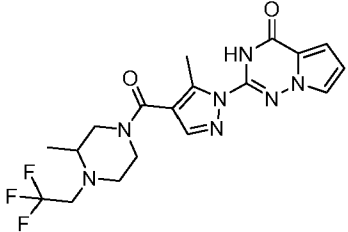
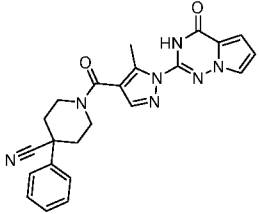
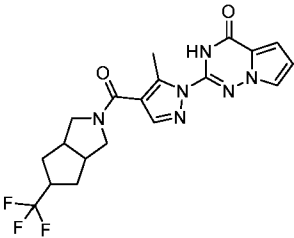
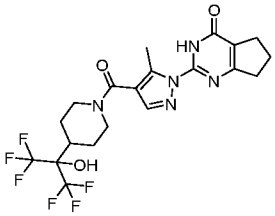
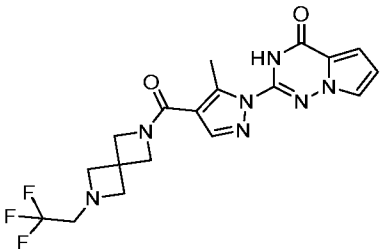
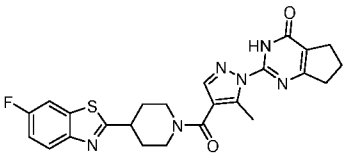
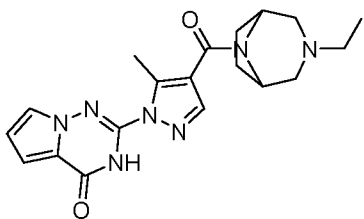
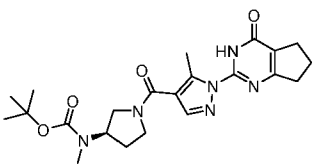
Ref. No.	Compuesto	Ref. No.	Compuesto
Q-772		Q-518	
Q-768		Q-461	

[0037] Los compuestos ejemplares de fórmula I también incluyen, entre otros, los compuestos enumerados en la tabla B.

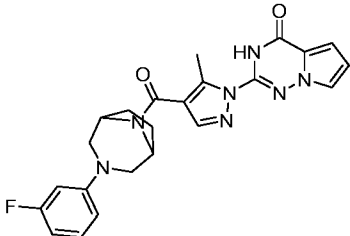
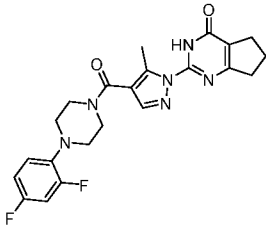
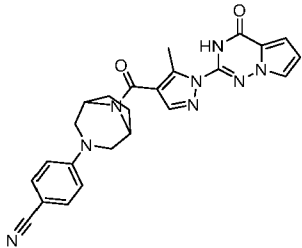
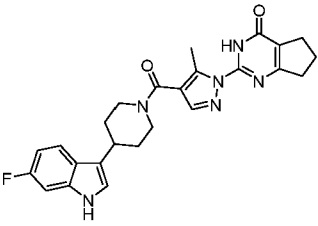
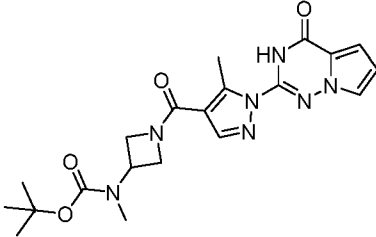
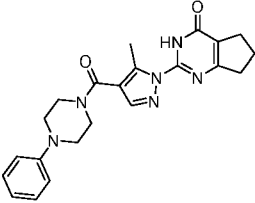
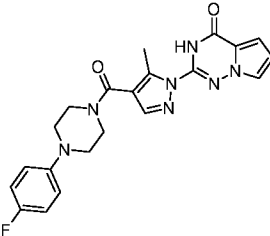
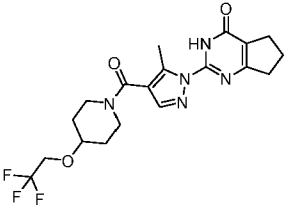
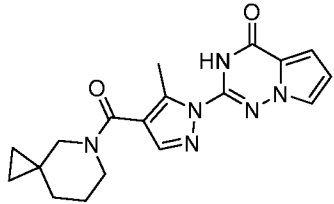
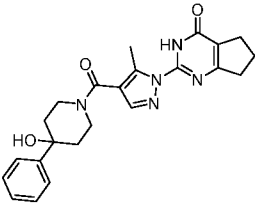
TABLA B

Ref. No.	Compuesto	Ref. No.	Compuesto
Q-951		Q-797	
Q-937		Q-757	
Q-931		Q-749	
Q-928		Q-745	

(continuación)

Ref. No.	Compuesto	Ref. No.	Compuesto
Q-924		Q-681	
Q-909		Q-615	
Q-908		Q-599	
Q-902		Q-598	
Q-891		Q-590	
Q-884		Q-571	

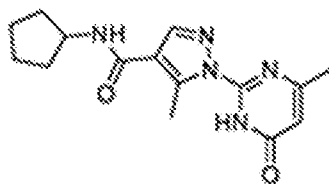
(continuación)

Ref. No.	Compuesto	Ref. No.	Compuesto
Q-876		Q-567	
Q-869		Q-565	
Q-850		Q-545	
Q-823		Q-521	
Q-819		Q-446	

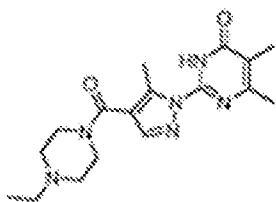
[0038] En el presente documento se proporcionan los compuestos descritos en la tabla C:

TABLA C

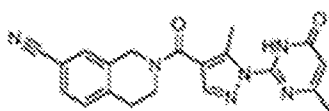
Q-280



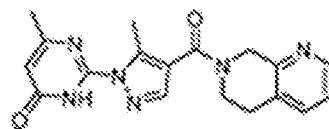
Q-282

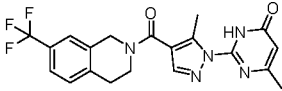
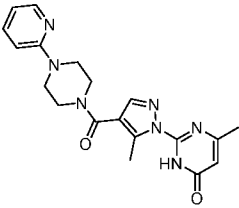
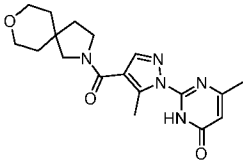
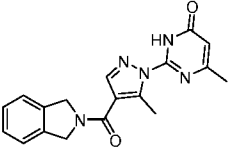
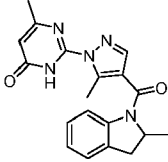
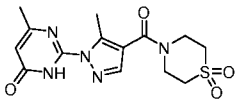
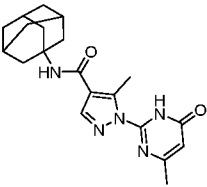
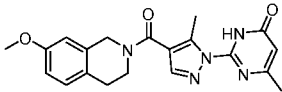
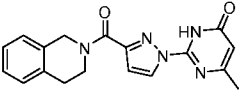
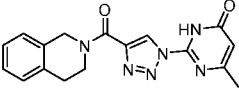
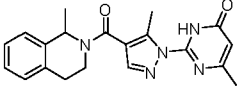


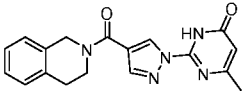
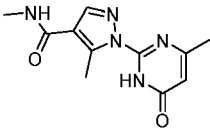
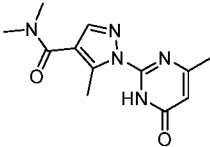
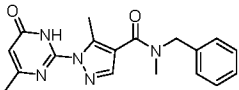
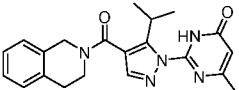
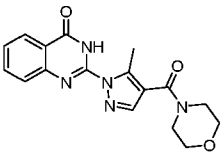
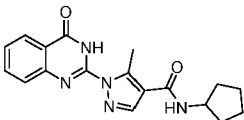
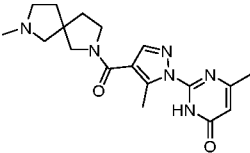
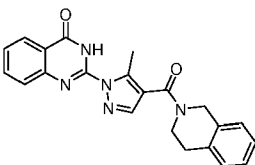
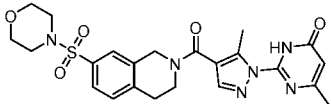
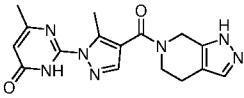
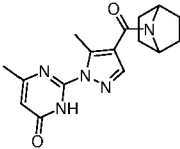
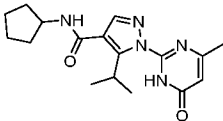
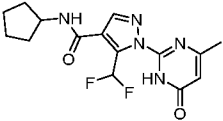
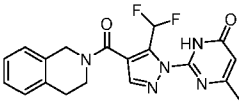
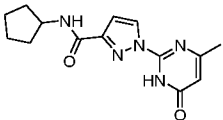
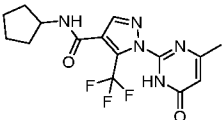
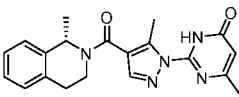
Q-286

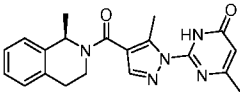
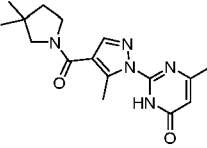
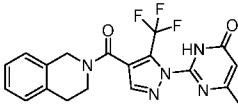
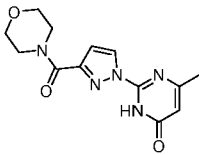
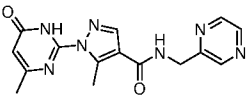
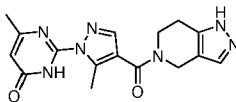
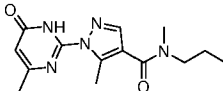
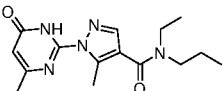
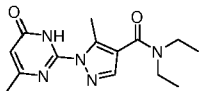
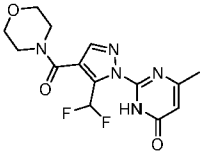
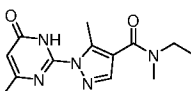
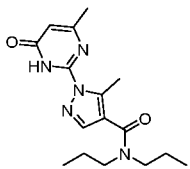
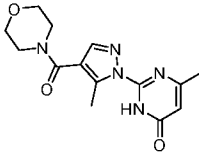
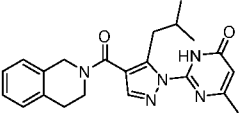
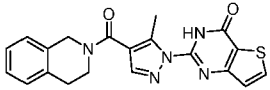
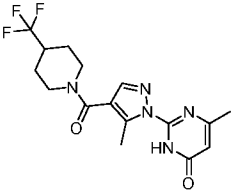
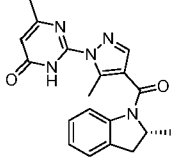


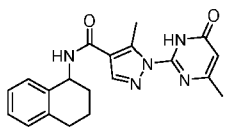
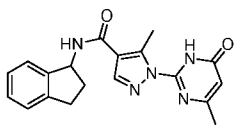
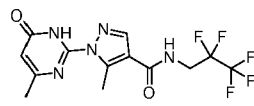
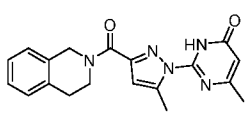
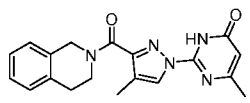
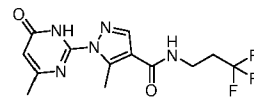
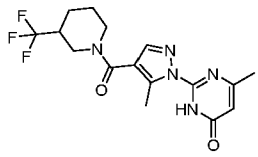
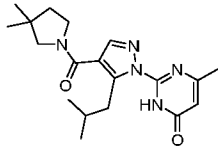
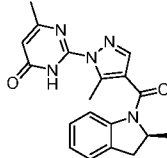
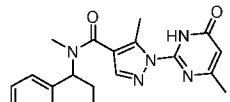
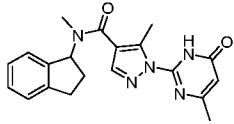
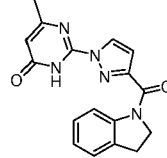
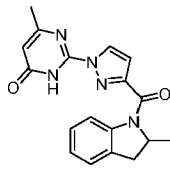
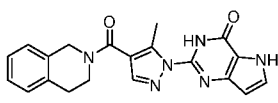
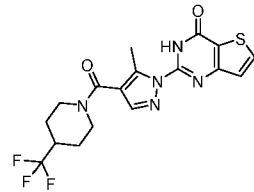
Q-287



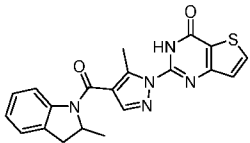
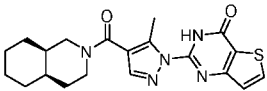
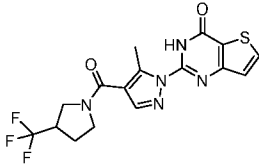
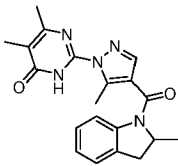
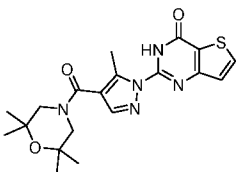
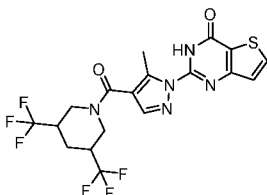
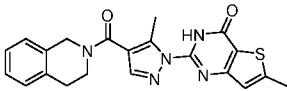
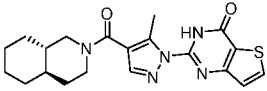
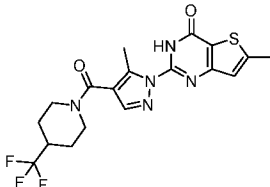
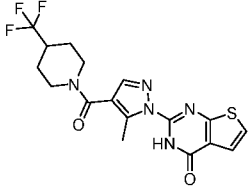
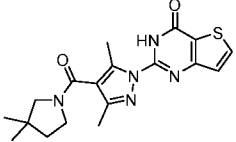
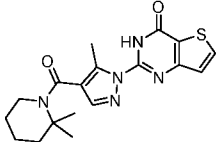
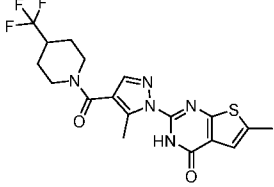
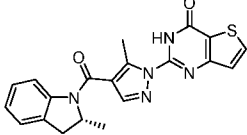
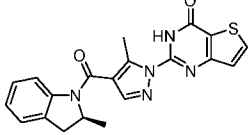
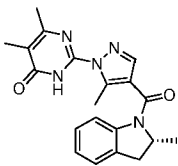
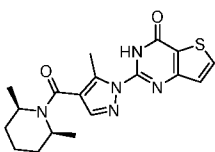
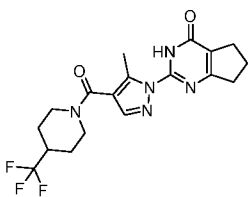
5			
10			
15	Q-298 	Q-299 	Q-300 
20		Q-302 	Q-303 
25	Q-304 	Q-305 	
30		Q-307 	Q-308 
35		Q-312 	Q-313 
40			
45			
50			
55			
60			
65			

Q-314	Q-316	Q-317
		
Q-318	Q-319	Q-320
		
Q-321	Q-322	Q-323
		
Q-327	Q-328	Q-329
		
Q-330	Q-331	Q-332
		
Q-333	Q-334	Q-339
		

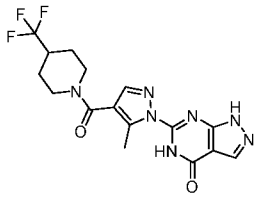
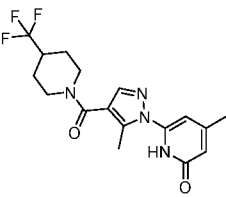
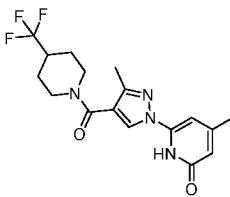
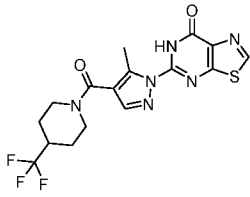
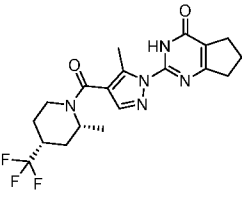
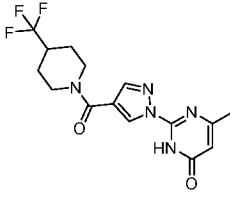
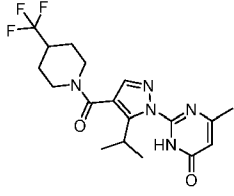
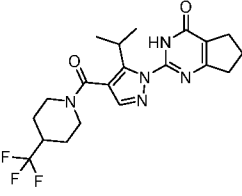
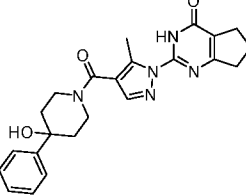
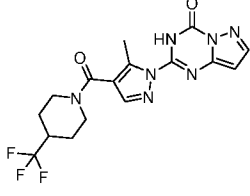
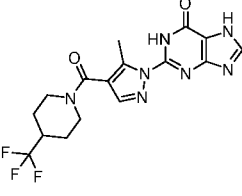
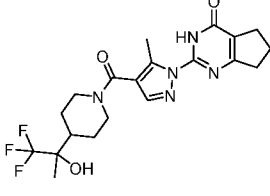
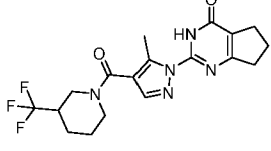
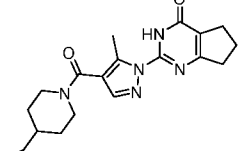
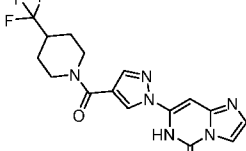
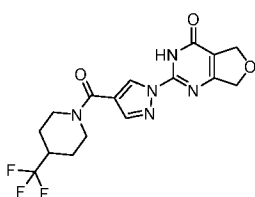
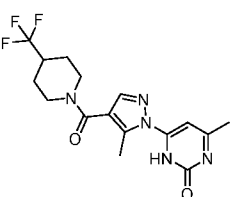
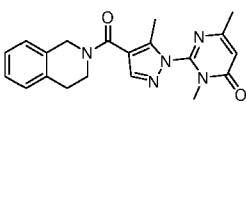
Q-340 	Q-341 	Q-342 
Q-343 	Q-344 	Q-345 
Q-346 	Q-347 	Q-348 
Q-349 	Q-350 	Q-351 
Q-352 	Q-353 	Q-354 
	Q-359 	Q-361 

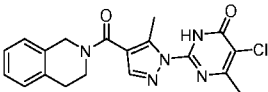
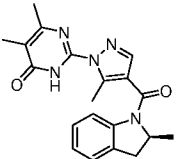
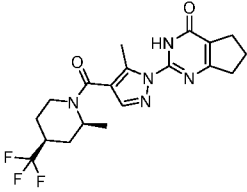
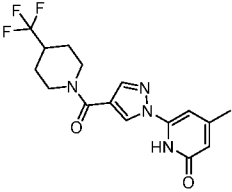
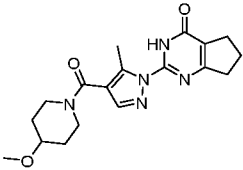
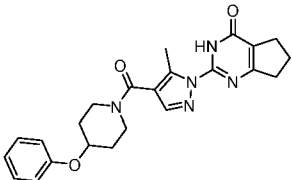
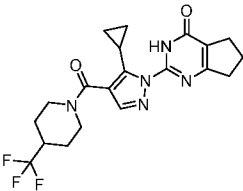
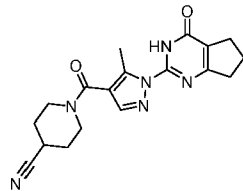
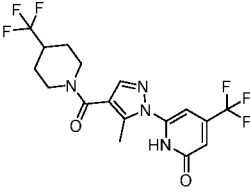
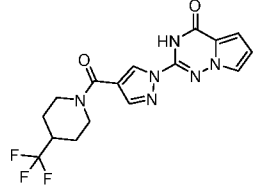
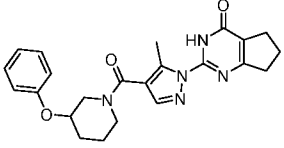
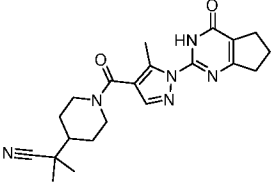
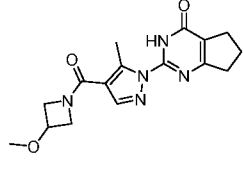
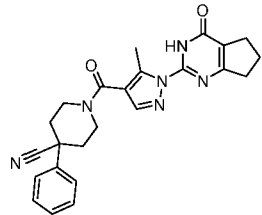
5	Q-362 	Q-363 	Q-364 
10			
15	Q-365 	Q-366 	Q-367 
20			
25	Q-368 		
30			
35	Q-371 	Q-372 	Q-373 
40			
45	Q-374 		Q-376 
50			
55	Q-377 	Q-378 	Q-379 
60			
65			

5	Q-380 	Q-381 	Q-382
10	Q-383 	Q-384 	Q-385
15	Q-387 	Q-388 	Q-389
20	Q-390 	Q-393 	Q-394
25	Q-395 	Q-396 	Q-397
30	Q-398 	Q-399 	Q-400
35			
40			
45			
50			

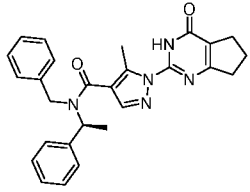
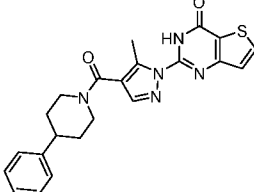
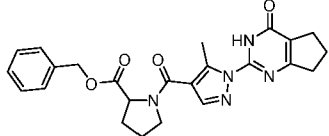
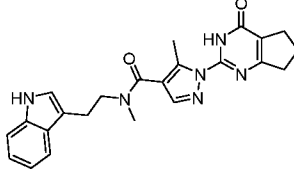
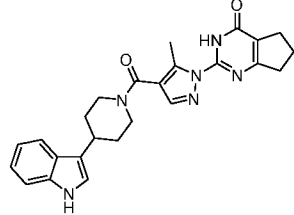
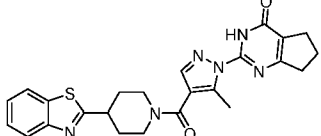
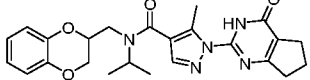
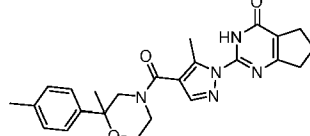
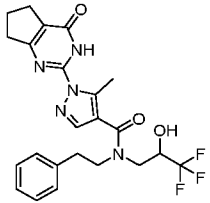
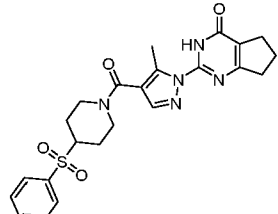
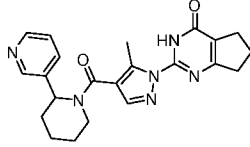
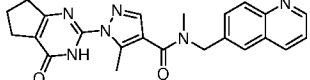
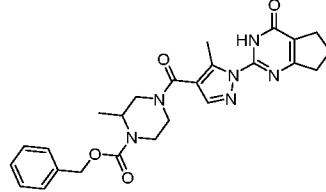
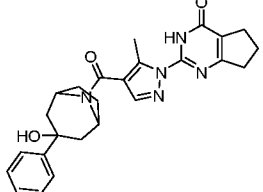
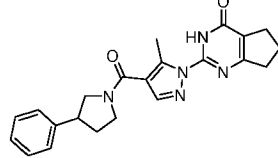
Q-401	Q-402	Q-403
		
Q-404	Q-405	Q-406
		
Q-407	Q-408	Q-409
		
Q-410	Q-411	Q-412
		
Q-413	Q-414	Q-415
		
Q-416	Q-417	Q-418
		

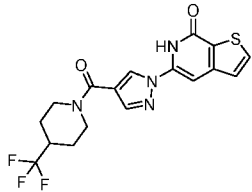
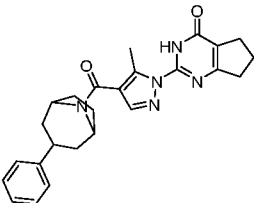
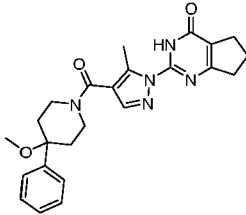
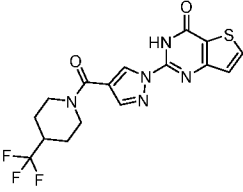
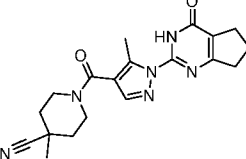
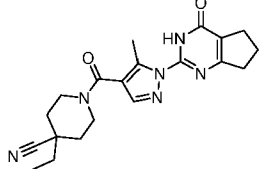
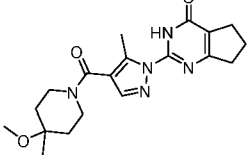
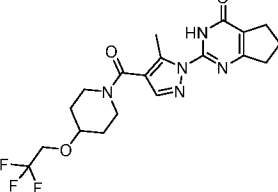
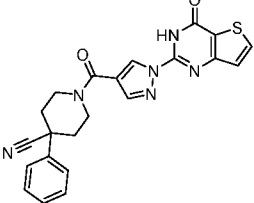
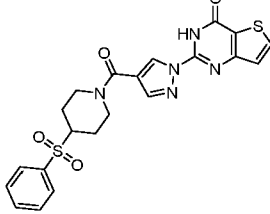
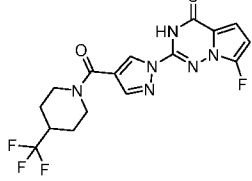
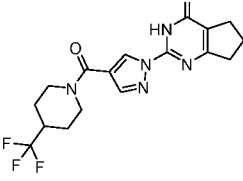
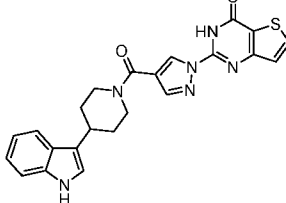
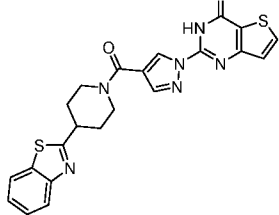
	Q-420	Q-421
	Q-422	Q-423
	Q-424	
	Q-425	Q-426
	Q-427	
	Q-428	Q-429
	Q-430	Q-431
	Q-432	Q-433
	Q-434	
	Q-435	Q-436
	Q-437	

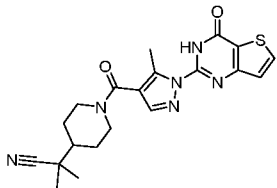
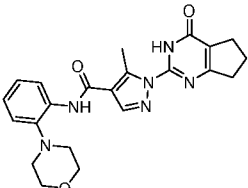
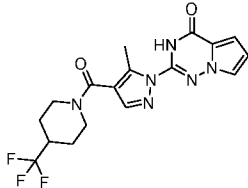
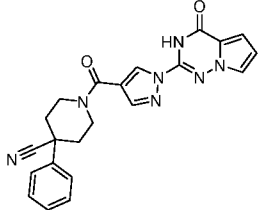
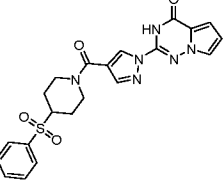
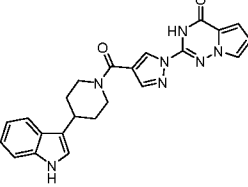
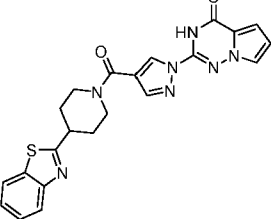
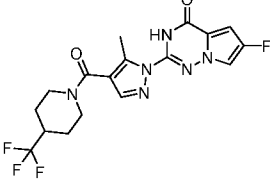
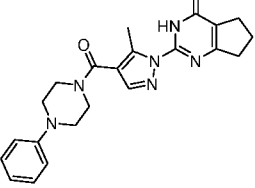
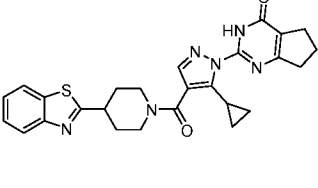
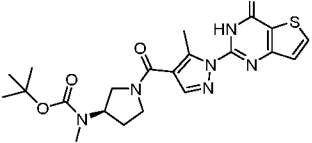
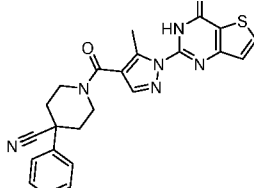
Q-438	Q-439	Q-440
		
Q-441	Q-442	Q-443
		
Q-444	Q-445	Q-446
		
Q-447	Q-448	Q-449
		
Q-450	Q-451	Q-452
		
Q-453	Q-454	Q-455
		

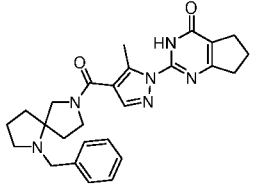
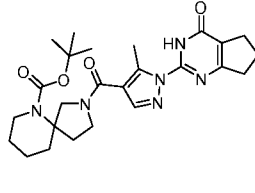
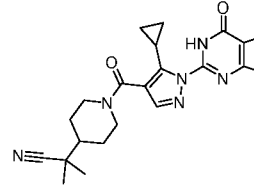
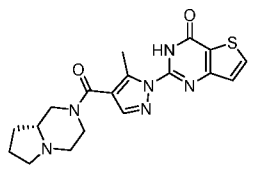
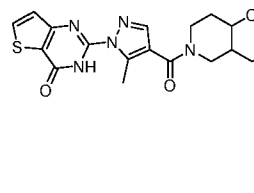
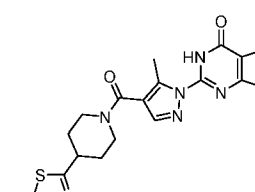
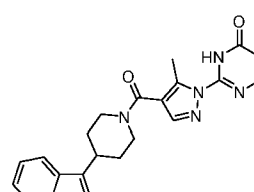
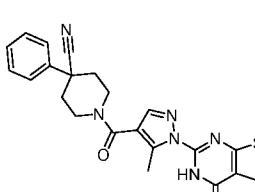
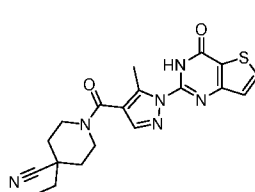
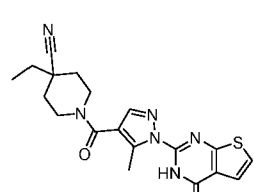
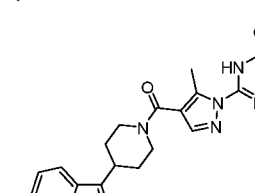
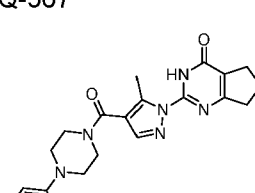
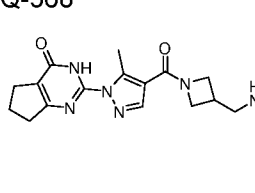
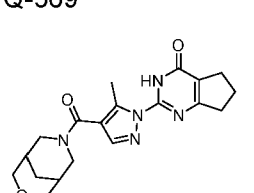
Q-456	Q-457	
		
Q-459	Q-460	Q-461
		
Q-462	Q-463	Q-464
		
	Q-466	Q-467
		
Q-468	Q-469	Q-470
		
		Q-473
		

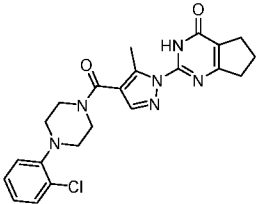
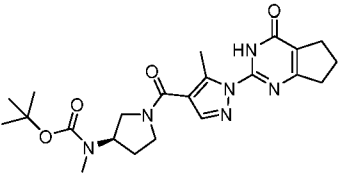
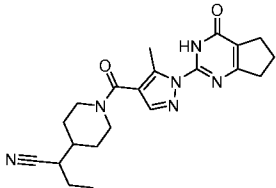
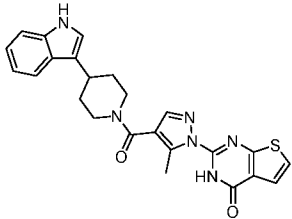
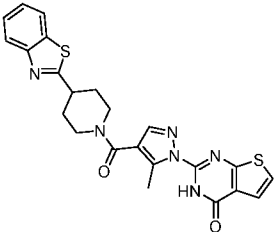
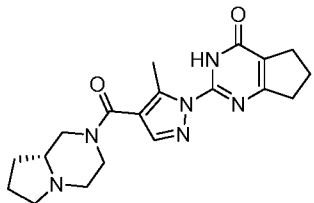
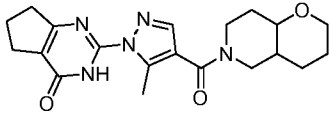
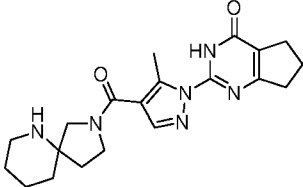
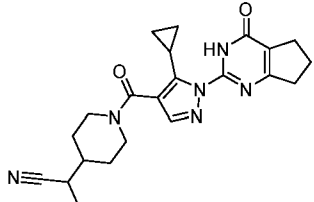
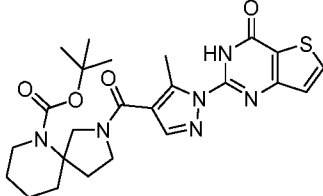
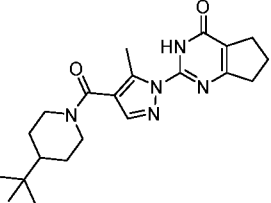
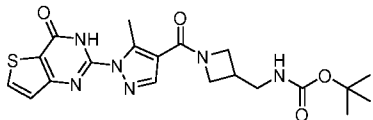
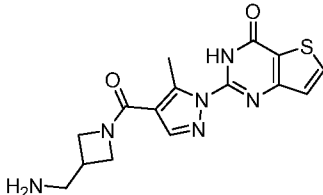
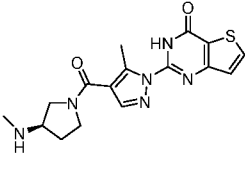
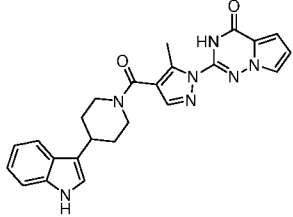
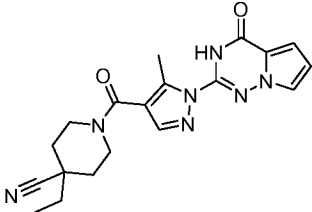
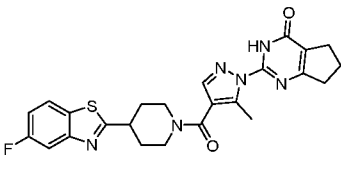
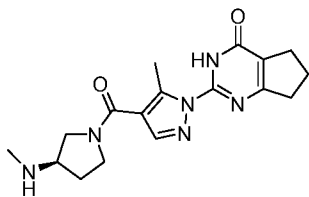
Q-474	Q-475	Q-476
Q-477	Q-478	Q-479
Q-480		Q-482
Q-483	Q-485	Q-486
Q-487	Q-488	Q-489
Q-490	Q-491	Q-492

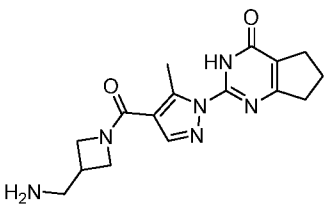
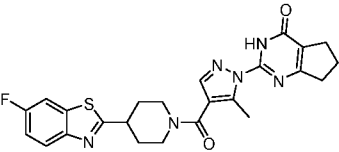
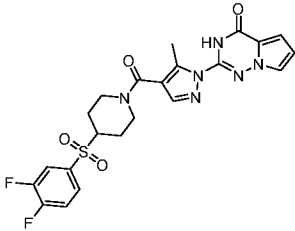
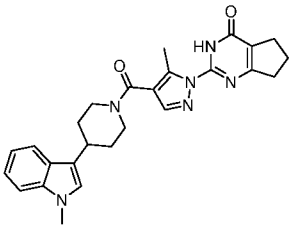
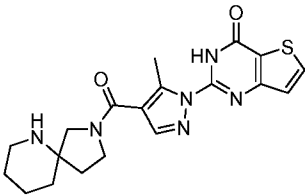
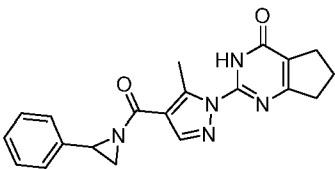
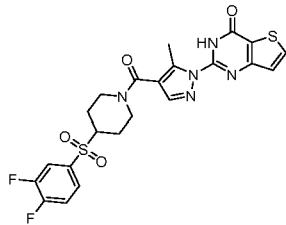
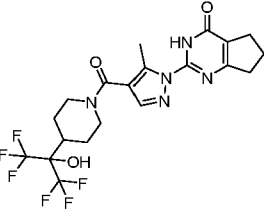
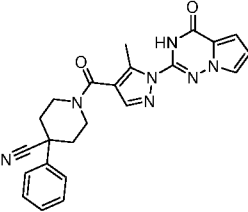
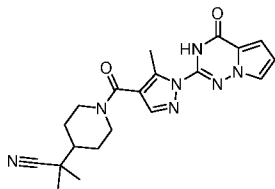
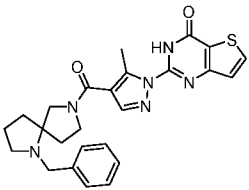
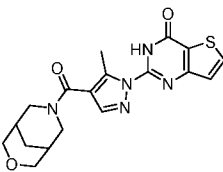
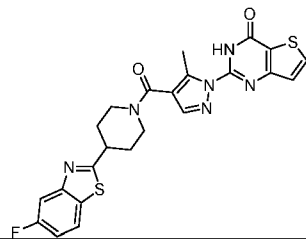
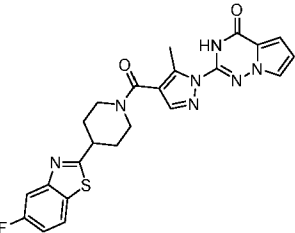
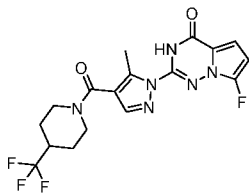
Q-493		Q-495
		
Q-496	Q-497	Q-498
		
Q-499	Q-500	Q-501
		
Q-502		Q-504
		
Q-505	Q-506	Q-507
		
	Q-509	Q-510
		

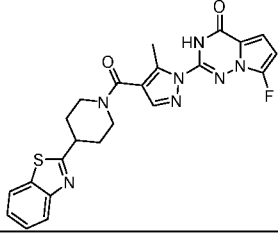
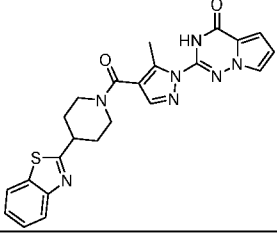
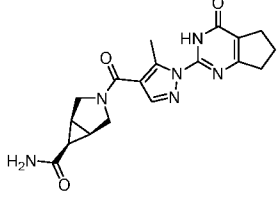
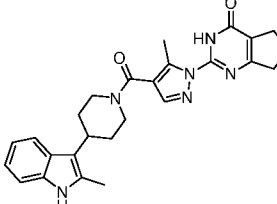
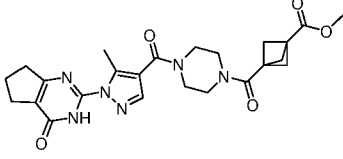
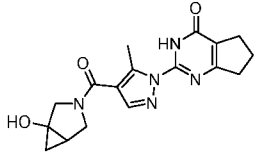
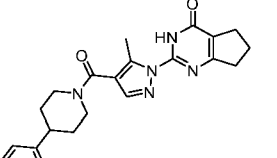
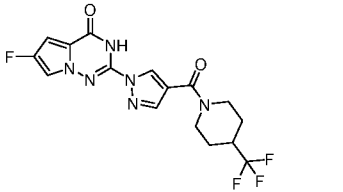
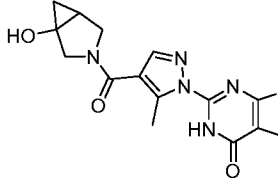
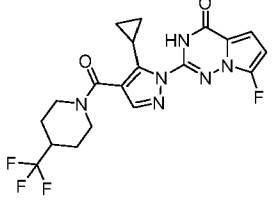
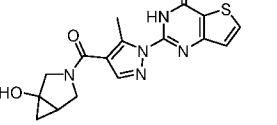
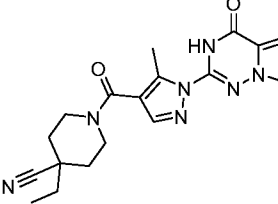
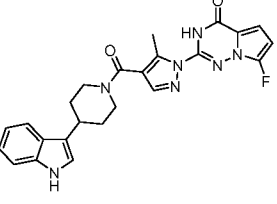
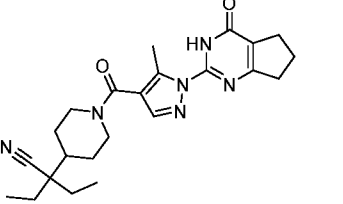
Q-511	Q-513	Q-514
		
	Q-517	Q-518
		
Q-519	Q-520	Q-521
		
	Q-523	Q-524
		
Q-525	Q-526	Q-527
		
Q-528		
		

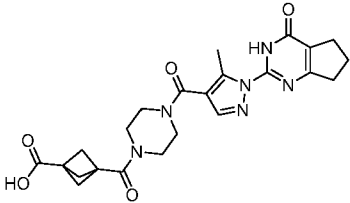
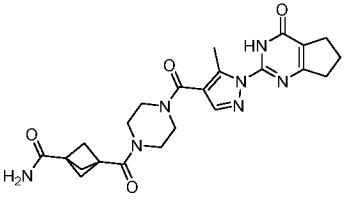
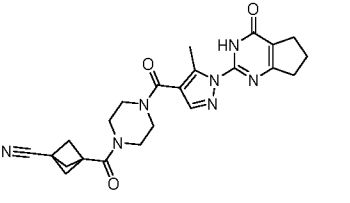
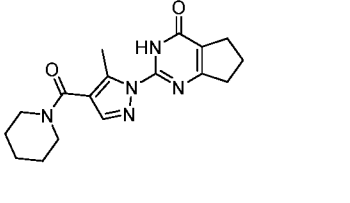
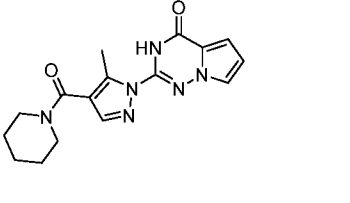
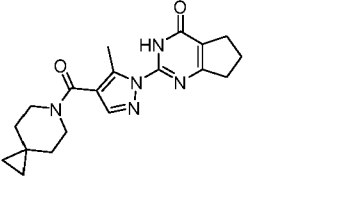
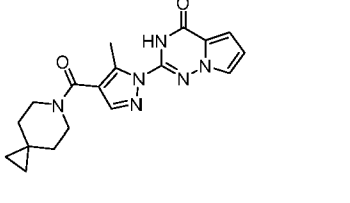
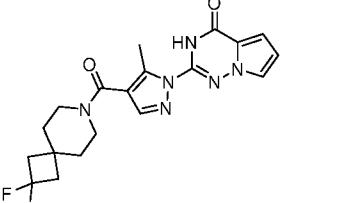
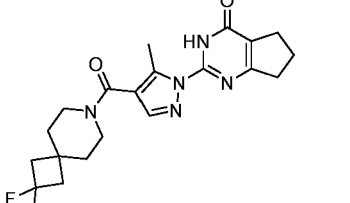
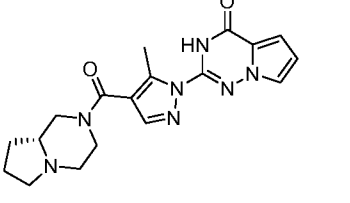
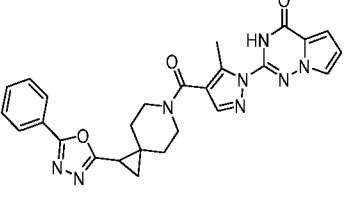
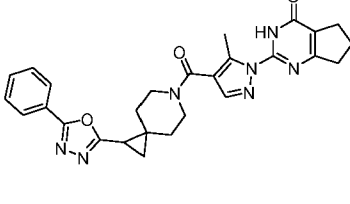
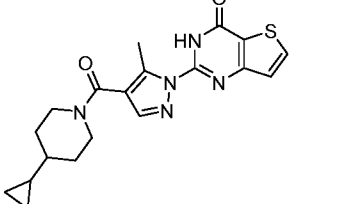
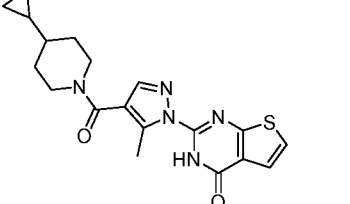
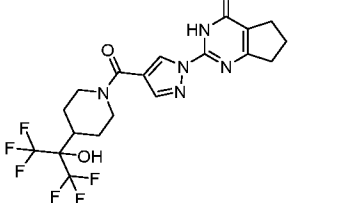
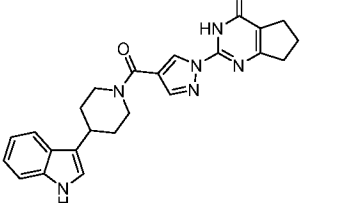
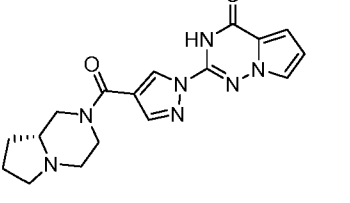
Q-531 	Q-532 	Q-533 
Q-534 	Q-535 	Q-536 
Q-537 		
	Q-543 	
Q-545 	Q-546 	
	Q-549 	Q-550 

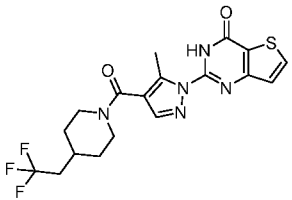
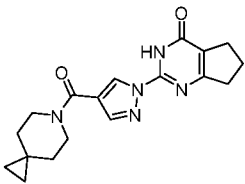
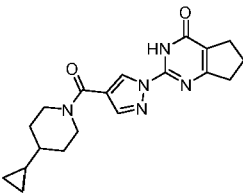
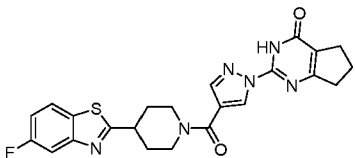
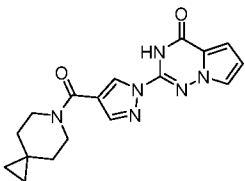
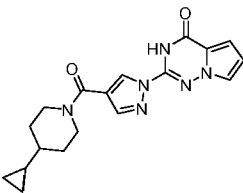
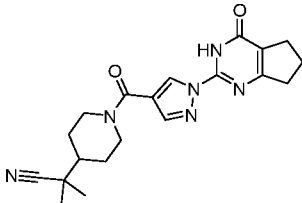
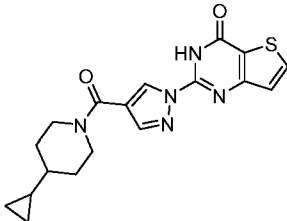
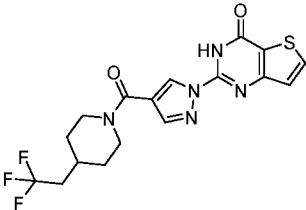
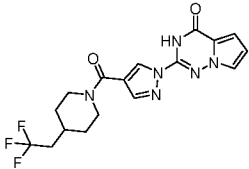
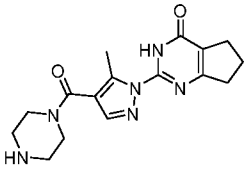
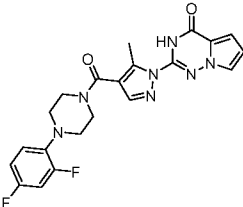
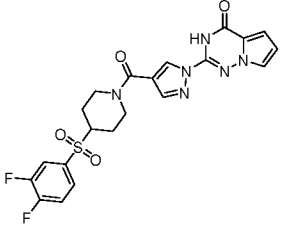
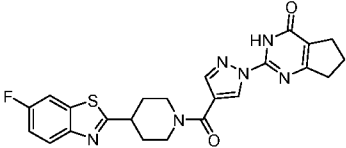
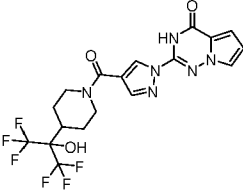
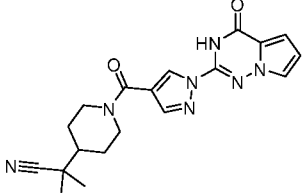
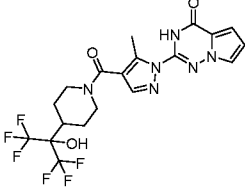
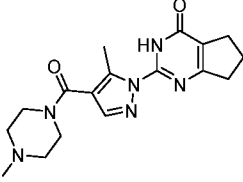
Q-551	Q-552	Q-553
		
	Q-556	Q-557
		
	Q-559	Q-560
		
Q-561	Q-562	Q-563
		
	Q-565	
		
Q-567	Q-568	Q-569
		

Q-570	Q-571	Q-572
		
Q-573	Q-574	Q-575
		
Q-576	Q-577	Q-578
		
Q-579	Q-580	Q-582
		
Q-583	Q-584	Q-585
		
Q-586	Q-587	Q-588
		

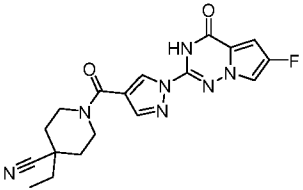
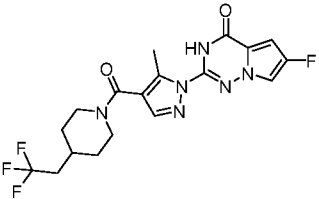
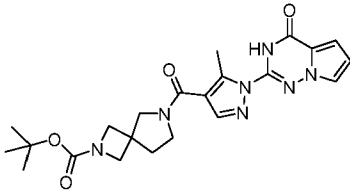
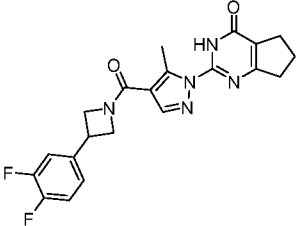
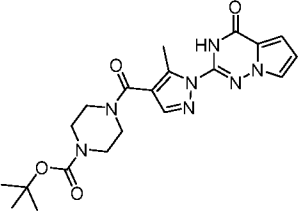
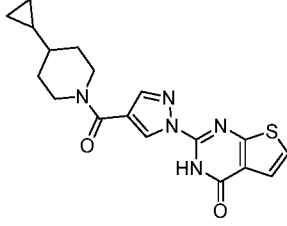
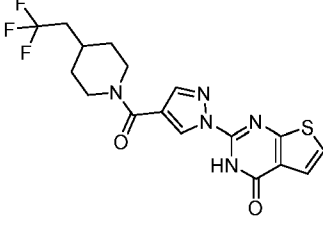
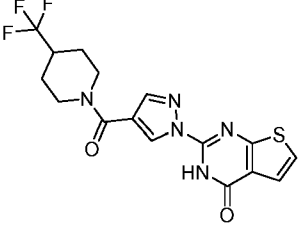
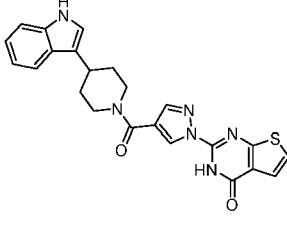
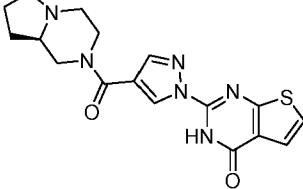
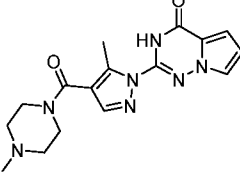
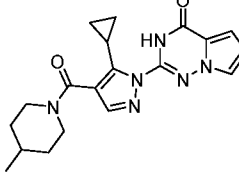
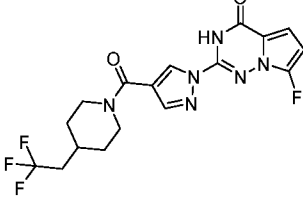
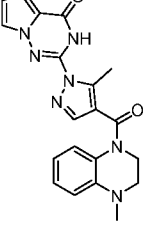
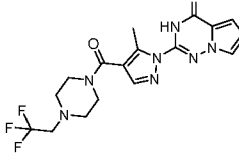
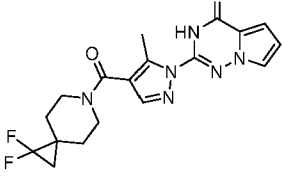
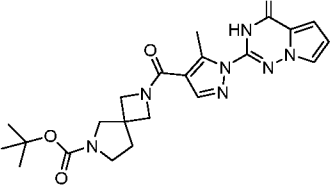
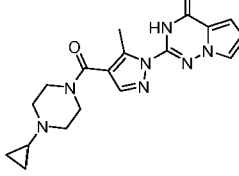
Q-589	Q-590	Q-591
		
Q-592		
		
Q-595	Q-596	Q-597
		
Q-598	Q-599	Q-600
		
Q-601	Q-602	Q-603
		
Q-604		Q-606
		

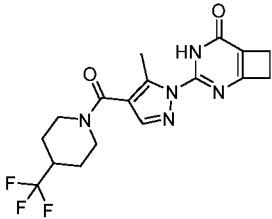
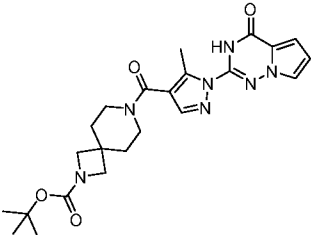
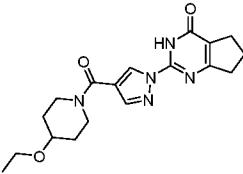
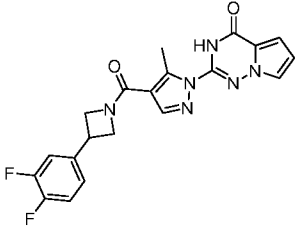
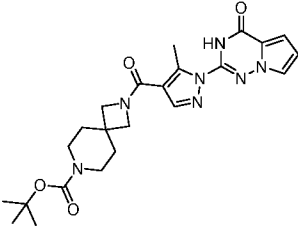
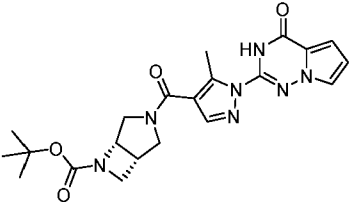
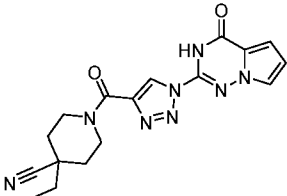
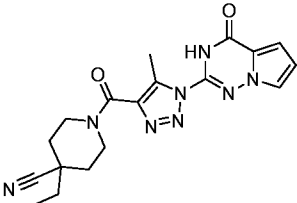
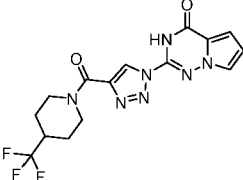
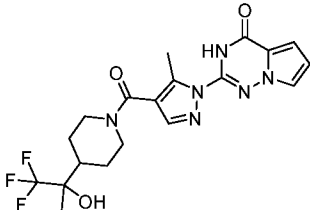
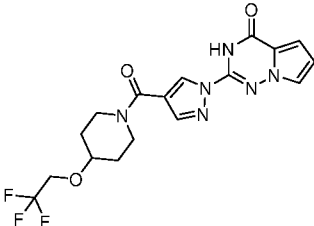
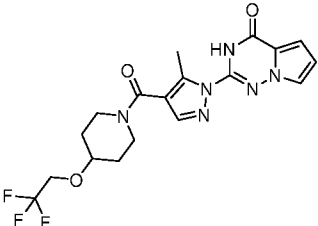
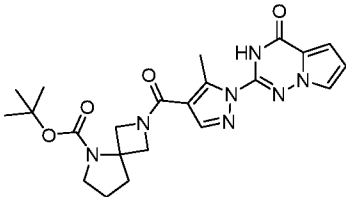
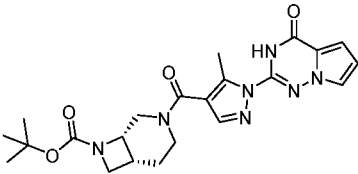
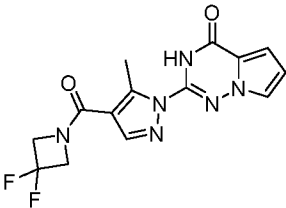
Q-607	Q-608	
		
Q-610	Q-611	Q-612
		
Q-614	Q-615	Q-616
		
Q-617		
		
Q-620	Q-621	
		
Q-623	Q-624	Q-626
		

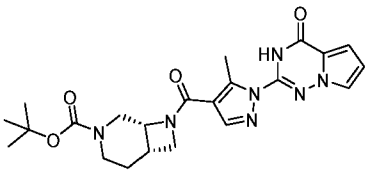
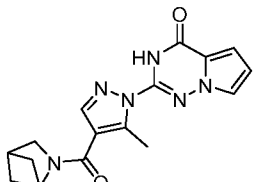
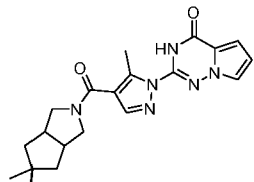
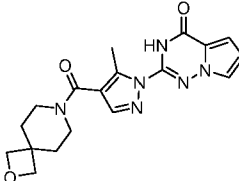
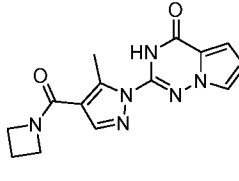
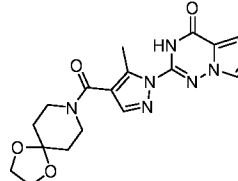
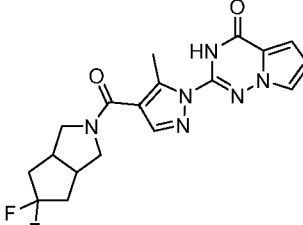
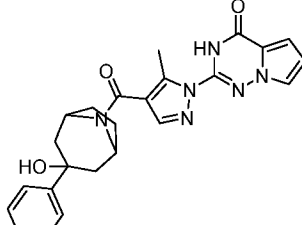
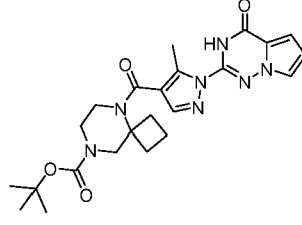
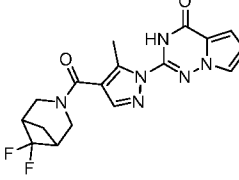
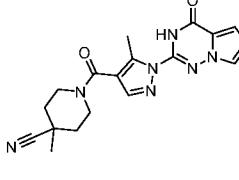
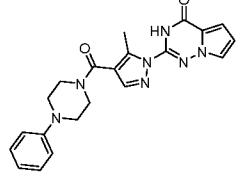
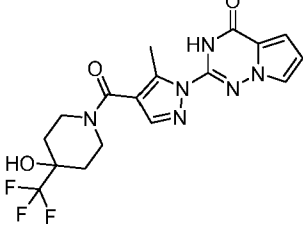
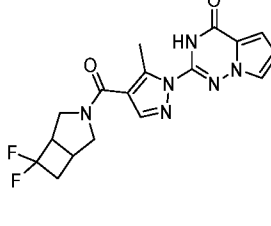
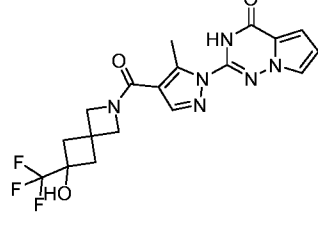
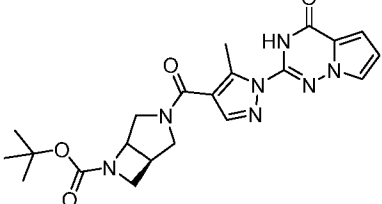
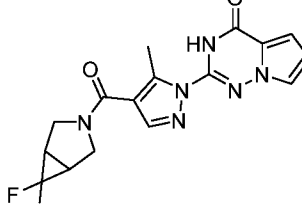
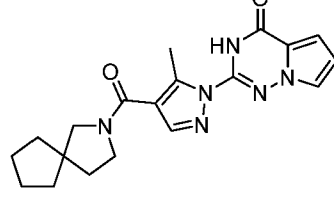
Q-627	Q-630	Q-632
		
Q-633	Q-634	Q-635
		
Q-681		Q-690
		
Q-691	Q-693	Q-696
		
Q-697	Q-698	Q-700
		
Q-701	Q-702	Q-703
		

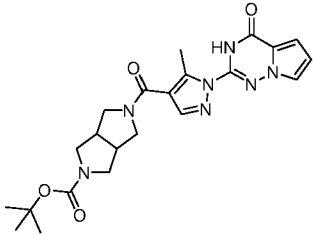
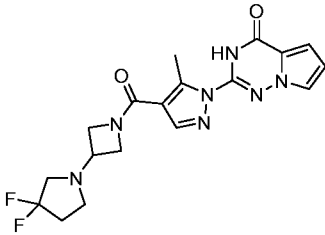
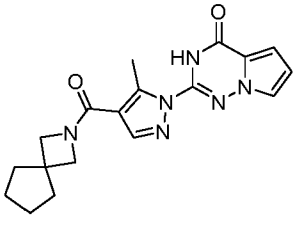
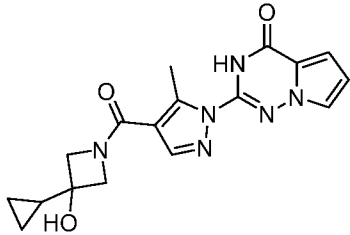
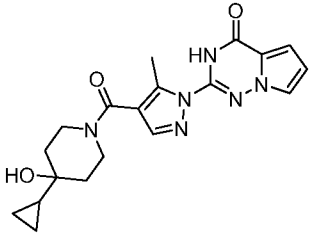
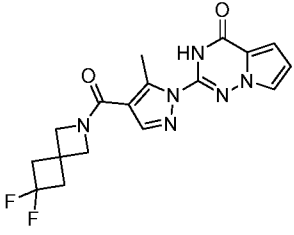
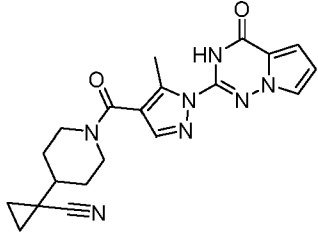
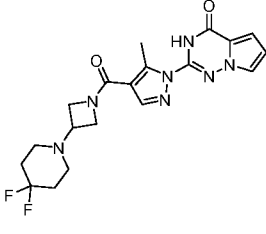
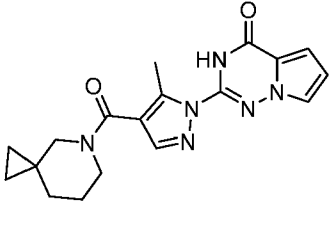
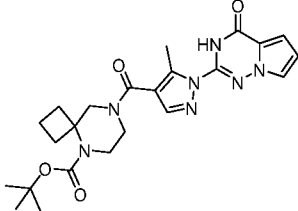
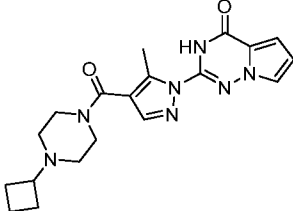
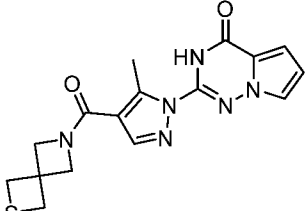
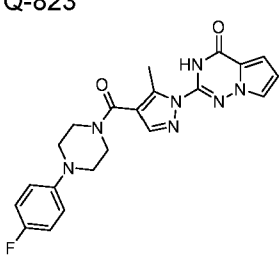
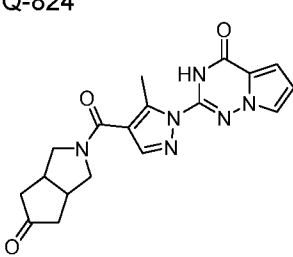
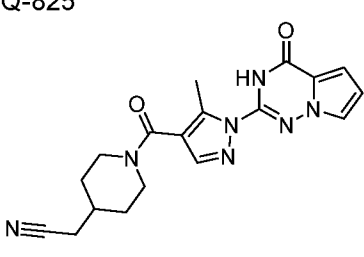
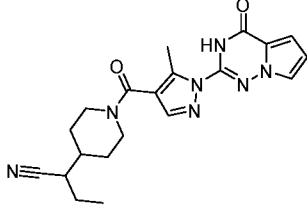
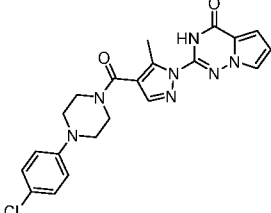
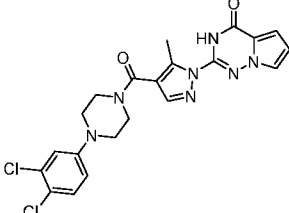
Q-704	Q-705	Q-706
		
Q-707	Q-708	Q-709
		
Q-710	Q-711	Q-712
		
Q-713	Q-714	Q-715
		
Q-716	Q-718	Q-719
		
Q-720	Q-721	Q-722
		

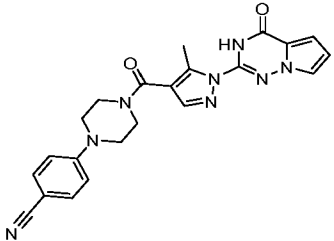
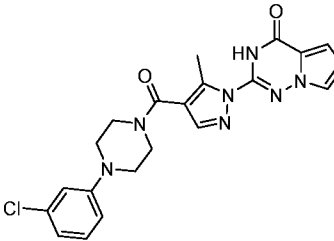
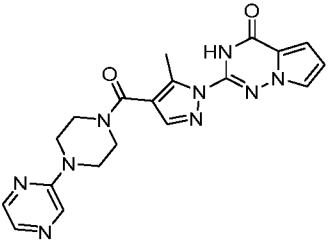
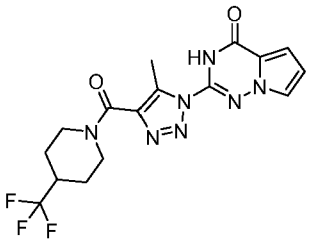
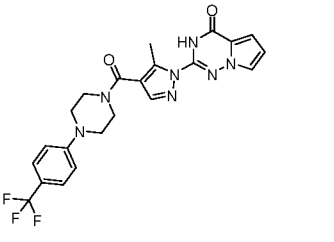
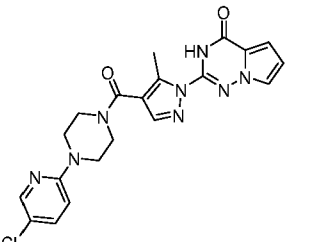
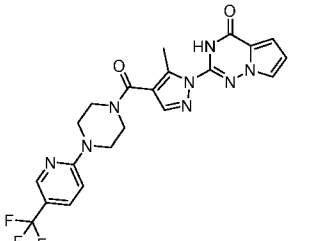
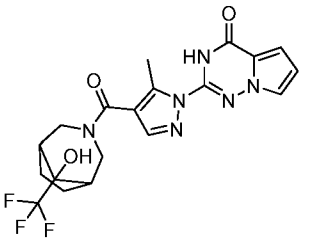
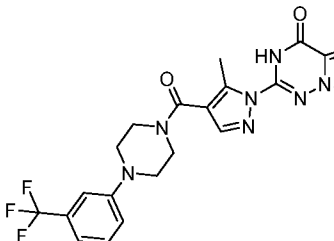
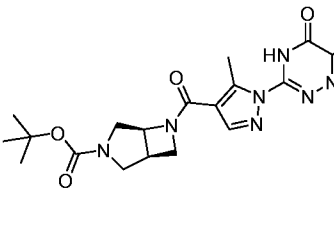
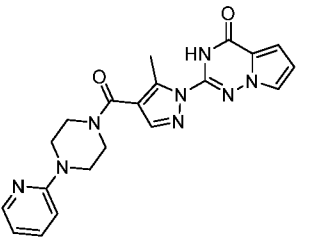
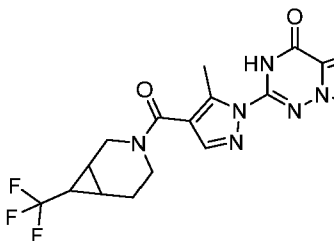
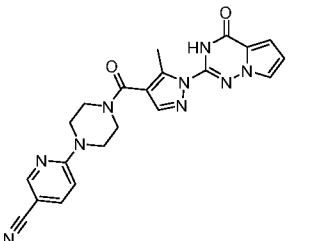
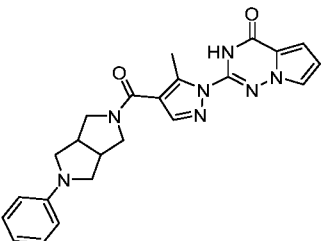
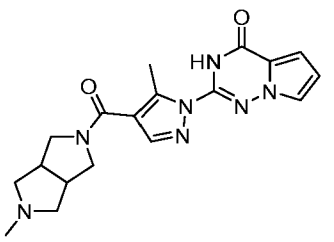
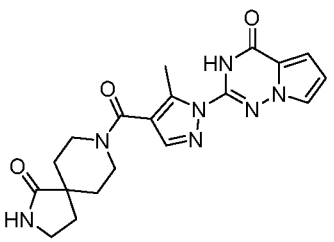
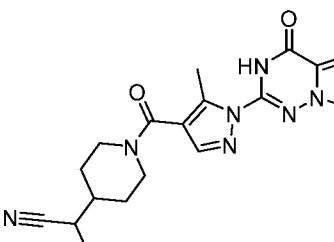
Q-723	Q-724	Q-725
Q-726	Q-727	Q-730
Q-731	Q-732	Q-734
Q-735	Q-736	Q-737
Q-738	Q-739	Q-741
Q-743	Q-744	Q-745

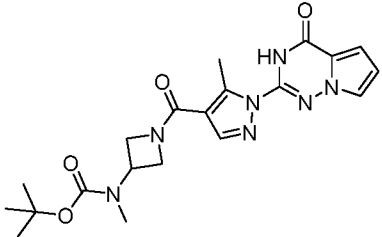
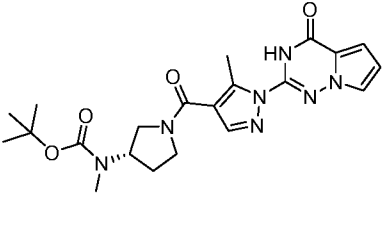
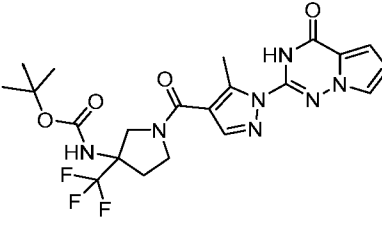
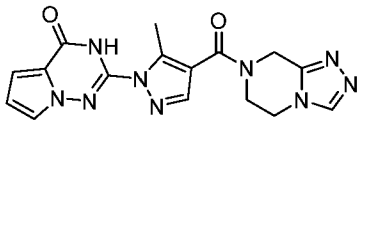
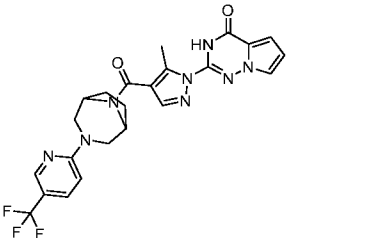
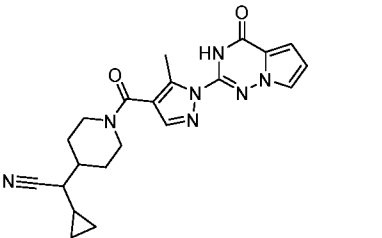
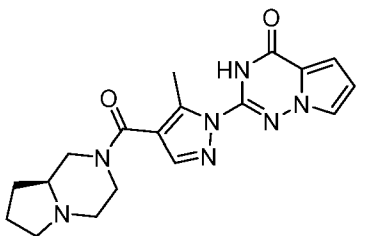
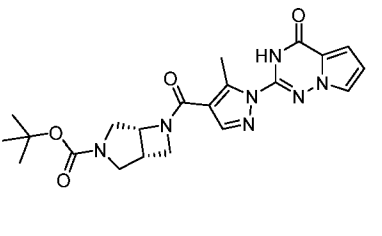
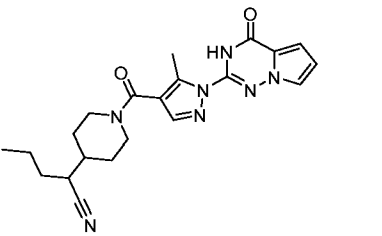
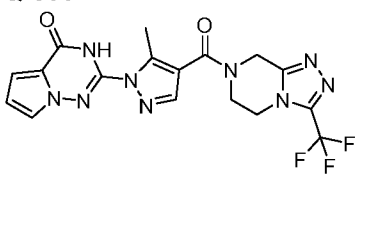
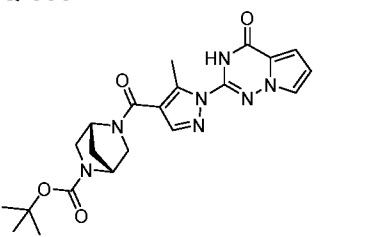
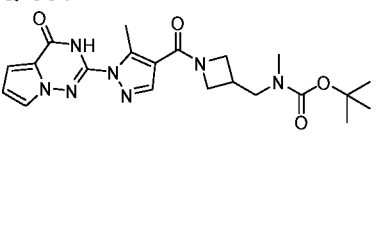
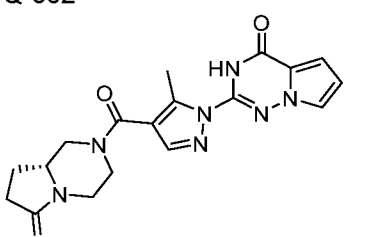
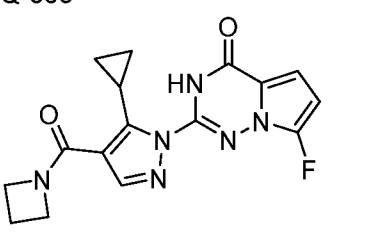
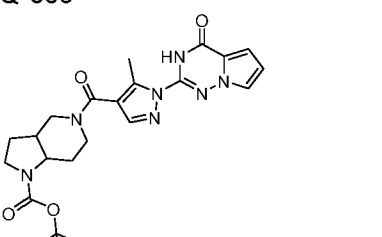
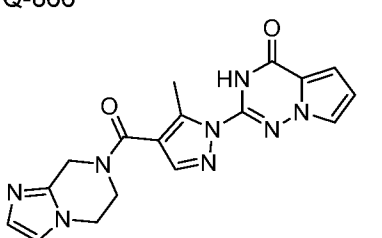
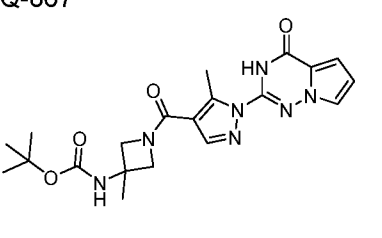
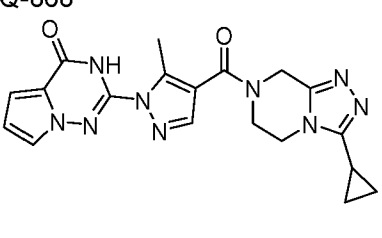
Q-746	Q-747	Q-748
		
Q-749	Q-750	Q-751
		
Q-752	Q-753	Q-754
		
Q-755	Q-756	Q-757
		
Q-758	Q-759	Q-760
		
Q-761	Q-762	Q-764
		

Q-765	Q-768	Q-770
		
Q-771	Q-772	Q-773
		
	Q-775	Q-777
		
		Q-781
		
Q-782	Q-783	Q-784
		
Q-785	Q-788	Q-789
		

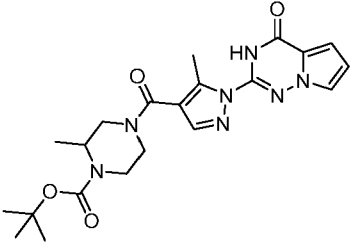
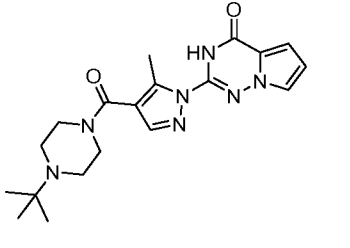
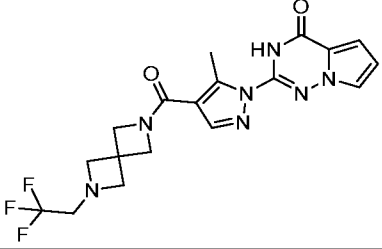
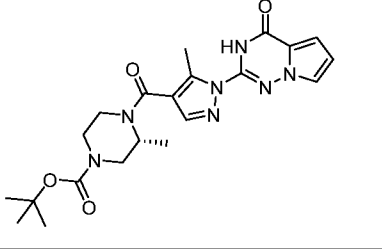
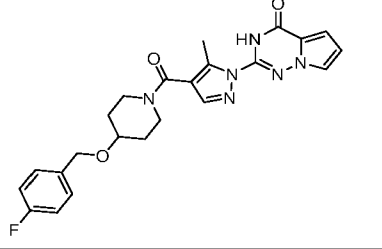
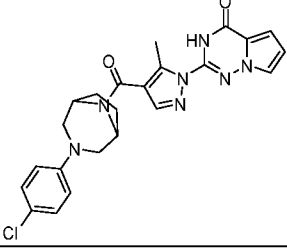
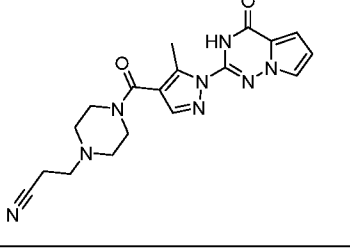
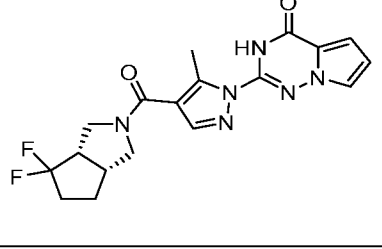
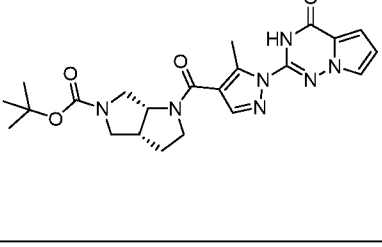
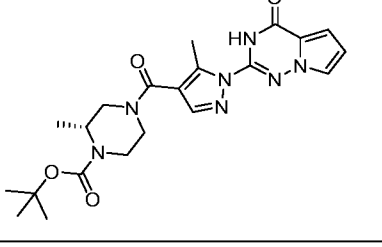
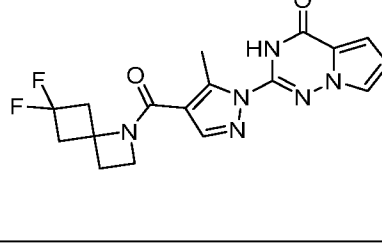
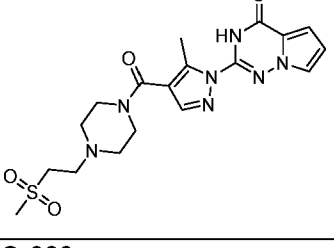
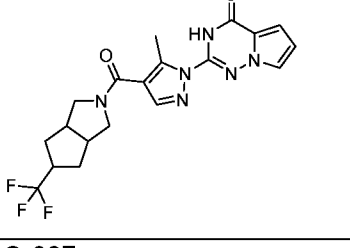
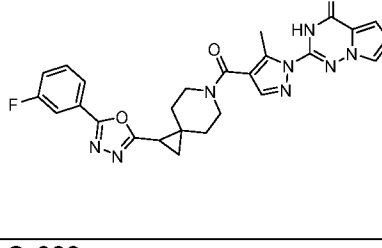
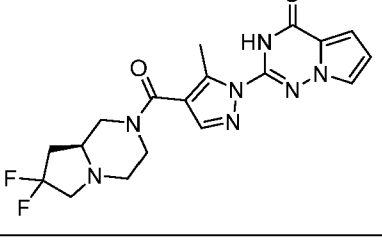
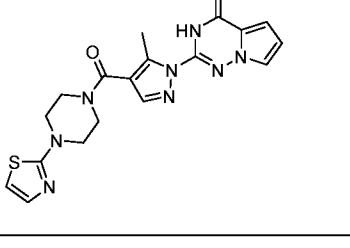
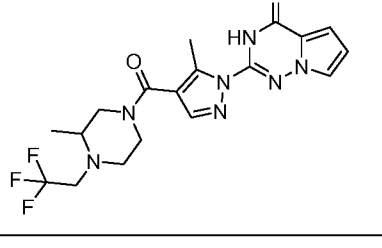
Q-790	Q-791	Q-792
		
Q-793	Q-794	Q-795
		
Q-796	Q-797	Q-798
		
Q-799	Q-800	Q-802
		
Q-803	Q-804	Q-805
		
Q-806	Q-807	Q-808
		

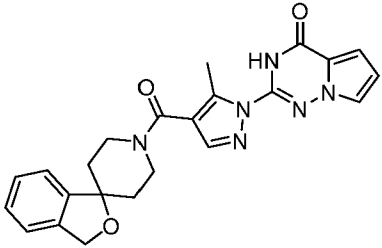
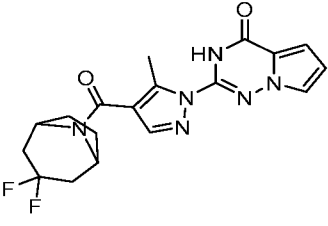
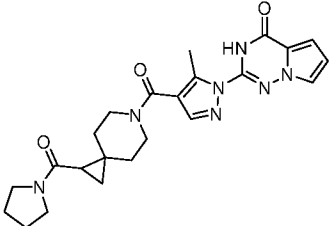
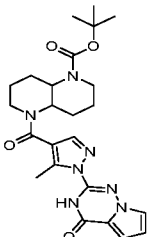
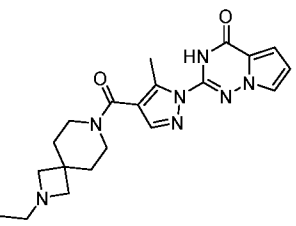
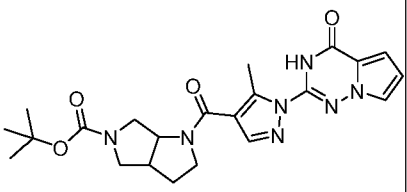
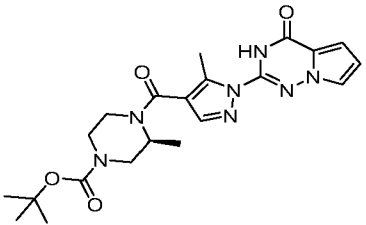
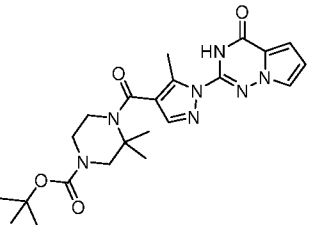
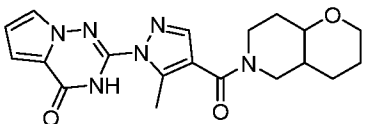
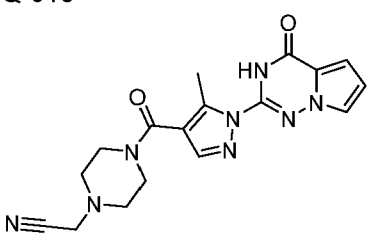
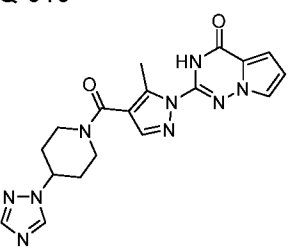
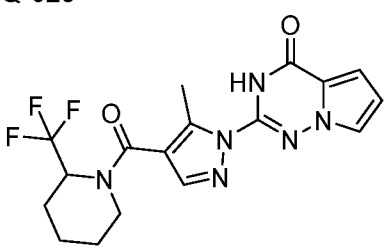
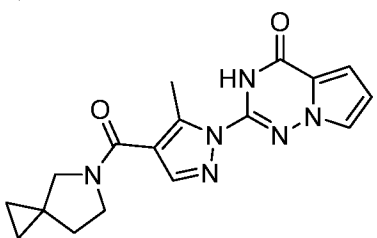
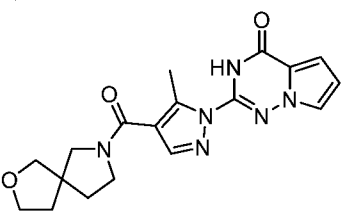
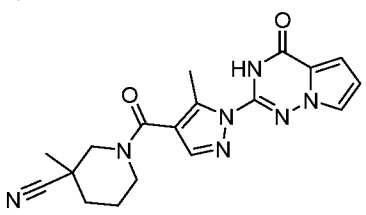
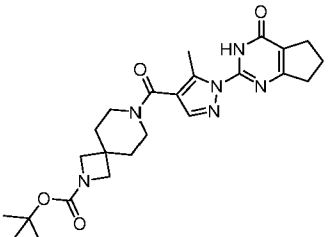
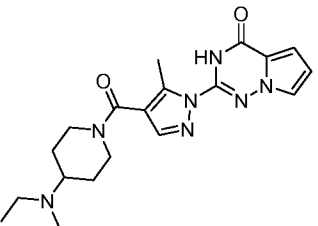
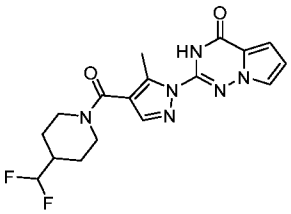
Q-809	Q-812	Q-813
		
Q-814	Q-815	Q-816
		
Q-817	Q-818	Q-819
		
Q-820	Q-821	Q-822
		
Q-823	Q-824	Q-825
		
Q-826	Q-827	Q-828
		

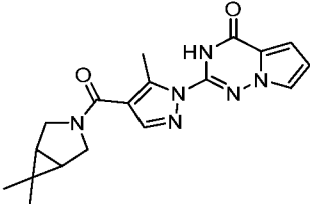
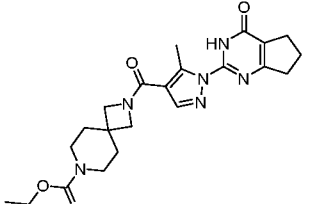
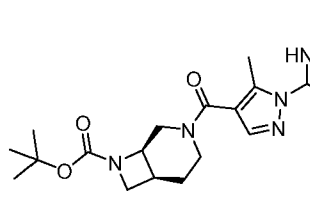
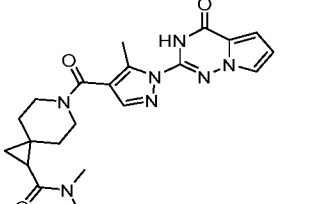
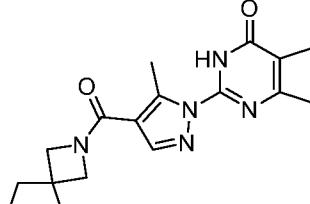
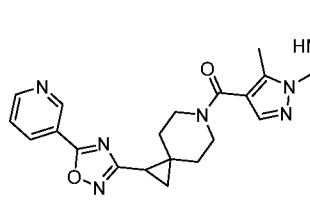
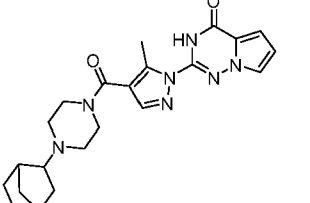
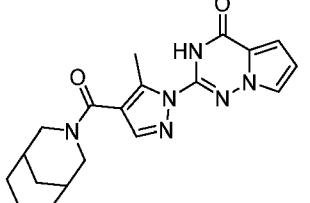
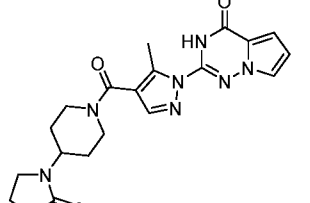
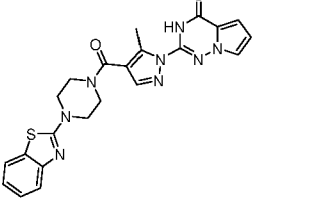
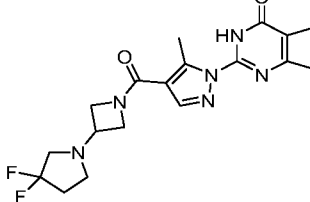
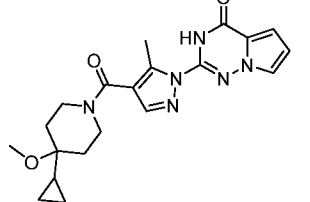
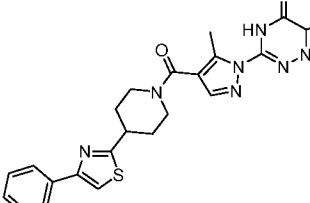
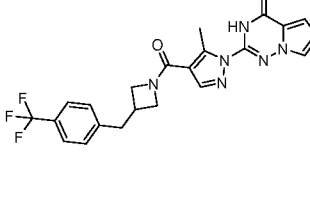
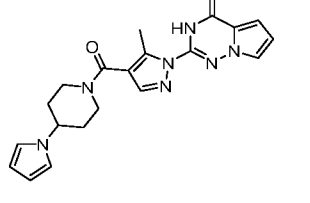
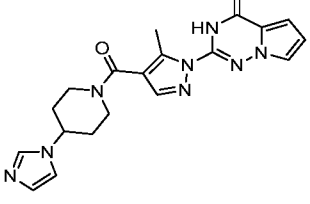
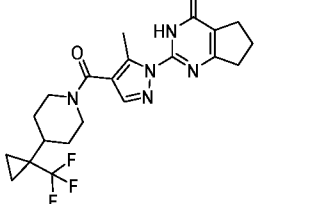
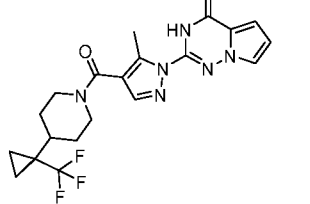
Q-829	Q-830	Q-831
		
Q-832	Q-833	Q-835
		
Q-836	Q-837	
		
Q-840	Q-842	Q-843
		
Q-844	Q-845	Q-846
		
Q-847	Q-848	Q-849
		

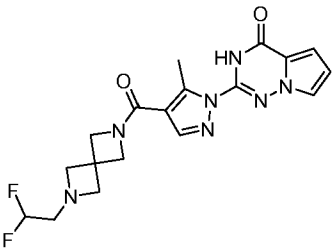
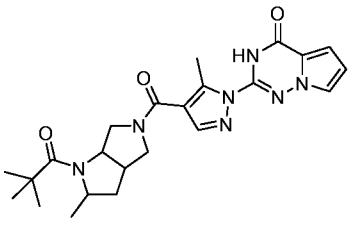
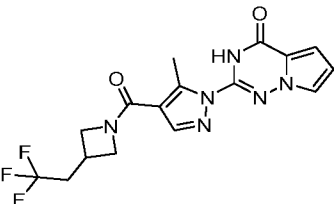
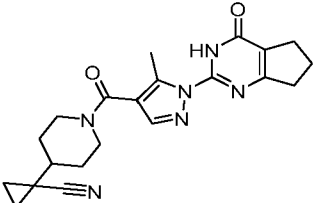
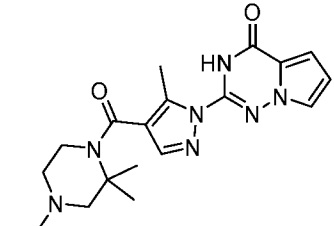
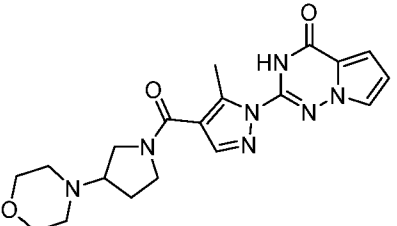
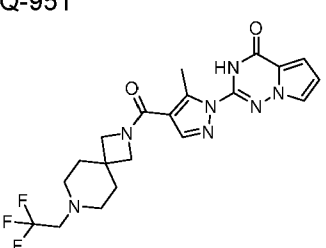
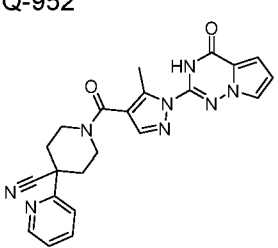
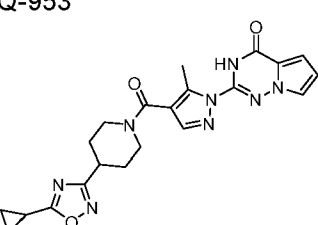
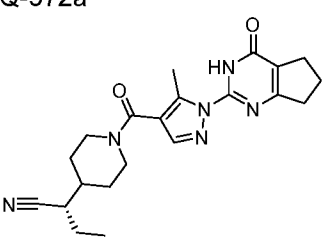
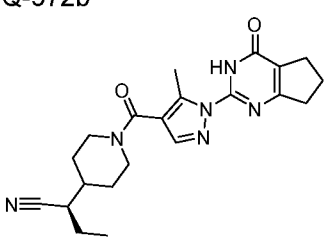
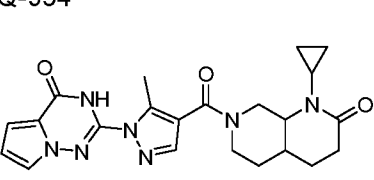
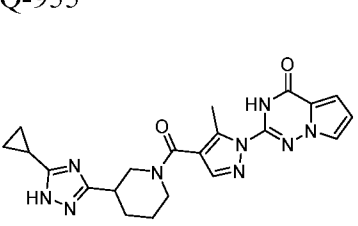
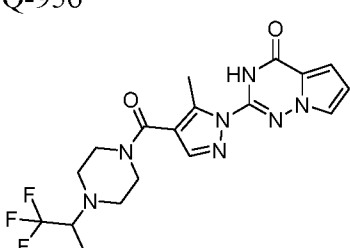
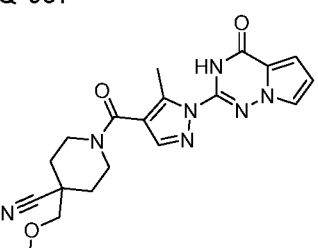
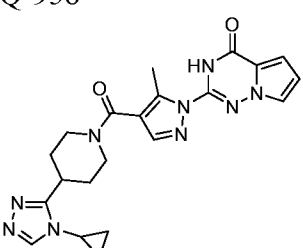
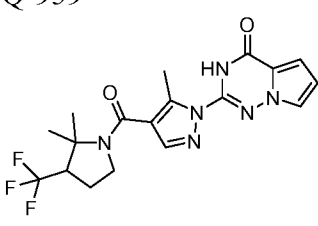
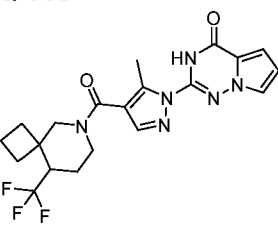
Q-850	Q-851	Q-852
		
Q-853	Q-854	Q-855
		
Q-856	Q-857	Q-858
		
Q-859	Q-860	Q-861
		
Q-862	Q-863	Q-865
		
Q-866	Q-867	Q-868
		

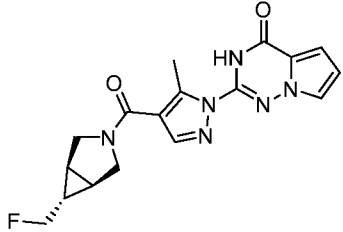
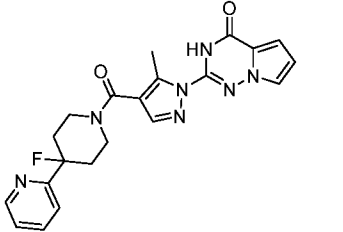
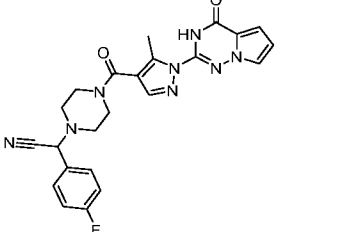
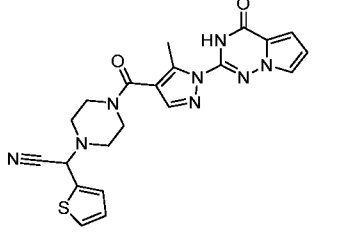
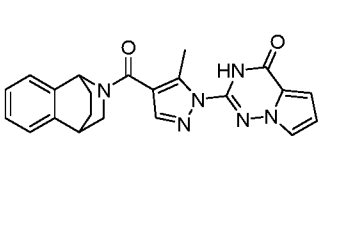
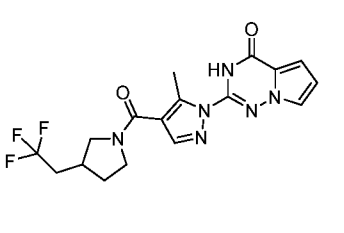
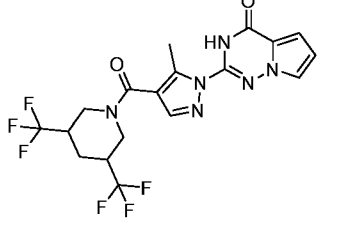
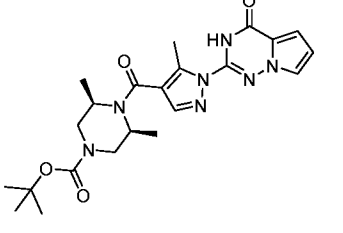
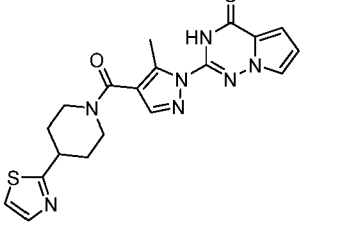
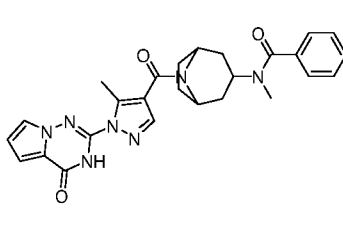
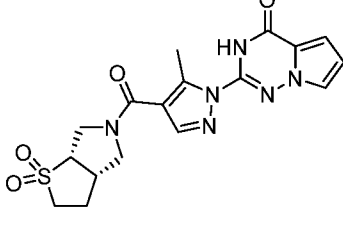
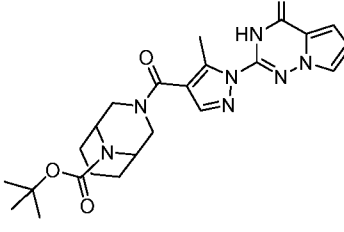
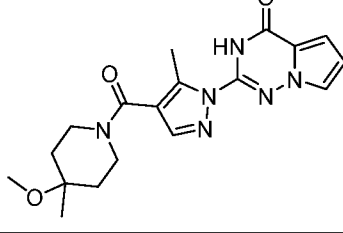
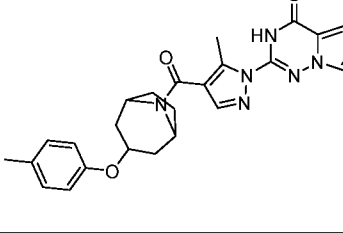
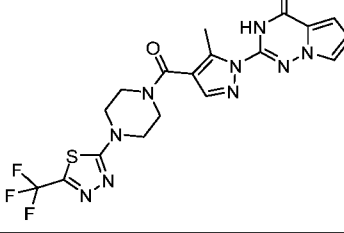
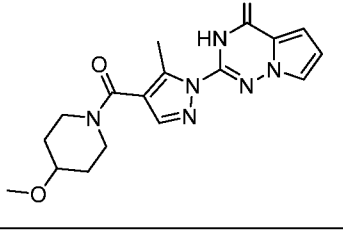
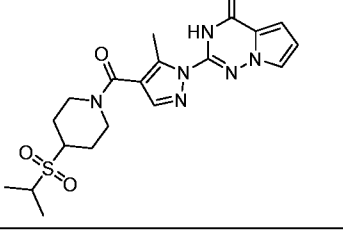
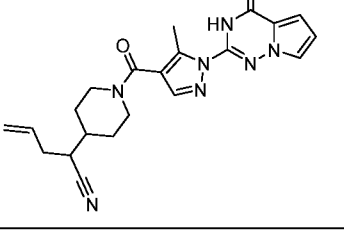
Q-869	Q-870	Q-871
Q-872	Q-873	Q-874
Q-875	Q-876	Q-877
Q-878	Q-879	Q-880
Q-881	Q-882	Q-883
Q-884	Q-885	Q-886

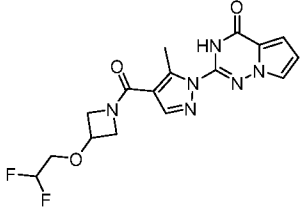
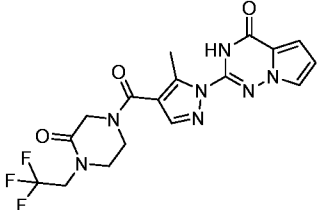
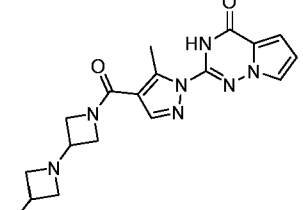
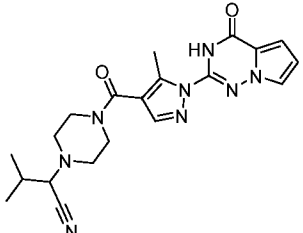
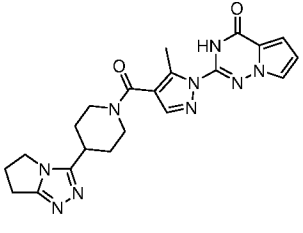
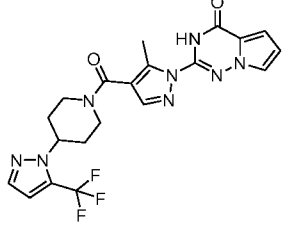
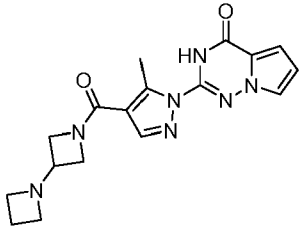
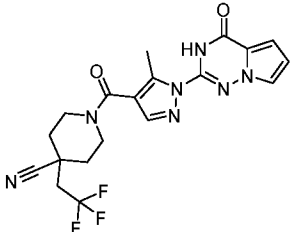
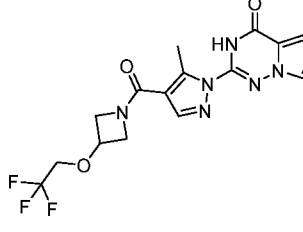
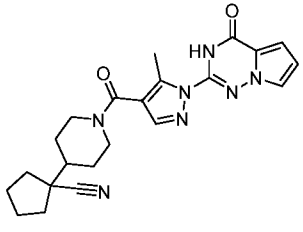
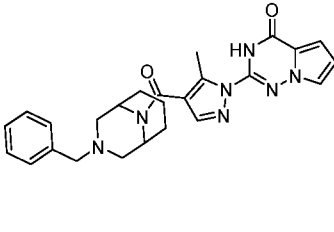
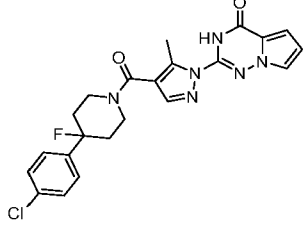
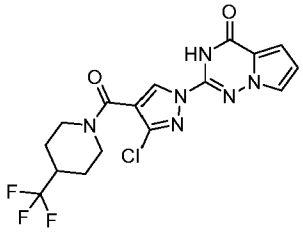
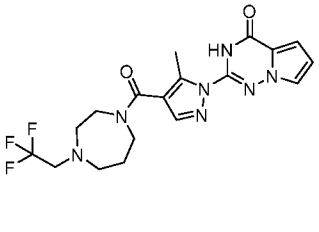
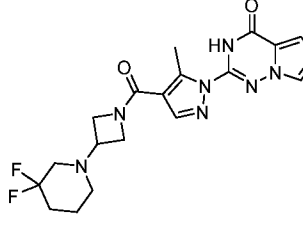
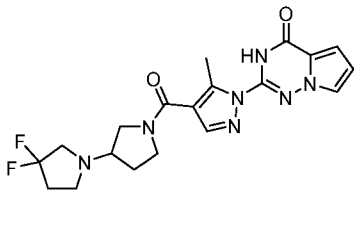
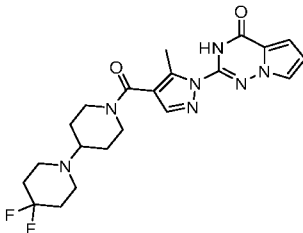
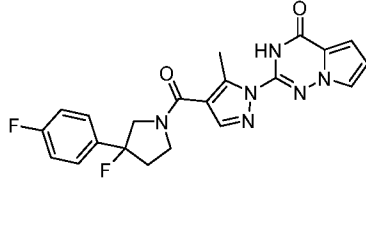
Q-887	Q-888	
		
Q-891	Q-892	Q-893
		
Q-894	Q-895	Q-896
		
Q-897	Q-899	Q-900
		
Q-901	Q-902	Q-905
		
Q-906	Q-907	Q-908
		

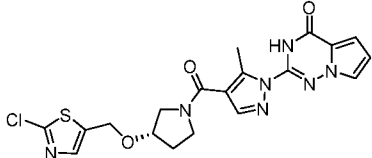
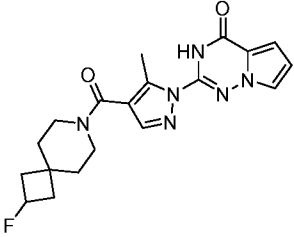
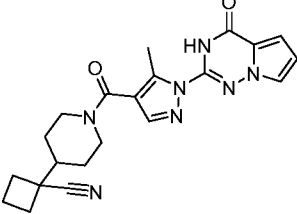
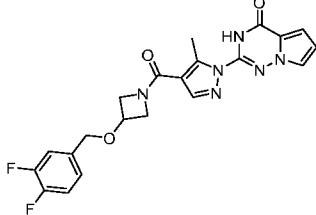
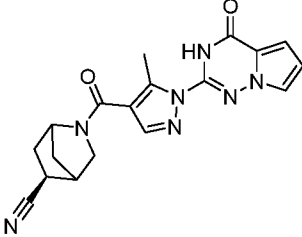
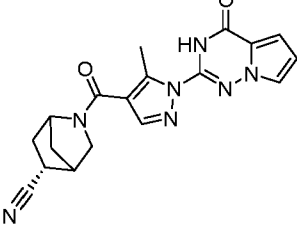
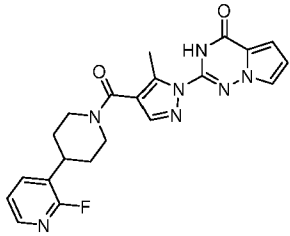
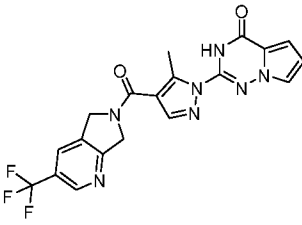
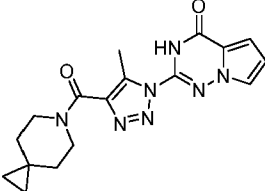
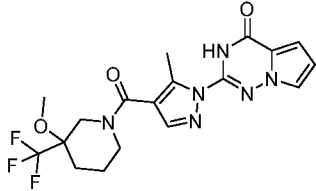
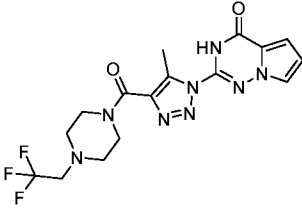
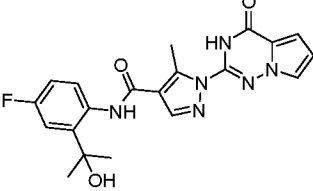
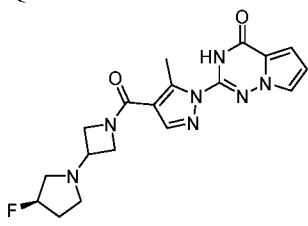
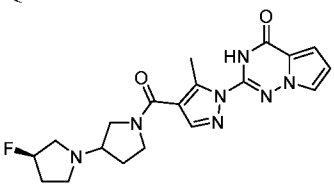
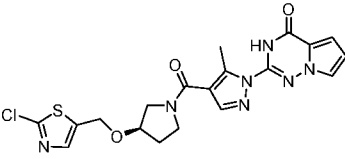
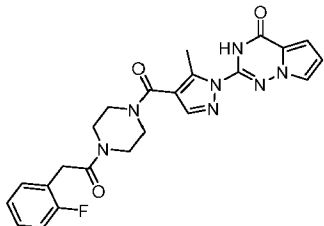
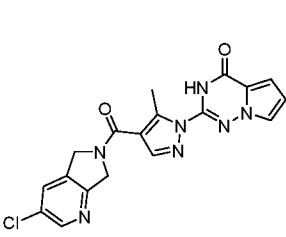
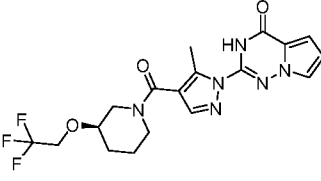
Q-909	Q-910	Q-911
		
Q-912	Q-913	Q-914
		
Q-915	Q-916	Q-917
		
Q-918	Q-919	Q-920
		
Q-921	Q-922	Q-923
		
Q-924	Q-925	Q-926
		

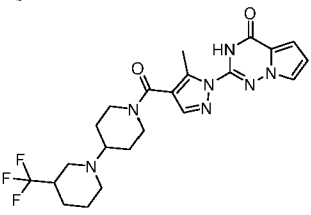
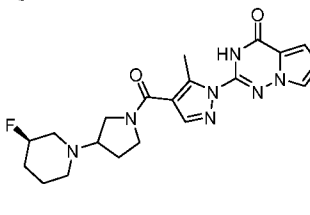
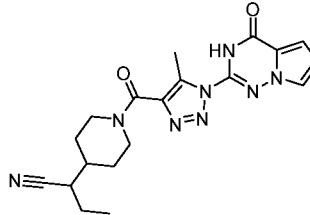
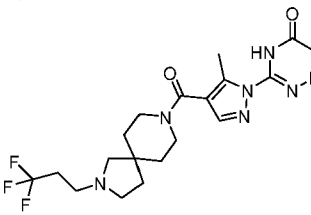
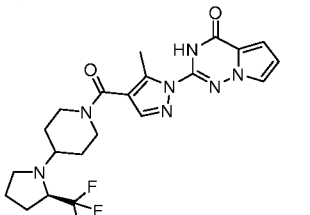
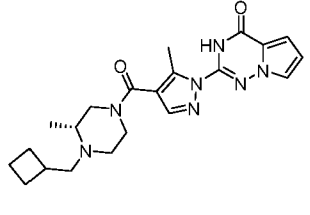
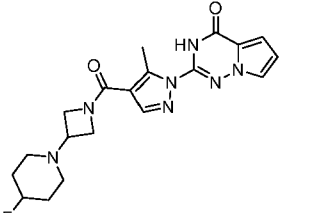
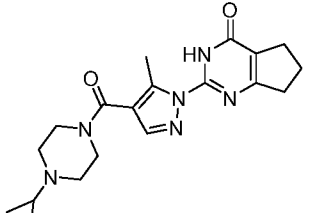
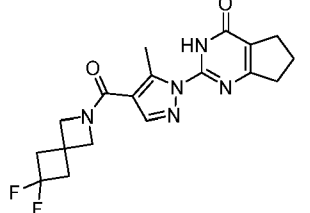
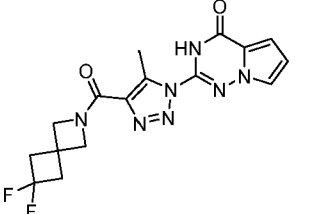
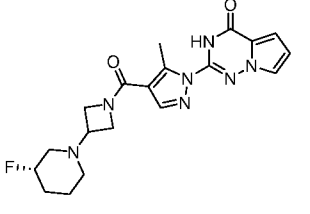
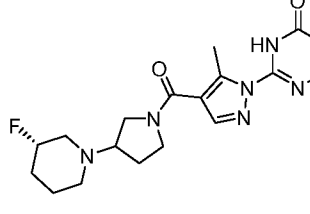
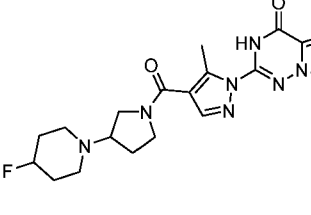
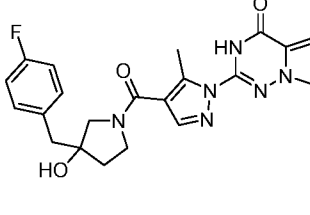
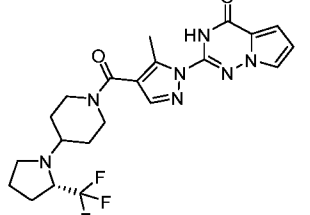
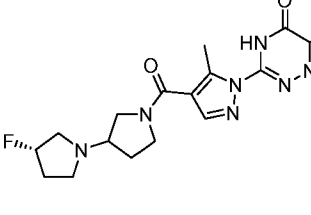
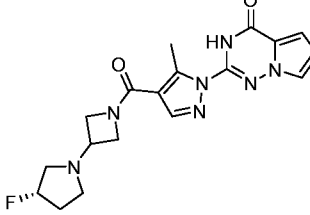
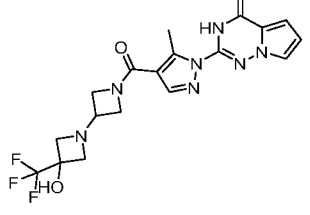
Q-927	Q-928	Q-929
		
Q-930	Q-931	Q-932
		
Q-933	Q-934	Q-935
		
Q-936	Q-937	Q-938
		
Q-939	Q-940	Q-941
		
Q-942	Q-943	Q-944
		

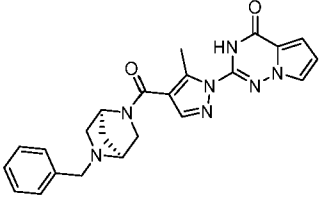
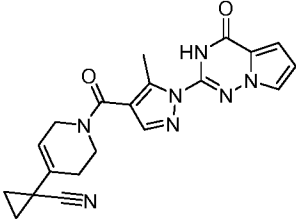
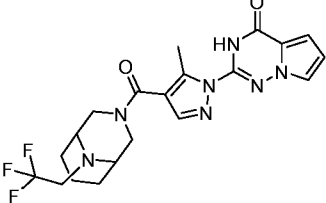
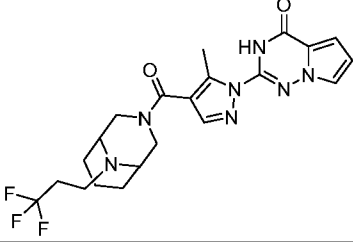
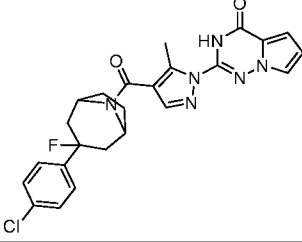
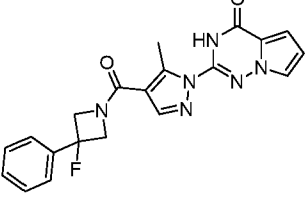
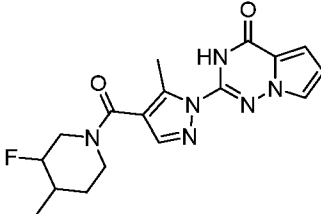
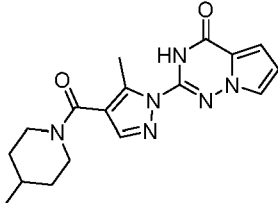
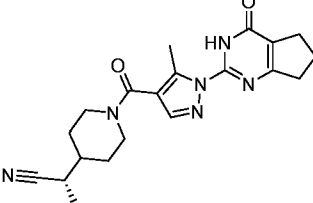
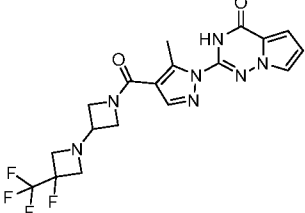
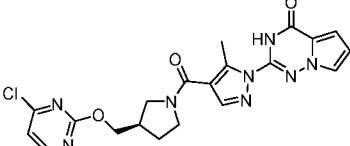
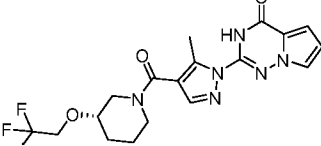
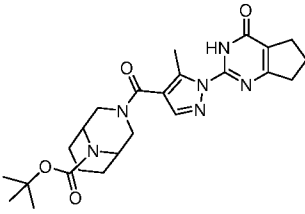
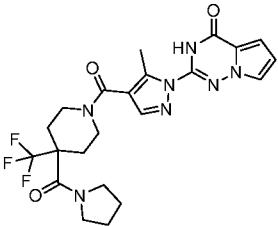
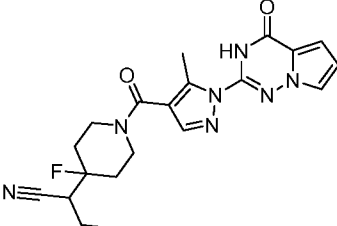
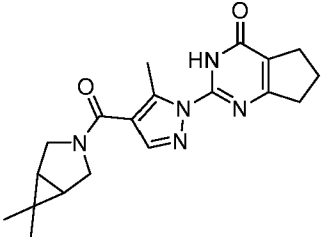
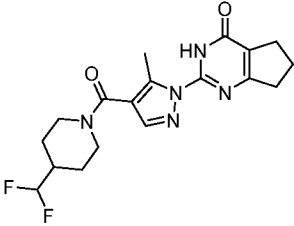
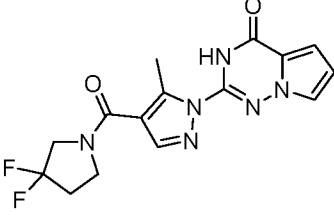
Q-945	Q-946	Q-947
		
Q-948	Q-949	Q-950
		
Q-951	Q-952	Q-953
		
Q-572a	Q-572b	Q-954
		
Q-955	Q-956	Q-957
		
Q-958	Q-959	Q-960
		

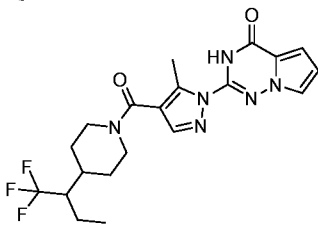
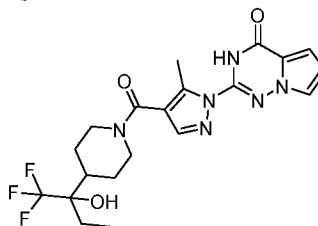
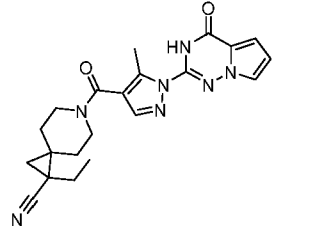
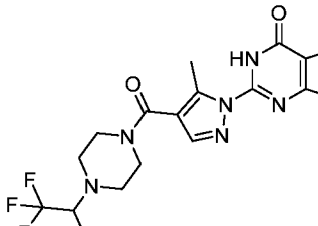
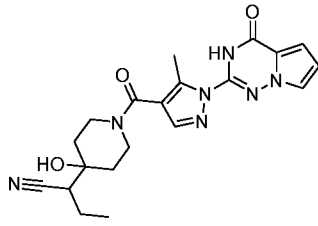
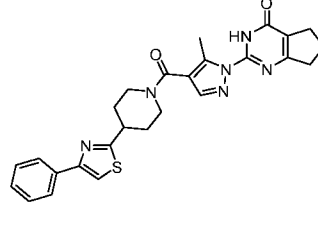
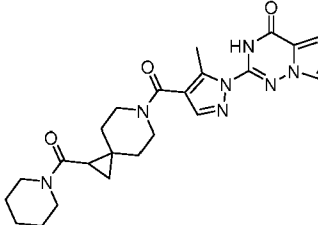
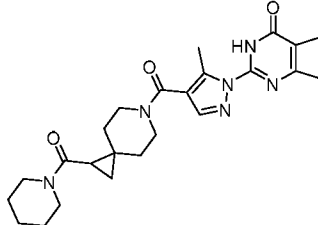
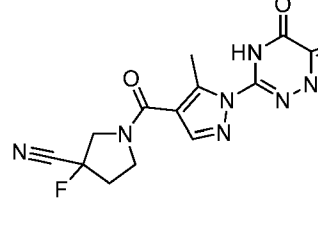
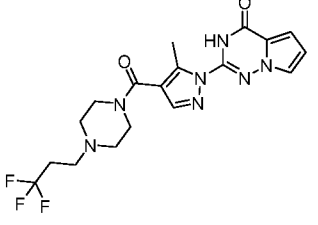
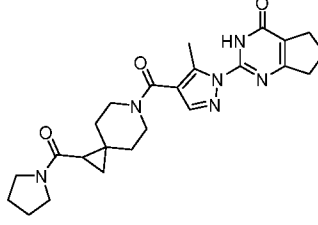
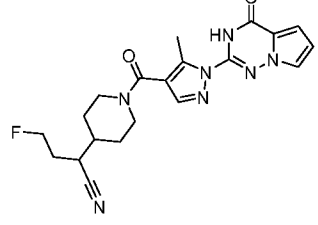
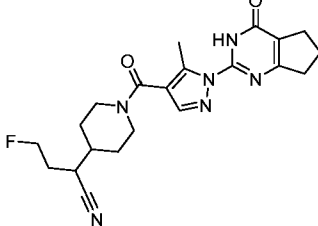
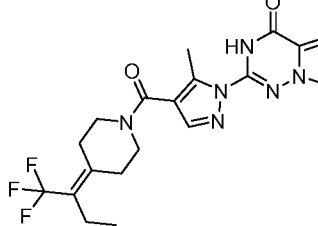
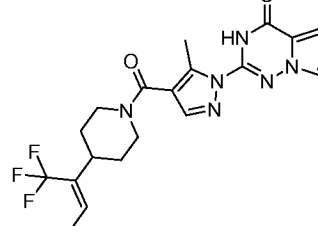
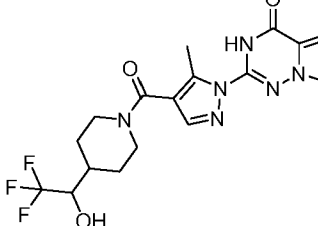
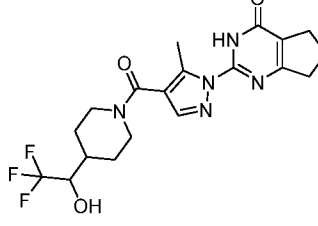
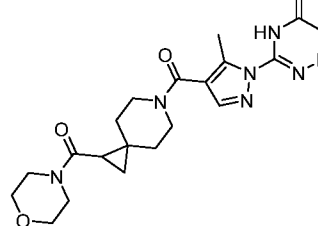
Q-961	Q-962	Q-963
		
Q-964	Q-965	Q-966
		
Q-967	Q-968	Q-969
		
Q-970	Q-971	Q-972
		
Q-973	Q-974	Q-975
		
Q-976	Q-977	Q-978
		

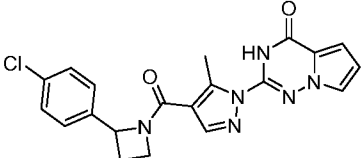
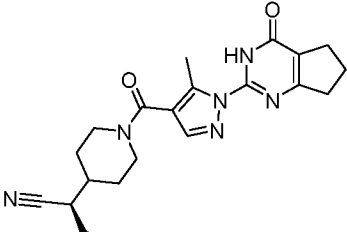
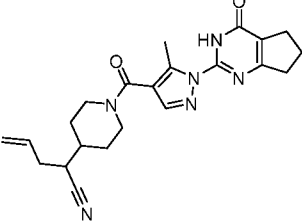
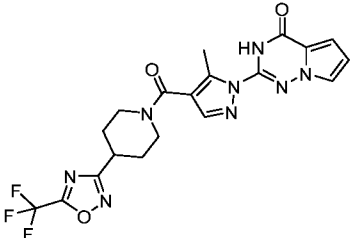
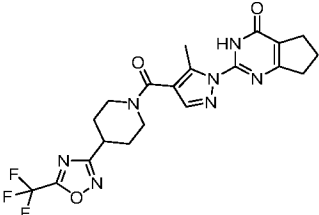
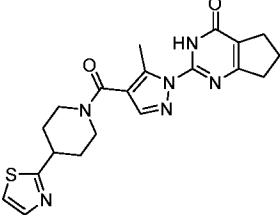
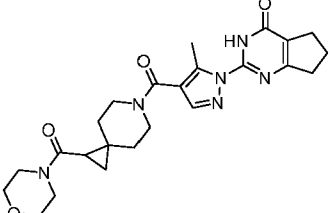
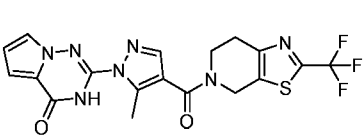
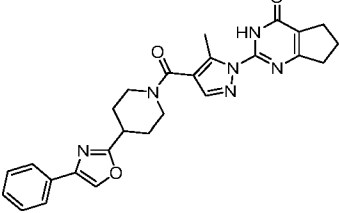
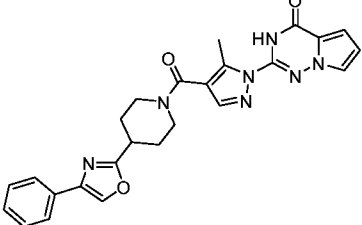
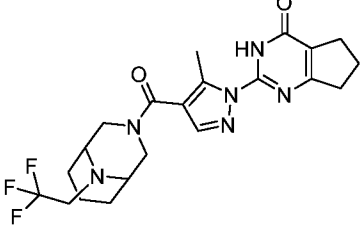
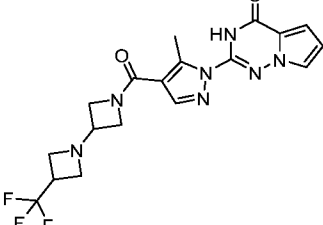
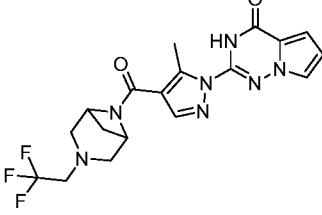
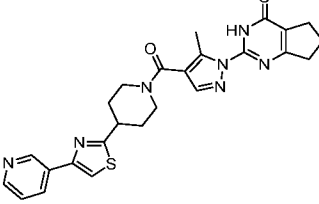
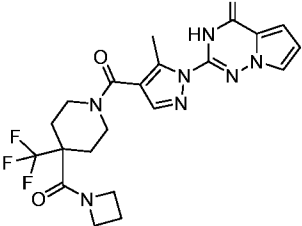
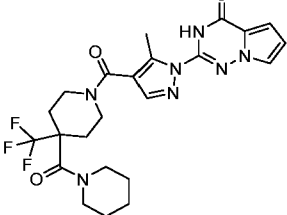
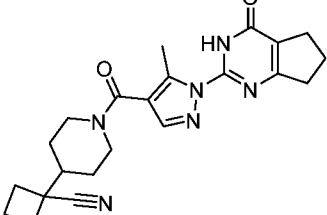
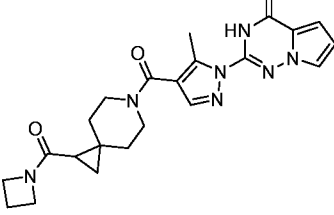
Q-979	Q-980	Q-981
		
Q-982	Q-983	Q-984
		
Q-985	Q-986	Q-987
		
Q-988	Q-989	Q-990
		
Q-991	Q-992	Q-993
		
Q-994	Q-995	Q-996
		

Q-997	Q-998	Q-999
		
Q-1000	Q-1001	Q-1002
		
Q-1003	Q-1004	Q-1005
		
Q-1006	Q-1007	Q-1008
		
Q-1009	Q-1010	Q-1011
		
Q-1012	Q-1013	Q-1014
		

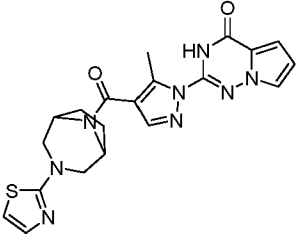
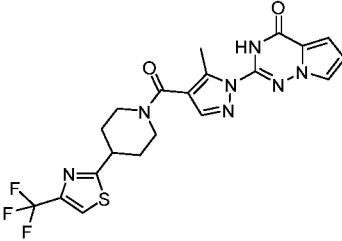
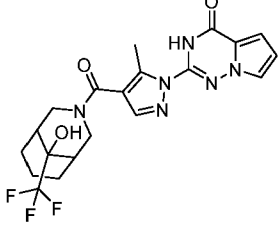
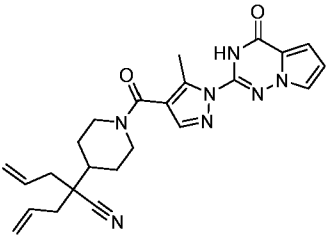
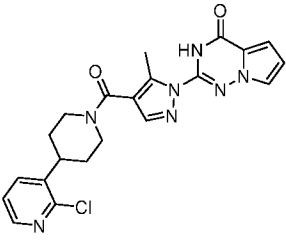
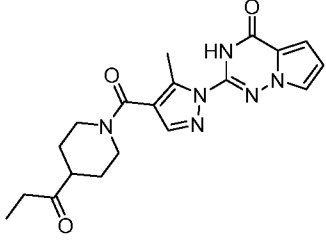
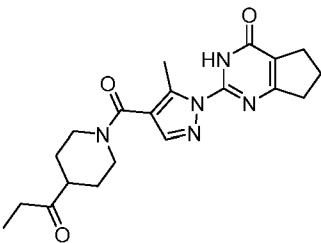
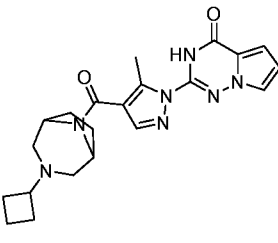
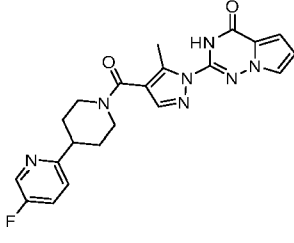
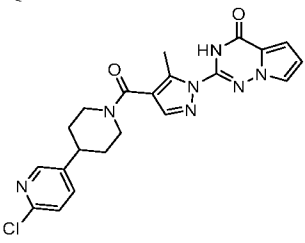
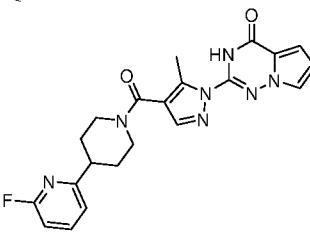
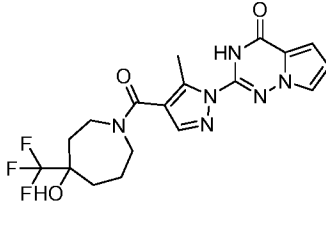
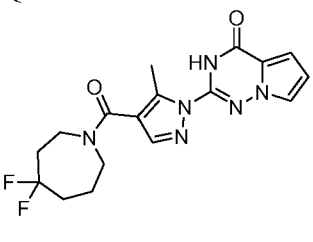
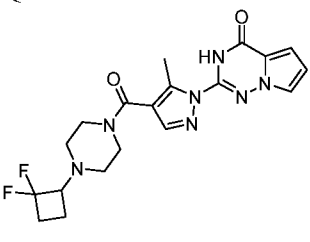
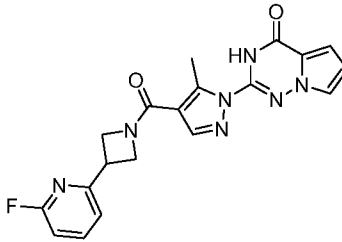
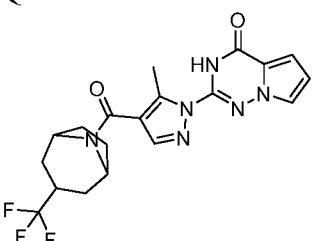
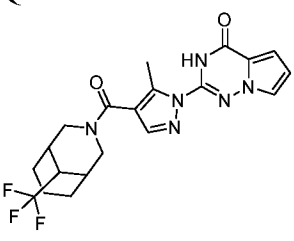
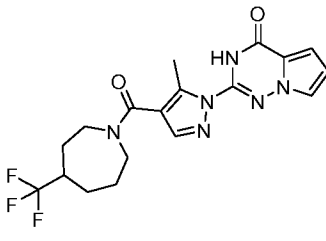
Q-1015	Q-1016	Q-1017
		
Q-1018	Q-1019	Q-1020
		
Q-1021	Q-1022	Q-1023
		
Q-1024	Q-1025	Q-1026
		
Q-1027	Q-1028	Q-1029
		
Q-1030	Q-1031	Q-1032
		

Q-1033	Q-1034	Q-1035
		
Q-1036	Q-1037	Q-1038
		
Q-1039	Q-1040	Q-1041
		
Q-1042	Q-1043	Q-1044
		
Q-1045	Q-1046	Q-1047
		
Q-1048	Q-1049	Q-1050
		

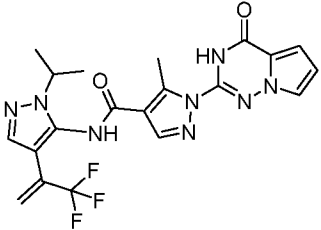
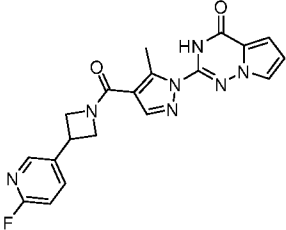
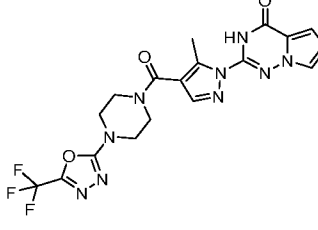
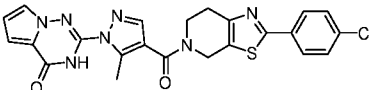
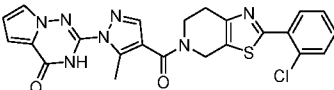
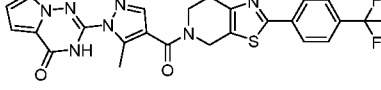
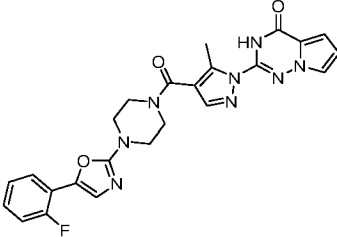
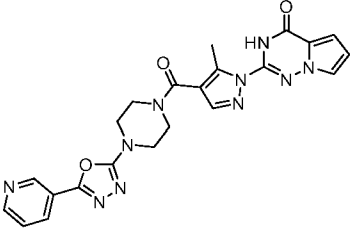
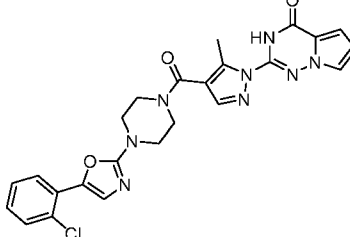
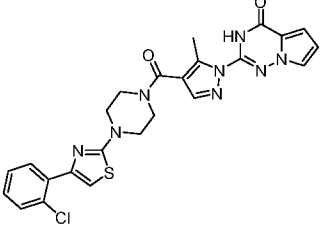
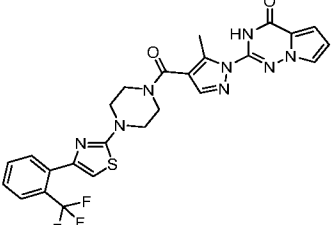
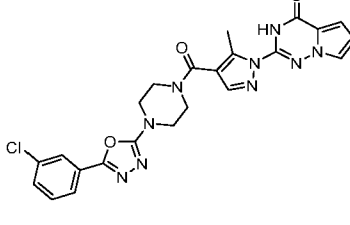
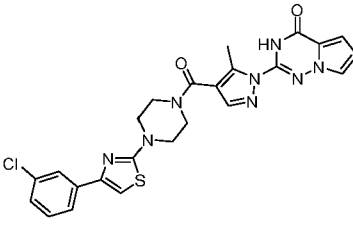
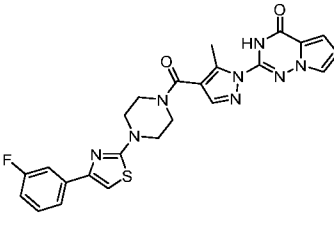
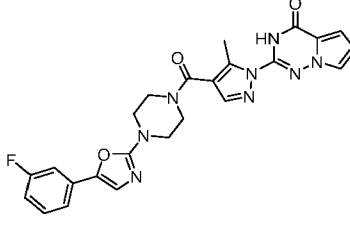
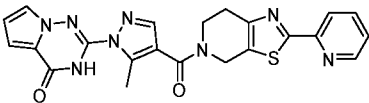
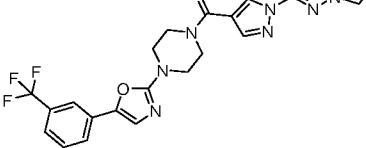
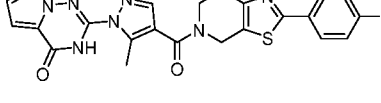
Q-1051	Q-1052	Q-1053
		
Q-1054	Q-1055	Q-1056
		
Q-1057	Q-1058	Q-1059
		
Q-1060	Q-1061	Q-1062
		
Q-1063	Q-1064	Q-1065
		
Q-1066	Q-1067	Q-1070
		

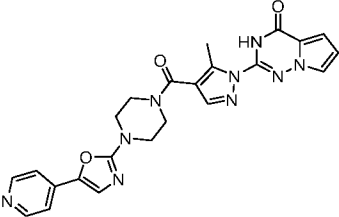
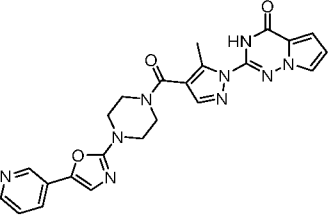
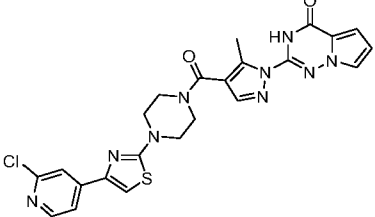
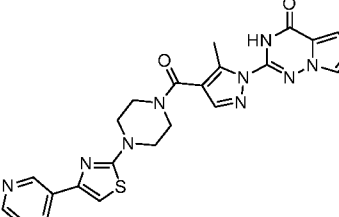
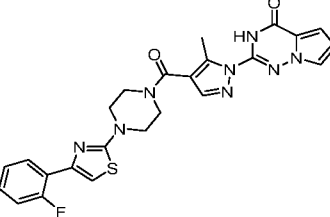
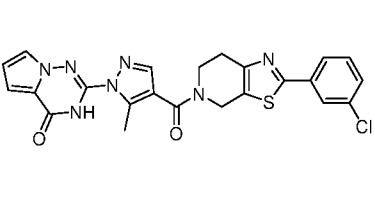
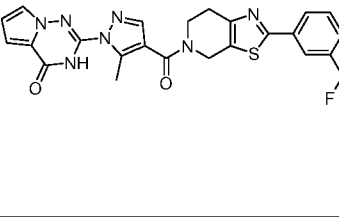
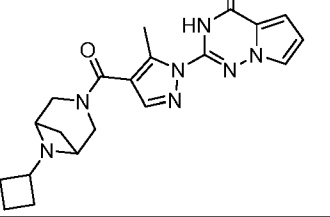
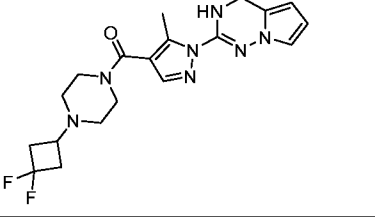
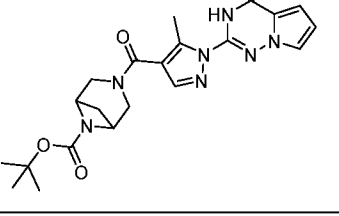
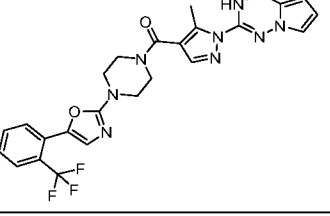
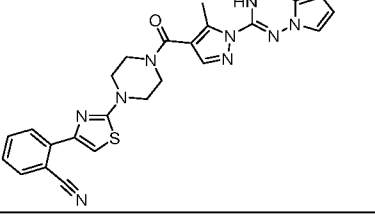
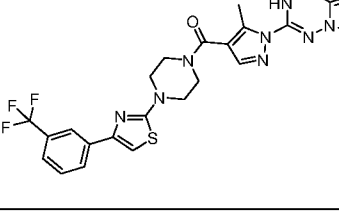
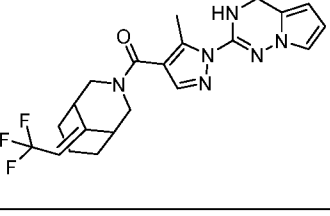
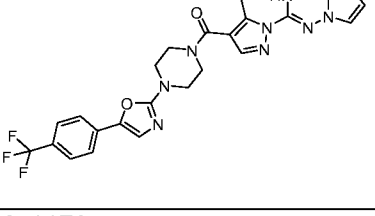
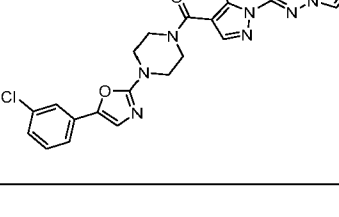
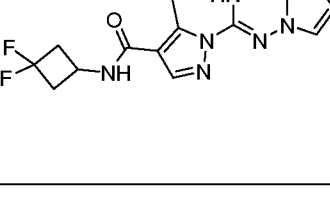
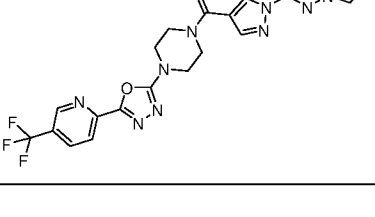
Q-1071	Q-1072	Q-1073
		
Q-1074	Q-1075	Q-1076
		
Q-1077	Q-1078	Q-1079
		
Q-1080	Q-1081	Q-1082
		
Q-1083	Q-1084	Q-1085
		
Q-1086	Q-1087	Q-1088
		

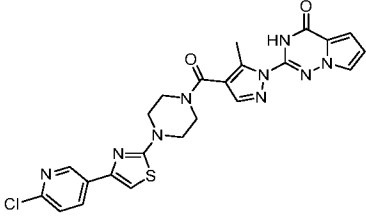
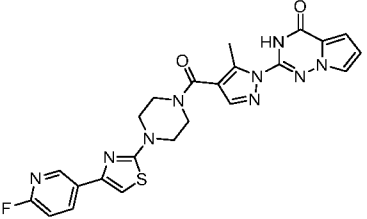
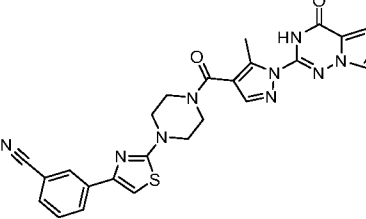
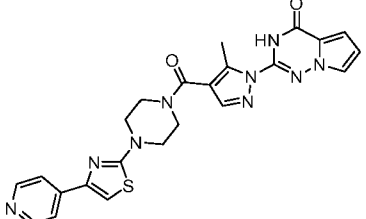
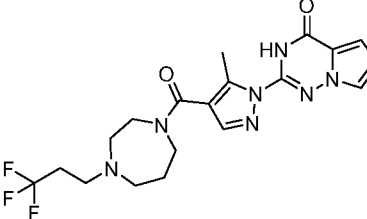
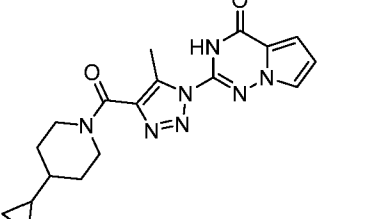
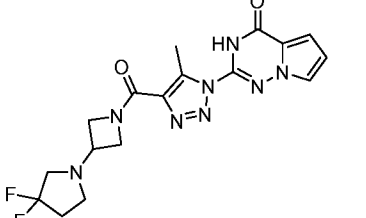
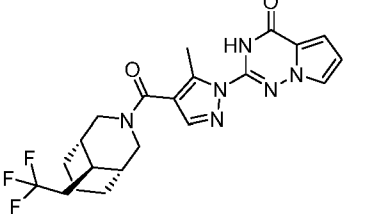
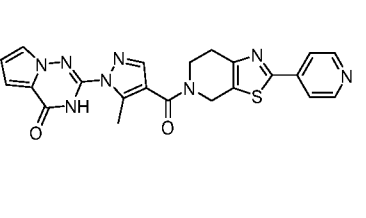
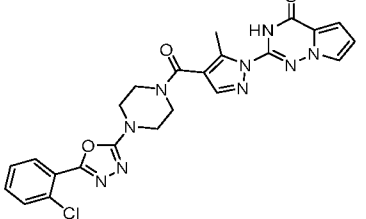
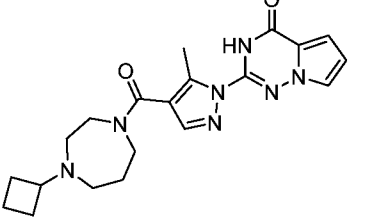
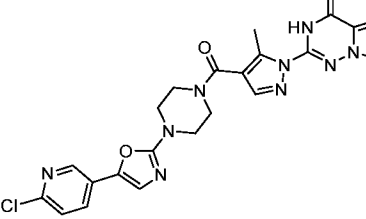
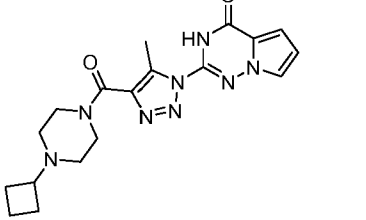
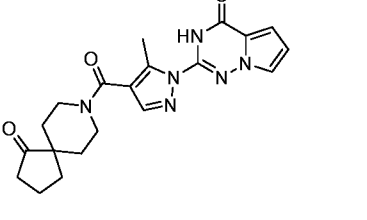
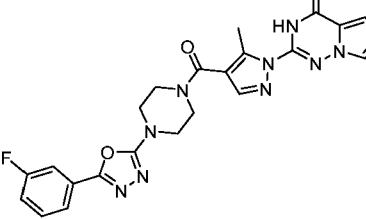
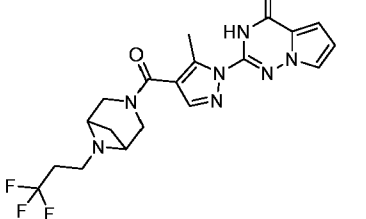
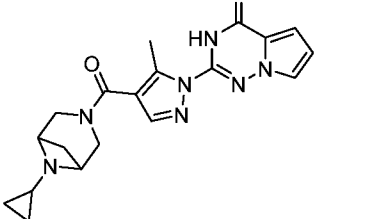
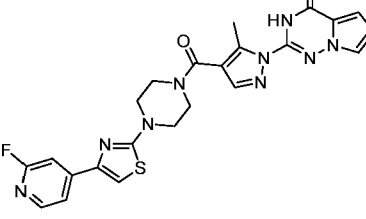
Q-1089	Q-1090	Q-1091
Q-1092	Q-1093	Q-1094
Q-1095	Q-1096	Q-1097
Q-1098	Q-1099	Q-1100
Q-1101	Q-1102	Q-1103
Q-1104	Q-1105	Q-1106

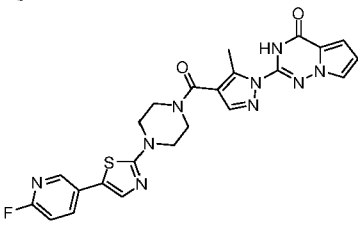
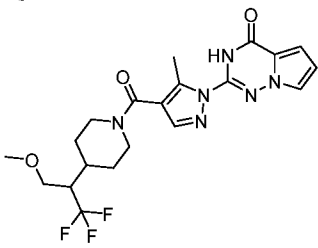
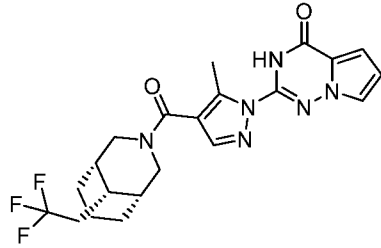
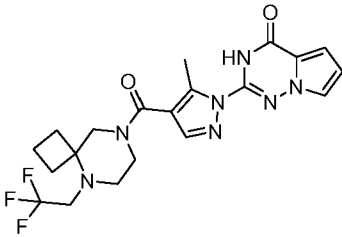
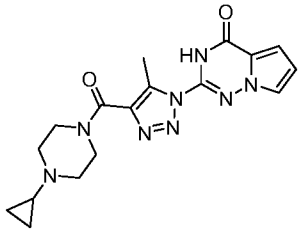
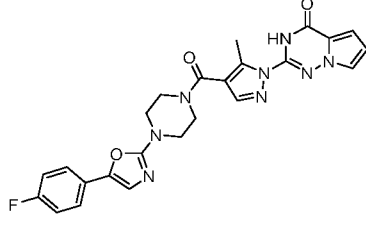
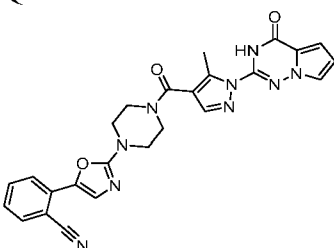
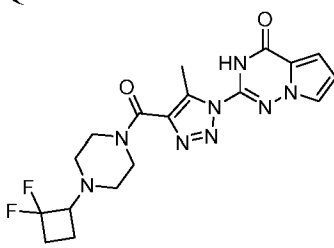
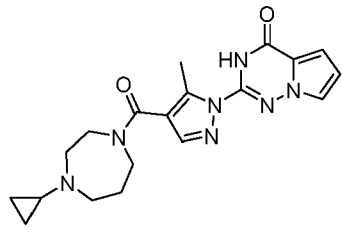
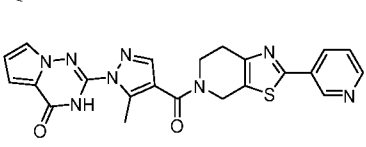
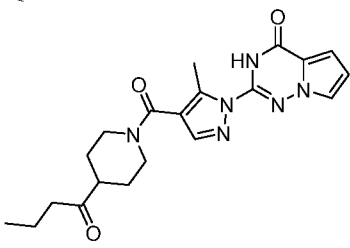
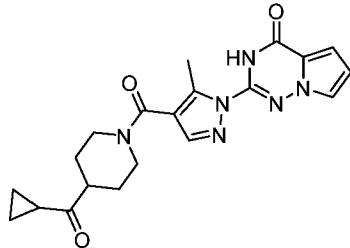
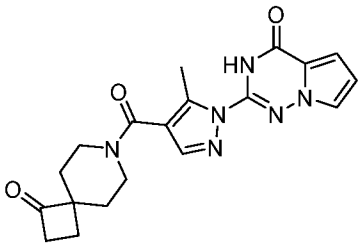
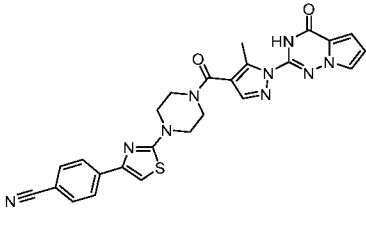
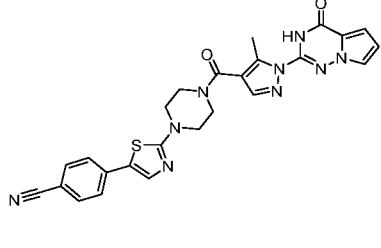
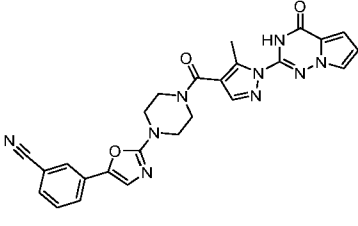
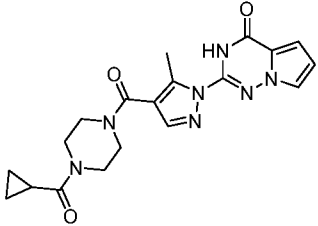
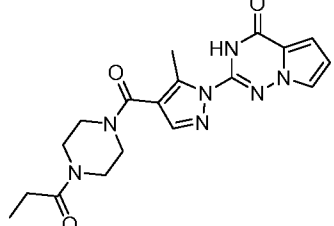
Q-1107	Q-1108	Q-1109
		
Q-1110	Q-1111	Q-1112
		
Q-1113	Q-1114	Q-1115
		
Q-1116	Q-1117	Q-1118
		
Q-1119	Q-1120	Q-1121
		
Q-1122	Q-1123	Q-1124
		

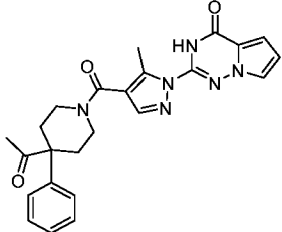
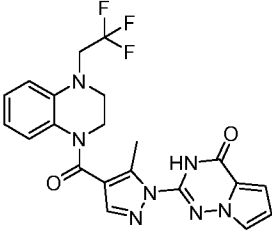
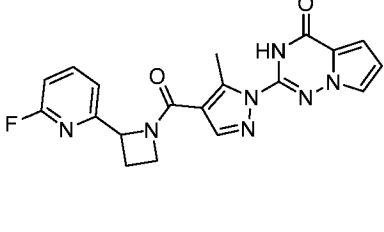
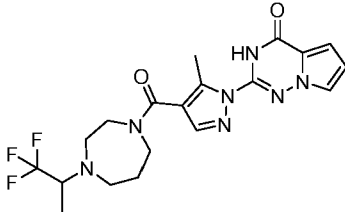
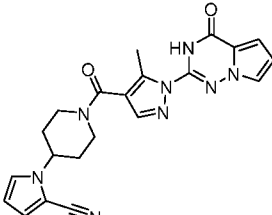
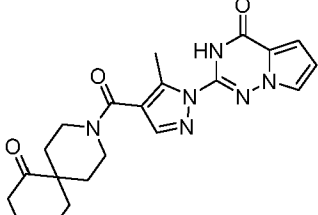
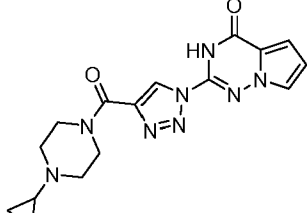
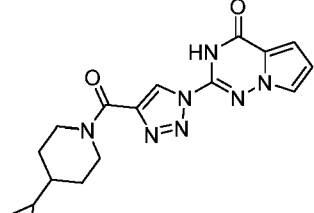
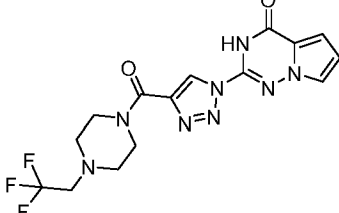
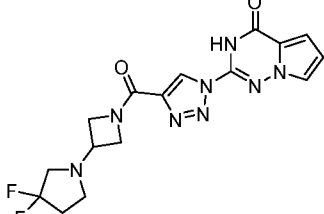
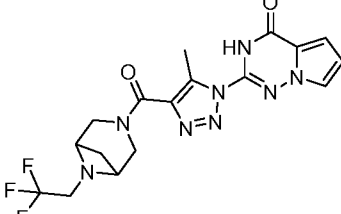
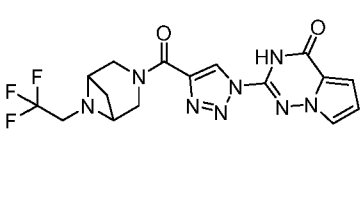
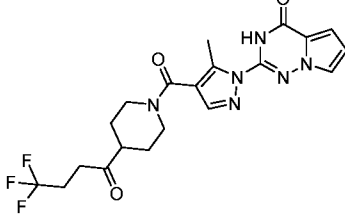
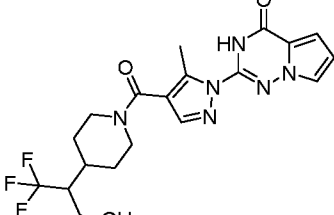
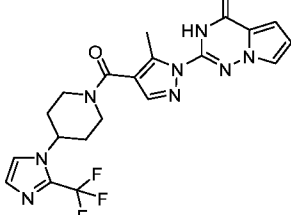
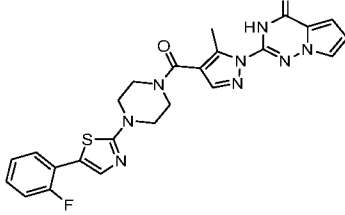
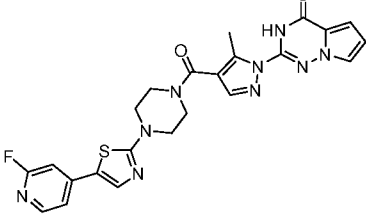
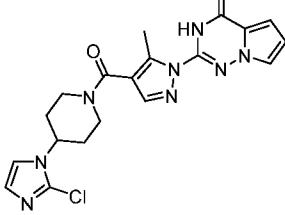
Q-1125	Q-1126	Q-1127
Q-1128	Q-1129	Q-1130
Q-1131	Q-1132	Q-1133
Q-1134	Q-1135	Q-1136
Q-1137	Q-1138	Q-1139
Q-1140	Q-1141	Q-1142

Q-1143	Q-1144	Q-1145
		
Q-1146	Q-1147	Q-1148
		
Q-1149	Q-1150	Q-1151
		
Q-1152	Q-1153	Q-1154
		
Q-1155	Q-1156	Q-1157
		
Q-1158	Q-1159	Q-1160
		

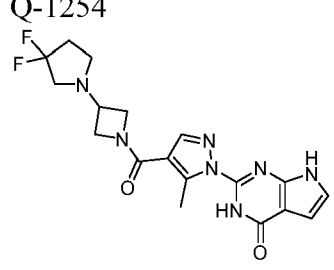
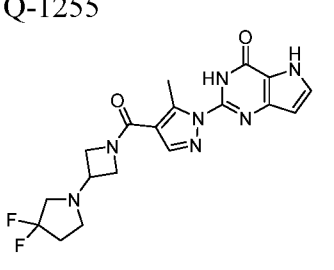
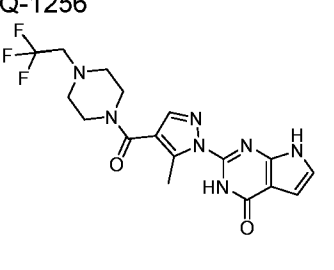
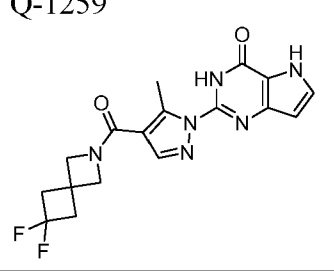
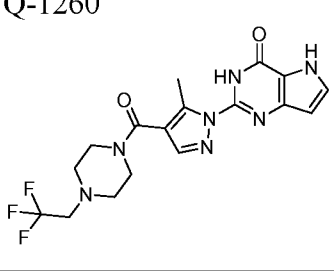
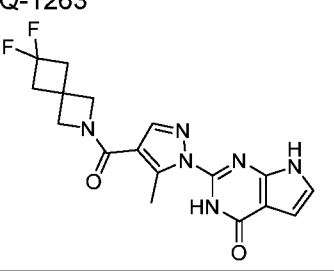
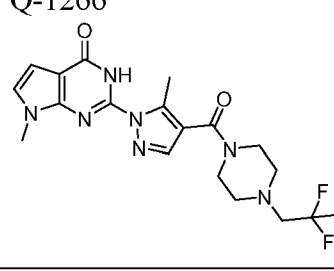
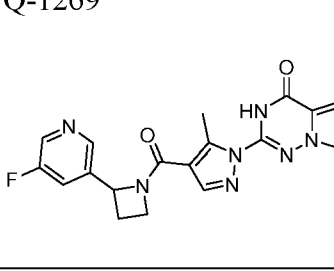
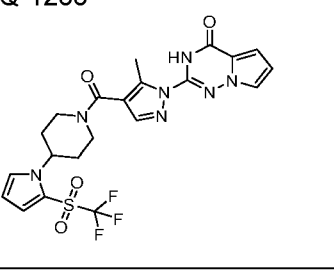
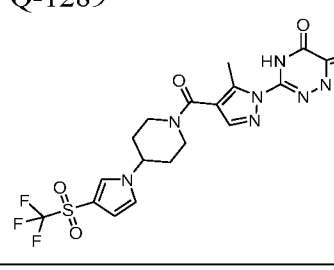
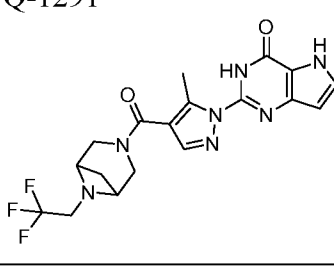
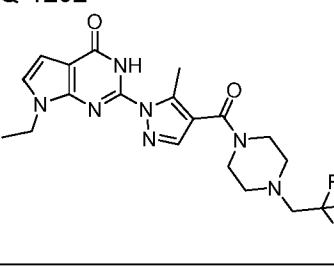
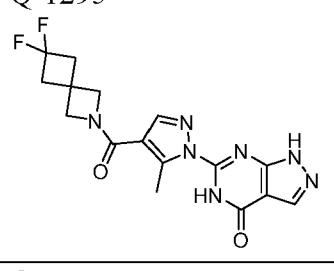
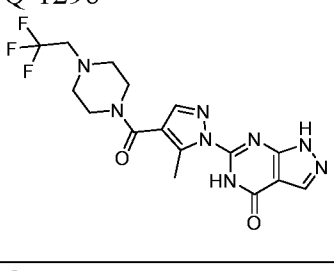
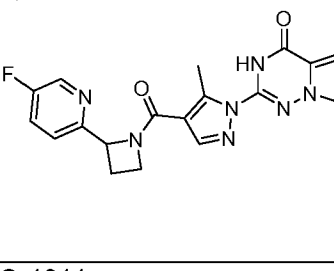
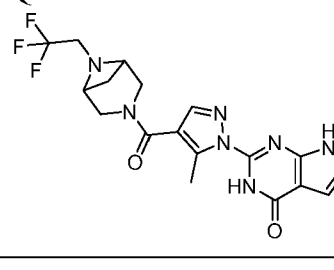
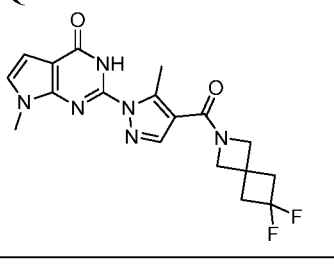
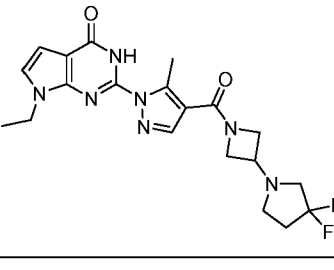
Q-1161	Q-1162	Q-1163
		
Q-1164	Q-1165	Q-1166
		
Q-1167	Q-1168	Q-1169
		
Q-1170	Q-1171	Q-1172
		
Q-1173	Q-1174	Q-1175
		
Q-1176	Q-1177	Q-1178
		

Q-1179	Q-1180	Q-1181
		
Q-1182	Q-1183	Q-1184
		
Q-1185	Q-1186	Q-1187
		
Q-1188	Q-1189	Q-1190
		
Q-1191	Q-1192	Q-1193
		
Q-1194	Q-1195	Q-1196
		

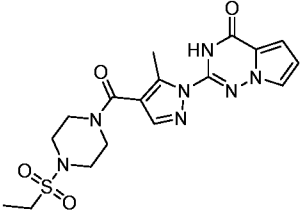
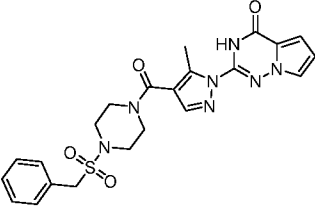
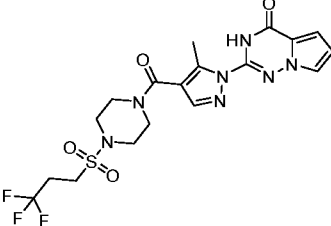
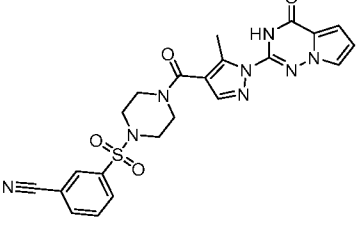
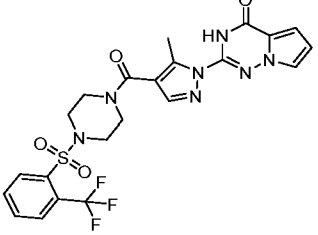
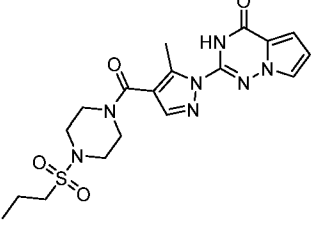
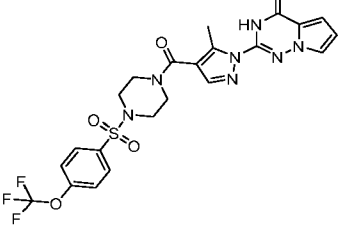
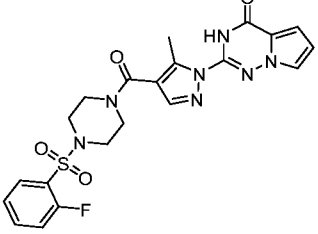
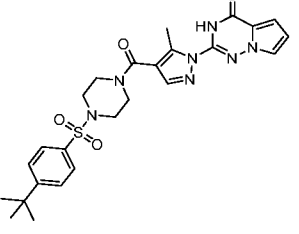
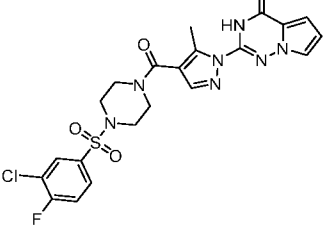
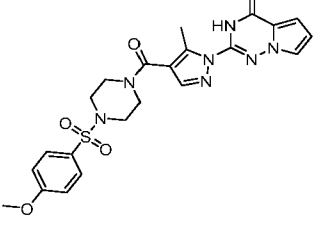
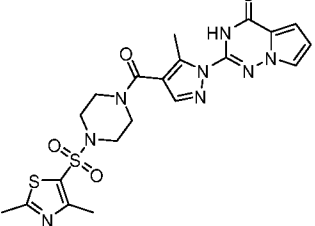
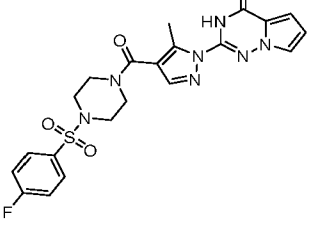
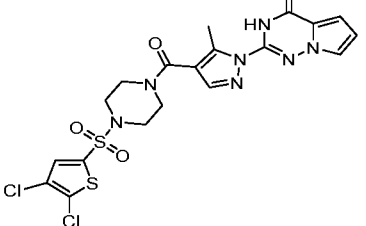
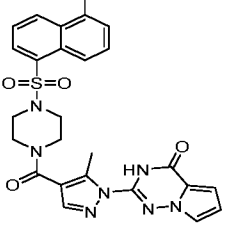
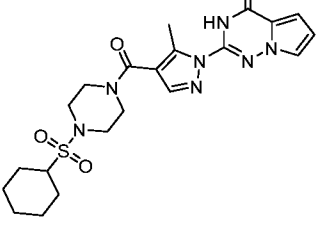
Q-1197	Q-1198	Q-1199
		
Q-1200	Q-1201	Q-1202
		
Q-1203	Q-1204	Q-1205
		
Q-1206	Q-1207	Q-1208
		
Q-1209	Q-1210	Q-1211
		
Q-1212	Q-1213	Q-1214
		

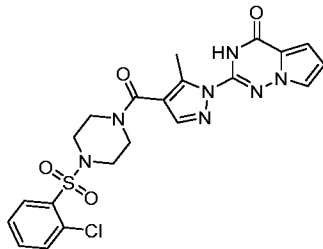
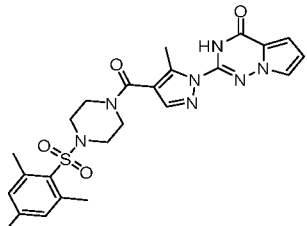
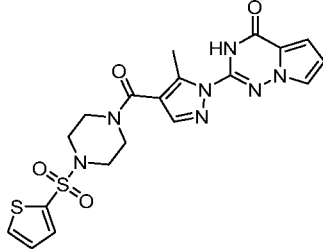
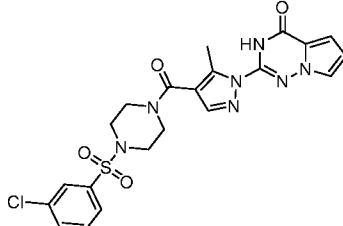
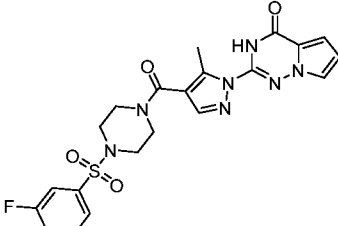
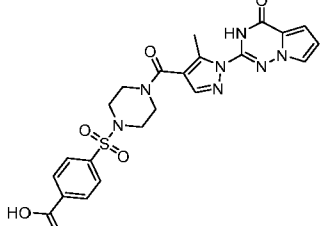
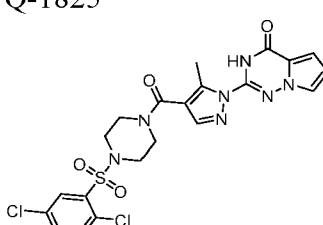
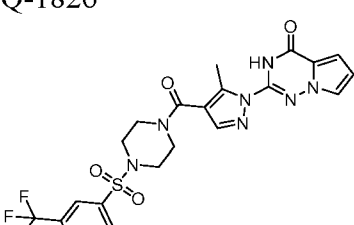
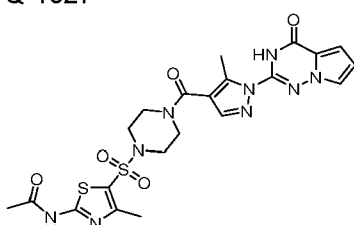
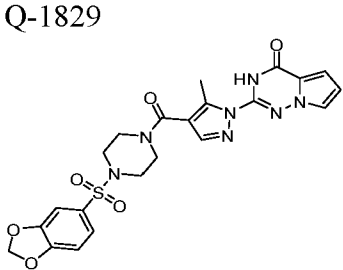
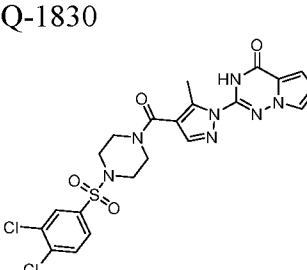
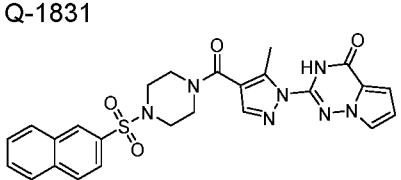
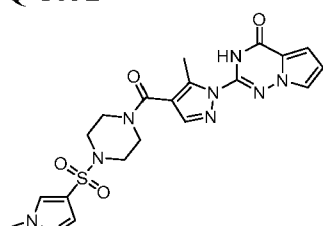
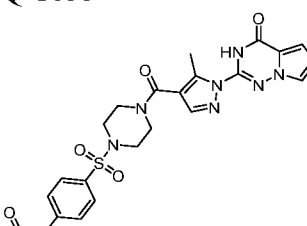
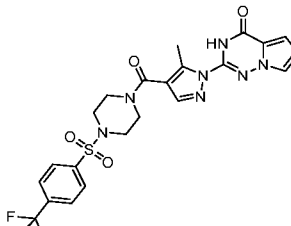
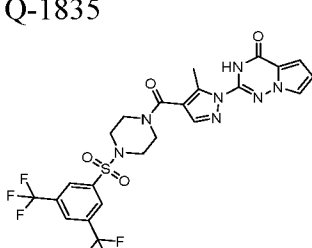
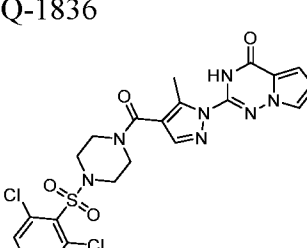
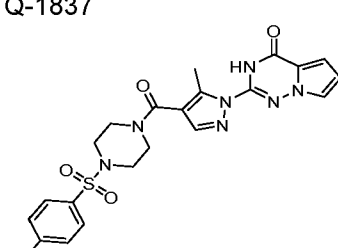
Q-1215	Q-1216	Q-1217
		
Q-1218	Q-1219	Q-1220
		
Q-1221	Q-1222	Q-1223
		
Q-1224	Q-1225	Q-1226
		
Q-1227	Q-1228	Q-1229
		
Q-1230	Q-1231	Q-1232
		

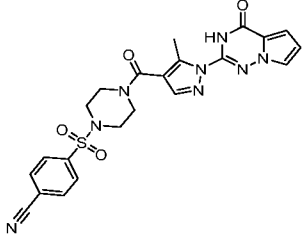
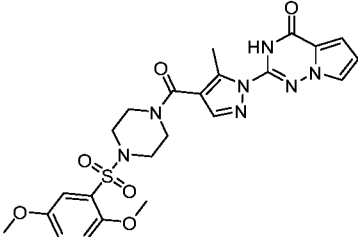
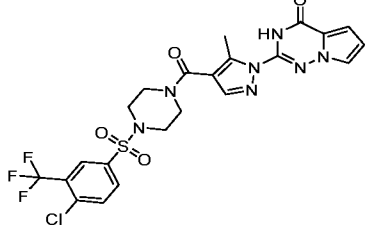
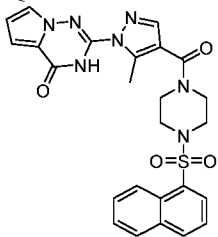
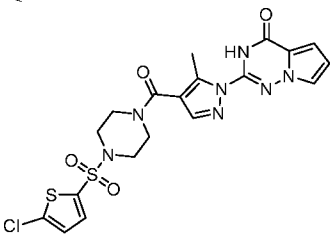
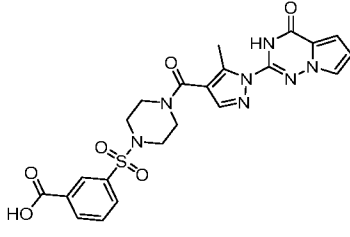
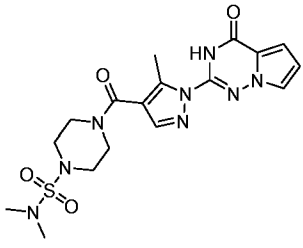
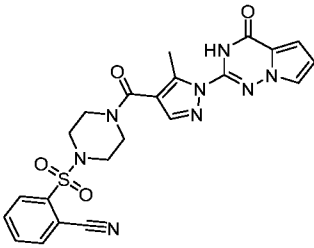
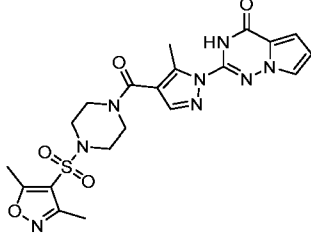
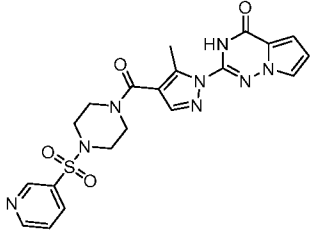
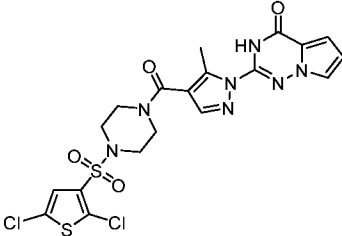
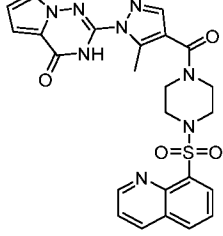
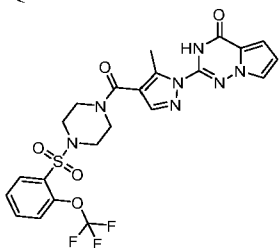
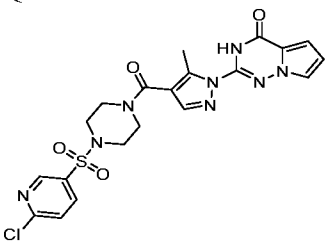
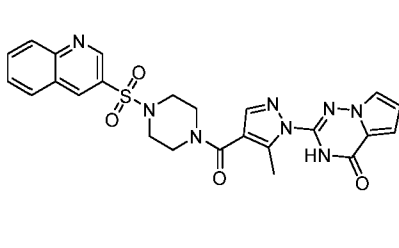
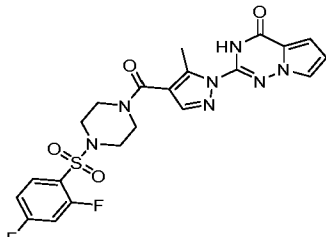
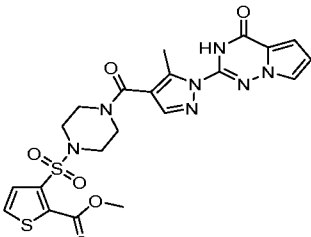
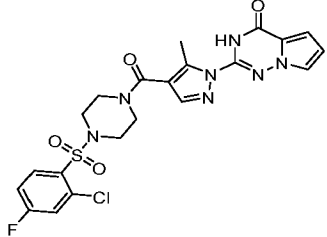
Q-1233	Q-1234	Q-1235
Q-1236	Q-1237	Q-1238
Q-1239	Q-1240	Q-1241
Q-1242	Q-1243	Q-1244
Q-1245	Q-1246	Q-1247
Q-1249	Q-1250	Q-1251

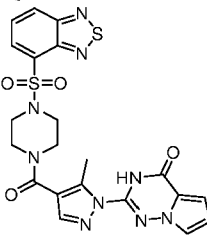
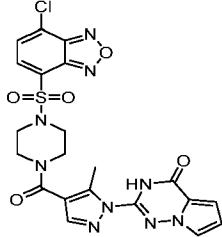
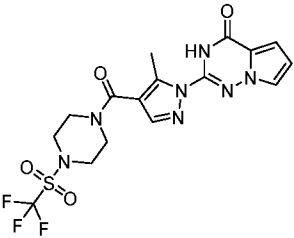
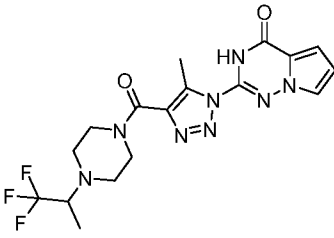
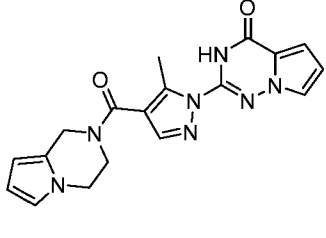
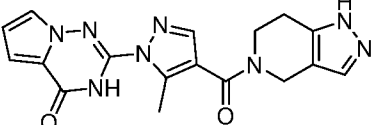
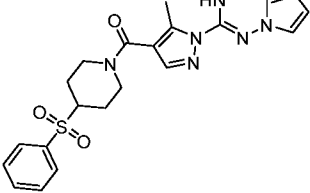
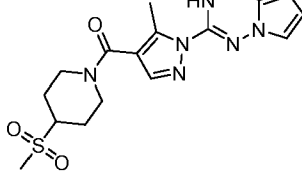
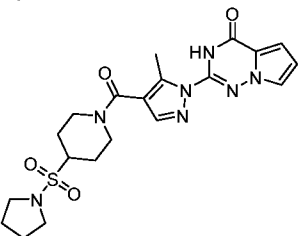
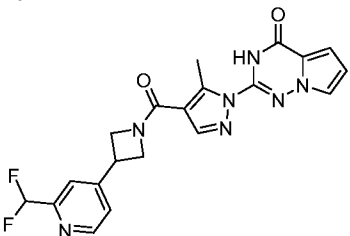
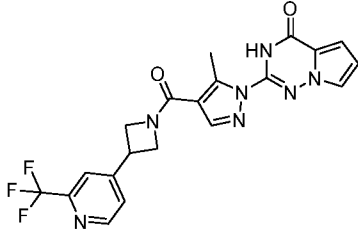
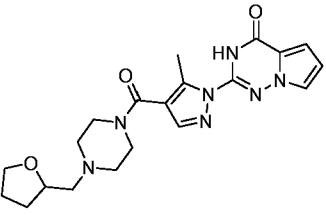
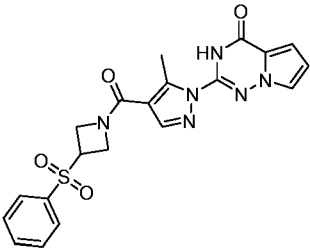
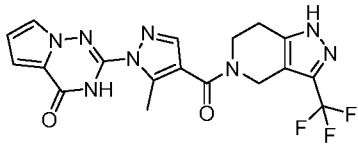
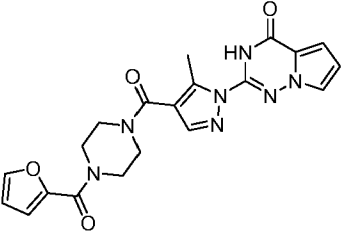
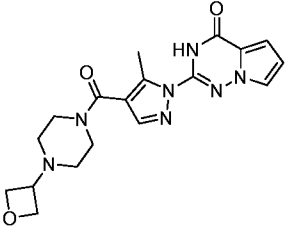
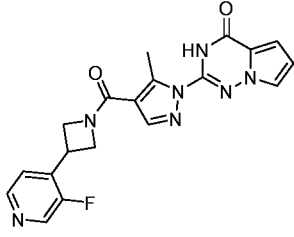
Q-1254	Q-1255	Q-1256
		
Q-1259	Q-1260	Q-1263
		
Q-1266	Q-1269	Q-1288
		
Q-1289	Q-1291	Q-1292
		
Q-1295	Q-1296	Q-1301
		
Q-1305	Q-1306	Q-1311
		

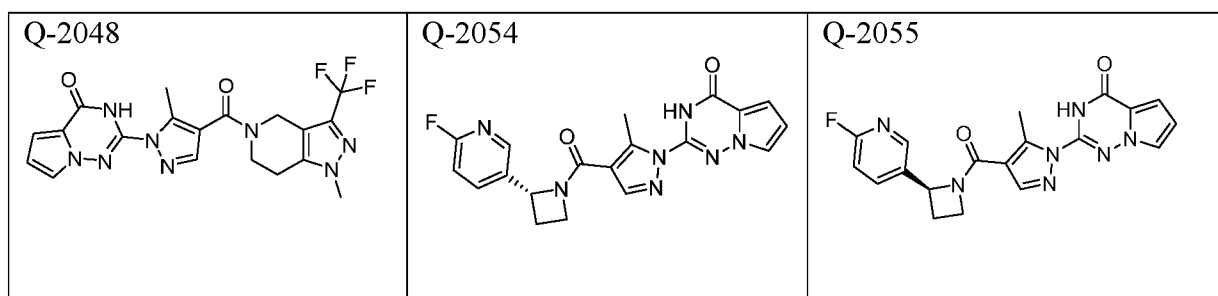
Q-1313	Q-1320	Q-1322
Q-1341	Q-1343	Q-1344
Q-1345	Q-1346	Q-1362
Q-1365	Q-1483	Q-1535
Q-1539	Q-1558	Q-1560
Q-1563	Q-1564	Q-1565

Q-1581	Q-1591	
		
	Q-1728	Q-1794
		
Q-1796	Q-1797	Q-1798
		
Q-1799	Q-1800	Q-1801
		
Q-1804	Q-1805	Q-1807
		
Q-1814	Q-1815	Q-1818
		

Q-1819	Q-1820	Q-1821
		
Q-1822	Q-1823	Q-1824
		
Q-1825	Q-1826	Q-1827
		
Q-1829	Q-1830	Q-1831
		
Q-1832	Q-1833	Q-1834
		
Q-1835	Q-1836	Q-1837
		

Q-1838	Q-1839	Q-1840
		
Q-1841	Q-1842	Q-1845
		
Q-1846	Q-1847	Q-1848
		
Q-1857	Q-1858	Q-1859
		
Q-1861	Q-1862	Q-1864
		
Q-1866	Q-1875	Q-1876
		

5	Q-1882 		Q-1885 
10			
15	Q-1886 	Q-1889 	Q-1925 
20			
25	Q-1932 	Q-1984 	Q-1985 
30			
35	Q-2007 	Q-2008 	Q-2009 
40			
45	Q-2016 	Q-2017 	Q-2031 
50			
55	Q-2032 	Q-2041 	Q-2043 
60			
65			

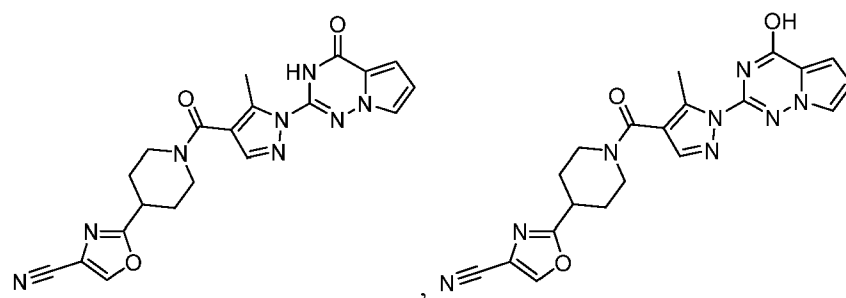


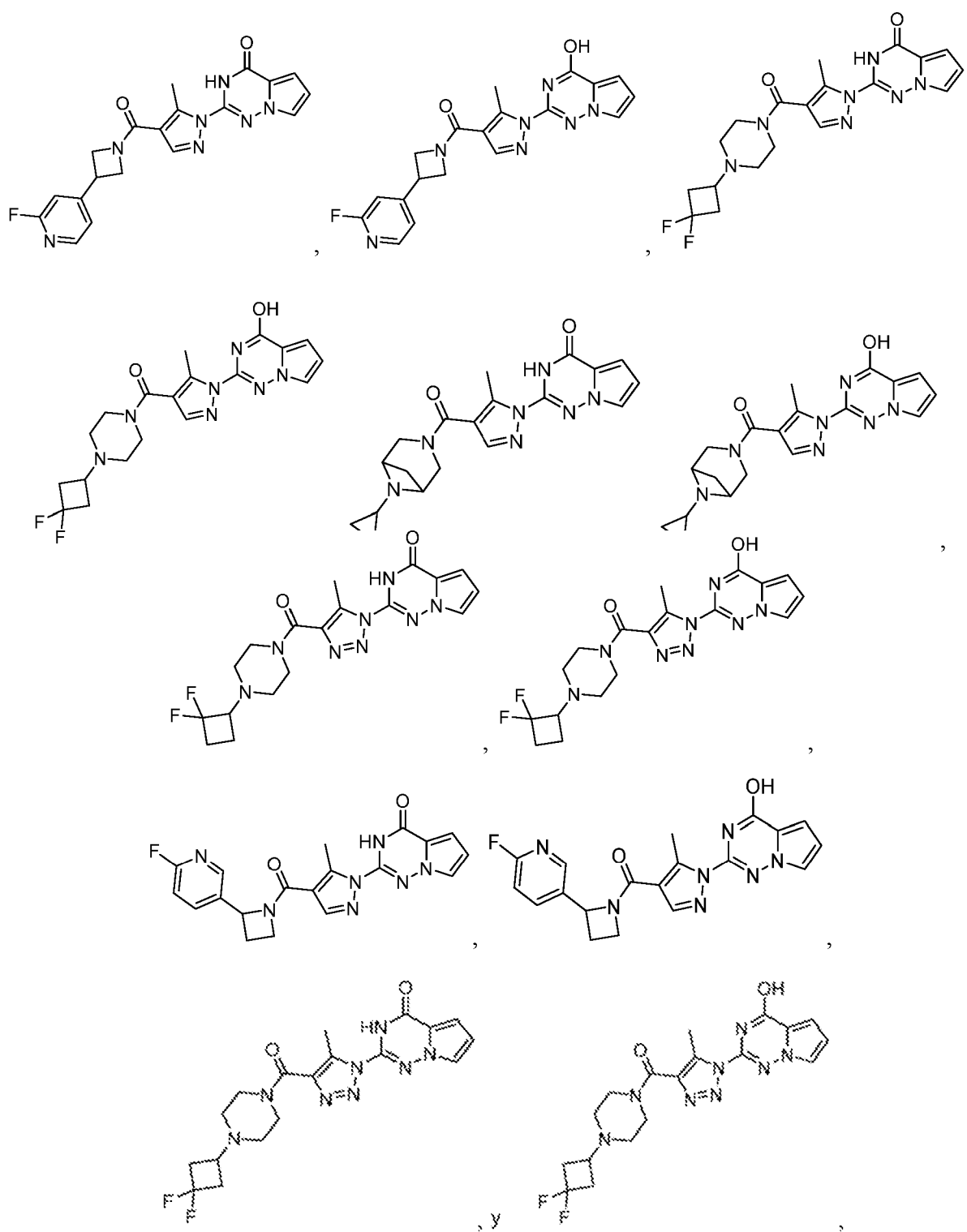
[0039] En algunas realizaciones, dos grupos R^7 están presentes en átomos de carbono adyacentes, y en algunos casos, los dos grupos R^7 y los carbonos a los que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo o un grupo cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros. En algunas realizaciones, dos grupos R^7 están presentes en el mismo átomo de carbono, y en algunos casos, los dos grupos R^7 y el carbono al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros o grupo cicloalquilo. En algunas realizaciones, el anillo espiro, fusionado o policíclico puenteado (p. ej., bicíclico) está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por halo, C_{1-5} alquilo, C_{1-5} haloalquilo, C_{1-5} alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, CN, OH, $-SO_2R^{10}$, $-CO_2R^{10}$, $-CONHR^{10}$, C_{3-5} cicloalquilo, arilo y heteroarilo; y R^{10} se selecciona del grupo formado por H, C_{1-5} alquilo, $-C_{0-5}$ alquilenio-arilo y $-C_{0-5}$ alquilenio-heteroarilo.

[0040] En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo o cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por fluoro, hidroxilo, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, cianopropilo, metoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, hexafluorohidroxipropilo, ciclopropilo, 1-ciano-ciclopropilo, 1-trifluorometilciclopropilo, 3,3-difluoropirrolidina, C(O)-t-butoxi, fenilo, fluorofenilo, difluorofenilo, cianofenilo, indolilo, difluoropirrolindinilo, benzotiazolilo y N(metil)C(O)-t-butoxi. Los anillos bicíclicos adecuados de 6 a 14 miembros espiro, fusionados o en puente incluyen, entre otros, el azabicyclodecano, el 9-azabicyclonano, el 8-azabicyclooctano (por ejemplo, el 8-azabicyclo[3.2.1]octano), el azabicycloheptano (por ejemplo, el 7-azabicycloheptano), el 3-azabicyclohexano (por ejemplo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexano), diazabicyclohexano (p. ej., 1,4-diazabicyclo[4.3.0]nonano), diazabicyclooctano, diazabicycloheptano, diazaspiroononano, azaspiroononano, diazaspirooctano, azaespirooctano, espiro[isobenzofurano-piperidina], diazaspiroheptano, azaspiroheptano, octahidrociclopenta[b]pirrol u octahidrociclopenta[c]pirrol. En algunas realizaciones, el anillo espiro, fusionado o bicíclico de 6 a 14 miembros está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por halo, C_{1-5} alquilo, C_{1-5} haloalquilo, C_{1-5} alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, CN, OH, $-SO_2R^{10}$, $-CO_2R^{10}$, $-CONHR^{10}$, C_{3-5} cicloalquilo, arilo y heteroarilo; y R^{10} se selecciona del grupo formado por H, C_{1-5} alquilo, $-C_{0-5}$ alquilenio-arilo y $-C_{0-5}$ alquilenio-heteroarilo.

[0041] En algunas realizaciones, R_3 y R_4 , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros. Los anillos adecuados de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros incluyen, pero no se limitan a, piperidinilo, pirrolidinilo, azetidino, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, aziridinilo, oxaziridinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, azepanilo, diazepanilo o diazabicycloheptano.

[0042] En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona entre





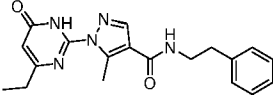
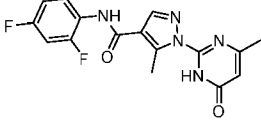
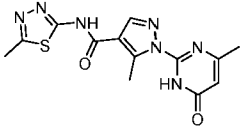
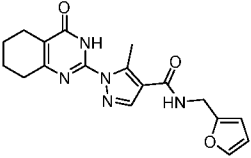
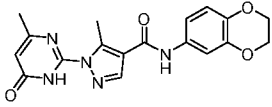
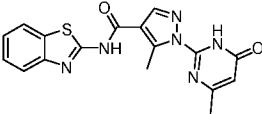
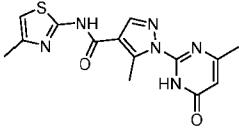
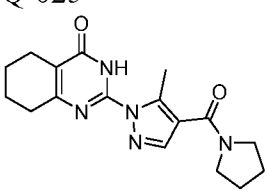
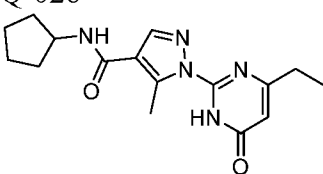
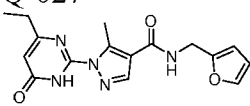
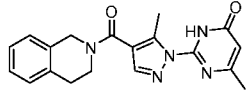
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 **[0043]** Se divulgan además los compuestos enumerados en la Tabla D, a continuación, para su uso en la inhibición de la SPR.

65

TABLE D

Q-001		
Q-004	Q-005	Q-006
Q-007		
	Q-011	Q-012
		Q-015

5		Q-017 	Q-018 
10	Q-019 	Q-020 	
15			
20	Q-022 	Q-023 	Q-024 
25	Q-025 	Q-026 	Q-027 
30			
35			
40			
45		Q-279 	
50			

Métodos de utilización de los inhibidores SPR

[0044] Los usos de los compuestos y composiciones aquí divulgados incluyen el uso como inhibidor de SPR, analgésico, un tratamiento para el dolor agudo o crónico, un antiinflamatorio, y/o como regulador de las células inmunitarias. Los usos divulgados incluyen la inhibición de la sepiapterina reductasa (SPR) mediante un método que comprende la puesta en contacto de la SPR con un compuesto o composición divulgados en el presente documento en una cantidad eficaz para inhibir la SPR. En algunos aspectos, la puesta en contacto es in vitro. En otros aspectos, la puesta en contacto es in vivo. En diversos aspectos, la puesta en contacto comprende administrar el compuesto o la composición a un sujeto que lo necesite. En diversos aspectos, el sujeto es un mamífero. En un aspecto preferido, el sujeto mamífero es humano.

[0045] Se contempla que los compuestos, composiciones y métodos inhibidores de SPR sean útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados a la vía de síntesis de BH₄, como, entre otros, el dolor, la inflamación y los trastornos inmunológicos. Además, se contempla que los compuestos, composiciones y métodos inhibidores de SPR son útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con el aumento de los niveles de BH₄, como, por ejemplo, el dolor, la inflamación y los trastornos inmunológicos, en comparación con sujetos normales que no padecen dolor,

inflamación y/o trastornos inmunológicos. En otros aspectos, el sujeto padece dolor (por ejemplo, dolor agudo o crónico), inflamación y/o un trastorno inmunológico.

[0046] El dolor incluye, entre otros, el dolor relacionado con el SIDA/VIH, la espondilitis anquilosante, la aracnoiditis, el dolor de espalda, el dolor eruptiva, el síndrome de boca ardiente, la bursitis, el dolor oncológico, el dolor del síndrome del túnel carpiano, el síndrome de cauda equina, el síndrome de dolor central, la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, dolor abdominal funcional crónico, dolor crónico por pancreatitis, síndrome de dolor regional complejo, dolor neuropático corneal, enfermedad discal degenerativa, enfermedad de Dercum, dermatomiositis, neuropatía periférica diabética, síndrome de Ehlers-Danlos, endometriosis, eritromelalgia, síndrome de cirugía fallida de la espalda, fibromialgia, neuralgia intercostal, cistitis intersticial, síndrome del intestino irritable, dermatitis juvenil, dolor de piernas, síndrome de dolor de lomo-hematuria, meralgia parestésica, migraña, dolor por esclerosis múltiple, dolor musculoesquelético, dolor miofascial, miositis, dolor neuropático, neuralgia occipital, dolor osteoartítico, enfermedad de Paget, dolor pélvico, neuropatía periférica, dolor del miembro fantasma, nervio pinzado, polimialgia reumática, polimiositis, síndrome de dolor post-hemiorrafia, síndrome de dolor post-mastectomía, dolor post-apoplejía, síndrome de dolor post-torocotomía, neuropatía post-traumática, postherpética neuralgia, síndrome postpolio, esclerosis lateral primaria, artritis psoriásica, neuralgia pudenda, enfermedad de Raynaud, síndrome de las piernas inquietas, artritis reumatoide, disfunción de la articulación sacroilíaca, sarcoidosis, ciática, neuralgia postherpética, dolor drepanocítico, síndrome de Sjogren, torticollis espasmódica, disfunción del esfínter de Oddi, lesión de la médula espinal, esclerosis espinal, siringomielia, quistes de Tarlov, síndrome de la salida torácica (SST), trastorno de la articulación temporomandibular, mielitis transversa, neuralgia del trigémino, colitis ulcerosa, dolor vascular, vulvodinia y dolor por latigazo cervical.

[0047] Los trastornos inmunológicos incluyen, entre otros, la lesión pulmonar inducida por ácido, el acné (PAPA), el síndrome de dificultad respiratoria aguda, el envejecimiento, la cefalea, el SIDA, la hepatitis alcohólica, la enfermedad hepática alcohólica, la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), el asma inducida por alérgenos, la aspergilosis broncopulmonar alérgica, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), angina de pecho, displasia ecodérmica anhidrótica-ID, espondilitis anquilosante, síndrome antifosfolípido, estomatitis aftosa, apendicitis, artritis, asma, dermatitis atópica, enfermedades autoinmunes, inflamación inducida por picaduras de abeja, enfermedad de behcet, parálisis de Bell, síndrome de Blau, bronquiolititis, quemaduras, cáncer, hipertrofia cardíaca, trastornos catabólicos, cataratas, aneurisma cerebral, fibrosis quística, inflamación inducida por irritantes químicos, insuficiencia cardíaca crónica, enfermedad pulmonar crónica del prematuro, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, colitis, síndrome de dolor regional complejo, distrofias musculares congénitas, enfermedades del tejido conjuntivo, enfermedad de Crohn, síndromes periódicos asociados a la criopirina, criptococosis, fibrosis quística, deficiencia del antagonista del receptor de la interleucina-1 (DIRA), dermatitis, dermatomiositis, DIPG (glioma pontino intrínseco difuso), endometriosis, endotoxemia, esofagitis eosinofílica, polineuropatía amiloidótica familiar, urticaria fría familiar, fiebre mediterránea familiar, crecimiento fetal, FSHD, glaucoma, enfermedad glomerular, nefritis glomerular, enfermedades intestinales, endometriosis peritoneal, traumatismo craneoencefálico, pérdida de audición, cardiopatía, púrpura de Henoch-Scholein, hepatitis, síndrome de fiebre periódica hereditaria, Herpes zoster y simple, VIH-1, enfermedad de Huntington, enfermedad de la membrana hialina, hipercolesterolemia, hiperinmunoglobulinemia D con fiebre recurrente (HIDS), hipoplasia e otras anemias, incontinencia pigmenti, mononucleosis infecciosa, enfermedad inflamatoria intestinal, disfunción pulmonar inflamatoria, neuropatía inflamatoria, dolor inflamatorio, inflamación inducida por picadura de insecto, inflamación inducida por irritantes, isquemia/reperusión, enfermedad de Kawasaki, enfermedad renal, lesión renal causada por infecciones parasitarias[m1], leptospirosis, leucemia, distrofia muscular de cinturas 2A, distrofia muscular de cinturas 2B, lesión pulmonar, lupus, nefritis lúpica, linfoma, meningitis, mesotelioma, síndrome de Muckle-Wells (urticaria sordera amiloidosis), esclerosis múltiple, emaciación muscular, distrofia muscular, miastenia gravis, miocarditis, micosis fungoide, síndrome mielodisplásico, miositis, sinusitis nasal, enterocolitis necrotizante, enfermedad inflamatoria multisistémica de aparición neonatal (NOMID), síndrome nefrótico, neuritis, enfermedades neuropatológicas, asma no inducida por alérgenos, obesidad, alergia ocular, trasplante de órganos, osteoartritis, otitis media, enfermedad de Paget, pancreatitis, enfermedad de Parkinson, pericarditis, fiebre periódica, periodonitis, tos ferina, faringitis y adenitis (síndrome PFAPA), inflamación inducida por irritantes vegetales, infección por Pneumocystis, inflamación inducida por hiedra sonora/aceite urushiol, poliarteritis nodosa, enfermedad renal poliquística, polimiositis, glioma pontino, psoriasis, enfermedades por estrés psicosocial, enfermedad pulmonar, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, pioderma gangrenoso, artritis estéril piógena, enfermedad renal, retraso mental, enfermedades de la retina, enfermedades reumáticas, sarcoidosis, seborrea, sepsis, drepanocitosis, enfermedades inducidas por la sílice, síndrome de Sjogren, enfermedades de la piel, apnea del sueño, tumores sólidos incluidos los cerebrales, lesiones de la médula espinal, miopatía inducida por estatinas, apoplejía, hemorragia subaracnoidea, quemaduras solares, trombocitopenia, trasplante de tejidos, síndrome periódico asociado al receptor del TNF (TRAPS), toxoplasmosis, lesión cerebral traumática, tuberculosis, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, colitis ulcerosa, uveítis y reparación de heridas.

[0048] Por "cantidad terapéuticamente eficaz" se entiende una cantidad eficaz para tratar o prevenir el desarrollo o aliviar los síntomas existentes del sujeto tratado. La determinación de las cantidades eficaces está dentro de la capacidad de los expertos en la materia, especialmente a la luz de la divulgación detallada proporcionada en el presente documento. En general, una dosis terapéuticamente eficaz" se refiere a aquella cantidad del compuesto que da lugar a la consecución del efecto deseado. Por ejemplo, en una realización preferida, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto aquí divulgado disminuye la actividad de la RPS en al menos un 5%, en comparación con el control, al menos un 10%, al menos un 15%, al menos un 20%, al menos un 25%, al menos un 30%, al menos un 35%, al menos un 40%, al menos

un 45%, al menos un 50%, al menos un 55%, al menos un 60%, al menos un 65%, al menos un 70%, al menos un 75%, al menos un 80%, al menos 85%, o al menos 90%.

[0049] La cantidad de compuesto administrado puede depender del sujeto tratado, de su edad, salud, sexo y peso, del tipo de tratamiento concurrente (si lo hubiera), de la gravedad de la afección, de la naturaleza del efecto deseado, de la forma y frecuencia del tratamiento y del criterio del médico que lo prescribe. La frecuencia de dosificación también puede depender de los efectos farmacodinámicos sobre las presiones arteriales de oxígeno. Sin embargo, la dosificación más preferida puede adaptarse al sujeto individual, tal y como entiende y puede determinar un experto en la materia, sin experimentación indebida. Esto suele implicar el ajuste de una dosis estándar (por ejemplo, la reducción de la dosis si el paciente tiene un peso corporal bajo).

[0050] Aunque las necesidades individuales varían, la determinación de los rangos óptimos de cantidades eficaces del compuesto está dentro de la habilidad del arte. Para la administración a un ser humano en el tratamiento curativo o profiláctico de las afecciones y trastornos aquí identificados, por ejemplo, las dosis típicas de los compuestos de la presente invención pueden ser de unos 0,05 mg/kg/día a unos 50 mg/kg/día, por ejemplo al menos 0,05 mg/kg, al menos 0,08 mg/kg, al menos 0,1 mg/kg, al menos 0,2 mg/kg, al menos 0,3 mg/kg, al menos 0,4 mg/kg, o al menos 0,5 mg/kg, y preferiblemente 50 mg/kg o menos, 40 mg/kg o menos, 30 mg/kg o menos, 20 mg/kg o menos, o 10 mg/kg o menos, que pueden ser de unos 2,5 mg/día (0,5 mg/kg x 5kg) a unos 5000 mg/día (50 mg/kg 3 100 kg), por ejemplo. Por ejemplo, las dosis de los compuestos pueden ser de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día, de aproximadamente 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día, de aproximadamente 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 5 mg/kg/día, de aproximadamente 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 3 mg/kg/día, de aproximadamente 0,07 mg/kg/día a aproximadamente 3 mg/kg/día, de aproximadamente 0,09 mg/kg/día a aproximadamente 3 mg/kg/día, aproximadamente 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 0,1 mg/kg/día, aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg/día, aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día, aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 5 mg/kg/día, aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 3 mg/kg/día, aproximadamente 3 mg/kg/día a unos 500 mg/día, de unos 5 mg/día a unos 250 mg/día, de unos 10 mg/día a unos 100 mg/día, de unos 3 mg/día a unos 10 mg/día o de unos 100 mg/día a unos 250 mg/día. Dichas dosis pueden administrarse en una sola dosis o dividirse en dosis múltiples.

[0051] Se contempla la utilidad de un inhibidor de SPR en el tratamiento de cualquier afección en la que la disminución de los niveles de BH4 proporcione beneficios. El inhibidor de SPR es útil solo, o en combinación con otros compuestos, que pueden actuar para promover la reducción de los niveles de BH4. La presente sección proporciona una descripción de cómo pueden administrarse terapéuticamente los inhibidores de SPR de la invención.

[0052] Una de las realizaciones terapéuticas de la invención es el suministro de composiciones que comprenden uno o más inhibidores de SPR. En un aspecto, la formulación del inhibidor de SPR para la terapia se selecciona en función de la vía de administración y, en ciertos aspectos, incluye formulaciones de liposomas y micelas, así como preparados farmacéuticos clásicos.

[0053] En varios aspectos, la administración de las composiciones es sistémica o local, y en otros aspectos comprende una inyección en un solo sitio de una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición inhibidora de SPR. Se contempla cualquier vía conocida por los expertos en la materia para la administración de una composición terapéutica de la invención, incluidas, por ejemplo, la intravenosa, intramuscular, subcutánea, oral o un catéter para la administración a largo plazo.

[0054] Terapia combinada: Además de las terapias basadas únicamente en la administración de la composición inhibidora de SPR, se contempla específicamente la terapia de combinación. En el contexto de la invención, se contempla que la terapia de composición inhibidora de SPR se utilice de forma similar junto con otros agentes comúnmente utilizados para el tratamiento de niveles elevados de BH4 y/o SPR.

[0055] Las composiciones terapéuticas combinadas se suministran en una cantidad combinada eficaz para producir el resultado terapéutico deseado en el tratamiento de los niveles reducidos de BH4 y/o realizar un cambio detectable en una indicación como descrito en el presente documento. Este proceso consiste en administrar el inhibidor de SPR y el segundo agente o factores al mismo tiempo. Así, los métodos incluyen la administración de una única composición o formulación farmacológica que incluya ambos agentes, o la administración de dos composiciones o formulaciones distintas, al mismo tiempo, en las que una composición incluya la composición terapéutica del inhibidor de SPR y la otra incluya el segundo agente terapéutico.

[0056] Alternativamente, el tratamiento con el inhibidor SPR precede o sigue al tratamiento con el segundo agente terapéutico por intervalos que van de minutos a semanas. En las realizaciones en las que el segundo agente terapéutico y el inhibidor de SPR se administran por separado, uno se asegura generalmente de que no transcurra un período de tiempo significativo entre los momentos de cada administración, de manera que el segundo agente terapéutico y el inhibidor de SPR puedan ejercer un efecto combinado ventajoso. En tales casos, se contempla que uno administre ambas modalidades con un intervalo de entre 12 y 24 horas, o alternativamente, con un intervalo de entre 6 y 12 horas, o alternativamente, con un tiempo de demora de sólo unas 12 horas. No obstante, en algunas situaciones, es conveniente

prolongar considerablemente el periodo de tratamiento, en el que transcurren de varios días (2, 3, 4, 5, 6 o 7) a varias semanas (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8) entre las respectivas administraciones.

[0057] La administración sistémica de inhibidores de SPR a los pacientes es un método muy eficaz para administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto con el fin de contrarrestar las manifestaciones clínicas inmediatas de una enfermedad o trastorno. Alternativamente, la administración local del inhibidor de SPR y/o del segundo agente terapéutico es apropiada en determinadas circunstancias. En cierta realización, se contempla que el inhibidor de SPR se administre a un paciente durante un periodo de tiempo prolongado. Se contempla además que el inhibidor de SPR se tome durante toda la vida del paciente para reducir los niveles de actividad de SPR.

Dosificación y formulaciones farmacéuticas

[0058] También se proporcionan composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto como el aquí divulgado, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable como un diluyente o portador. Compuestos y composiciones farmacéuticas adecuados para su uso en la presente invención incluyen aquellos en los que el compuesto puede administrarse en una cantidad eficaz para lograr su finalidad prevista. La administración del compuesto se describe con más detalle a continuación.

[0059] El artesano experto puede determinar las formulaciones farmacéuticas adecuadas en función de la vía de administración y la dosis deseada. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 1435-712 (18ª ed., Mack Publishing Co, Easton, Pennsylvania, 1990). Las formulaciones pueden influir en el estado físico, la estabilidad, la velocidad de liberación in vivo y la tasa de eliminación in vivo de los agentes administrados. Dependiendo de la vía de administración, puede calcularse una dosis adecuada en función del peso corporal, la superficie corporal o el tamaño de los órganos. El perfeccionamiento de los cálculos necesarios para determinar la dosis de tratamiento adecuada se realiza de forma rutinaria por aquellos con conocimientos ordinarios en la materia sin una experimentación indebida, especialmente a la luz de la información de dosificación y los ensayos divulgados aquí, así como los datos farmacocinéticos obtenibles a través de ensayos clínicos en animales o humanos.

[0060] Las frases "farmacéuticamente aceptable" o "farmacológicamente aceptable" se refieren a entidades moleculares y composiciones que no producen reacciones adversas, alérgicas o de otro tipo cuando se administran a un animal o a un ser humano. Tal como se utiliza aquí, el "portador farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción y similares. El uso de tales excipientes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Salvo en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con las composiciones terapéuticas, se contempla su uso en composiciones terapéuticas. También pueden incorporarse a las composiciones ingredientes activos suplementarios. En realizaciones ejemplares, la formulación puede comprender sólidos de jarabe de maíz, aceite de cártamo alto oleico, aceite de coco, aceite de soja, L-leucina, fosfato cálcico tribásico, L-tirosina, L-prolina, acetato de L-lisina, DATEM (un emulsionante), L-glutamina, L-valina, fosfato potásico dibásico, L-isoleucina, L-arginina, L-alanina, glicina, L-asparagina monohidrato, L-serina, citrato potásico, L-treonina, citrato sódico, cloruro de magnesio, L-histidina, L-metionina, ácido ascórbico, carbonato cálcico, ácido L-glutámico, dihidrocloruro de L-cistina, L-triptófano, ácido L-aspártico, cloruro de colina, taurina, m-inositol, sulfato ferroso, palmitato de ascorbilo, sulfato de zinc, L-carnitina, acetato de alfa-tocoferilo, cloruro de sodio, niacinamida, mezcla de tocoferoles, pantotenato cálcico, sulfato cúprico, clorhidrato de cloruro de tiamina, palmitato de vitamina A, sulfato de manganeso, riboflavina, clorhidrato de piridoxina, ácido fólico, betacaroteno, yoduro potásico, filoquinona, biotina, selenato sódico, cloruro de cromo, molibdato sódico, vitamina D3 y cianocobalamina.

[0061] Tal como se utiliza en el presente documento, las "sales farmacéuticamente aceptables" incluyen, por ejemplo, las sales de adición de bases y las sales de adición de ácidos.

[0062] Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables pueden formarse con metales o aminas, como metales alcalinos y alcalinotérreos o aminas orgánicas. Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos también pueden prepararse con un catión farmacéuticamente aceptable. Los cationes farmacéuticamente aceptables adecuados son bien conocidos por los expertos en la materia e incluyen cationes alcalinos, alcalinotérreos, de amonio y de amonio cuaternario. También son posibles los carbonatos o carbonatos de hidrógeno. Ejemplos de metales utilizados como cationes son sodio, potasio, magnesio, amonio, calcio o férrico, y similares. Entre los ejemplos de aminas adecuadas se incluyen la isopropilamina, la trimetilamina, la histidina, la N,N'-dibencilil-ylendiamina, la cloroprocaina, la colina, la dietanolamina, la dicitlohexilamina, la etilendiamina, la N-metilglucamina y la procaina.

[0063] Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables incluyen sales ácidas inorgánicas u orgánicas. Ejemplos de sales ácidas adecuadas incluyen los clorhidratos, formiatos, acetatos, citratos, salicilatos, nitratos, fosfatos. Otras sales farmacéuticamente aceptables adecuadas son bien conocidas por los expertos en la materia e incluyen, por ejemplo, los ácidos fórmico, acético, cítrico, oxálico, tartárico o mandélico, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico o el ácido fosfórico; con ácidos orgánicos, ácidos carboxílicos, sulfónicos, sulfo o fosfo o ácidos sulfámicos N-sustituídos, por ejemplo ácido acético, ácido trifluoroacético (TFA), ácido propiónico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido metilmaleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido glucónico, ácido glucúrico, ácido glucurónico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido 2-fenoxibenzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido em-bónico, ácido

nicotínico o ácido isonicotínico; y con aminoácidos, como los 20 aminoácidos alfa implicados en la síntesis de proteínas en la naturaleza, por ejemplo ácido glutámico o ácido aspártico, y también con ácido fenilacético, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido etano 1,2-disulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-metilbencenosulfónico, ácido naftaleno 2-sulfónico, ácido naftaleno 1,5-disulfónico, 2 o 3-fosfoglicerato, glucosa 6-fosfato, ácido N-ciclohexilsulfámico (con formación de ciclamatos), o con otros compuestos orgánicos ácidos, como el ácido ascórbico.

[0064] Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos aquí divulgados pueden fabricarse de manera convencional, por ejemplo, mediante procesos convencionales de mezclado, disolución, granulación, grageado, levigado, emulsificación, encapsulado, atrapado o liofilización. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida.

[0065] Para la administración oral, las composiciones adecuadas pueden formularse fácilmente combinando un compuesto divulgado en el presente documento con excipientes farmacéuticamente aceptables, como portadores bien conocidos en la técnica. Tales excipientes y portadores permiten formular los presentes compuestos como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, lechadas, suspensiones y similares, para su ingestión oral por un paciente a tratar. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral pueden obtenerse añadiendo un compuesto como el aquí divulgado con un excipiente sólido, moliendo opcionalmente una mezcla resultante, y procesar la mezcla de gránulos, tras añadir los auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, rellenos y preparados de celulosa. Si se desea, pueden añadirse agentes desintegradores. Los ingredientes farmacéuticamente aceptables son bien conocidos para los distintos tipos de formulación y pueden ser, por ejemplo, aglutinantes (por ejemplo, polímeros naturales o sintéticos), lubricantes, tensioactivos, agentes edulcorantes y aromatizantes, materiales de recubrimiento, preservativos, colorantes, espesantes, adyuvantes, agentes antimicrobianos, antioxidantes y portadores para los distintos tipos de formulación.

[0066] Cuando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto aquí divulgado se administra por vía oral, la composición se presenta típicamente en forma de sólido (por ejemplo, comprimido, cápsula, píldora, polvo o trozo) o una formulación líquida (por ejemplo, suspensión acuosa, solución, elixir o jarabe).

[0067] Cuando se administra en forma de comprimido, la composición puede contener además un sólido funcional y/o un portador sólido, como una gelatina o un adyuvante. El comprimido, la cápsula y el polvo pueden contener aproximadamente entre un 1 y un 95% de compuesto, y preferentemente de alrededor del 15 a alrededor del 90% de compuesto.

[0068] Cuando se administra en forma líquida o de suspensión, puede añadirse un líquido funcional y/o un portador líquido como agua, petróleo o aceites de origen animal o vegetal. La forma líquida de la composición puede contener además solución salina fisiológica, soluciones de alcohol de azúcar, dextrosa u otras soluciones de sacáridos, o glicoles. Cuando se administra en forma líquida o de suspensión, la composición puede contener entre un 0,5 y un 90% en peso de un compuesto de los aquí descritos, y preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 50% de un compuesto divulgado en el presente documento. En una realización contemplada, el portador líquido es no acuoso o sustancialmente no acuoso. Para la administración en forma líquida, la composición puede suministrarse como una formulación sólida de disolución rápida para su disolución o suspensión inmediatamente antes de la administración.

[0069] Cuando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto aquí divulgado se administra mediante inyección intravenosa, cutánea o subcutánea, la composición se presenta en forma de una solución acuosa libre de pirógenos y una solución parenteralmente aceptable. La preparación de tales soluciones parenteralmente aceptables, teniendo debidamente en cuenta el pH, la isotonicidad, la estabilidad y similares, está dentro de la habilidad en el arte. Una composición preferida para inyección intravenosa, cutánea o subcutánea contiene típicamente, además de un compuesto aquí divulgado, un vehículo isotónico. Tales composiciones pueden prepararse para su administración como soluciones de base libre o sales farmacológicamente aceptables en agua convenientemente mezcladas con un tensioactivo, como la hidroxipropilcelulosa. También pueden prepararse dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos y en aceites. En condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estos preparados pueden contener opcionalmente un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

[0070] Las composiciones inyectables pueden incluir soluciones, suspensiones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones, suspensiones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida hasta el punto de ser fácilmente jeringable. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe resistir la acción contaminante de microorganismos, como bacterias y hongos, mediante la inclusión opcional de un conservante. El portador puede ser un disolvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales. En una realización contemplada, el portador es no acuoso o sustancialmente no acuoso. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, como la lecitina, mediante el mantenimiento de lo tamaño de partícula requerido del compuesto en el caso de la dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos puede conseguirse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro sódico.

La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede conseguirse mediante el uso en las composiciones de agentes retardadores de la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

[0071] Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando los compuestos activos en la cantidad requerida en el disolvente adecuado con varios de los otros ingredientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguido de una esterilización filtrada. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando los diversos principios activos esterilizados a un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los demás ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de los polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son el secado al vacío y técnicas de liofilización que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado a partir de una solución del mismo previamente filtrada estérilmente.

[0072] También pueden prepararse formulaciones de liberación lenta o sostenida para lograr una liberación controlada del compuesto activo en contacto con los fluidos corporales del tracto gastrointestinal y proporcionar un nivel sustancialmente constante y eficaz del compuesto activo en el plasma sanguíneo. Por ejemplo, la liberación puede controlarse mediante una o varias de las disoluciones, difusión e intercambio iónico. Además, el enfoque de liberación lenta puede potenciar la absorción a través de vías saturables o limitantes dentro del tracto gastrointestinal. Por ejemplo, el compuesto puede incrustarse con este fin en una matriz polimérica de un polímero biológicamente degradable, un polímero hidrosoluble o una mezcla de ambos, y opcionalmente tensioactivos adecuados. Em- cama puede significar en este contexto la incorporación de micropartículas en una matriz de polímeros. Forma de liberación controlada también se obtienen mediante la encapsulación de micropartículas dispersas o microgotas emulsionadas a través de tecnologías conocidas de recubrimiento por dispersión o emulsión.

[0073] Para la administración por inhalación, los compuestos de la presente invención se suministran convenientemente en forma de presentación de aerosol a partir de envases presurizados o de un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para suministrar una cantidad dosificada. Las cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina, para su uso en un inhalador o insuflador pueden formularse conteniendo una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada, como lactosa o almidón.

[0074] Los compuestos aquí divulgados pueden formularse para su administración parenteral mediante inyección (por ejemplo, mediante inyección en bolo o infusión continua). Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria (por ejemplo, en ampollas o en envases multidosis), con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar formas como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes formuladores como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión.

[0075] Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos en forma hidrosoluble. Además, las suspensiones de los compuestos pueden prepararse como suspensiones oleosas inyectables apropiadas. Entre los disolventes o vehículos lipofílicos adecuados se encuentran los aceites grasos o los ésteres sintéticos de ácidos grasos. Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumenten la viscosidad de la suspensión. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizadores o agentes adecuados que aumenten la solubilidad de los compuestos y permitan la preparación de soluciones altamente concentradas. Como alternativa, la presente composición puede presentarse en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado (por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos) antes de su uso.

[0076] Los compuestos aquí divulgados también pueden formularse en composiciones rectales, como supositorios o enemas de retención (por ejemplo, que contengan bases convencionales para supositorios). Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos también pueden formularse como preparados de depósito. Tales formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo, subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.

[0077] En particular, un compuesto aquí divulgado puede administrarse por vía oral, bucal o sublingual en forma de comprimidos que contengan excipientes, como almidón o lactosa, o en cápsulas u óvulos, solos o mezclados con excipientes, o en forma de elixires o suspensiones que contengan agentes aromatizantes o colorantes. Dichas preparaciones líquidas pueden prepararse con aditivos farmacéuticamente aceptables, como agentes de suspensión. Un compuesto también puede inyectarse de forma parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea o intracoronaria. Para la administración parenteral, el compuesto se utiliza mejor en forma de solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, sales, o alcoholes de azúcar, como manitol, o glucosa, para que la solución sea isotónica con la sangre.

[0078] Para uso veterinario, un compuesto divulgado aquí se administra como una formulación convenientemente aceptable en conformidad con la práctica veterinaria normal. El veterinario puede determinar fácilmente el régimen de dosificación y la vía de administración más adecuada para un animal concreto.

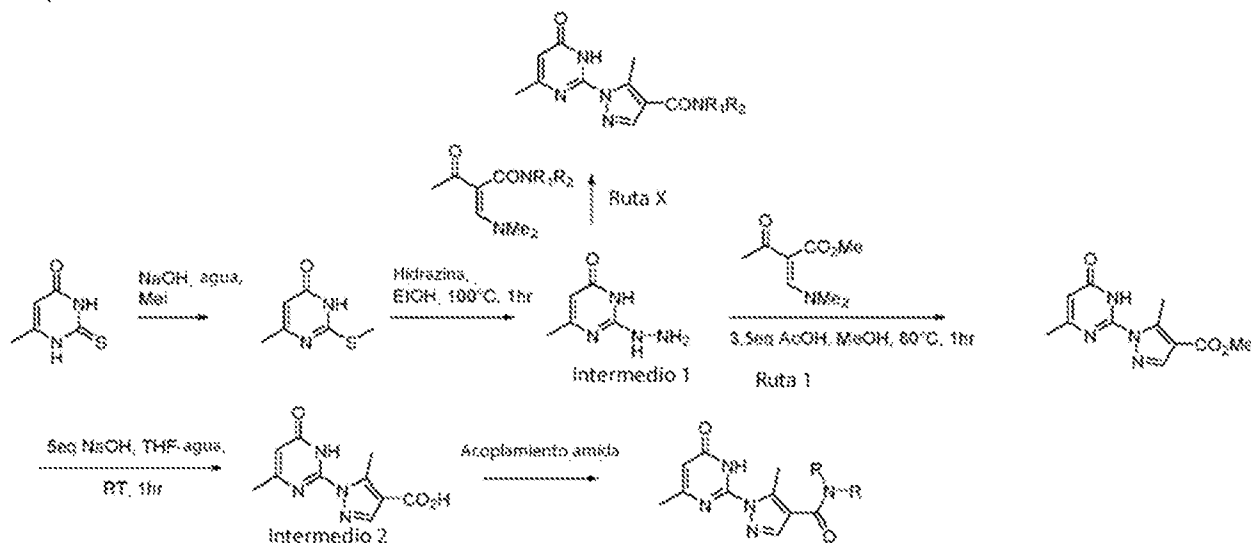
[0079] En algunos casos, todos los componentes necesarios para el tratamiento de un trastorno relacionado con la SPR utilizando un compuesto como el aquí divulgado, ya sea solo o en combinación con otro agente o intervención utilizados tradicionalmente para el tratamiento de dicha enfermedad, pueden envasarse en un kit. En concreto, la presente invención proporciona un kit para su uso en la intervención terapéutica de la enfermedad que comprende un conjunto envasado de medicamentos que incluyen el compuesto aquí divulgado como así como tampones y otros componentes para preparar formas administrables de dichos medicamentos, y/o dispositivos para administrar dichos medicamentos, y/o cualquier agente que se utilice en terapia de combinación con el compuesto aquí divulgado, y/o instrucciones para el tratamiento de la enfermedad envasada con los medicamentos. Las instrucciones pueden fijarse en cualquier soporte tangible, como papel impreso, o un soporte magnético u óptico legible por ordenador, o instrucciones para hacer referencia a una fuente de datos informática remota, como una página web accesible a través de Internet.

Síntesis de los compuestos aquí divulgados

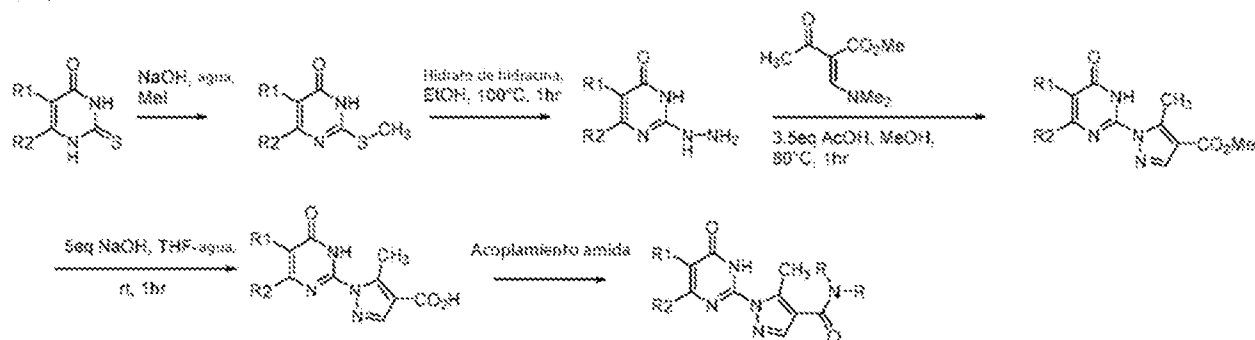
[0080] Los compuestos aquí divulgados pueden prepararse siguiendo los métodos descritos en detalle en los Ejemplos, utilizando modificaciones adecuadas de los reactivos de partida. Un experto en la materia, a la vista de las enseñanzas de los Ejemplos y utilizando técnicas típicas de química orgánica, puede sintetizar un compuesto como el aquí divulgado.

[0081] En algunos casos, los compuestos de fórmula I pueden prepararse convirtiendo un tiouracilo apropiado en un intermediario de hidracina, acoplando el intermediario de hidracina con un reactivo de enamina apropiado para formar un compuesto de fórmula I o un intermediario que tenga una fracción de pirazolilo, y haciendo reaccionar además el intermediario que tenga una fracción de pirazolilo para acoplarlo con una amina apropiada (por ejemplo, utilizando reactivos como HATU o HATU/HOAt) para proporcionar un compuesto de fórmula I como se muestra en el esquema 1 y en el esquema 2.

Esquema 1



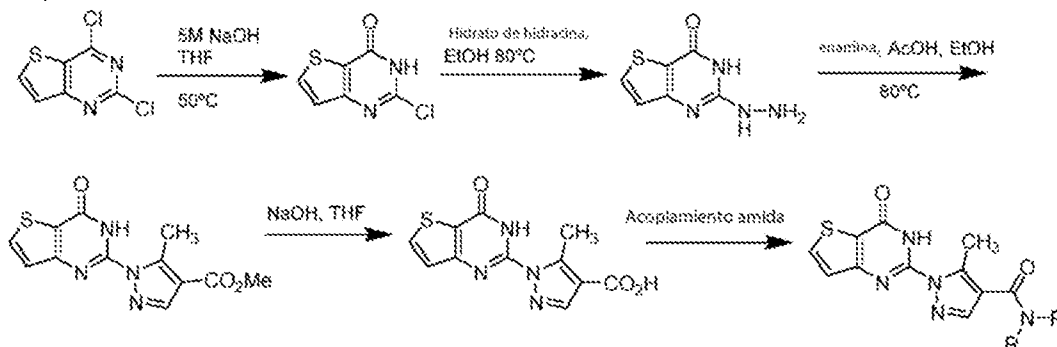
Esquema 2



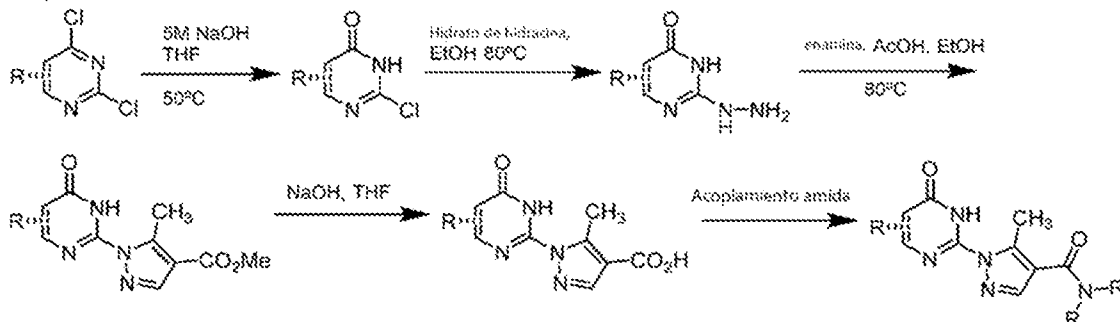
[0082] En algunos casos, los compuestos de fórmula I pueden prepararse convirtiendo una dicloropirimidina adecuada en un intermedio de hidracina, acoplando el intermedio de hidracina con un reactivo de enamina apropiado para formar un intermedio que tenga una fracción de pirazolilo, y haciendo reaccionar aún más el intermedio que tenga una fracción

de pirazolilo para acoplarlo con una amina apropiada (por ejemplo, utilizando reactivos como HATU o HATU/HOAt) para proporcionar un compuesto de fórmula I como se muestra en los esquemas 3 y 4.

Esquema 3

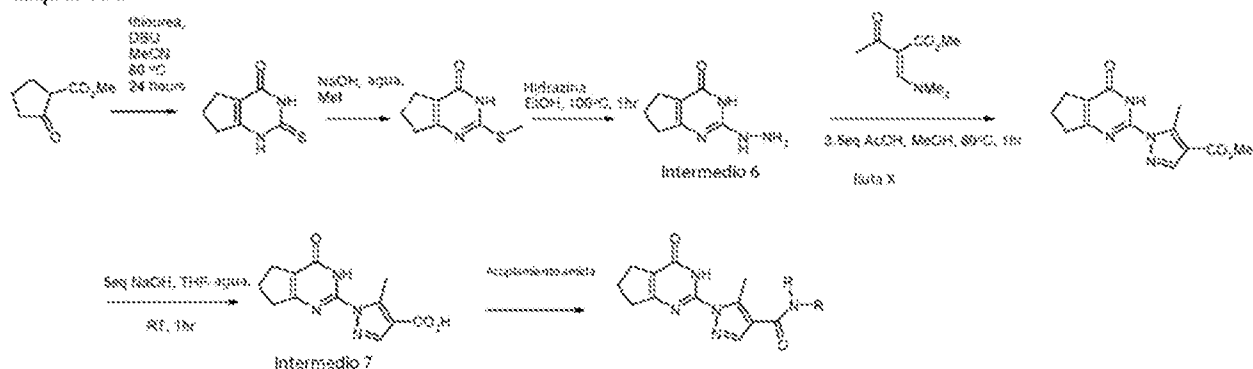


Esquema 4



[0083] En algunos casos, los compuestos de fórmula I pueden prepararse convirtiendo una ciclopentanona adecuada en un intermedio de hidracina, acoplando el intermedio de hidracina con un reactivo de enamina apropiado para formar un intermedio que tenga una fracción de pirazolilo, y haciendo reaccionar además el intermedio que tenga una fracción de pirazolilo para acoplarlo con una amina apropiada (por ejemplo, utilizando reactivos como HATU o HATU/HOAt) para proporcionar un compuesto de fórmula I como se muestra en el esquema 5.

Esquema 5

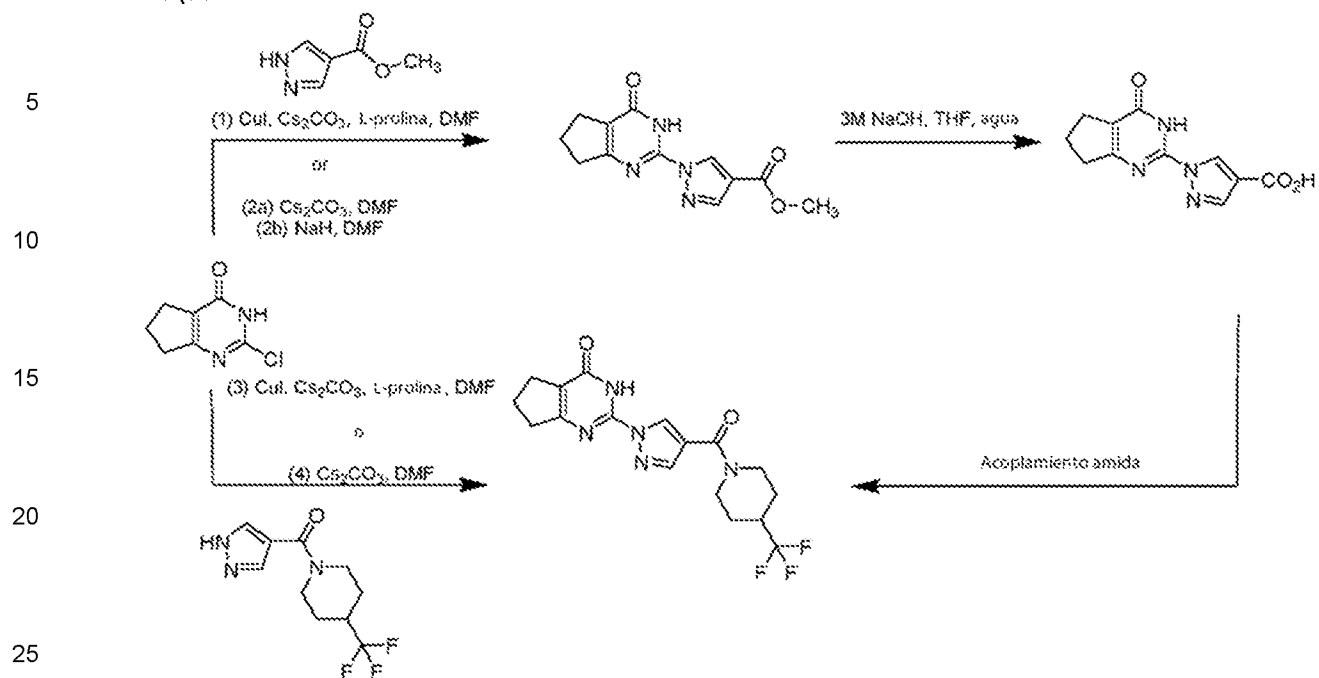


[0084] En algunos casos, los compuestos de fórmula I pueden prepararse acoplando un intermedio de hidracina apropiado con un reactivo apropiado de enamina, éter de enol, aldehído o cetona para formar un intermedio que tenga una fracción de pirazolilo, y haciendo reaccionar además el intermedio que tenga una fracción de pirazolilo para que se acople con una amina apropiada (por ejemplo, utilizando reactivos como HATU o HATU/HOAt) para proporcionar un compuesto de fórmula I como se muestra en el esquema 6.

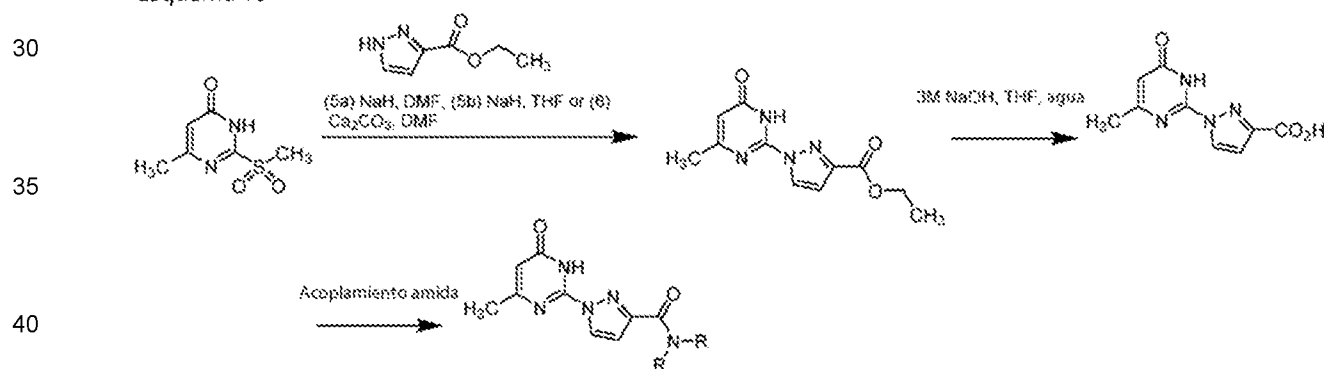
[0085] En algunos casos, los compuestos de fórmula I pueden prepararse acoplado un intermediario de hidracina apropiado con un reactivo de dialdehído apropiado para formar un intermediario que tenga una fracción de pirazolilo, y haciendo reaccionar además el intermediario que tenga una fracción de pirazolilo para que se acople con una amina apropiada (por ejemplo, utilizando reactivos como HATU o HATU/HOAt) para proporcionar un compuesto de fórmula I como se muestra en el esquema 7.

[0086] En algunos casos, los compuestos de fórmula I pueden prepararse acoplando una cloropirimidina o sulfonilpirimidina apropiada con una fracción de pirazolilo apropiada para formar un compuesto de fórmula I o un intermedio que tenga un pirazolilo y haciendo reaccionar además el intermediario que tiene una fracción de pirazolilo para acoplarlo con una amina apropiada (por ejemplo, utilizando reactivos como HATU o HATU/HOAt) para proporcionar un compuesto de fórmula I como se muestra en los esquemas 8, 9, 10 y 11.

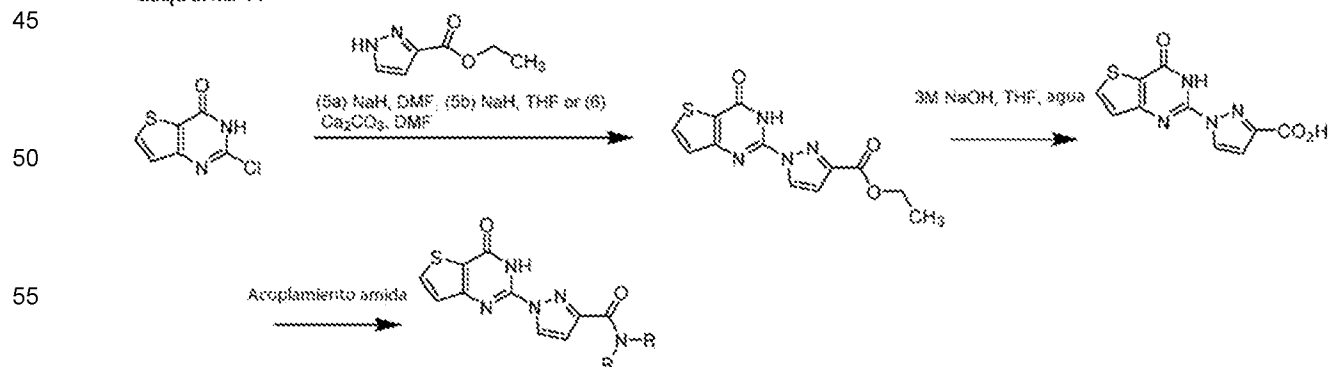
Esquema 8



Esquema 10

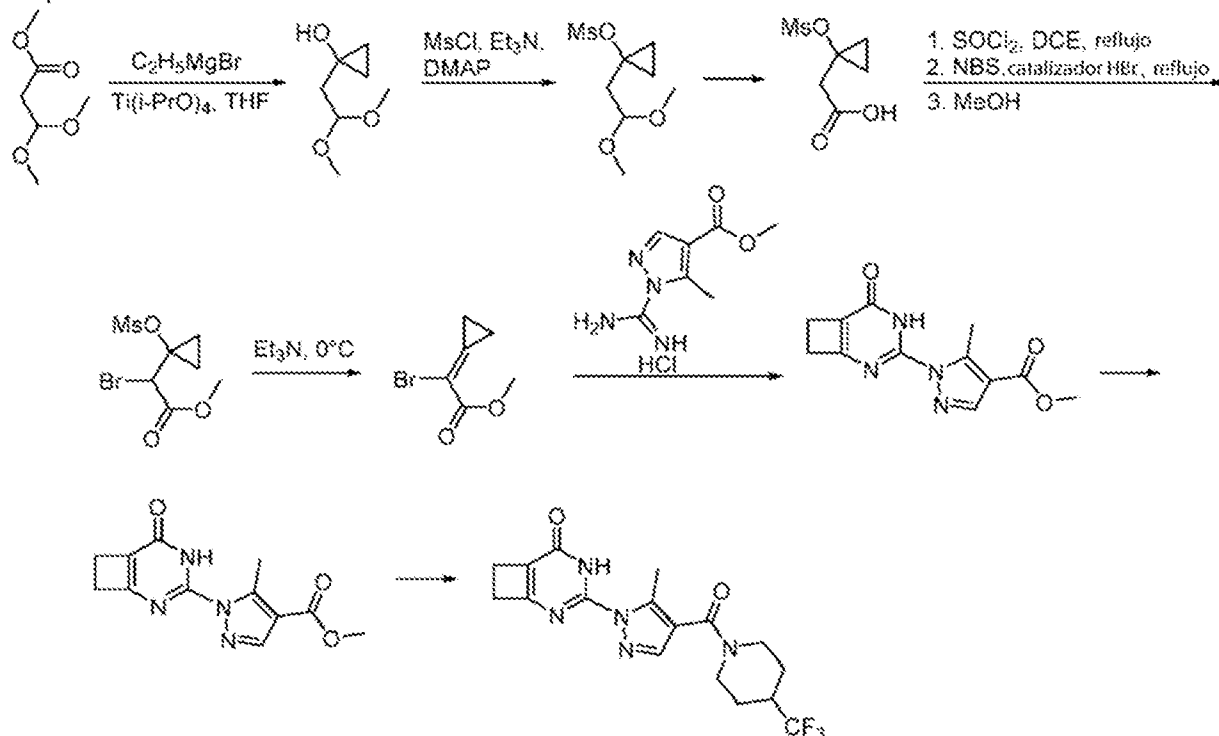


Esquema 11



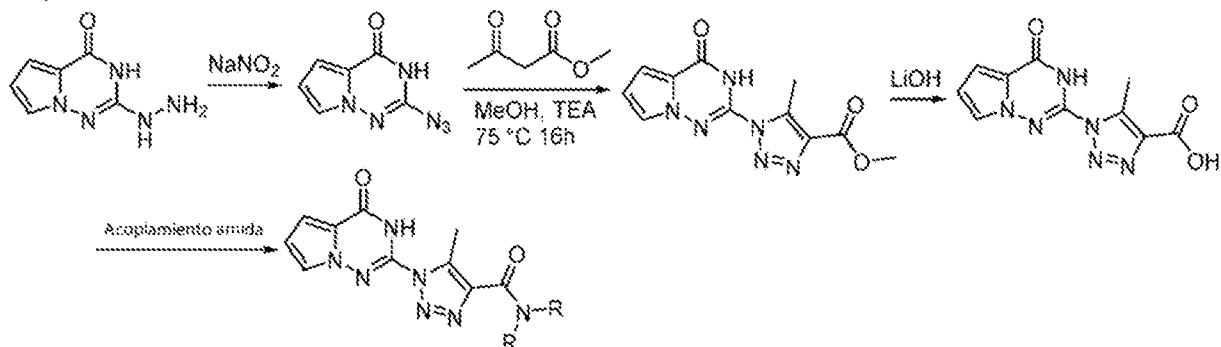
60 **[0087]** En algunos casos, los compuestos de fórmula I pueden prepararse acoplando un acetato de bromo-
 65 ciclopropilideno- apropiado con una fracción de pirazolilo apropiada para formar un intermedio que tenga una fracción de
 pirazolilo, y haciendo reaccionar además el intermedio que tenga una fracción de pirazolilo para acoplarse con una amina
 adecuada (por ejemplo, utilizando reactivos como HATU o HATU/HOAt) para proporcionar un compuesto de fórmula I
 como se muestra en el esquema 12.

Esquema 12



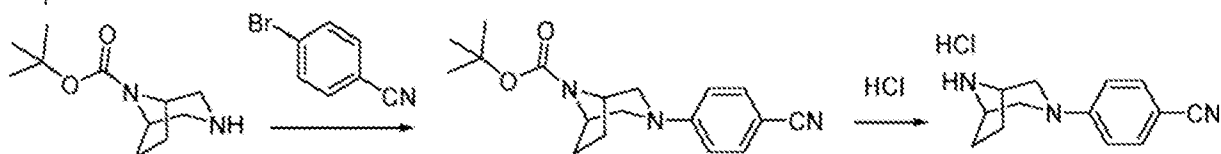
[0088] En algunos casos, los compuestos de fórmula I pueden prepararse acoplando un azida apropiado con un β -éster keto para formar un intermediario que tenga una fracción de triazolilo, y haciendo reaccionar además el intermediario que tenga una fracción de triazolilo para acoplarlo con una amina apropiada (por ejemplo, utilizando reactivos como HATU o HATU/HOAt) para proporcionar un compuesto de fórmula I como se muestra en el esquema 13.

Esquema 13

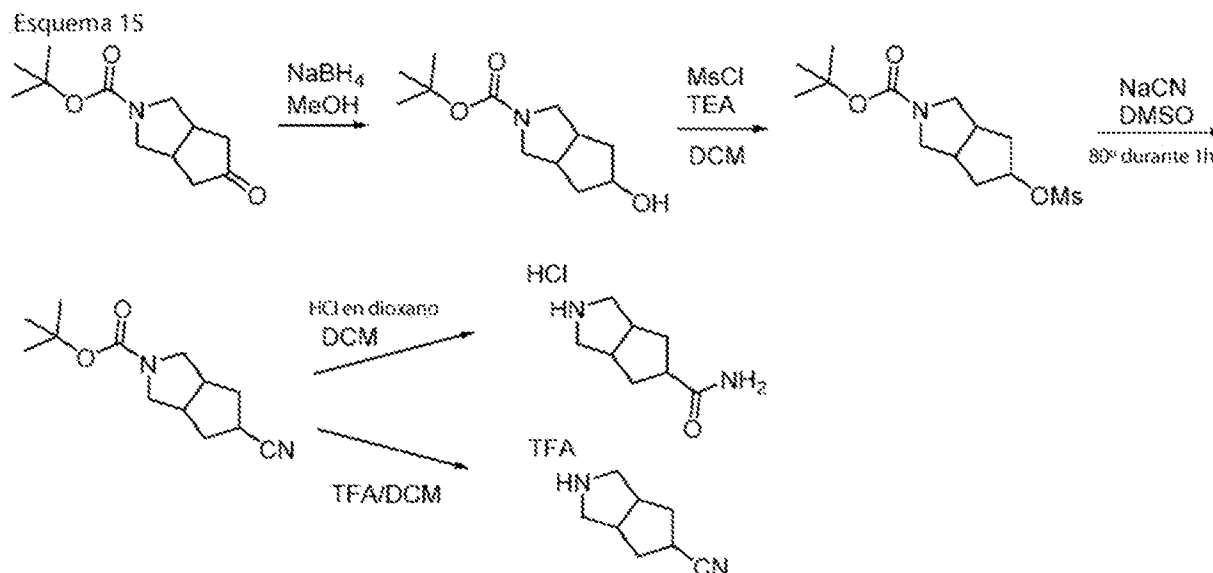


[0089] Las aminas que no están disponibles comercialmente pueden prepararse mediante procedimientos estándar. En algunos casos, las aminas que no están disponibles comercialmente pueden prepararse acoplando un bromuro de arilo apropiado con una diamina cíclica monoprotectida, seguido de la desprotección del grupo protector de la amina para obtener la amina, por ejemplo, como se muestra en el esquema 14.

Esquema 14



[0090] En algunos casos, las aminas que no están disponibles comercialmente pueden prepararse reduciendo una aminocetona protegida adecuada para obtener el alcohol correspondiente, protegiendo el alcohol con un grupo protector adecuado, reaccionando además con un reactivo adecuado para convertir el alcohol protegido en un grupo funcional deseado (por ejemplo, un grupo ciano), seguido de la desprotección del grupo protector de la amina para obtener la amina, por ejemplo, como se muestra en el esquema 15.



Evaluación de la actividad inhibidora de la SPR

[0091] Los compuestos aquí divulgados pueden evaluarse para determinar su actividad inhibidora de la SPR. Típicamente, un compuesto se ensaya mediante un ensayo enzimático (por ejemplo, un ensayo TR-FRET) y/o un ensayo celular (por ejemplo, células SKN-N-BE(2) o PBMC humanas (Células Mononucleares de Sangre Periférica)) como se describe a continuación.

[0092] Ensayo TR-FRET: Se utilizó un ensayo TR-FRET (homogéneo, resuelto en el tiempo, de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia) para evaluar la actividad de los compuestos siguiendo las condiciones de ensayo estándar. Se utilizaron SNAP-hSPR marcadas con terbio y SNAP-EGFP marcadas con SSZ (sulfasalazina) como pareja de proteínas en este ensayo según el procedimiento descrito en Haruki et al., Science, 430:987 (2013). Los compuestos se examinaron a diferentes concentraciones y los valores IC₅₀ calculado.

[0093] Ensayo celular SKN-N-BE(2): Las células SK-N-BE (2) se sembraron en placas estériles de 96 pocillos y se incubaron durante 12-24 horas a 37°C con un suministro de CO₂ del 5%. Se retiró el medio y se añadió medio DMEM/F-12 fresco (que contenía glutamina y Pen/Strep pero no FBS). Los compuestos (a diferentes concentraciones) se añadieron a diferentes pocillos. A continuación, las placas se incubaron durante 6-48 horas a 37°C con un suministro de CO₂ del 5%. A continuación, se centrifugaron las placas y se eliminó el sobrenadante. A continuación, las placas se lavaron opcionalmente una vez con PBS. A continuación, se sellaron y se almacenaron a -80°C o se utilizaron inmediatamente. Las células se lisaron y el nivel de BH4 se evaluó mediante LC-MS.

[0094] Ensayo de hPBMC: Las PBMC se compraron o aislaron de sangre humana fresca y se utilizaron como preparación fresca o congeladas para su uso posterior. El sistema de ensayo se preparó pretratando las placas de ensayo durante la noche con una solución que contenía anticuerpo CD3 antihumano. Las PBMC humanas se suspendieron en el medio de ensayo y se colocaron en placas de placas de ensayo a una densidad de 1-43105 células por pocillo. Se añadió la concentración deseada del compuesto de ensayo a cada pocillo. También se añadió a cada pocillo una solución de anticuerpo anti-CD28 humano. Las placas se incubaron durante 12-48 horas a 37°C y 5% de CO₂. Las placas de ensayo se centrifugaron durante 5-15 minutos a 1-3000 RMP y se eliminó el sobrenadante. Las células se lisaron, se sellaron y se utilizaron directamente o se congelaron a -80 °C. Se utilizó LC-MS para cuantificar la cantidad de inhibición de la producción de BH4.

Evaluación del comportamiento ante el dolor

[0095] Los compuestos aquí divulgados pueden evaluarse para determinar su efecto sobre el comportamiento del dolor. Típicamente, un compuesto se ensaya mediante un modelo de farmacología conductual como se describe a continuación.

[0096] Modelo de farmacología conductual: Los compuestos se administraron por sonda oral a ratas que habían sido sometidas a una de dos cirugías de lesión nerviosa: lesión nerviosa conservada para lesionar dos de las tres ramas

periféricas del nervio ciático o lesión por constricción crónica del nervio ciático. Los umbrales de retirada de la pata a la estimulación mecánica mediante filamentos de von Frey calibrados se utilizaron como medida de los comportamientos similares al dolor neuropático.

5 EJEMPLOS

[0097] En los ejemplos y en toda la especificación, se utilizan las siguientes abreviaturas.

<i>conc.</i>	concentrado
DCM	diclorometano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
Et ₂ O	éter dietílico
EtOAc o EA	acetato de etilo
MeOH	metanol
EtOH	etanol
THF	tetrahidrofurano
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DAST	trifluoruro de dietilaminosulfuro
LDA	diisopropilamida de litio
mCPBA	Ácido 3-cloroperoxibenzoico
Pd(OAc) ₂	acetato de paladio(II)
TÉ	triethylamina
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
NaHCO ₃	Bicarbonato sódico
Na ₂ CO ₃	Carbonato sódico
<i>conc.</i>	concentrado
SiO ₂	sílice
h	hora
r.t.	temperatura ambiente
RT	tiempo de retención
br	amplio
M	masa
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
LC-MS	Cromatografía líquida Espectrometría de masas
ES+	Ionización positiva por electrospray
ES-	Ionización negativa por electrospray
salmuera	solución acuosa de cloruro sódico
EDC	Clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

(continuación)

5	Pd(PPh ₃) ₄	tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)
	HOAt	1-Hidroxi-7-azabenzotriazol
	PE	Éter de petróleo
10	SGC	Cromatografía en gel de sílice
	TLC	Cromatografía en capa fina
	GC-MS	Espectrometría de masas por cromatografía de gases
15	PdCl ₂ (dppf)	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]diclorop aladio(II)
	T3P	Anhídrido propilfosfónico
	COMU	(1-Ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminooxi)dimetilamino-morfolino-carbenio hexafluorofosfato
20	SCX	cartucho de purificación sorbente aglomerado con ácido propilsulfónico

Procedimientos generales**[0098]** Se utilizaron los siguientes métodos analíticos LC-MS.

25	Método A: (2 min IPC) MET/CR/1673 Columna: Supelco Ascentis Express C18, 30 mm x 2,1 mm, 2,7 mm Caudal: 1,0 ml/min Fase móvil: A, ácido fórmico (acuoso) 0,1% y B, ácido fórmico (MeCN) 0,1% Volumen de inyección: 3 ml Temp: 40 °C Detección: 215 nm (nominal) Tiempo de gradiente (minutos) - % B 0.00 - 5 1.50 - 100 1.60 - 100 1.61 - 5
30	
35	
40	Método B: (1,7 min CIP) MET/CR/1410 Columna: Kinetex Core-Shell C18, 50 mm x 2,1 mm, 5,0 mm Caudal: 1,2 ml/min Fase móvil: A, ácido fórmico (acuoso) 0,1% y B, ácido fórmico (MeCN) 0,1% Volumen de inyección: 3 ml Temp: 40 °C Detección: 215 nm (nominal) Tiempo de gradiente (minutos) - % B 0.00 - 5 1.20 - 100 1.30 - 100 1.31 - 5
45	
50	
55	Método C: (7 min IPC) MET/u-HPLC (método de 7 minutos con pH bajo) Columna: Phenomenex Kinetex-XB C18, 2,1 mm x 100 mm, 1,7 mm Caudal: 0,6 ml/min Fase móvil: A, ácido fórmico (acuoso) 0,1% y B, ácido fórmico (MeCN) 0,1% Volumen de inyección: 3 ml Temp: 40 °C Detección: 215 nm (nominal) Tiempo de gradiente (minutos) - % B
60	
65	

(continuación)

Método C: (7 min IPC)

0.00 -
5 5.30
- 100
5.80 -
100
5.82 - 5

[0099] Se utilizaron los siguientes métodos preparativos de HPLC y SFC.

Método D:

SFC: 10% metanol: 90% CO₂ en una columna OJ-H de 25 cm, a 15 ml/min.

Método E:

Método genérico de preparación de pH alto (Gilson 3 y
Gilson 5) Columna: Waters Xbridge C18 (30 x 100 mm,
10um) Caudal: 40 ml/min
Fase móvil: A, Agua + 0,2% de hidróxido de amonio, B, Acetonitrilo + 0,2% de hidróxido de amonio Vol.
de inyección: 1500 ml
Temperatura: t.r.
Detección: 215
nm
Tiempo de gradiente (minutos)
- % B 0,0 - 5
2.5 - 5
16.05 - 95
18.2 - 95
19.1 - 5
20-5

Método F:

Método genérico de preparación con pH neutro (Waters 1)
Columna: Waters Sunfire C18 (30 x 100mm, 10um), Part no.186003971
Caudal: 40ml/min
Fase móvil: A, Agua, B, Acetonitrilo Volumen
de inyección: 1500 ml
Temperatura: t.r.
Detección: 215
nm
Tiempo de gradiente (minutos)
- % B 0-10
2-10
2.5 - 15
14.5 - 100
15.5 - 100
16 - 10
17 - 10

Método G:

Método genérico de preparación con pH bajo (Waters 2)
Columna: Waters Sunfire C18 (30 x 100 mm, 10um), Ref. 186003971
Caudal: 40 ml/min
Fase móvil: A, Agua + 0,1% de ácido fórmico, B, Acetonitrilo + 0,1% de
ácido fórmico
Volumen de inyección: 1500 ml
Temperatura: t.r.

(continuación)

Método G:

Detección: 215 nm
 Tiempo de gradiente
 (minutos) - % B 0-5
 2-5
 2.5 - 10
 14.5 - 10
 15.5 - 100
 16 - 5

[0100] Se utilizaron los siguientes métodos preparativos de separación y análisis quirales.

Método H:

Separación
 Columna: SFC ChiralPak AS (250 mm x 20 mm, 5µm)
 Caudal: 50 mL/min
 Eluyente: MeOH/CO₂ 50% (se añadió TFA como modificador)
 Volumen de inyección: 0,7 mL (7 mg)
 Detección: 218 nm

Método I:

Análisis
 Columna: SFC ChiralPak AS (250 mm x 4,6 mm, Sum)
 Caudal: 4 mL/min
 Eluyente: MeOH/CO₂ 45% (se añadió TFA como modificador)

Método J:

Separación
 Columna: HPLC Lux C1 (20mm x 250mm, Sum)
 Caudal: 21 mL/min
 Eluyente: HEPT/EtOH (50:50) (se añadió TFA como modificador)
 Volumen de inyección: 0,5 mL (10 mg)
 Detección: 210 nm

Método K:

Análisis
 Columna: HPLC Lux C1 (4,6 mm x 250 mm, Sum)
 Eluyente: HEPT/EtOH (40:60) (se añadió TFA como modificador) Caudal: 4 mL/min.

Método L:

Separación
 Columna: ChiralPak AD (20mm x 250mm, 20µm)
 Eluyente: EtOH (se añadió TFA como modificador) El caudal fue de 21 mL/min

Método M:

Análisis
 Columna: HPLC utilizando una YMC AMY-C (4,6 mm x 250 mm, Sum) Eluyente EtOH (se añadió TFA como modificador)
 Caudal 1 mL/min

Método N:

Separación

(continuación)

Método N:

Columna: HPLC Chiralcel OD-H
 25cm Eluyente: etanol + ácido
 fórmico al 0.1% Caudal: 5ml/min

Método O:

Separación
 Columna: Lux A2 (20 mm x 250 mm, Suma)
 Eluyente: EtOH (se añadió TFA como
 modificador) Caudal: 21 mL/min
 Detección: 210 nm

[0101] Se utilizaron los siguientes métodos LC-MS.

Método A':

Columna: SunFire C18 (4,6x 50 mm, 3,5 µm)
 Fase móvil: H₂O (0,05%TFA) (A) / ACN (0,05%TFA) (B)
 Programa de elución: Gradiente de 5 a 100% de B en 1,3 min a
 2mL/min Temperatura: 50 °C
 Detección: UV (214, 254 nm) y MS (ESI, modo Pos, 110 a 1000 amu)

Método B':

Columna: Chromolith Fast Gradien RP-18e, 50-3mm
 Fase móvil: A: Agua (0,01%TFA) B: ACN (0,01%TFA)
 Gradiente: aumento del 5%B al 100%B en 0,8min, 100%B durante
 1,1min. Velocidad de flujo: 1,5mL/min
 Temperatura de la columna: 40 °C
 Gama de masas: 103-1100

Método C':

Columna: Sunfire C18 4,6X50mm, 3,5µm
 Fase móvil: H₂O (0,01%TFA) (A) / ACN (0,01% TFA) (B)
 Programa de elución: Gradiente de 5 a 95% de B en 1,4min a 2,0ml/min
 Temperatura: 45 °C
 Detección: UV (214, 254 nm) y MS (ESI, modo POS, 113 a 1200 amu)

Método D':

Columna: Sunfire C18 2,5µm3*30mm
 Fase móvil: A: agua (0,01%TFA) B: ACN (0,01%TFA)
 Gradiente: 5%-95% B en 1,5min
 Caudal: 1,5mL/min
 Gama de masas: 110-1000 UV: 214 nm; 254 nm
 Temperatura del horno: 50 °C

Método E':

Columna: SunFire C18, 4,6*50mm, 3,5µm
 Fase móvil: A: Agua (0,01%TFA) B: ACN (0,01%TFA)
 Gradiente: aumento de 5%B a 95%B en 1,2min, 95%B durante 1,3min, vuelta a 5%B en 0,01min.
 Velocidad de flujo: 2,0 mL/min
 Temperatura de la columna: 50 °C

Método F':

Columna: Xbridge C18 (4,6x 50 mm, 3,5µm)
 Fase móvil: H₂O (10 mmol NH₄HCO₃) (A) / ACN(B)

Método F':

Programa de elución: Gradiente de 5 a 95% de B en 1,3min a 1,8ml/min

Temperatura: 50 °C

Detección: UV (214, 254 nm) y MS (ESI, modo POS, 110 a 1000 amu)

Método G':

Columna: Xbridge, 3,5um, 50*4,6mm

Fase móvil: A: 10m mol/L NH₄HCO₃ en agua B: ACN

Gradiente: 5%B aumento a 95%B dentro de 1.5min, 95%B para 1.0min, volver a 5%B dentro de

0.01min. Tasa de flujo: 2 mL/min

Temperatura del horno: 50 °C

Método H':

Columna: Xbridge C18 4,6*50mm 3,5um

Fase móvil: A: 10mM NH₄HCO₃ en agua B: ACN

Gradiente: aumento de 5%B a 95%B en 1,2min, 95%B durante 1,3min, vuelta a 5%B en 0,01min.

Velocidad de flujo: 2,0 mL/min

Temperatura del horno: 50 °C

Método I':

Columna: Gemini-NX 3u C18 (4,6x 50 mm, 3um) Fase

móvil: H₂O (10 mmol NH₄HCO₃) (A) / ACN (B)

Programa de elución: Gradiente del 10 al 95% de B en 1,5min a

1,8mL/min Temperatura: 50 °C

Detección: UV (214, 254 nm) y MS (ESI, modo Pos, 70 a 900 amu)

Método J':

Columna: Xbridge C18(2) (4,6x 50 mm, 3,5um)

Fase móvil: H₂O (10 mmol NH₄HCO₃) (A) / ACN (B)

Programa de elución: Gradiente de 10 a 95% de B en 1,5min a

1,8mL/min Temperatura: 50 °C

Detección: UV (214, 254 nm) y MS (ESI, modo Pos, 110 a 1100 amu)

Método K':

Columna: YMC C18 Plus, 4,6*50mm, 3um, 12nm

Fase móvil: A: agua (10mM de hidrogenocarbonato de amonio) B: ACN

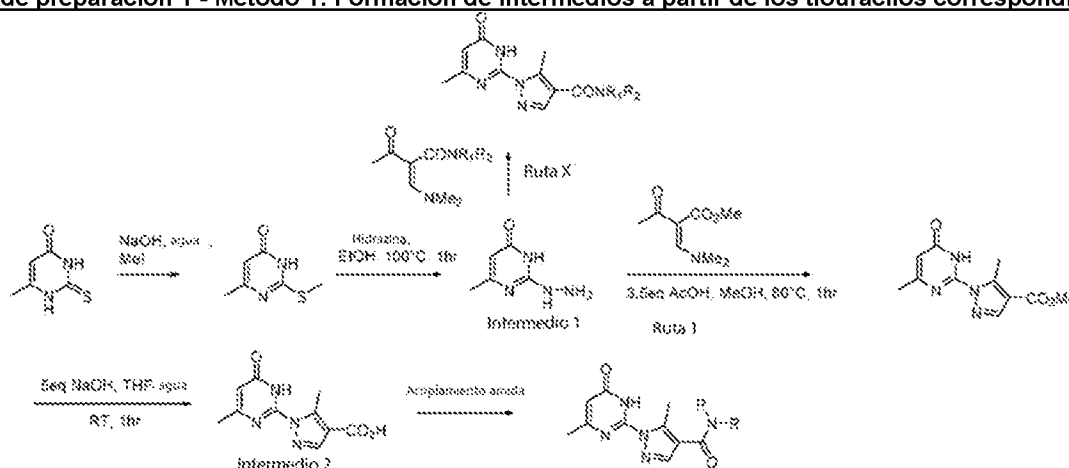
Gradiente: 5%-95% B en 1,6min

Caudal: 1,6mL/min

Temperatura del horno:

50 °C

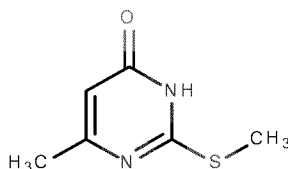
Gama MS: 110-1100

Ejemplo de preparación 1 - Método 1: Formación de intermedios a partir de los tiouracilos correspondientes
[0102]

Intermedio 1: Preparación de 2-hidrazinil-6-metil-3,4-dihidropirimidin-4-ona

Paso 1: Síntesis de 6-metil-2-(metilsulfanil)-3,4-dihidropirimidina-4-ona

[0103]



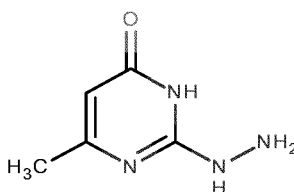
(EV-AO5743-001)

[0104] Al agua (500 mL) se añadió NaOH (97%, 15,7 g, 381 mmol) y la suspensión se agitó a r.t. durante 10 min. Se añadió 6-metil-2-sulfanilideno-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-4-ona (98%, 53,5 g, 369 mmol) y se agitó la mezcla hasta su completa disolución durante 10 min. Se añadió gota a gota yodometano (28,99 mL, 461 mmol) y la mezcla se agitó a t.r. durante 4 h. El sólido incoloro se filtró, se lavó con agua helada (2 3 100 mL) y se secó al vacío a 60 °C para obtener el compuesto del título (57 g, 98%) como sólido incoloro.

[0105] Método A: LC-MS m/z = 156,9 [M + H]⁺; RT = 0,61 min.

Paso 2: Síntesis de 2-hidrocinil-6-metil-3,4-dihidropirimidin-4-ona (Intermedio 1)

[0106]



(EV-AN7477-001) (Intermedio 1)

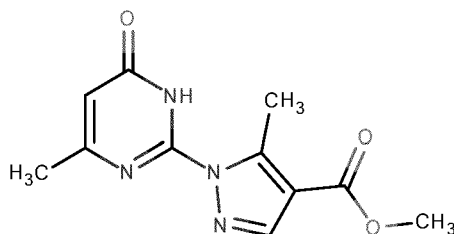
[0107] A una solución agitada de 6-metil-2-(metilsulfanil)-3,4-dihidropirimidin-4-ona (11,9 g, 76,18 mmol) en EtOH (30 mL) se añadió hidrato de hidracina (15,75 mL, 0,32 mol) y se agitó a 80 °C durante 5,5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a t.r. y el precipitado resultante se recogió y se secó por filtración al vacío, lavando con agua (3 mL) para obtener el compuesto del título (9,20 g, 85%) como polvo blanquecino.

[0108] Método A: LC-MS m/z = 140,90 [M + H]⁺; RT = 0,18 min.

Intermedio 2: Preparación del ácido 5-metil-1-(4-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico

Paso 1: Síntesis de metil-5-metil-1-(4-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato

[0109]



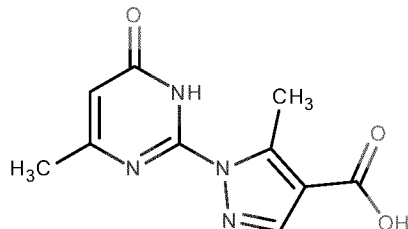
Q-310 (EV-AO7527-001)

[0110] A una suspensión agitada de hidrazinil-6-metil-3,4-dihidropirimidin-4-ona (Intermedio 1, 6,82 g, 48,66 mmol) en EtOH (70 mL) se añadió (2Z)-2-[(dimetilamino)metilideno]-3-oxobutanoato de metilo (8,33 g, 48,66 mmol) (intermedio 3) seguido de la adición de AcOH (9,75 mL) y se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.r., momento en el que el producto precipitó fuera de la solución, y se filtró al vacío, lavando escasamente con EtOH, para obtener el compuesto del título (6,02 g, 50%) como un polvo esponjoso de color melocotón pálido.

[0111] Método A: LC-MS m/z = 248,95 $[M + H]^+$; RT = 1,01 min.

Paso 2: Síntesis del ácido 5-metil-1-(4-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (Intermedio 2)

[0112]



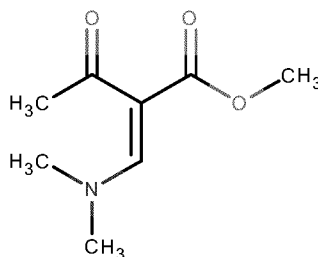
(EV-AO7528-001) (Intermedio 2)

[0113] A una suspensión agitada de metil-5-metil-1-(4-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato (6,02 g, 24,25 mmol) en THF (40 mL) se añadió solución 3M aq de NaOH (40,42 mL), seguido de agua (20 mL) para ayudar a la disolución y se agitó a t.r. durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para eliminar el THF y después se acidificó a pH 6 utilizando solución 1M aq de HCl. El sólido blanco resultante se filtró al vacío, se lavó con Et₂O, y se secó para obtener el compuesto del título (5,45 g, 96%) como polvo blanquecino.

[0114] Método A: LC-MS m/z = 234,9 $[M + H]^+$; RT = 0,84 min.

Intermedio 3: Preparación de metil-2-[(dimetilamino)metilideno]-3-oxobutanoato

[0115]

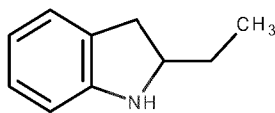


(EV-AL6988-001) (Intermedio 3)

[0116] Se combinaron 3-oxobutanoato de metilo (40 g, 0,34 mol) y 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (54,92 mL, 0,41 mol) y se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el aceite resultante se secó durante 24 horas al vacío para obtener 56,53 g (86,3%) del compuesto del título como un sólido rojo oscuro: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,62 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,24 - 2,96 (m, 3H), 2,90 - 2,58 (m, 3H), 2,13 (s, 3H).

Intermedio 4: Preparación de 2-etil-2,3-dihidro-1H-indol

[0117]



(EV-AB8093-001) (Intermedio 4)

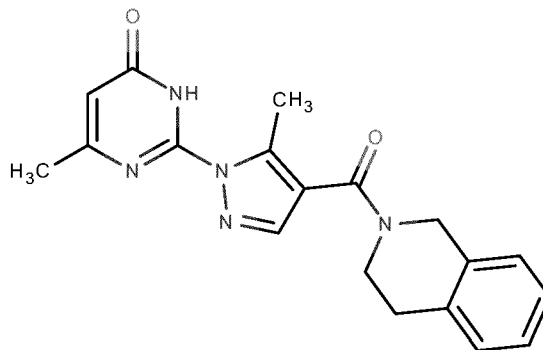
[0118] El intermedio se formó siguiendo el procedimiento de la publicación de patente estadounidense 2011/0021500.

[0119] Una solución de 2-etil-1H-indol (1 g, 6,89 mmol) en ácido acético (15 ml) a r.t. se trató por porciones con cianoborohidruro sódico (2,03 g, 32,37 mmol); la adición provocó efervescencia y un ligero exotermo. La suspensión resultante se agitó a r.t. durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se trató con solución de HCl 4M aq (30mL) con lavado. La mezcla se agitó a r.t. durante 1 h, después se enfrió a 0 °C y se trató con solución de NaOH 4M aq (40 mL). Una vez completada la adición, la mezcla se extrajo con EtOAc (x2). Los extractos se lavaron con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (1,1 g, 97%) como un aceite móvil amarillo pálido.

[0120] Método A: LC-MS m/z = 147,9 $[M + H]^+$; RT = 0,96 min.

Ejemplo 1 - Síntesis de 6-metil-2-[5-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil)-1H-pirazol-1-il]- 3,4-dihidropirimidin-4-ona

[0121]



Q-279 (EV-A07529-002).

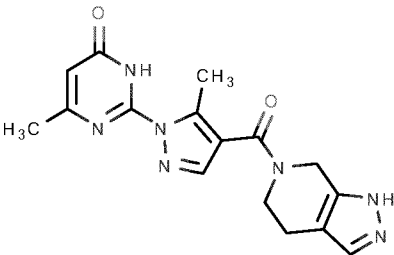
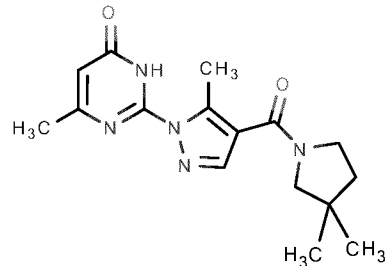
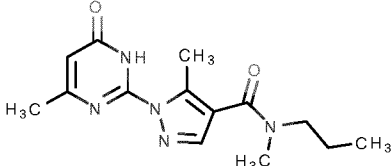
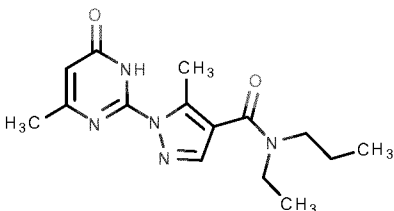
[0122] A una solución agitada de ácido 5-metil-1-(4-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (Intermedio 2, 6,60 g, 28,18 mmol) en DMF (80 mL) se añadió COMU (13,28 g, 31,00 mmol), DIPEA (12,06 mL, 70,45 mmol) y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (3,93 mL, 31,00 mmol) y se agitó a t.r. durante 1 h. La mezcla de reacción se apagó añadiendo solución saturada de NaHCO_3 (20 mL) y agua (20 mL) y se extrajo con DCM (4 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron al vacío y se trituraron con MeCN para permitir obtener el compuesto del título (4,71 g, 48%) como un polvo blanquecino.

[0123] Método C: LC-MS m/z = 350,1 $[M + H]^+$; RT = 2,54 min.

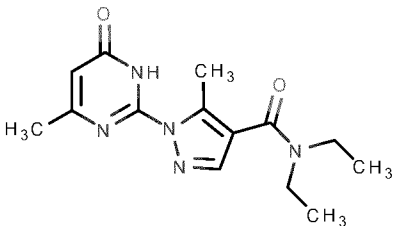
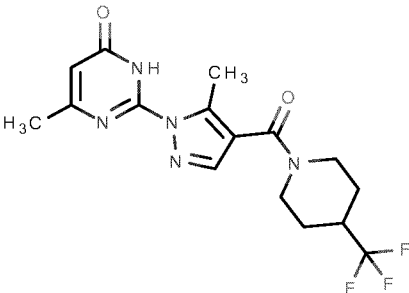
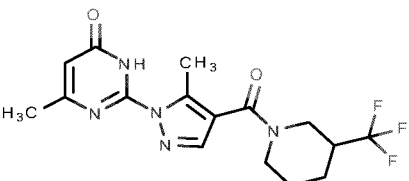
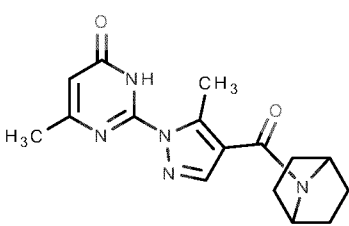
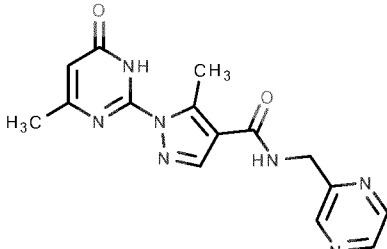
Ejemplos 2-39 - Síntesis de dihidropirimidinonas

[0124] Los ejemplos 2-39 se prepararon según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 haciendo reaccionar el intermedio 2 (ácido 5-metil-1-(4-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico) con la amina apropiada y el agente de acoplamiento especificado en la tabla 1. Todas las aminas utilizadas en la Tabla 1 estaban disponibles en el mercado, excepto la del ejemplo 38, que se sintetizó utilizando el intermedio 4 (2-etil-2,3-dihidro-1H-indol).

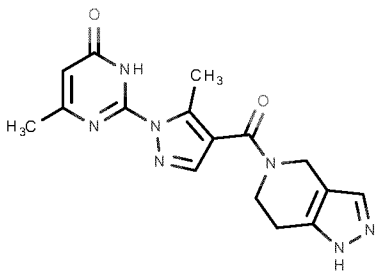
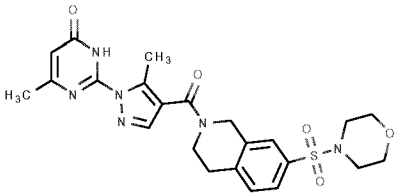
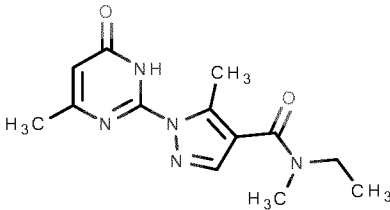
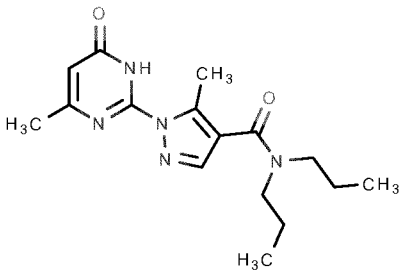
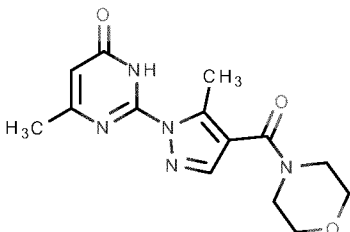
Tabla 1

Ejemplo No.	Ref. No.	LBN	Estructura	LC-MS (RT) Método C	MS (M+H) ⁺ Método C	Agente de acoplamiento
2	Q-328	EV-AP230 1-002		1.54	340.1	COMU
3	Q-341	EV-AP230 5-001		2.27	316.2	TBTU
4	Q-346	EV-AP230 9-001		1.97	290.2	TBTU
5	Q-347	EV-AP231 0-001		2.25	304.2	TBTU

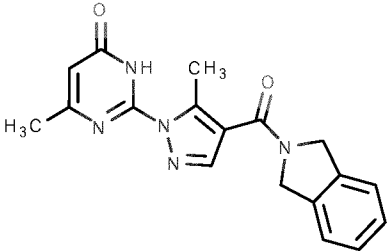
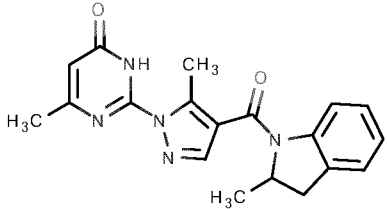
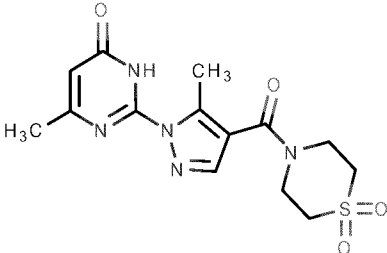
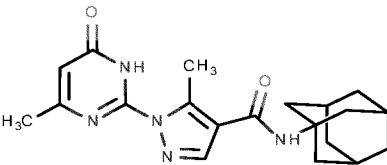
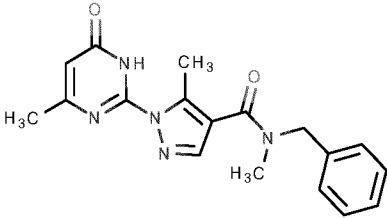
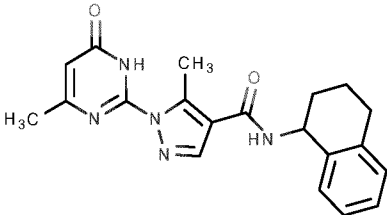
(Continuación)

Ejemplo No.	Ref. No.	LBN	Estructura	LC-MS (RT) Método C	MS (M+H) ⁺ Método C	Agente de acoplamiento
6	Q-348	EV-AP231 1-001		1.94	290.2	TBTU
7	Q-359	EV-AP232 5-001		2.65	370.2	COMU
8	Q-368	EV-AP232 8-001		2.50	370.2	COMU
9	Q-329	EV-AP230 0-002		2.12	314.1	COMU
10	Q-344	EV-AN749 4-001		1.45	326.1	COMU

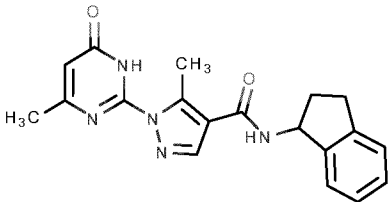
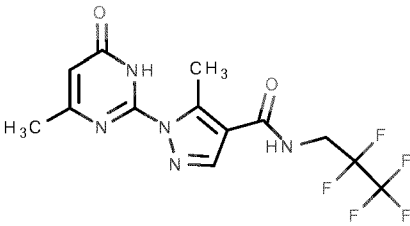
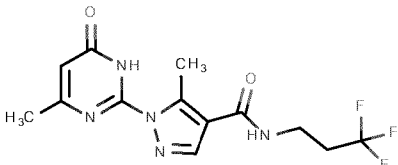
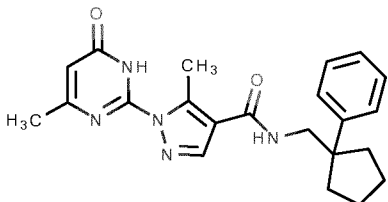
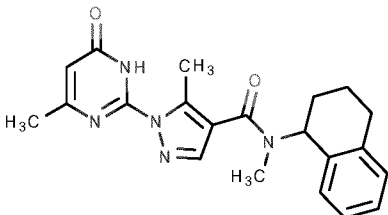
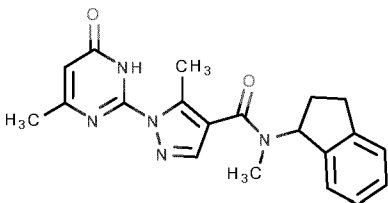
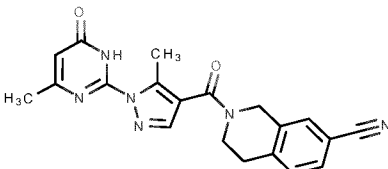
(Continuación)

Ejemplo No.	Ref. No.	LBN	Estructura	LC-MS (RT) Método C	MS (M+H) ⁺ Método C	Agente de acoplamiento
11	Q-345	EV-AN749 6-002		1.44	340.1	COMU
12	Q-327	EV-AP250 2-001		2.34	499.2	TBTU
13	Q-350	EV-AP250 3-001		1.70	276.2	COMU
14	Q-351	EV-AP250 4-001		2.56	318.2	COMU
15	Q-352	EV-AP250 8-001		1.47	304.2	COMU

(Continuación)

Ejemplo No.	Ref. No.	LBN	Estructura	LC-MS (RT) Método C	MS (M+H) ⁺ Método C	Agente de acoplamiento
16	Q-302	EV-AO750 3-002		2.39	336.1	HATU
17	Q-303	EV-AO750 4-002		2.88	350.2	HATU
18	Q-304	EV-AO750 6-002		1.48	352.1	HATU
19	Q-305	EV-AO750 8-002		3.32	368.2	HATU
20	Q-318	EV-AO751 3-002		2.44	338.1	COMU
21	Q-362	EV-AO756 5-002		2.94	364.2	COMU

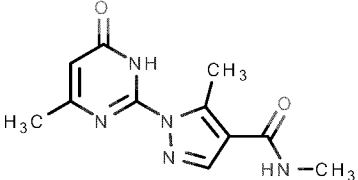
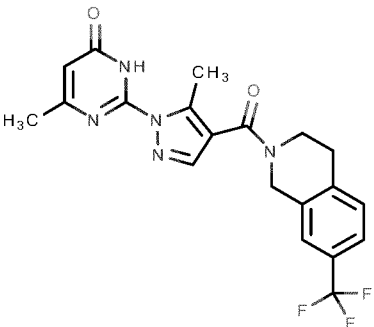
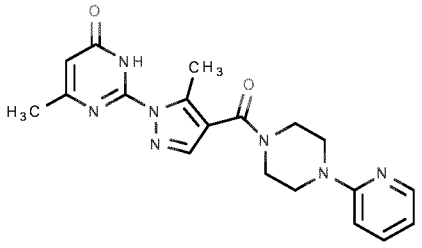
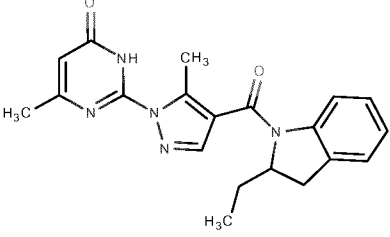
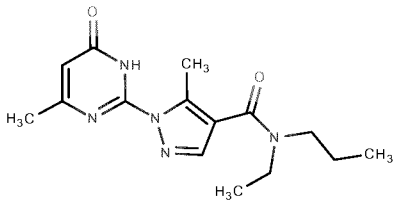
(continuación)

Ejemplo No.	Ref. No.	LBN	Estructura	LC-MS (RT) Método C	MS (M+H) ⁺ Método C	Agente de acoplamiento
22	Q-363	EV-AO756 6-002		2.66	350.2	COMU
23	Q-364	EV-AO756 7-002		2.47	366.1	COMU
24	Q-367	EV-AO757 0-002		2.09	330.1	COMU
25	Q-385	EV-AO757 2-002		3.26	392.2	COMU
26	Q-373	EV-AO757 3-002		2.96	378.2	COMU
27	Q-374	EV-AO757 4-002		2.774	364.2	COMU
28	Q-286	EV-AN009 1-004		2.34	375.1	TBTU

(continuación)

Ejemplo No.	Ref. No.	LBN	Estructura	LC-MS (RT) Método C	MS (M+H) ⁺ Método C	Agente de acoplamiento
29	Q-287	EV-AN009 3-003		1.77	358.2	TBTU
30	Q-300	EV-AN009 4-002		1.36	351.1	TBTU
31	Q-307	EV-AN009 9-002		2.68	380.2	COMU
32	Q-313	EV-AO880 2-002		2.75	364.2	COMU
33	Q-322	EV-AO880 3-002		0.87	357.2	COMU
34	Q-317	EV-AO573 6-002		1.45	262.1	COMU

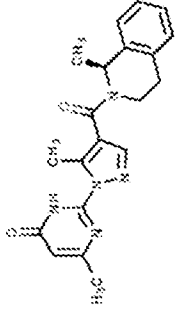
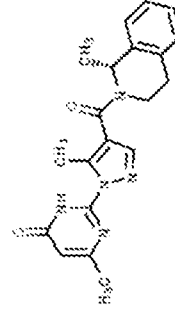
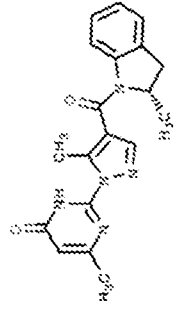
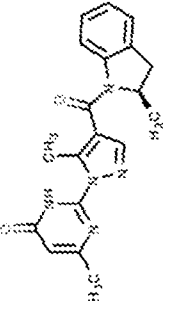
(continuación)

Ejemplo No.	Ref. No.	LBN	Estructura	LC-MS (RT) Método C	MS (M+H) ⁺ Método C	Agente de acoplamiento
35	Q-316	EV-AO573 5-002		1.31	248.1	COMU
36	Q-298	EV-AO571 5-002		3.03	418.2	HATU (Et3N)
37	Q-299	EV-AO571 6-002		1.11	380.2	HATU (Et3N)
38	Q-420	EV-AB809 7-002		3.07	364.3	COMU
39	Q-347	EV-AP231 0-001		2.25	304.2	TBTU

Ejemplos 40-43 - Separación quiral

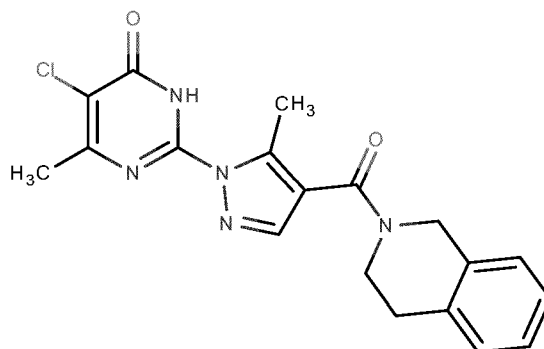
[0125] Los ejemplos 40-43 de la tabla 2 se prepararon por separación quiral de los compuestos racémicos de la tabla 1. La estereoquímica se asignó arbitrariamente.

Tabla 2

Ex. No.	Ref. No.	UBN	Estructura	IC-MS (Rt) Método C	MS (M+H) ⁺ Método C	Retención en columna* [min]	Método de separación
40	Q-338	EV-AD88 02-004		2.75	368.2	3.09 Método I	H
41	Q-340	EV-AD88 02-005		2.75	368.2	5.09 Método I	H
42	Q-372	EV-A075 53-002		2.58	350.2	6.09 Método K	J
43	Q-361	EV-A075 53-003		2.81	350.2	8.35 Método K	J

Ejemplo 44 - Síntesis de 5-cloro-6-metil-2-[5-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil)-1H-pirazol-1-il]-3,4-dihidropirimidin-4-ona

[0126]



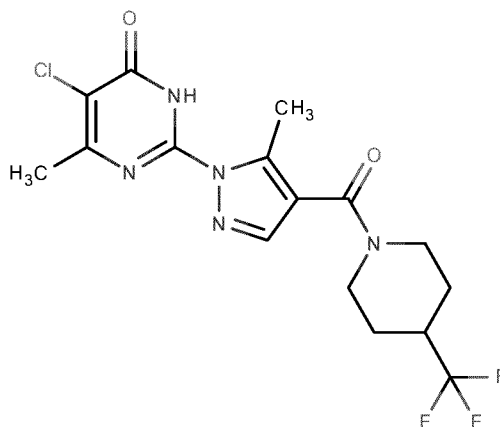
Q-456 (EV-AO7571-002).

[0127] A una solución de 6-metil-2-[5-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil)-1H-pirazol-1-il]-3,4-dihidropirimidin-4-ona (ejemplo 1, Q-279 (EV-AO7529-002), 100 mg, 0.286 mmol) en AcOH (2 mL) se añadió NCS (40 mg, 0.301 mmol) y se agitó a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se trituró con MeCN para obtener el compuesto del título (60 mg, 54%) como polvo blanco.

[0128] Método C: LC-MS m/z = 384,2 $[M + H]^+$; RT = 2,99 min.

Ejemplo 45 - Síntesis de 5-cloro-6-metil-2-[5-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil)-1H-pirazol-1-il]-3,4-dihidropirimidin-4-ona

[0129]



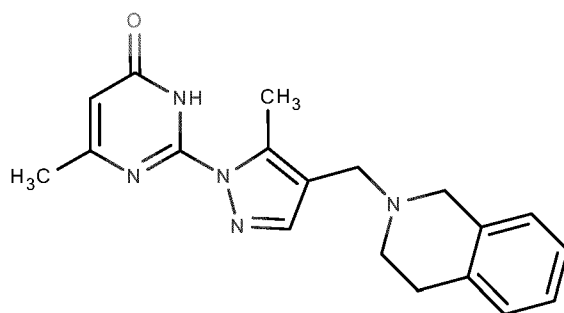
Q-421 (EV-AQ0223-002).

[0130] Cloración del 6-metil-2-[5-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil)-1H-pirazol-1-il]-3,4-dihidropirimidin-4-ona (Ejemplo 7, Q-359 (EV-AP2325-001)) mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 44 se obtuvo el compuesto del título (54 mg, 42%) como polvo blanco.

[0131] Método C: LC-MS m/z = 404,2 $[M + H]^+$; RT = 2,88 min.

Ejemplo 46 - Síntesis de 6-metil-2-[5-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-ilmetil)-1H-pirazol-1-il]-3,4-dihidropirimidin-4-ona

[0132]



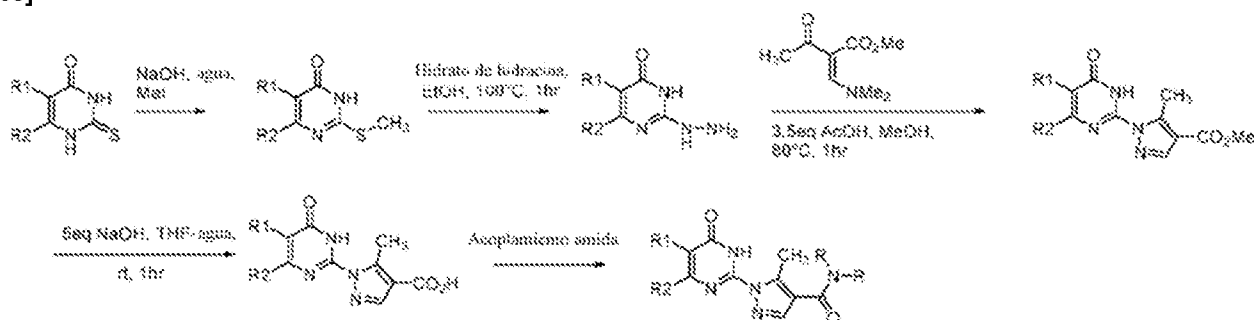
Q-311 (EV-AO7520-002).

[0133] A una solución agitada de 6-metil-2-[5-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil)-1H-pirazol-1-il]-3,4-dihidropirimidin-4-ona (Ejemplo 1, Q-279 (EV-AO7529-002), 165 mg, 0,472 mmol) en THF (3 mL) a 0 °C se añadió LiAlH₄ (216 ml, 0,519 mmol) y se agitó a r.t. durante 1 h. La mezcla de reacción se apagó añadiendo agua (4 mL), NaOH (4 mL) y después más agua (4 mL). La mezcla de reacción se acidificó a pH 5 con ácido acético y después se neutralizó a pH 7 con solución saturada de bicarbonato sódico. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (3 x 40 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron al vacío y se trituraron con MeCN (320 mL) para obtener el compuesto del título (57 mg, 35%) como polvo blanco.

[0134] Método C: LC-MS m/z = 336,1 [M + H]⁺; RT = 1,29 min.

Ejemplo de preparación 2 - Preparación de tiouracilos intermedios y tioéteres

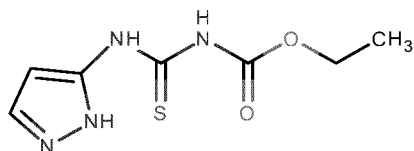
[0135]



Intermedio 5: Preparación de 2-sulfanilideno-1H,2H,3H,4H-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-ona

Paso 1: Síntesis de N-[(1H-pirazol-5-il)carbamotioil]carbamato de etilo

[0136]



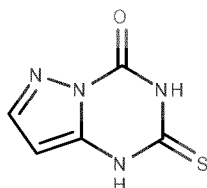
(EV-AQ3 814-001).

[0137] A una solución de 1H-pirazol-5-amina (3 g, 36,1 mmol) en acetona (50 ml) se añadió durante 5 min (ligera exotermia) N-carbotiocarbamato de etilo (3,96 ml, 0,03 mol) y se agitó a t.r. durante 2 h. La solución amarilla se trató con agua fría (50 ml) lo que provocó una precipitación transitoria. El matraz se enfrió en hielo y se formó un precipitado. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (5,0 g, 46%) como un sólido amarillo.

[0138] Método A: LC-MS m/z = 214,90 [M + H]⁺; RT = 0,94.

Paso 2: Síntesis de 2-sulfanilideno-1H,2H,3H,4H-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-ona

[0139]



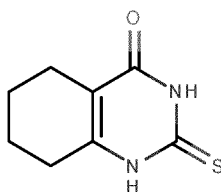
(EV-AQ0271-002) (Intermedio 5)

[0140] Al N-[(1H-pirazol-5-il)carbamotioil]carbamato de etilo (2,5 g, 11,67 mmol) se añadió una solución de NaOH 2M al aq. (23,3 ml) y se agitó a t.r. durante 2 h. La solución se acidificó con H₂SO₄ concentrado y el precipitado resultante se filtró al vacío para obtener un polvo amarillo pálido. La purificación mediante recristalización con agua proporcionó el compuesto del título (1,54 g, 94%) como polvo amarillo pálido.

[0141] Método A: LC-MS m/z = 168,95 [M + H]⁺; RT = 0,19.

Intermedio 6: Preparación de 2-sulfanilideno-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroquinazolin-4-ona

[0142]



(EV-AQ0232-001).

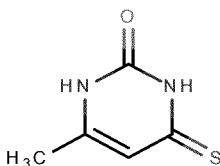
[0143] A una solución de 2-oxociclohexano-1-carboxilato de etilo (9,40 ml, 58,75 mmol) en MeCN (40 ml) se añadió tiourea (5,37 g, 70,5 mmol) y DBU (13,15 ml, 88,13 mmol) y se agitó a 80 °C durante la noche.

[0144] La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se redisolvió en agua. La mezcla de reacción

[0145] se acidificó hasta pH 3/4 utilizando una solución de HCl 5M aq, se filtró el precipitado, se lavó con H₂O y Et₂O, y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (10,70 g, 98%) como polvo blanquecino.

[0146] Método A: LC-MS: m/z = 183,0 (M+H)⁺; RT = 0,71.

Intermedio 7: Síntesis de 6-metil-4-sulfanilideno-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-2-ona



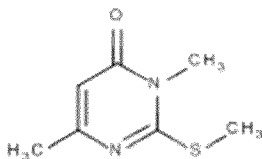
(EV-AQ0296-002) (Intermedio 7)

[0147] A una solución de 6-metil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-2,4-diona (2,0 g, 15,86 mmol) en dioxano (30 ml) se añadió 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano 2,4-disulfuro (6,41 g, 15,86 mmol) y se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.r. y el precipitado blanco se filtró al vacío, lavando con dioxano (20 ml), para obtener el compuesto del título (1,85 g, 82%) como polvo blanquecino.

[0148] Método B: LC-MS: m/z = 142,85 (M+H)⁺; RT = 0,36.

Intermedio 8: Síntesis de 3,6-dimetil-2-(metilsulfanil)-3,4-dihidropirimidina-4-ona

[0149]



(EV-AO7509-001) (Intermedio 8)

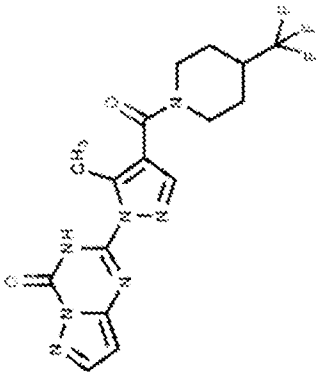
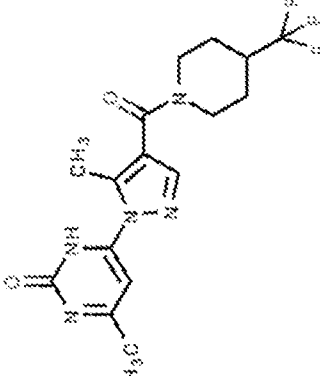
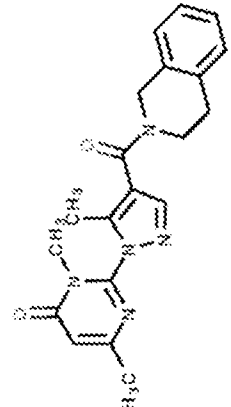
[0150] La 3,6-dimetil-2-(metilsulfanil)-3,4-dihidropirimidina-4-ona se preparó a partir de la (3E)-1,1,1-tricloro-4-metoxi-ypent-3-en-2-ona siguiendo el procedimiento descrito en: Zanatta, Nilo; Madruga, Claudia C.; Marisco, Patricia C.; Da Rosa, Luciana S.; Da Silva, Fabio M.; Bonacorso, Helio G.; Martins, Marcos A. P.; Journal of Heterocyclic Chemistry; vol. 47; nb. 5; (2010); p. 1234 - 1239, obteniéndose el compuesto del título (4,68 g, 78%) como polvo marrón.

[0151] Método A: LC-MS: m/z = 170,95 (M+H)⁺; RT = 0,97 min.

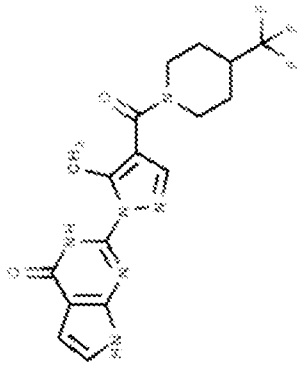
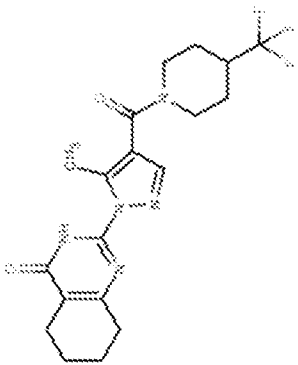
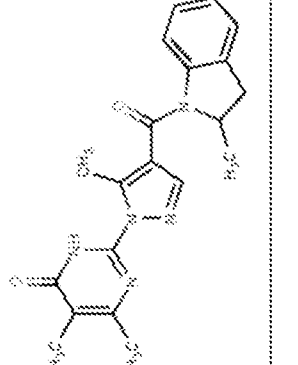
Ejemplos 47-54

[0152] Los Ejemplos 47-54 de la Tabla 3 se prepararon de forma análoga al Ejemplo 1 partiendo de los correspondientes tiouracilo comercial, metil tioéter o el intermedio especificado, y acoplar el ácido intermedio con la amina apropiada utilizando las condiciones de acoplamiento especificadas.

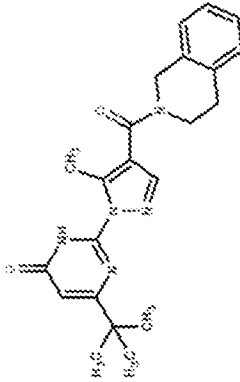
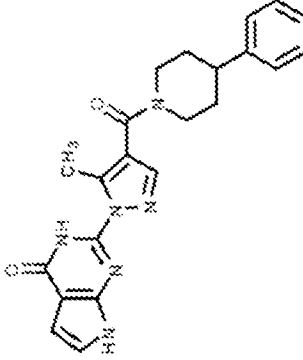
Tabla 3

Ex. No.	Ref. No.	LBN	Estructura	LC-MS (RT) Método C	MS (M+H) ⁺ Método C	Agente de acoplamiento	Comentarios
47	Q-447	EV-AQ0 294-002		2.53	396.2	TSP	Intermedio 5
48	Q-454	EV-ARS 305-002		2.19	370.0	TSP	Intermedio 7
49	Q-455	EV-AO7 537-002		2.58	364.1	COMU	Intermedio 8

(continuación)

Ex. No.	Ref. No.	LBN	Estructura	LC-MS (RT) Método C	MS [M+H] ⁺ Método C	Agente de acoplamiento	Comentarios
50	Q-427	EV-AQ0 240-002		2.55	395.1	COMU	
51	Q-425	EV-AQ0 230-002		3.04	410.2	COMU	Intermedio 6
52	Q-404	EV-AP2 566-003		3.10	364.3	COMU	

(continuación)

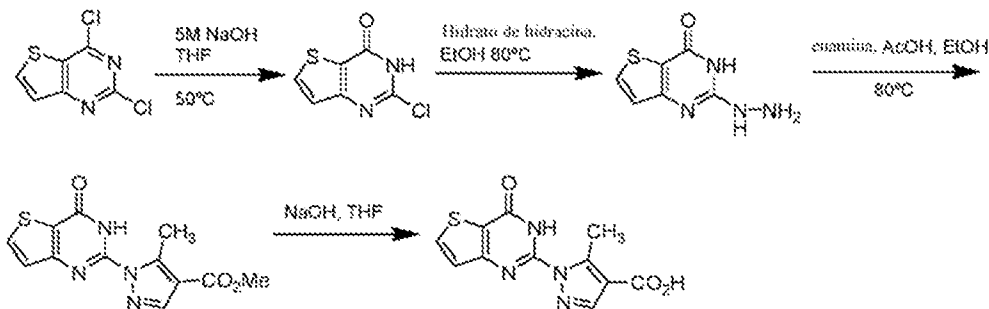
Ex. No.	Ref. No.	LEN	Estructura	LC-MS [RT] Método C	MS (M+H) ⁺ Método C	Agente de apoplamiento	Comentarios
53	Q-383	EV-AP2 542-001		3.48	392.3	COMU	
54	Q-488	EV-AR5 353-002		2.75	403.2	TSP	

Ejemplos 55-56 - Separación quiral

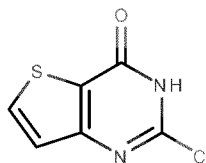
[0153] Los ejemplos 55-56 de la tabla 4 se prepararon por separación quiral de los compuestos racémicos de la tabla 3. La estereoquímica se asignó arbitrariamente.

Tabla 4

Ex. No.	Ref. No.	LBN	Estructura	LC-MS (RT) Método C	MS (M+H) ⁺ Método C	Retención en columna* (min)	Método de separación
55	Q-416	EV-AP2566-004		3.11	364.3	5.134	L
56	Q-457	EV-AP2566-005		3.10	364.2	7.20	L

Ejemplo de preparación 3 - Formación de intermedios a partir de las dicloropirimidinas correspondientes**[0154]**

Intermedio 9: Preparación de 2-cloro-3H,4H-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ona

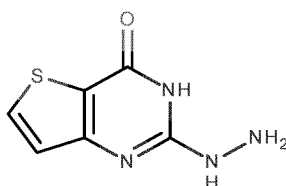
[0155]

EV-AP2383-001) (Intermedio 9)

[0156] A una disolución agitada de 2,4-diclorotieno[3,2-d]pirimidina (20 g, 97,5 mmol) en THF (80 mL) se añadió disolución de NaOH 5M aq (98 mL, 488 mmol) y se agitó a 50 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se acidificó a pH 5 con ácido acético. Después se extrajo la solución con EtOAc (2 x 50 mL) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (11,3 g, 60,5 mmol, 62%) como polvo amarillo.

[0157] Método A: LC-MS m/z = 186,9 [M + H]⁺; RT = 0,77 min.

Intermedio 10: Preparación de 2-hidrazinil-3H,4H-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ona

[0158]

(EV-AP2384-001) (Intermedio 10)

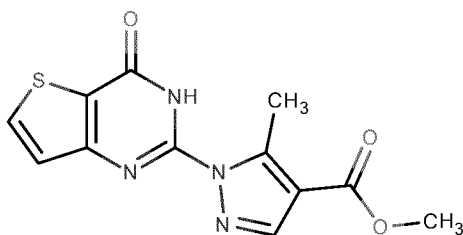
[0159] A una solución agitada de 2-cloro-3H,4H-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ona (11,34 g, 60,8 mmol) en EtOH (90 mL) se añadió hidrato de hidracina (5,91 mL, 121,5 mmol) y se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a t.r. y el precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con agua (15 mL) para obtener el compuesto del título (7,4 g, 40,6 mmol, 67%) como polvo amarillo pálido.

[0160] Método A: LC-MS m/z = 182,9 [M + H]⁺; RT = 0,18 min.

Intermedio 11: 5-metil-1-{4-oxo-3H,4H-tieno[3,2-d]pirimidina-2-il}-1H-pirazol-4- ácido carboxílico

Paso 1: Síntesis de metil-5-metil-1-{4-oxo-3H,4H-tieno[3,2-d]pirimidina-2-il}-1H-pirazol-4-carboxilato

[0161]



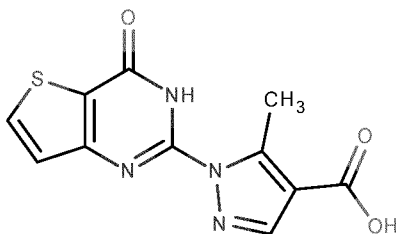
(EV-AP2385-001).

[0162] A una solución agitada de 2-hidrocinil-3H,4H-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ona (7 g, 38,4 mmol) en EtOH (75 mL) y se añadió AcOH (7,70 mL, 134,5 mmol) (2Z)-2-[(dimetilamino)metilideno]-3-oxobutanoato (7,89 g, 46,1 mmol) y se agitó a 50 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.r. y el precipitado resultante se aisló por filtración para obtener el compuesto del título (11,2 g, 22,5 mmol, 59%) como polvo amarillo pálido.

[0163] Método A: LC-MS m/z = 291,0 [M + H]⁺; RT = 1,15 min.

Paso 2: Síntesis del ácido 5-metil-1-{4-oxo-3H,4H-tieno[3,2-d]pirimidina-2-il}-1H-pirazol-4-carboxílico

[0164]



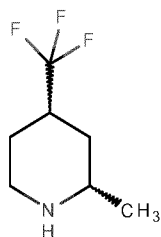
(EV-AP2386-001) (Intermedio 11).

[0165] A una solución de metil-5-metil-1-{4-oxo-3H,4H-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-pirazol-4-carboxilato (6,53 g, 22,5 mmol) en THF/metanol 2:1 (37 mL) se añadió una solución de NaOH 2,5M acuosa (54 mL, 135 mmol) y se agitó a r. t. durante 2 h. Se eliminaron los orgánicos al vacío, se acidificó el residuo a pH 5 con una solución de HCl 2M acuosa y el precipitado resultante se recogió mediante filtración para obtener el compuesto del título (6,22 g, 22 mmol).t. durante 2 h. Los orgánicos se eliminaron al vacío, el residuo se acidificó a pH 5 con solución de HCl 2M acuosa y el precipitado resultante se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (6,22 g, 19,9 mmol, 89%) como polvo beige.

[0166] Método A: LC-MS m/z = 277,0 [M + H]⁺; RT = 0,97 min.

Intermedio 12: Preparación de 2-metil-4-(trifluorometil)piperidina (mezcla 4:1 de diastereoisómeros)

[0167]



(EV-AB8098-002) (Intermedio 12).

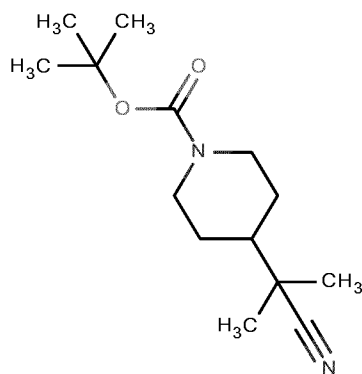
[0168] Una solución de 2-metil-4-(trifluorometil)piridina (800 mg, 4,97 mmol) en ácido acético al 25% en MeOH (100 ml) [0,05M] se hizo reaccionar en el H-Cube [cartucho de 10% Pt sobre C, 90 bar y 80 °C, 1ml/min. Una vez completada, la mezcla de la reacción se trató con una solución de HCl 4M en dioxano (2 ml, 8 mmol) y se concentró al vacío para obtener un sólido blanco. El sólido se disolvió en MeOH, se trató con amoníaco (7M en MeOH) y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (270 mg, 32%) como sólido blanco.

[0169] Método A: LC-MS m/z = 168,00 $[M + H]^+$; RT = 0,17 min.

Intermedio 13: Preparación de cloruro de 4-(1-ciano-1-metiletil)piperidina-1-io

Paso 1: Síntesis de 4-(1-ciano-1-metiletil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0170]

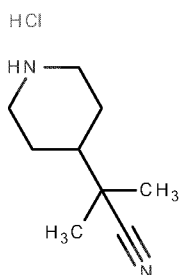


(EV-AQ8828-001)

[0171] A una solución agitada de 4-(cianometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,2 g, 8,13 mmol) en THF seco (2 mL) a 0 °C se añadió lentamente KHMDS (1 M en tolueno, 2,68 mL, 2,68 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 10 minutos, tras lo cual se añadió lentamente una solución de yodometano (0,11 mL, 1,78 mmol) en THF seco (2 mL). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se apagó con cloruro de amonio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (246 mg, 98%) como polvo amarillo: ^1H NMR (250 MHz, cloroformo-d) δ 4,20 (s, 2H), 2,63 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,47 (s, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,33 (s, 6H).

Paso 2: Síntesis del cloruro de 4-(1-ciano-1-metiletil)piperidina-1-io

[0172]



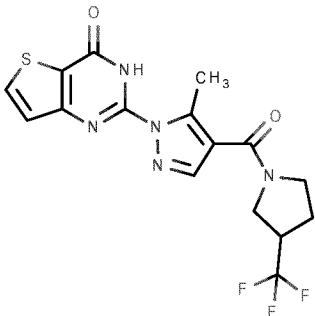
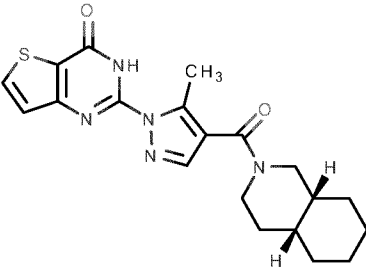
EV-AQ8830-001) (Intermedio 13).

[0173] El 4-(1-ciano-1-metiletil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (EV-AQ8828-001, 243 mg, 0,963 mmol) se suspendió en HCl (4 M en dioxano, 7 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución resultante precipitada se filtró y se lavó con éter para obtener el compuesto del título (95 mg, 51%) como polvo amarillo: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ8,96 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 2,87 - 2,78 (m, 2H), 1,95 - 1,87 (m, 2H), 1,72 - 1,63 (m, 1H), 1,54-1,45 (m, 2H), 1,29 (s, 6H).

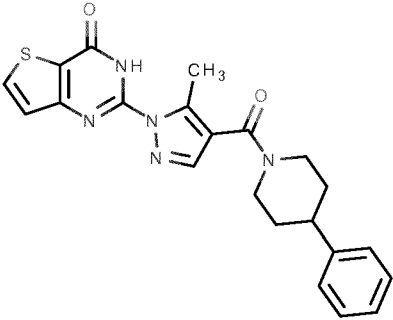
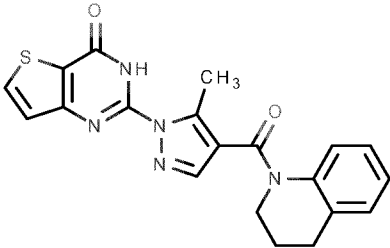
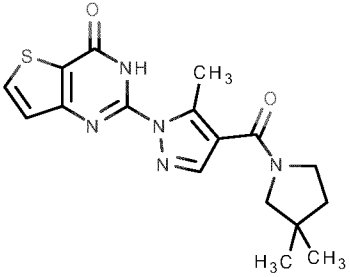
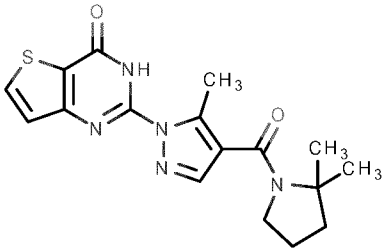
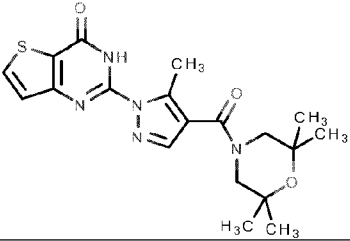
Ejemplos 57-74 - Síntesis de tienopirimidinas

[0174] Los ejemplos 57-74 de la tabla 5 se prepararon utilizando el método descrito en el ejemplo 1 haciendo reaccionar el intermedio 11 (ácido 5-metil-1-{4-oxo-3H,4H-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-pirazol-4-carboxílico) con la amina adecuada utilizando el reactivo de acoplamiento especificado.

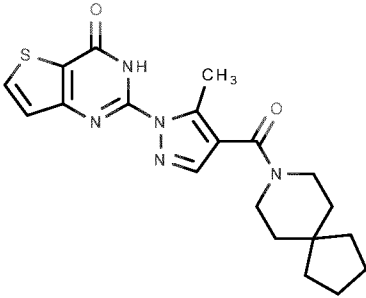
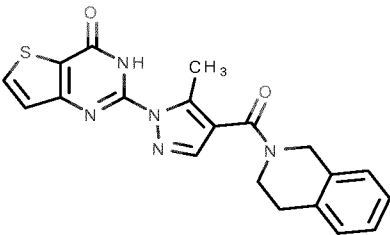
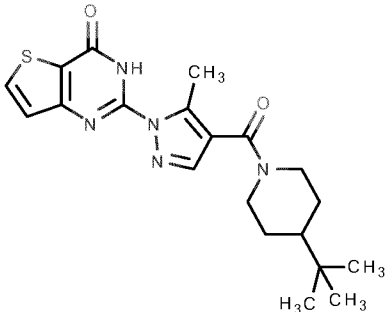
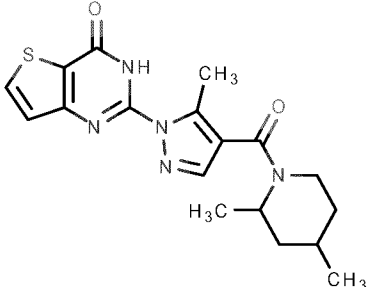
Tabla 5

Ejemplo No	Ref. No.	LBN	Estructura	LC-MS (RT) Método C	MS (M+H) ⁺ Método C	Agente de acoplamiento
57	Q-403	EV-AP237 1-001		2.68	398.2	COMU
58	Q-402	EV-AP236 6-001		3.43	398.3	T3P

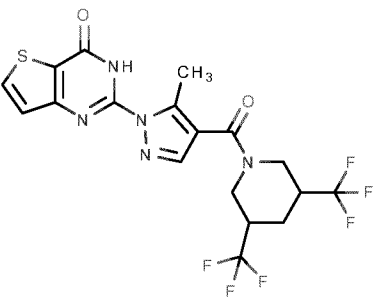
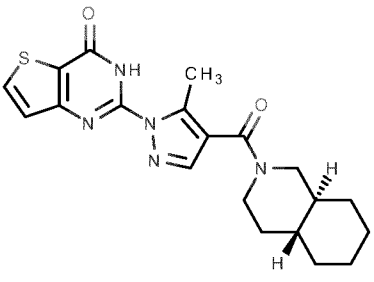
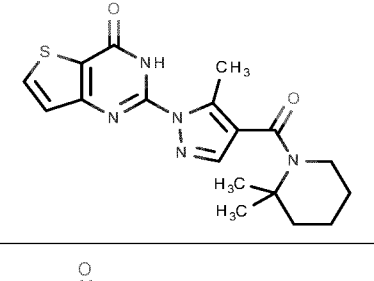
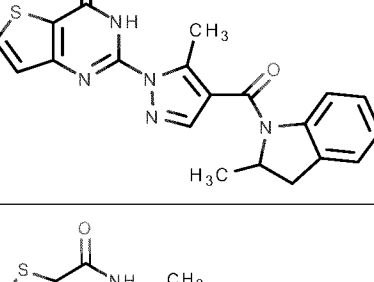
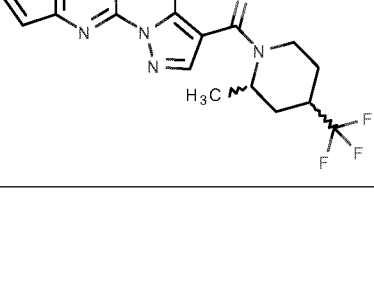
(continuación)

Ejemplo No	Ref. No.	LBN	Estructura	LC-MS (RT) Método C	MS (M+H) ⁺ Método C	Agente de acoplamiento
59	Q-495	EV-AQ885 2-001		3.31	420.1	T3P
60	Q-395	EV-AP236 4-001		3.16	392.2	T3P
61	Q-380	EV-AP253 6-001		2.79	358.2	COMU
62	Q-397	EV-AP256 2-001		2.85	358.2	COMU
63	Q-405	EV-AP257 0-001		2.74	402.3	COMU

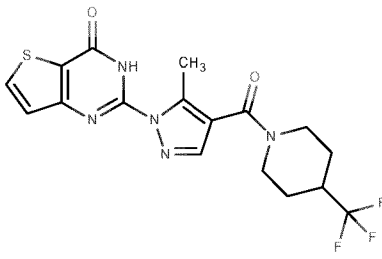
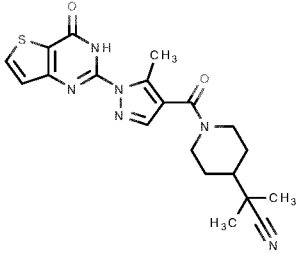
(continuación)

Ejemplo No	Ref. No.	LBN	Estructura	LC-MS (RT) Método C	MS (M+H) ⁺ Método C	Agente de acoplamiento
64	Q-398	EV-AP256 3-001		3.51	398.2	COMU
65	Q-354	EV-AP251 7-001		3.00	392.2	COMU
66	Q-399	EV-AQ020 5-002		3.64	400.2	T3P
67	Q-400	EV-AQ020 7-002		3.08	372.2	COMU

(continuación)

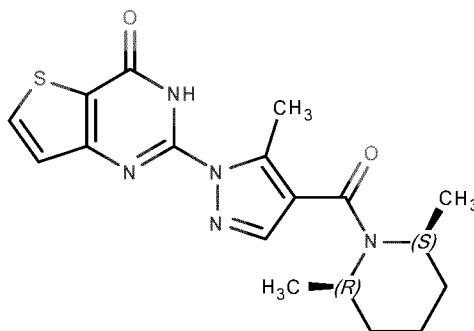
Ejemplo No	Ref. No.	LBN	Estructura	LC-MS (RT) Método C	MS (M+H) ⁺ Método C	Agente de acoplamiento
68	Q-406	EV-AQ020 8-002		3.21	480.2	T3P
60	Q-408	EV-AQ021 0-002		3.54	398.3	COMU
70	Q-412	EV-AQ021 6-002		3.28	372.2	COMU
71	Q-401	EV-AB808 3-002		3.28	392.2	T3P
72	Q-422	EV-AQ380 2-003		3.10, 28%, 3.14 63%	425.0	COMU Intermedio e 12

(continuación)

Ejemplo No	Ref. No.	LBN	Estructura	LC-MS (RT) Método C	MS (M+H) ⁺ Método C	Agente de acoplamiento
73	Q-379	EV-AP239 4-001		2.90	412.1	T3P
74	Q-531	EV-AS370 8-002		2.58	411.1	T3P Intermedio e13

Ejemplo 75 - Preparación de 2-{4-[(2R,6S)-2,6-dimetilpiperidina-1-carbonil]-5-metil-1H-pirazol-1-il}-3H,4H-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ona

[0175]



[0176] A una solución de ácido 5-metil-1-{4-oxo-3H,4H-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-pirazol-4-carboxílico (Intermedio 11, (EV-AP2386-001), 75 mg, 0,27 mmol) en DCM (5 ml) se añadió cloruro de tionilo (0,2 ml, 2,71 mmol) seguido de DMF (cat, 1 gota) y se agitó a 50 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se añadió DCM y se repitió la concentración (32). 2 ml, 2,71 mmol) seguido de DMF (cat, 1 gota) y se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y se añadió DCM y se repitió la concentración (32). El cloruro ácido bruto (supongamos 0,271 mmol) se suspendió en más DCM (5 ml) a 0 °C y se añadieron gota a gota (cis)-2,6-dimetilpiperidina (0,04 ml, 0,41 mmol) y trietilamina (0,09 ml, 0,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.r. durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con agua (5 mL) y solución de salmuera (5 mL) y la fracción orgánica se concentró al vacío. El residuo bruto se disolvió en THF: NaOH 1M (1:1, 2 mL) y se agitó a r.t. Se añadió metanol (0,5 mL). Los orgánicos de la mezcla de reacción se eliminaron al vacío y la mezcla de reacción se acidificó a pH 5 utilizando solución de HCl 1M aq. El acuoso se extrajo con DCM (2 3 5 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó por HPLC preparativa (método G) para obtener el compuesto del título (14,2 mg, 14%) como polvo blanquecino.

[0177] Método A: LC-MS m/z = 372,2 [M + H]⁺; RT = 3,05 min.

Ejemplos 76-77

[0178] Los ejemplos de la tabla 6 se prepararon por separación quiral de los compuestos racémicos de la tabla 5. La estereoquímica se asignó arbitrariamente.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

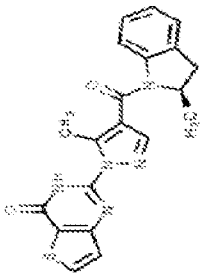
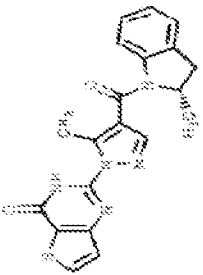
50

55

60

65

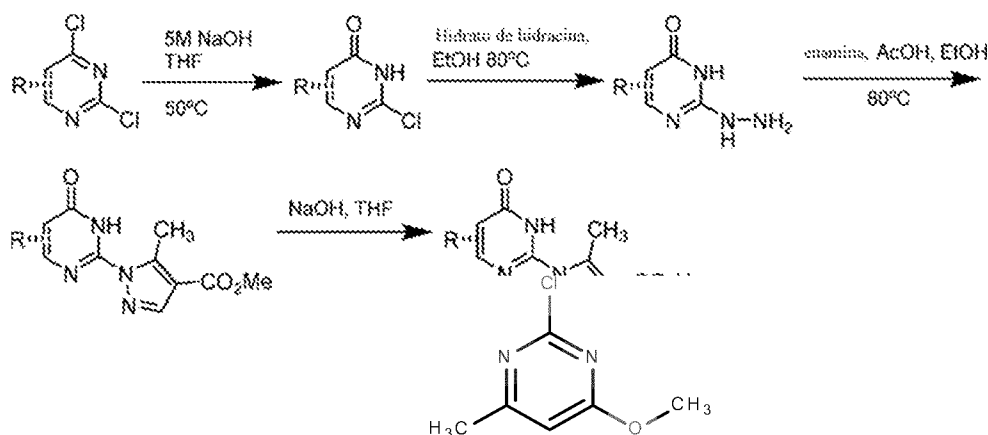
Tabla 6

Ejemplo N.º	Ref. No.	LBN	Estructura	LC-MS (RT) Método C	MS (M+H) ⁺ Método C	Retención en columna [†] (min)	Método de separación
76	Q-414	EV-AQ0229-001		3.29	392.2	3.43 Método M	L
77	Q-415	EV-AQ0229-002		3.29	392.2	3.41 Método M	L

Ejemplo de preparación 4 - Formación de intermedios a partir de las dicloropirimidinas correspondientes

Intermedio 14: Preparación de 2-cloro-4-metoxi-6-metilpirimidina

[0179]



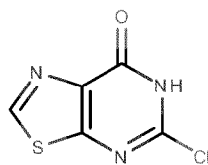
(EV-AL6985-002)

[0180] A una solución de 2,4-dicloro-6-metilpirimidina (1 g, 6,14 mmol) en THF (10 ml) se añadió NaOMe 0,5 M en MeOH (18,4 ml, 9,20 mmol) a 0 °C y se agitó a t.r. durante la noche. Se añadieron otros 0,5 equivalentes de NaOMe 0,5 M en MeOH (6,14 ml, 3,07 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó a r.t. durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron y se concentraron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (100:0 - 75:25 Heptano-EtOAc) para obtener el compuesto del título (275 mg, 28%) como un sólido cristalino incoloro.

[0181] Método A: LC-MS m/z = 158,9 [M + H]⁺; RT = 1,05 min.

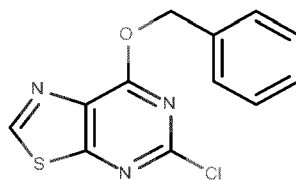
Intermedio 15: Preparación de 5-cloro-6H,7H-[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidina-7-ona (EV-AQ0263-001)

[0182]



Paso 1: Síntesis de 7-(benciloxi)-5-cloro-[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidina

[0183]



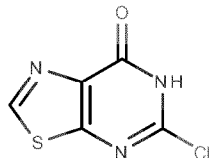
(EV-AQ0259-002)

[0184] A una solución de 5,7-dicloro-[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidina (980 mg, 4,76 mmol) en THF (20 mL) a 0 °C se añadió alcohol bencílico (495 ml, 4,76 mmol) e hidruro de sodio (114 mg, 4,76 mmol, 60% en aceite mineral) y se agitó a r.t. durante 22 h. A la mezcla de reacción se añadió agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La mezcla combinada de los extractos orgánicos se lavó con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía sobre SiO₂ (gradiente 100:0 - 90:10, Heptano-EtOAc) proporcionó el compuesto del título (708 mg, 47%) como polvo blanco.

[0185] Método A: LC-MS m/z = 277,85 $[M + H]^+$; RT = 1,39 min.

Paso 2: Síntesis de 5-cloro-6H,7H-[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ona

[0186]



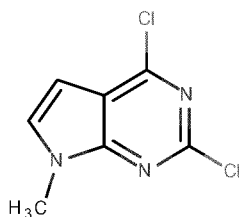
(EV-AQ0263-001)

[0187] Se disolvió 7-(benciloxi)-5-cloro-[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidina (EV-AQ0259-002, 708 mg, 2,24 mmol) en una mezcla 1:1 de HCl-THF al 37% acuoso (10 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró al vacío, lavando con THF y Et₂O, para obtener 5-cloro-6H,7H-[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidina-7-ona (246 mg, 58%) como polvo amarillo pálido.

[0188] Método A: LC-MS m/z = 187,80 $[M + H]^+$; RT = 0,49 min.

Intermedio 16: Síntesis de 2,4-dicloro-7-metil-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidina

[0189]



(EV-AP2589-001)

[0190] A una solución de 2,4-dicloro-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidina (1,5 g, 7,98 mmol) en THF (30 ml) a 0 °C se añadió hidruro sódico (suspensión oleosa al 60%, 383 mg, 9,57 mmol) y se agitó a 0 °C hasta r.t. durante 20 min. Iodometano (0,6 ml, 9,57 mmol) y se agitó a t.r. durante 3 h.

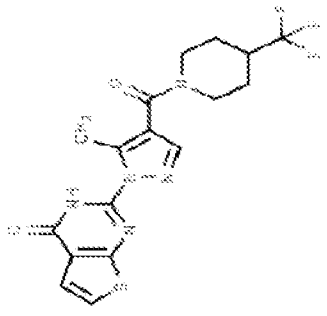
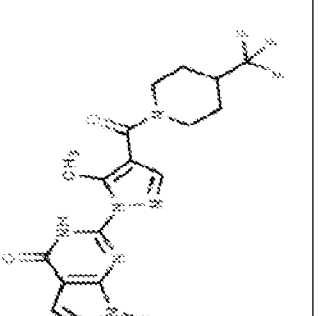
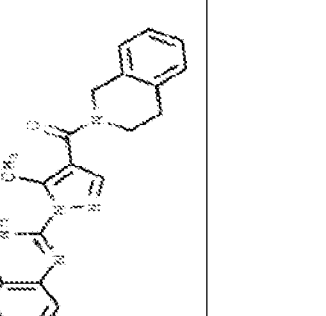
[0191] La mezcla se apagó añadiendo una solución saturada de cloruro de amonio (20 mL). A continuación se añadió EtOAc dando lugar a la formación de un precipitado. El precipitado se filtró y el filtrado se extrajo con EtOAc (x2). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (1,65 g, 97,2%) como polvo amarillo.

[0192] Método A: LC-MS m/z = 201,90, 203,90 $[M + H]^+$; RT = 1,21 min.

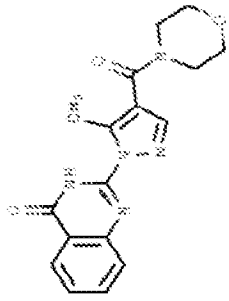
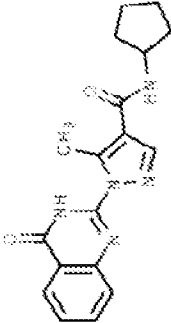
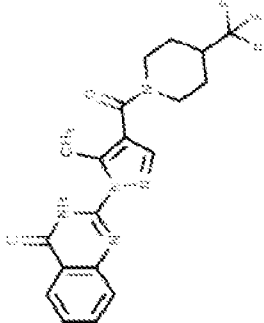
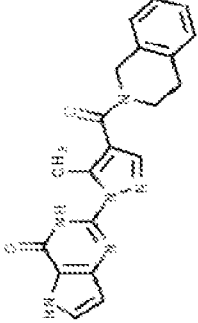
Ejemplos 78-88

[0193] Los Ejemplos 78-88 de la Tabla 7 se sintetizaron siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 57 partiendo de la dicloropirimidina correspondiente o del intermedio especificado y acoplado el ácido intermedio con la amina apropiada utilizando las condiciones de acoplamiento especificadas.

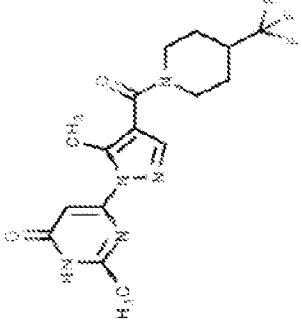
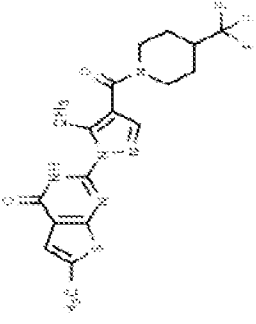
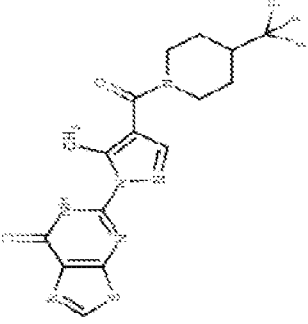
Tabla 7

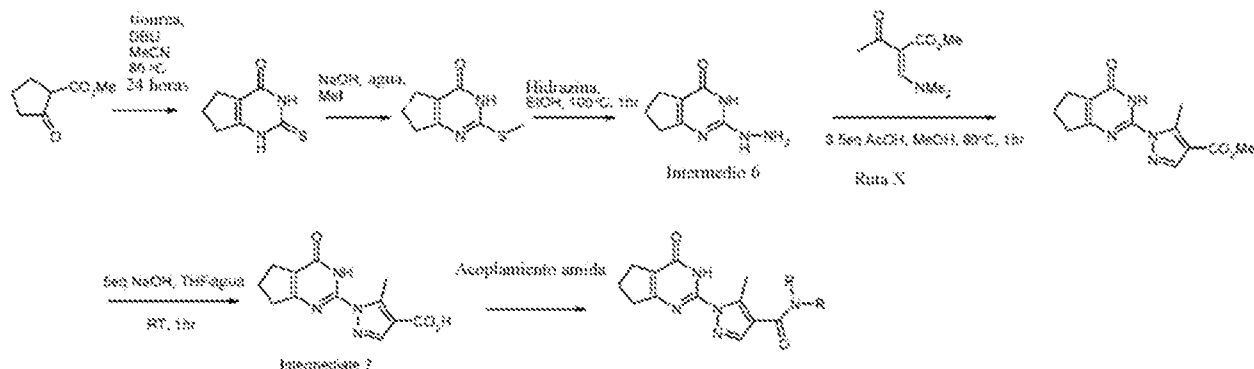
Ejemplo N.º	Ref. No.	LBN	Estructura	LC-MS (RT) Método C	MS (M+H) ⁺ Método C	Agente de acoplamiento	Comentarios
78	Q-410	EV- AP2378-001		3.02	412.2	COMU	
79	Q-426	EV- AP2597-002		2.72	408.2	T3P	
80	Q-323	EV- AN7481-001		3.26	386.2	COMU	

{continuación}

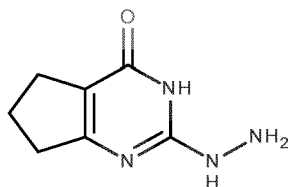
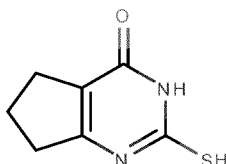
Ejemplo N.º	Ref. No.	LBN	Estructura	LC-MS (RT) Método C	MS (M+H) ⁺ Método C	Agente de acoplamiento	Comentarios
81	Q-320	EV- AQ8806-002		340.1	2.17	COMU	
82	Q-321	EV- AQ8807-002		338.2	2.93	COMU	
83	Q-429	EV- AQ0246-002		406.2	3.15	T3P	
84	Q-373	EV- AP2343-001		375.2	2.62	TBTU	

(continuación)

Ejemplo No	Ref. No.	LBN	Estructura	LC-MS (RT) Método C	MS (M+H) ⁺ Método C	Agente de acoplamiento	Comentarios
85	Q-436	EV- AQ7107-002		2.23	370.2	T3P	Claro-pirimidona comercial
86	Q-413	EV- AQ0227-002		4.26.2	3.29	COMU	
87	Q-441	EV- AQ0268-002		2.53	413.2	T3P	Intermedio 15

Ejemplo de preparación 5**[0194]**

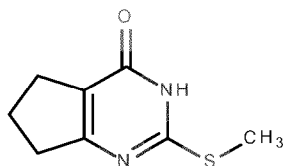
Intermedio 17: Preparación de 2-hidrazinil-3H,4H,5H,6H,7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ona (EV-AQ7134-001)

[0195]Paso 1: Síntesis de 2-sulfanilideno-1H,2H,3H,4H,5H,6H,7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ona**[0196]**

(EV-AQ7131-001)

[0197] A una solución de 2-oxociclopentanocarboxilato de metilo (17,83 mL, 143,65 mmol) en acetonitrilo (150 mL) se añadió tiourea (16,4 g, 215,47 mmol) seguida de DBU (25,73 mL, 172,38 mmol) y se agitó a 80 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se disolvió en agua. La solución se acidificó a pH3/4 utilizando solución de HCl 5M aq y el precipitado resultante se recogió y se secó al vacío tras lavarlo con agua y éter dietílico. El sólido se secó de nuevo a 40 °C al vacío durante la noche para obtener el compuesto del título (17,81 g, 73,7%) como polvo beige.

[0198] Método A: LC-MS: m/z = 168,9 (M+H)⁺, RT = 0,2 - 0,45 minPaso 2: Síntesis de 2-(metilsulfanil)-3H,4H,5H,6H,7H-ciclopenta[d]pirimidina-4-ona**[0199]**



5

10 (EV-AQ7133-001)

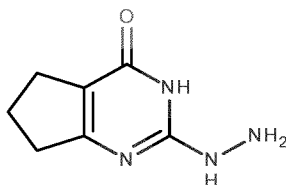
15 **[0200]** A una suspensión de 2-sulfanilideno-1H,2H,3H,4H,5H,6H,7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ona (EV-AS7131-001, 17,81 g, 105,88 mmol) en agua (100 mL) se añadió NaOH (4,66 g, 116,46 mmol) seguido de la adición gota a gota de yodometano (7,25 mL, 116,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, después se enfrió a 5 °C y el precipitado resultante se recogió por filtración al vacío. El sólido se lavó con agua helada (50 mL) agua y éter dietílico (50 mL) y se secó de nuevo al vacío a 40 °C para obtener el compuesto del título (17,78 g, 89,4%) como polvo blanquecino.

20 **[0201]** Método A: LC-MS: m/z = 182,9 (M+H)⁺; RT = 0,89 min.

Paso 3: Síntesis de 2-hidrocinil-3H,4H,5H,6H,7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ona

[0202]

25



30

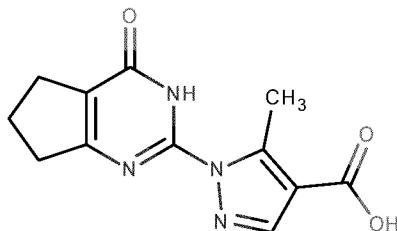
(EV-AQ7134-001)

35 **[0203]** A una solución de 2-(metilsulfanil)-3H,4H,5H,6H,7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ona (EV-AQ7133-001, 17,78 g, 97,56 mmol) en EtOH (30 mL) se añadió hidrato de hidracina (23,73 mL, 487,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 24 h y después a 85 °C durante 7 h más. La mezcla de reacción enfriada se filtró y se lavó con EtOH (15 mL) y agua (10 mL) para obtener el compuesto del título (13,1 g, 80,8%) como polvo blanco.

40 **[0204]** Método B: LC-MS: m/z = 166,9 (M+H)⁺, RT = 0,19 min.

Intermedio 18: Preparación del ácido 5-metil-1-[4-oxo-3H,4H,5H,6H,7H-ciclopenta[d]pirimidina-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (Q-481, EV-AQ7139-001)

45 **[0205]**



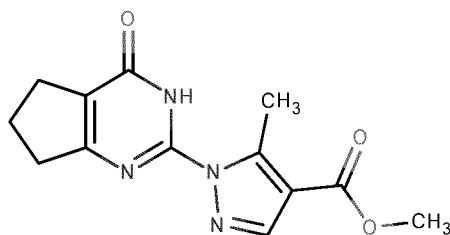
50

55

Paso 1: Síntesis de 2-{5-metil-4-[4-(trifluorometil)piperidina-1-carbonil]-1H-pirazol-1-il}-3H,4H,5H,6H,7H-ciclopenta[d]pirimidina-4-ona

60 **[0206]**

65

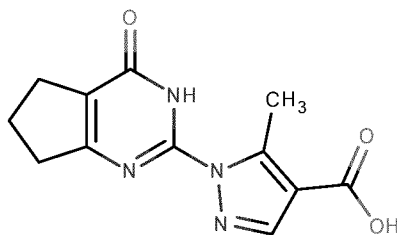


(EV-AQ713 7-001)

[0207] A una solución de 2-hidrazinil-3H,4H,5H,6H,7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ona (EV-AQ7134-001, 19 g, 114.33 mmol) en etanol (120 mL) se añadió 2-[(dimetilamino)metilideno]-3-oxobutanoato de metilo (EV-AL6988-001, 21,53 g, 125,77 mmol) seguido de ácido acético (22,91 mL, 400,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3,5 h. Después de 15 min se añadió etanol adicional (170 mL) para mantener la agitación. La mezcla de reacción se enfrió y el volumen de disolvente se redujo aproximadamente a la mitad. El precipitado resultante se recogió y se secó por filtración al vacío para obtener el compuesto del título (21,84 g, 69,6%) como un polvo beige.

[0208] Método B: LC-MS: m/z = 275,0 ($M+H$)⁺, RT = 0,98 min.

Paso 2: Síntesis del ácido 5-metil-1-{4-oxo-3H,4H,5H,6H,7H-ciclopenta[d]pirimidin-2-il}-1H-pirazol-4-carboxílico (Q- 481, EV-AQ7139-001)

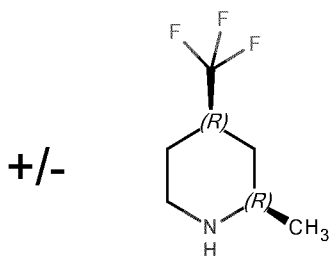
[0209]

(EV-AQ713 9-001)

[0210] El 5-metil-1-{4-oxo-3H,4H,5H,6H,7H-ciclopenta[d]pirimidin-2-il}-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (EV- AQ7137-001, 21,84 g, 79,63 mmol) se suspendió en 3:2:1 agua/THF/metanol (300 mL) y se añadió solución de NaOH 2,5M aq (191 mL). La mezcla de reacción se agitó a t.r. durante 3 h. Los orgánicos de la mezcla de reacción se eliminaron al vacío. El residuo se acidificó con solución de HCl 5M aq y el precipitado resultante se recogió y se secó bajo filtración al vacío a 45 °C durante 5 días para obtener el compuesto del título (21,6 g, 100%) como polvo beige.

[0211] Método C: LC-MS: m/z = 261,1 ($M+H$)⁺, RT = 1,81 min.

Intermedio 19: Preparación de clorhidrato de 6(syn)-2-metil-4-(trifluorometil)piperidina

[0212]

(EV-AQ3807-001)

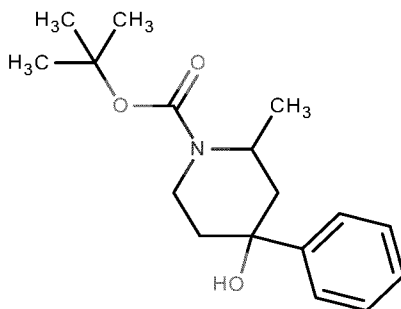
[0213] Una solución de 2-metil-4-(trifluorometil)piridina (3 g, 18,62 mmol) en MeOH (100 ml) se trató con una solución de HCl 4M en dioxano (5,6 ml, 22,3 mmol) seguida de óxido de platino (iv) (253 mg, 1,12 mmol) y la suspensión resultante se hidrogenó en un recipiente a presión a 50 psi y r.t. durante 4 h. El catalizador se eliminó con precaución por filtración sobre Celite y el filtrado se concentró *in vacuo* para obtener el compuesto del título (3,7 g, 99%) como sólido blanco.

[0214] Método A: LC-MS m/z = 168,0 [$M + H$]⁺; RT = 0,21 min.

Intermedio 20: Síntesis del clorhidrato de 2-metil-4-fenilpiperidina-4-ol EV-AQ7159-002 utilizado en (EV-AQ7163-003)

Paso 1: Síntesis de la formación de 4-hidroxi-2-metil-4-fenilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo mediante fenilitio

[0215]



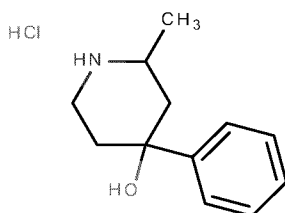
(EV-AQ7159-002)

[0216] A una disolución de fenilitio (1,8M en Bu₂O, 7,16 mL, 12,89 mmol) en THF (15 mL) a -78°C se añadió gota a gota 1-boc-2-metil-4-piperidinona (2,5 g, 11,72 mmol) en más THF (5 mL). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La reacción se apagó vertiéndola sobre agua helada. Se añadió EtOAc (2x 25 mL) y se extrajo el producto. Los orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con 0-100% EtOAc en heptano para obtener el compuesto del título (2,97 g, 73,9%) como un aceite amarillo.

[0217] Método B: LC-MS: m/z = 192,0 (M-Boc)⁺, RT = 1,19 min.

Paso 2: Síntesis del clorhidrato de 2-metil-4-fenilpiperidina-4-ol

[0218]



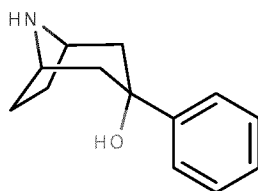
(EV-AQ7161-001)

[0219] A una disolución de 4-hidroxi-2-metil-4-fenilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (EV-AQ7159-002, 1,5 g, 5,15 mmol) en dioxano (3 mL) se añadió HCl en dioxano (4M, 6,43 mL, 25,74) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* se volvió a disolver en DCM y se concentró de nuevo para obtener 1,22 g (83,3%) del compuesto del título como una goma naranja.

[0220] Método B: LC-MS: m/z = 192,0 (M+H)⁺, RT = 0,21 min.

Intermedio 21: Síntesis de 2-(4-{3-hidroxi-3-fenil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carbonil}-5-metil-1H-pirazol-1-il)-3H,4H,5H,6H,7H-ciclopenta[d]pirimidina-4-ona.

[0221]



(EV-AQ7182-001)

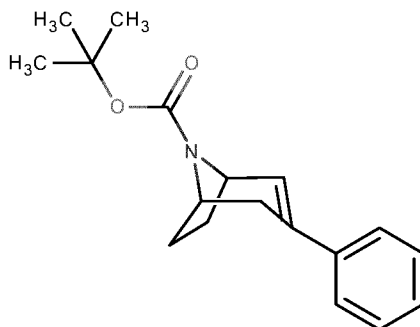
[0222] 2-(4-{3-hydroxy-3-phenyl-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carbonil}-5-metil-1H-pirazol-1-il)-3H,4H,5H,6H,7H-ciclopenta[d]pirimidina-4-ona se preparó mediante el procedimiento descrito para el intermedio 21 (EV-AQ7161-001) sustituyendo la 1-boc-2-metil-4-piperidinona por 3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato, obteniéndose el compuesto del título (505 mg, 35%) como polvo blanquecino.

[0223] Método B: LC-MS: m/z = 203,9 ($M+H$)⁺, RT = 0,27 min.

Intermedio 22: Síntesis de clorhidrato de 3-fenil-8-azabicyclo[3.2.1]octano EV-AQ7185-002

Paso 1: Síntesis de 3-fenil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-ene-8-carboxilato de terc-butilo

[0224]



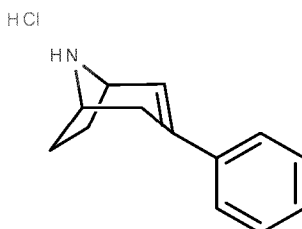
(EV-AQ7180-002)

[0225] A una solución de fenilitio (2,0M en Bu₂O, 3,66 ml, 7,32 mmol) en THF (15 mL) a -78 °C se añadió gota a gota 3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, 6,66 mmol) en THF (5 mL). La reacción se calentó a t.r. durante 1 h y se agitó durante otra 1 h. Se retiró 1/3 de la mezcla de reacción para realizar una química análoga y el 45 Los 2/3 restantes de la mezcla de reacción se enfriaron a -78 °C y se trataron con cloruro de metanosulfonilo (1,03 mL, 13,32 mmol) seguido de trietilamina (3,06 mL, 21,97 mmol). La mezcla de reacción se calentó a continuación a t.r. y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se volvió a enfriar a -78 °C y se añadieron más cloruro de metanosulfonilo (2,06 mL, 26,64 mmol) y trietil-amina (6,12 mL, 43,94 mmol). La mezcla de reacción se calentó a continuación a t.r. y se agitó durante 3,5 h. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 3 20 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con agua (10 mL) y salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con Heptano/EtOAc (0-100%) para obtener el compuesto del título (480 mg, 36,8%) como sólido blanquecino.

[0226] Método B: LC-MS: m/z = 229,95 (M - tBu)⁺, RT = 1,37 min.

Paso 2: Síntesis del clorhidrato de 3-fenil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno

[0227]



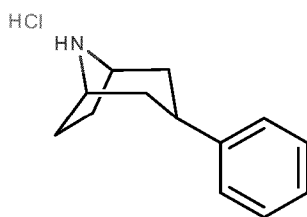
(EV-AQ7183-001)

[0228] A una solución de 3-fenil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-ene-8-carboxilato de terc-butilo (EV-AQ7180-002, 97%, 480 mg, 1,63 mmol) en dioxano (3 mL) se añadió HCl en dioxano (4M, 2,04 mL, 8,16 mmol) y la mezcla se agitó a r.t. durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* se volvió a disolver en DCM y se concentró de nuevo para obtener el compuesto del título (355 mg, 93,2%) como polvo blanquecino.

[0229] Método B: LC-MS: m/z = 186,0 ($M+H$)⁺, RT = 0,79 min.

Paso 3: Síntesis del clorhidrato de 3-fenil-8-azabicyclo[3.2.1]octano

[0230]



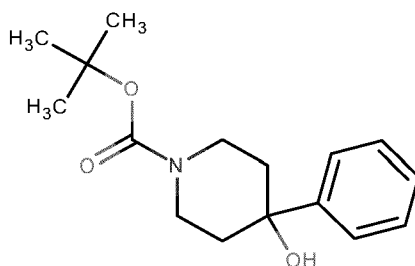
(EV-AQ7185-002)

[0231] El clorhidrato de 3-fenil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno (EV-AQ7183-001, 355 mg, 1,92 mmol) se disolvió en MeOH: EtOAc (1:1, 45 mL) y se sometió a hidrogenación en cubo H (1 mL/min, 20 bar, 60 °C, modo H2 controlado) sobre un carro de Pd/C (10%). El procedimiento se repitió a 40 bar, 60 °C y de nuevo a 60 bar, 60 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (305 mg, 76%) como polvo blanquecino.

[0232] Método B: LC-MS: m/z = 188,0 ($M+H$)⁺, RT = 0,74 min.

Intermedio 23: Síntesis de cloruro de 4-metoxi-4-fenilpiperidin-1-ilo EV-AQ8865-001

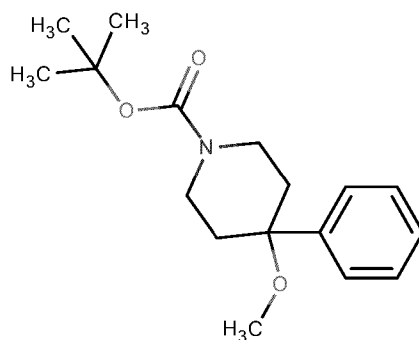
Paso 1: Síntesis de terc-butil-4-hidroxi-4-fenilpiperidina-1-carboxilato

[0233]

[0234] Se añadió gota a gota una solución de 1-Boc-4-piperidinona (1 g, 5,02 mmol) en THF (5 mL) a una solución de fenilitio (1,8M en Bu₂O, 3,07 mL, 5,52 mmol) en THF (5 mL) a -78 °C. La reacción se calentó a t.r. y se agitó durante 4 h. La reacción se apagó vertiéndola sobre agua helada y se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂, eluyendo con Heptano/EtOAc (gradiente 100:0 - 20:80) para obtener el compuesto del título (1,095 g, 79%) como polvo amarillo.

[0235] Método B: LC-MS: m/z = 177,9 ($M-Boc$)⁺, RT = 1,15 min.

Paso 2: Síntesis de 4-metoxi-4-fenilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0236]

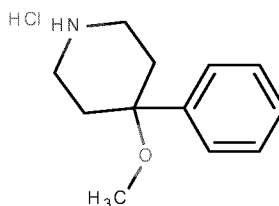
(EV-AQ8859-001)

[0237] A una solución agitada de éster *terc*-butilico de ácido 4-hidroxi-4-fenil-piperidina-1-carboxílico (1,08 g, 3,91 mmol) en THF seco (25 mL) se añadió NaH (60% en aceite, 0,17 g, 4,30 mmol) y se agitó durante 1 h antes de añadir yoduro de metilo (0,37 mL, 5,86 mmol) y agitar durante la noche. La mezcla se volvió a tratar con NaH (60%, 0,17 g, 4,30 mmol), seguido de yoduro de metilo (0,37 mL, 5,86 mmol) y se agitó durante toda la noche. La mezcla se volvió a tratar por tercera vez con NaH (60%, 0,17 g, 4,30 mmol), seguido de yoduro de metilo (0,37 mL, 5,86 mmol) y se agitó durante 4 h. Se añadió salmuera (40 mL) y el producto se extrajo con EtOAc (2 3 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se concentraron *in vacuo* y se purificó por cromatografía, eluyendo con Heptano/EtOAc (gradiente 100:0 - 85:15) para obtener el compuesto del título (610 mg, 54%) como polvo blanquecino.

[0238] Método B: LC-MS: m/z = 192,02 (M-Boc)⁺, RT = 1,30 min.

Paso 3: Síntesis del cloruro de 4-metoxi-4-fenilpiperidin-1-ilo

[0239]



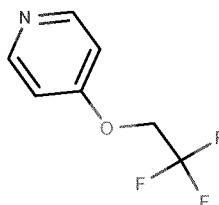
(EV-AQ8862-001)

[0240] Se disolvió 4-metoxi-4-fenilpiperidina-1-carboxilato (603 mg, 2,07 mmol) en HCl en dioxano (4M, 6 mL, 24,0 mmol) y se agitó a t.r. durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se trituró con éter para obtener el compuesto del título (391 mg, 83%) como polvo incoloro.

[0241] Método B: LC-MS: m/z = 191,9 (M+H)⁺, RT = 0,64 min.

Intermedio 24: Síntesis de 4-(2,2,2-trifluoroetoxi) piperidina Paso 1: Síntesis de 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina

[0242]



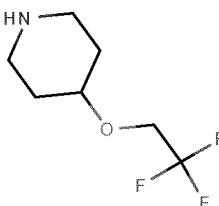
(EV-AQ7197-001)

[0243] A una solución de 2,2,2-trifluoroetanol (0,96 mL, 13,33 mmol) y NaH (60% en aceite, 533,26 mg, 13,33 mmol) se añadió clorhidrato de 4-cloropiridina (1 g, 6,67 mmol) en DMSO anhidro (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C hasta r.t. durante toda la noche. Se añadió agua (10 mL) y el producto se extrajo con DCM (2 3 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (10 mL) y salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron en vacuo para obtener el compuesto del título (510 mg, 38,9%) como una goma de color canela.

[0244] Método B: LC-MS: m/z = 178,0 (M+H)⁺, RT = 0,31 min.

Paso 2: Síntesis de 4-(2,2,2-trifluoroetoxi) piperidina

[0245]



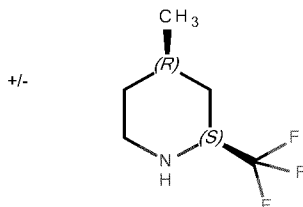
(EV-AS3 700-001)

[0246] Se disolvió 4-(2,2,2-trifluoroeto)piridina (EV-AQ7197-001, 510 mg, 2,88 mmol) en EtOH: ácido acético (3:1, 60 mL) y se sometió a hidrogenación en cubo H (1 ml/min, 90 bar, 80 °C) sobre un carro de Rh/C al 5%. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para obtener el compuesto del título (104 mg, 11,9%) como una goma color canela.

5 **[0247]** Método B: LC-MS: m/z = 184,0 (M+H)⁺, RT = 0,21-0,33 min.

Intermedio 25: Síntesis de clorhidrato de +(syn)-4-metil-2-(trifluorometil)piperidina

[0248]



(EV-AQ8830-001)

20 **[0249]** Una solución de 4-metil-2-(trifluorometil)piridina (1 g, 6,21 mmol) en MeOH (20 ml) se trató con HCl (4M en dioxano, 1,9 mL), seguido de óxido de platino (iv) (85 mg, 0,37 mmol) y la suspensión resultante se hidrogenó en un recipiente a presión a 50 psi y r.t. durante 20 h. Se añadió más óxido de platino (iv) (85 mg, 0,37 mmol) junto con AcOH (10 ml) y se continuó la hidrogenación durante 20 h.

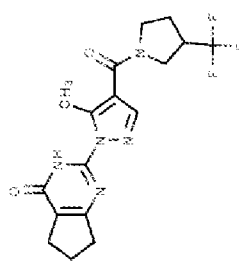
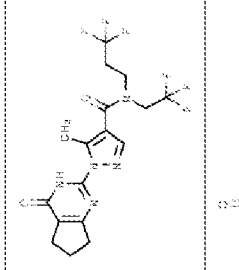
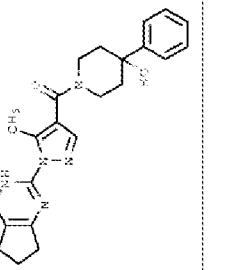
25 **[0250]** El catalizador se eliminó por filtración sobre Celite y el filtrado se evaporó al vacío, el residuo se trituyó con éter para proporcionar el compuesto del título (460 mg, 36%) como sólido blanco.

30 **[0251]** Método B: LC-MS m/z = 167,95 [M + H]⁺; RT = 0,18 min.

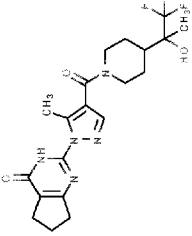
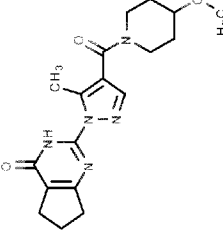
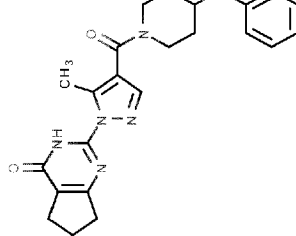
Ejemplos 89-141

35 **[0252]** Los ejemplos de la tabla 8 se prepararon utilizando el método 1 haciendo reaccionar el intermedio 18 (ácido 5-metil-1-{4-oxo-3H,4H,5H,6H,7H-ciclopenta[d]pirimidina-2-il}-1H-pirazol-4-carboxílico) con la amina adecuada utilizando el reactivo de acoplamiento especificado.

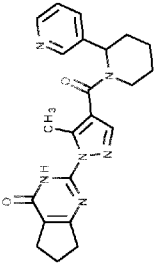
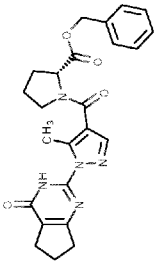
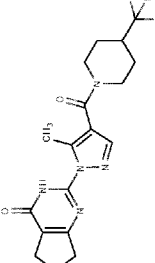
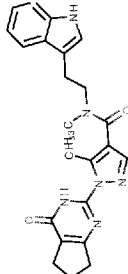
Tabla 8

Ejemplo N.º	Ref. N.º	LBN	Estructura	LC-MS (RT) Método C	MS (M+H) Método C	Agente de acoplamiento	Comentarios
88	Q-431	EV-AQ7102-002		2.55	382.2	T3P	
90	Q-435	EV-AQ7103-002		3.17	438.2	T3P, SOCh	
91	Q-446	EV-AQ7126-004		2.47	420.2	T3P	

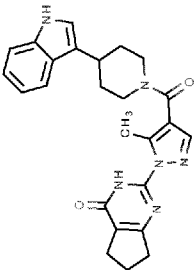
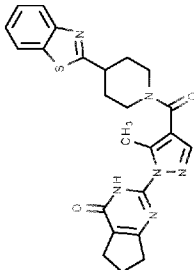
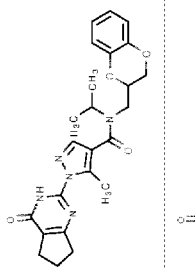
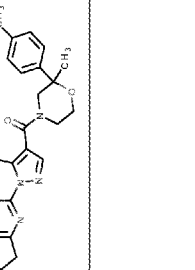
(continuación)

Ejemplo N.º	Ref. N.º	LBN	Estructura	LC-MS (RT) Método C	MS (M+H) Método C	Agente de acoplamiento	Comentarios
92	Q-449	EV-AQ7132-002		2.48	440.2	T3P	
93	Q-461	EV-AQ7145-002		2.1	358.3	T3P	
94	Q-462	EV-AQ7146-002		3.13	420.2	T3P	

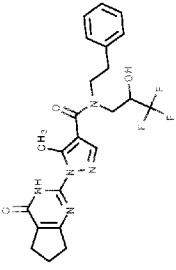
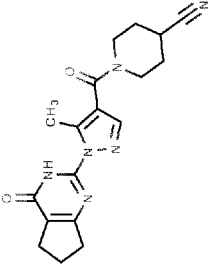
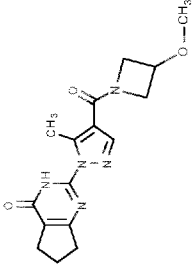
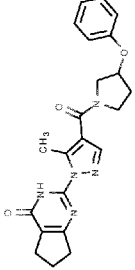
(continuación)

Ejemplo N.º	Ref. N.º	LBN	Estructura	LC-MS (RT) Método C	MS (M+H) Método C	Agente de acoplamiento	Comentarios
95	Q-505	EV-AQ7172-001		1.67	405.2	T3P	
96	Q-496	EV-AQ7172-002		3.03	448.1	T3P	
97	Q-418	EV-AQ8866-003		2.72	396.2	T3P	
98	Q-497	EV-AQ7172-003		2.63	417.2	T3P	

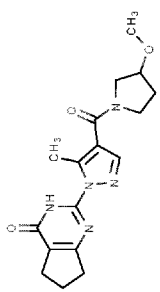
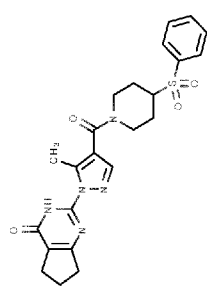
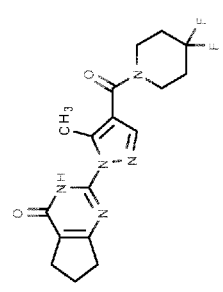
(continuación)

Ejemplo N.º	Ref. N.º	LBN	Estructura	LC-MS (RT) Método C	MS (M+H) Método C	Agente de acoplamiento	Comentarios
99	Q-498	EV-AQ7172-004		3.06	443.2	T3P	
100	Q-499	EV-AQ7173-001		3.04	461.1	T3P	
101	Q-500	EV-AQ7173-002		3.45	450.2	T3P	
102	Q-501	EV-AQ7173-003		3.18	434.2	T3P	

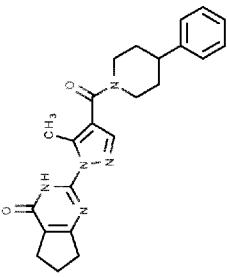
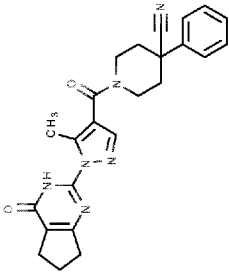
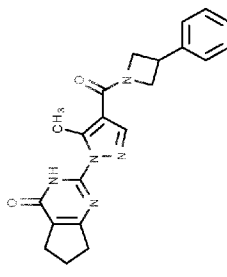
(continuación)

Ejemplo N.º	Ref. N.º	LBN	Estructura	LC-MS (RT) Método C	MS (M+H) Método C	Agente de acoplamiento	Comentarios
103	Q-502	EV-AQ7176-001		3.14	476.1	T3P	
104	Q-464	EV-AQ8829-001		2.02	353.1	T3P	
105	Q-470	EV-AQ8832-001		1.9	330.1	T3P	
106	Q-477	EV-AQ8837-001		2.86	406.2	T3P	

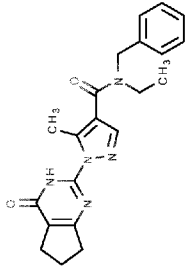
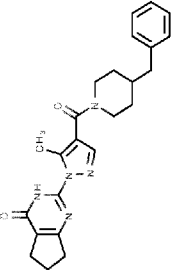
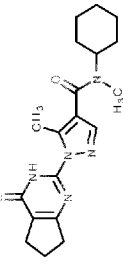
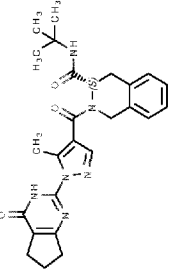
(continuación)

Ejemplo N.º	Ref. N.º	LBN	Estructura	LC-MS (RT) Método C	MS (M+H) Método C	Agente de acoplamiento	Comentarios
107	Q-478	EV-AQ8838-001		1.92	344.2	T3P	
108	Q-504	EV-AQ8853-001		2.5	468.1	T3P	
109	Q-424	EV-AQ0237-002		2.47	364.2	COMU	

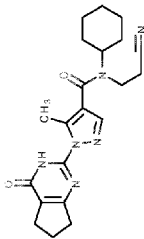
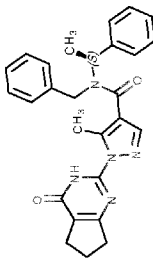
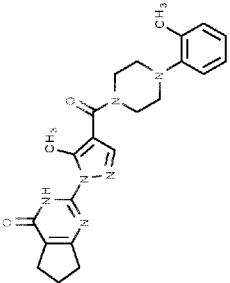
(continuación)

Ejemplo N.º	Ref. N.º	LBN	Estructura	LC-MS (RT) Método C	MS (M+H) Método C	Agente de acoplamiento	Comentarios
110	Q-428	EV-AQ0241-002		3.22	404.2	T3P	
111	Q-473	EV-AR5330-002		2.98	429.2	T3P	
112	Q-479	EV-AR5333-002		2.83	376.2	T3P	

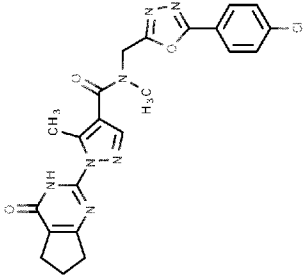
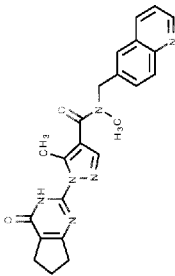
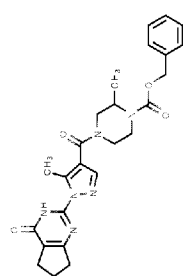
(continuación)

Ejemplo N.º	Ref. N.º	LBN	Estructura	LC-MS (RT) Método C	MS (M+H) Método C	Agente de acoplamiento	Comentarios
113	Q-490	EV-AR5335-002		3.00	378.2	T3P	
114	Q-491	EV-AR5343-002		3.46	418.2	T3P	
115	Q-492	EV-AR5344-002		2.94	356.2	T3P	
116	Q-489	EV-AR5345-002		3.01	475.2	T3P	

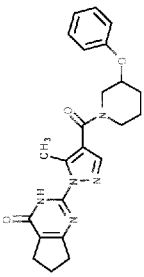
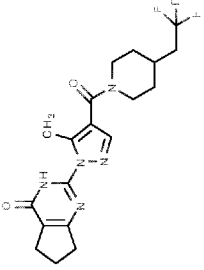
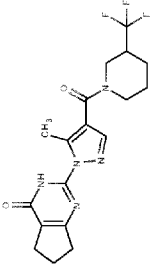
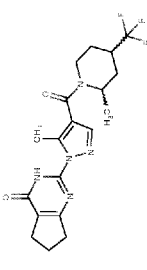
(continuación)

Ejemplo N.º	Ref. N.º	LBN	Estructura	LC-MS (RT) Método C	MS (M+H) Método C	Agente de acoplamiento	Comentarios
117	Q-487	EV-AR5346-002		2.87	395.2	T3P	
118	Q-493	EV-AR5347-002		3.73	454.2	T3P	
119	Q-485	EV-AR5351-002		3.36	419.2	T3P	

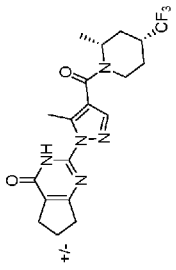
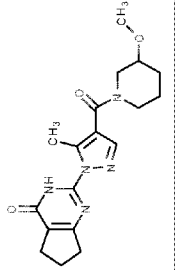
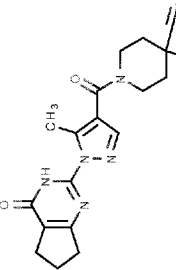
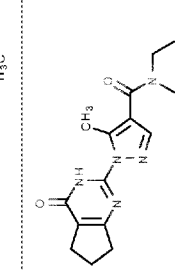
(continuación)

Ejemplo N.º	Ref. N.º	LBN	Estructura	LC-MS (RT) Método C	MS (M+H) Método C	Agente de acoplamiento	Comentarios
120	Q-486	EV-AR5352-002		2.9	466.1	T3P	
121	Q-506	EV-AR5357-002		1.68	415.1	T3P	
122	Q-507	EV-AR5363-002		2.97	477.2	T3P	

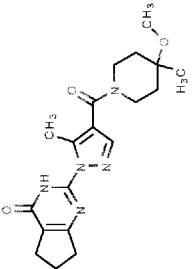
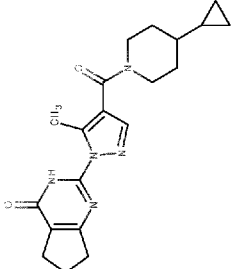
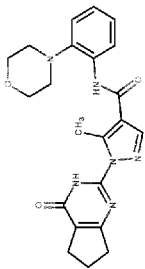
(continuación)

Ejemplo N.º	Ref. N.º	LBN	Estructura	LC-MS (RT) Método C	MS (M+H) Método C	Agente de acoplamiento	Comentarios
123	Q-468	EV-AQ3828-001		3.07	420.2	T3P	
124	Q-476	EV-AQ3831-001		2.93	410.2	T3P	
125	Q-450	EV-AN9592-005		2.85	396.2	T3P	
126	Q-423	EV-AQ3801-003		2.99 min, 18%, 3.02 min, 74%.	409.0	COMU	

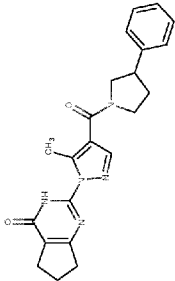
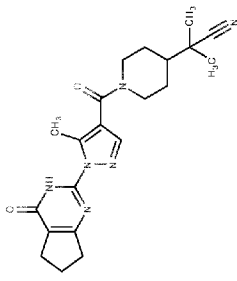
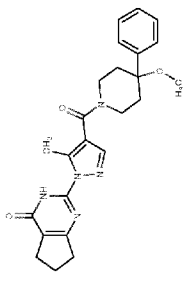
(continuación)

Ejemplo N.º	Ref. N.º	LBN	Estructura	LC-MS (RT) Método C	MS (M+H) Método C	Agente de acoplamiento	Comentarios
127	Q-434	EV-AQ3 808-002		3.02	409.0	T3P	
128	Q-482	EV-AQ3835-002		2.16	358.2	T3P	
129	Q-518	EV-AQ7198-001		367.2	2.23	T3P	
130	Q-519	EV-AQ7198-002		381.2	2.48	T3P	

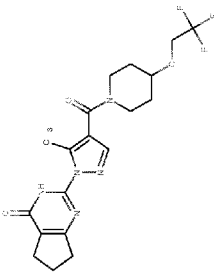
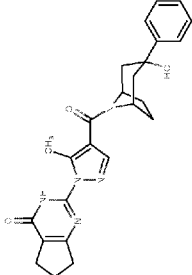
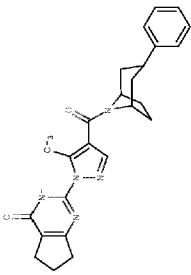
(continuación)

Ejemplo N.º	Ref. N.º	LBN	Estructura	LC-MS (RT) Método C	MS (M+H) Método C	Agente de acoplamiento	Comentarios
131	Q-520	EV-AQ7199-001		372.2	2.29	T3P	
132	Q-451	EV-AN9594-002		368.2	3.10	T3P	
133	Q-532	EV-AS5411-002		421.1	3.05	T3P	

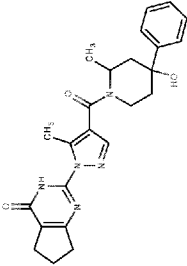
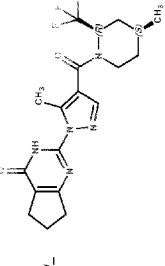
(continuación)

Ejemplo N.º	Ref. N.º	LBN	Estructura	LC-MS (RT) Método C	MS (M+H) Método C	Agente de acoplamiento	Comentarios
134	Q-510	EV-AR7006-003		390.3	2.91	T3P	
135	Q-469	EV-AQ8831-001		395.2	2.52	T3P	Intermediat e13
136	Q-514	EV-AQ8865-001		434.2	3.07	T3P	

(continuación)

Ejemplo N.º	Ref. N.º	LBN	Estructura	LC-MS (RT) Método C	MS (M+H) Método C	Agente de acoplamiento	Comentarios
137	Q-521	EV-AS3701-002		426.1	2.73	T3P	Intermediat e 24
138	Q-509	EV-AQ7187-002		446.2	2.56	T3P	Intermediat e21
139	Q-513	EV-AQ7190-002		430.3	3.31	T3P	Intermediat e 22

(continuación)

Ejemplo N.º o Ref. N.º	LBN	Estructura	LC-MS (RT) Método CC	MS (M+H) Método C ;	Agente de acoplamiento	Comentarios
140	Q-483 EV-AQ7163-003		434.2	2.63	SOCh	Intermediat e 20
141	Q-480 EV-AR5334-002		410.1	3.36	SOCh	Intermediat e 25

Ejemplos 142-145

[0253] Los ejemplos de la tabla 9 se prepararon por separación quiral de los compuestos racémicos de la tabla 8. La estereoquímica se asignó arbitrariamente.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

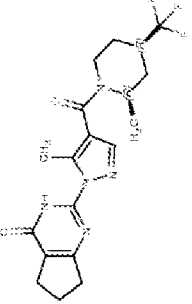
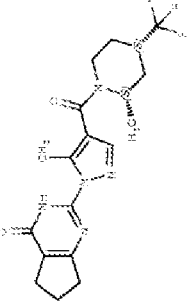
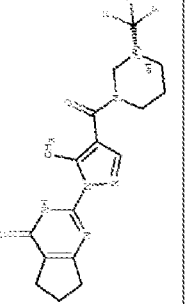
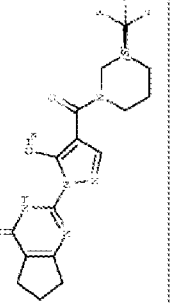
50

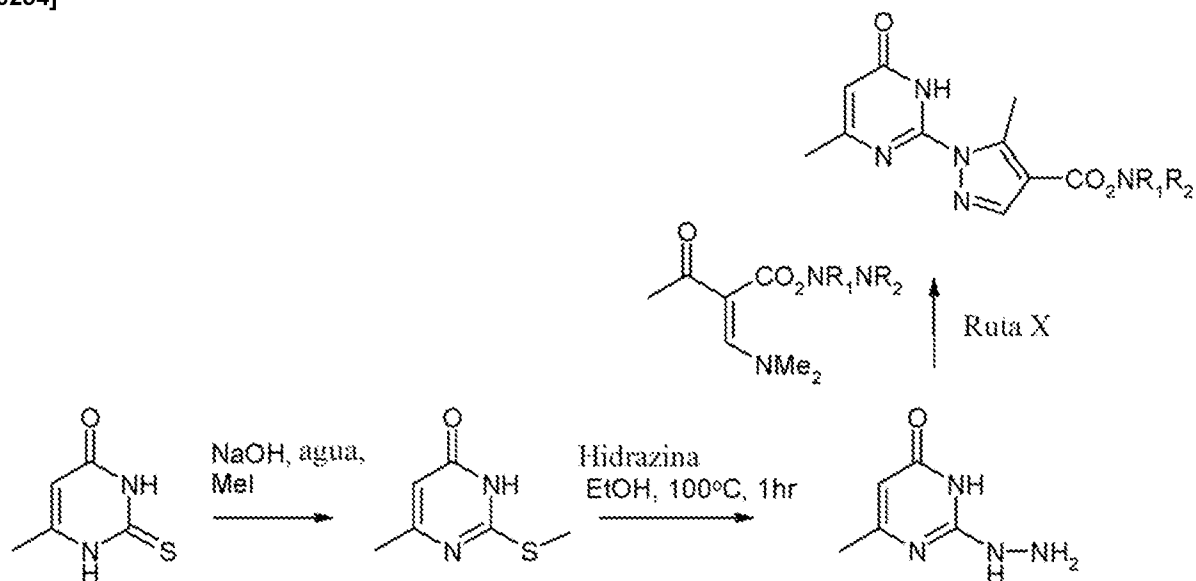
55

60

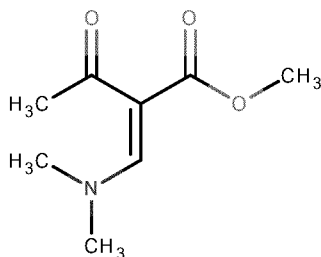
65

Tabla 9

Ejemplo N.º	Ref. N.º	LBN	Estructura	LC-MS (RT) Método C	MS (M+H) ⁺ Método C	Retención en columna* (min)	Método de separación
142	Q-442	EV-AQ3 808-004		3.01 94%	409.0	16.3 Método N	N
143	Q-459	EV-AQ3 808-005		3.01 95%	409.0	21.3 Método N	N
144	Q-474	EV-AN9592-006		2.84	396.2	7.47 Método 0	O
145	Q-475	EV-AN9592-007		2.84	396.2	12.48 Método 0	O

Ejemplo de preparación 6 - Ciclación directa de hidracinas**[0254]**

Intermedio 26: Preparación de metil-2-[(dimetilamino)metilideno]-3-oxobutanoato de metilo

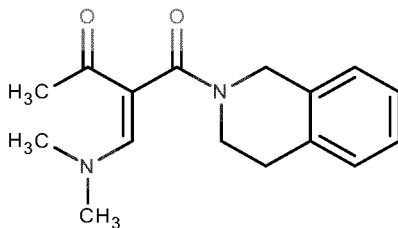
[0255]

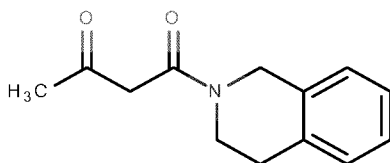
(EV-AL6988-001)

[0256] El 3-oxobutanoato de metilo (40 g, 0,34 mol) y la 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (54,92 mL, 0,41 mol) se combinaron y se agitaron a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el aceite resultante se secó durante 24 h al vacío para obtener el compuesto del título (56,53 g, 86,3%) como un sólido rojo oscuro.

[0257] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,62 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,24 - 2,96 (m, 3H), 2,90 - 2,58 (m, 3H), 2,13 (s, 3H).

Intermedio 27: Preparación de 2-[(dimetilamino)metilideno]-1-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)butano-1,3-diona (EV-AP2538-001)

[0258]Paso 1: Síntesis de 1-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)butano-1,3-diona**[0259]**

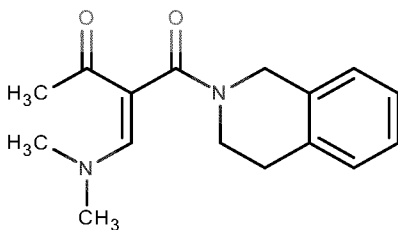


(EV-AP2535-001)

[0260] A una solución de 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (10,0 mL, 78,83 mmol) en tolueno (80 mL) se añadió 3-oxobutanoato de metilo (12,76 mL, 118,25 mmol) y trietilamina (13,19 mL, 94,6 mmol) y se agitó a 105 °C durante 15,5 horas. Se añadió agua (15 mL) a la mezcla de reacción enfriada y se extrajo la fase orgánica. Los orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂, eluyendo con 0-100% EtOAc en heptano para obtener el compuesto del título (12,8 g, 70,2%) como aceite amarillo viscoso.

[0261] Método A: LC-MS: m/z = 218,0 (M+H)⁺; RT = 1,03 min.

Paso 2: Síntesis de 2-[(dimetilamino)metilideno]-1-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-il)butano-1,3-diona

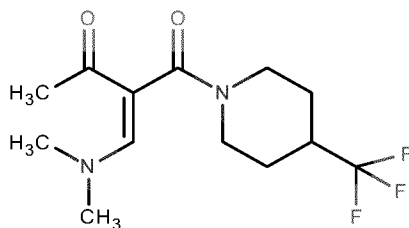
[0262]

(EV-AP2538-001)

[0263] Se combinaron 1-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-il)butano-1,3-diona (EV-AP2535-001, 2 g, 9,21 mmol) y 1,1-dimetoxi- N,N-dimetilmetanamina (1,47 mL, 11,1 mmol) y se agitó a 80 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (2,51 g, 96,1%) como polvo beige.

[0264] Método A: LC-MS: m/z = 273,0 (M+H)⁺; RT = 0,99 min.

Intermedio 28: Preparación de (2E)-2-[(dimetilamino)metilideno]-1-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]butano-1,3-di-uno (EV-AP2553-001)

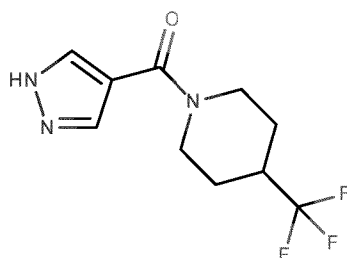
[0265]

[0266] El compuesto del título se preparó de forma análoga al intermedio EV-AP2535-001 empezando con clorhidrato de 4- trifluorometilpiperidina (10,5 g, 55,4 mm) para obtener el compuesto del título (13,4 g, 87%) como un polvo naranja oscuro.

[0267] Método A: LC-MS: m/z = 293,0 (M+H); RT = 0,97 min.

Intermedio 29: Preparación de 1-(1H-pirazol-4-carbonil)-4-(trifluorometil)piperidina (EV-AQ8818-001)

[0268]



EV-AQ8818-001)

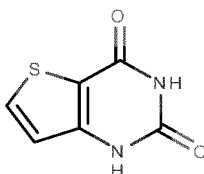
[0269] A una solución agitada de ácido 1H-pirazol-4-carboxílico (1,0 g, 8,92 mmol) y DIPEA (5,4 mL, 31,2 mmol) en THF (15 mL) se añadió T3P (50% en EtOAc, 10,5 mL, 17,8 mmol) y se agitó a t.r. durante 5 min. A continuación se añadió clorhidrato de 4-(trifluorometil)piperidina (2,03 g, 10,7 mmol) y la solución se agitó a t.r. durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se particionó entre DCM (30 mL) y solución saturada de NaHCO₃ (40 mL) y la fracción acuosa se extrajo con DCM (2 x 30 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se eliminó en vacío. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía sobre SiO₂ MeOH/DCM (gradiente 100:0 - 90:10) para obtener el compuesto del título (673 mg, 61%) como polvo amarillo.

[0270] Método A: LC-MS m/z = 248,0 [M + H]⁺; RT = 0,98 min.

Intermedio 30: Preparación de la síntesis de 6-cloro-2-hidrazinil-3H,4H-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ona

Paso 1: Síntesis de metil 1H,2H,3H,4H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona

[0271]



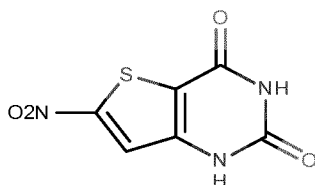
(EV-AP2346-001)

[0272] Una mezcla de 3-aminotiofeno-2-carboxilato de metilo (3,5 g, 22,3 mmol) y urea (8,75 mL, 144,7 mmol) se calentó a 180 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió a ~90 °C y se añadió agua (40 mL). La mezcla se agitó a r.t. durante una noche y el precipitado resultante se aisló por filtración para obtener el compuesto del título (3,66 mg, 98%) como polvo blanquecino.

[0273] Método A: LC-MS m/z = 214,0 [M + H]⁺; RT = 0,79 min.

Paso 2: Síntesis de 6-nitro-1H,2H,3H,4H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona

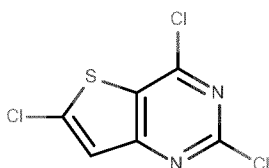
[0274]



(EV-AP2349-001)

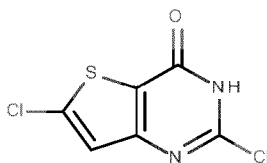
[0275] La 1H,2H,3H,4H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (EV-AP2346-001, 3,65 g, 21,7 mmol) se añadió en porciones a una solución agitada de HNO₃ fumante (12 mL) y H₂SO₄ (95%, 12 mL) a 0 °C. La reacción se calentó a temperatura ambiente. La reacción se calentó a t.r. y se agitó durante 1 h. El sólido precipitado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (1,28 g, 28%) en forma de una solución de polvo color naranja.

[0276] Método A: LC-MS m/z = 214,0 [M + H]⁺; RT = 0,79 min.

Paso 3: Síntesis de 2,4,6-triclorotieno[3,2-d]pirimidina**[0277]**

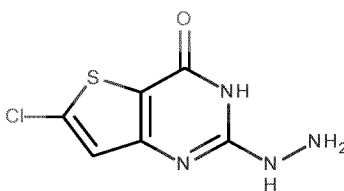
(EV-AP2352-001)

[0278] Una suspensión agitada de 6-nitro-1H,2H,3H,4H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (EV-AP2349-001, 1,2 g, 21,7 mmol) en dicloruro fenilfosfónico (5 mL, 35,3 mmol) se agitó a 180 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió a -100 °C y se transfirió lentamente a hielo/agua (40 mL) agitado enérgicamente. La suspensión resultante se agitó a t.r. durante 30 min y se extrajo con DCM (2 3 40 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, concentrado *in vacuo*, y purificado mediante cromatografía sobre SiO₂ (0:100-10:90 MeOH-DCM) seguida de otra cromatografía sobre SiO₂ (0:100-50:50 EtOAc-heptano) para obtener el compuesto del título (752 mg, 55%) como polvo incoloro.

[0279] Método A: LC-MS m/z = 240,7 [M + H]⁺; RT = 1,43 min.Paso 4: Síntesis de 2,6-dicloro-3H,4H-tieno[3,2-d]pirimidina-4-ona**[0280]**

(EV-AP2354-001)

[0281] A una disolución agitada de 2,4,6-triclorotieno[3,2-d]pirimidina (EV-AP2352-001, 749 mg, 3,13 mmol) en THF (12 mL) se añadió disolución de NaOH 1M aq (16 mL, 16 mmol) y se agitó a t.r. durante la noche. La solución se acidificó a pH ~5 con solución de HCl 5M aq y el precipitado resultante se aisló por filtración para obtener el compuesto del título (400 mg, 58%) como polvo incoloro.

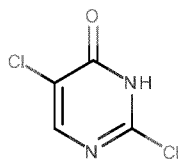
[0282] Método A: LC-MS m/z = 220,8 [M + H]⁺; RT = 1,02 min.Paso 5: Síntesis de 6-cloro-2-hidrazinil-3H,4H-tieno[3,2-d]pirimidina-4-ona**[0283]**

(EV-AP2359-001)

[0284] A una solución agitada de 2,6-dicloro-3H,4H-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ona (EV-AP2354-001, 361 mg, 1,63 mmol) en etanol (5 mL) se añadió hidrato de hidracina (199 mL, 4,08 mmol) y se agitó a 80 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió, el precipitado se recogió por filtración y el sólido se lavó con agua para obtener el compuesto del título (247 mg, 70%) como polvo amarillo.

[0285] Método A: LC-MS m/z = 216,9 [M + H]⁺; RT = 0,74 min.Intermedio 31: Preparación de 5-cloro-2-hidrazinil-3,4-dihidropirimidina-4-onaPaso 1: Síntesis de 5-cloro-2-hidrazinil-3,4-dihidropirimidina-4-ona

[0286]



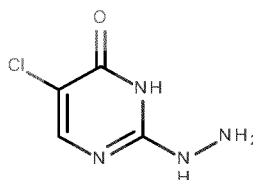
(EV-AP2350-001)

[0287] A una solución de 2,4,5-tricloropirimidina (5,00 g, 27,3 mmol) en THF (12 mL) se añadió NaOH 1M aq (35,4 mL, 35,4 mmol) y se agitó a t.r. durante 3 días. La solución se acidificó a pH ~5 con HCl 5M aq y se extrajo con DCM (2 x 40 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron *in vacuo* y se trituraron con 1:4 DCM-heptano para obtener el compuesto del título (2,33 g, 52%) como polvo naranja.

[0288] Método A: LC-MS m/z = 164,8 [M + H]⁺; RT = 0,38 min.

Paso 2: Síntesis de 5-cloro-2-hidrazinil-3,4-dihidropirimidin-4-ona

[0289]



(EV-AP2357-001)

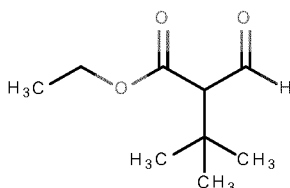
[0290] A una solución de 2,5-dicloro-3,4-dihidropirimidin-4-ona (EV-AP2350-001, 200 mg, 1,21 mmol) en etanol (3 mL) se añadió hidrato de hidracina (148 mL, 3,03 mmol) y se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a t.r. y el precipitado resultante se aisló por filtración para obtener el compuesto del título (88 mg, 45%) como polvo blanquecino.

[0291] Método A: LC-MS m/z = 160,9 [M + H]⁺; RT = 0,17 min.

Intermedio 32: Preparación de 5-terc-butil-2-hidrazinil-3,4-dihidropirimidina-4-ona

Paso 1: Síntesis del 2-formil-3,3-dimetilbutanoato de etilo.

[0292]



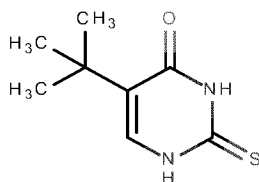
(EV-AO7549-002)

[0293] A una solución de 3,3-dimetilbutanoato de etilo (5,814 mL, 34,67 mmol) y formiato de etilo (8,366 mL, 104,01 mmol) en DCM (60 mL) a 0 °C bajo nitrógeno se añadió TiCl₄ (52,01 mL, 52,01 mmol) y Et₃N (11,61 mL, 83,21 mmol) y se agitó a 0 °C - t.r. durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, que se extrajo con DCM (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna (100:0 - 0:100 Heptano-EtOAc) para obtener el compuesto del título (2,72 mg, 42%) como un aceite anaranjado de flujo libre.

[0294] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,74 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,21 - 4,10 (m, 2H), 3,07 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 1,21 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,07 (s, 9H).

Paso 2: Síntesis de 5-terc-butil-2-(metilsulfanil)-3,4,5,6-tetrahidropirimidina-4-ona

[0295]



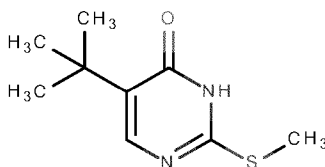
(EV-A07576-001)

[0296] A una solución de 2-formil-3,3-dimetilbutanoato de etilo (EV-A07549-002, 92%, 100 mg, 0,534 mmol) en agua (2 ml) se añadió una solución de NaOH 1M acuosa (534 ml, 0,534 mmol) y tiourea (122 mg, 1,603 mmol) y se agitó a 100 °C. Se dejó enfriar a temperatura ambiente y se acidificó con una solución de HCl 1M acuosa para obtener un precipitado blanco. 603 mmol) y se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a r.t. y se acidificó a pH 2-3 utilizando solución de HCl 1M aq para obtener un precipitado blanco. La mezcla de reacción se filtró, lavando con MeCN, para obtener el compuesto del título (72 mg, 73%) como un precipitado perlado de sólido blanco.

[0297] Método A: LC-MS m/z = 184,9 $[M + H]^+$; RT = 0,93 min.

Paso 3: Síntesis de 3,6-dimetil-2-(metilsulfanil)-3,4-dihidropirimidina-4-ona

[0298]



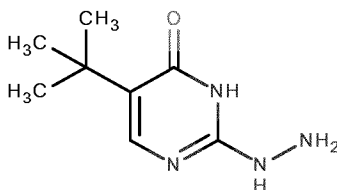
(EV-A07579-001)

[0299] Al agua (20 ml) se añadió NaOH (97%, 286 mg, 6,925 mmol). Una vez disuelto el hidróxido sódico, se añadió 5-terc-butil-2-sulfanilideno-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-4-ona (EV-A07576-001, 1,16 g, 6,295 mmol) y se agitó la mezcla hasta que se disolvió. Se añadió gota a gota yodometano (435 ml, 6,925 mmol) y la mezcla se agitó a t.r. durante toda la noche. El sólido se filtró y se lavó con agua helada (2 x 10 ml) para obtener el compuesto del título (686 mg, 54%) como un sólido blanquecino.

[0300] Método A: LC-MS m/z = 198,9 $[M + H]^+$; RT = 1,09 min.

Paso 4: Síntesis de 5-terc-butil-2-hidrazinil-3,4-dihidropirimidin-4-ona

[0301]



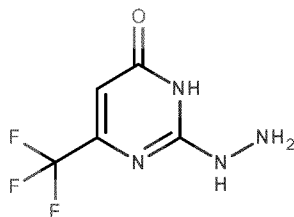
(EV-A07581-001)

[0302] A una solución de 5-terc-butil-2-(metilsulfanil)-3,4-dihidropirimidina-4-ona (EV-A07579-001, 600 mg, 3,026 mmol) en piridina (5 ml) se añadió hidrato de hidrazina (1,47 ml, 30,26 mmol) y se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se trituró con Et₂O para obtener el compuesto del título (331 mg, 60%) como un polvo blanquecino.

[0303] Método A: LC-MS m/z = 183,0 $[M + H]^+$; RT = 0,40 min.

Intermedio 33: Preparación de 2-hidrazinil-6-(trifluorometil)-3,4-dihidropirimidina-4-ona (EV-A07596-001)

[0304]



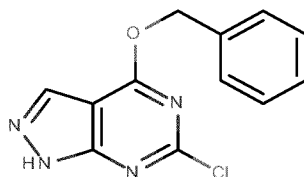
[0305] La 2-hidrazinil-6-(trifluorometil)-3,4-dihidropirimidin-4-ona se preparó por una ruta análoga a la del intermedio 32 sustituyéndola por 2-sulfanilideno-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-4-ona, que proporcionó el compuesto del título (212 mg, 31%) como un polvo blanquecino.

[0306] Método A: LC-MS m/z = 194,9 $[M + H]^+$; RT = 0,52 min.

Intermedio 34: Preparación de 6-hidrozinil-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (EV-AQ7120-001)

Paso 1: Síntesis de 4-(benciloxi)-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

[0307]



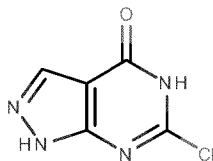
(EV-AQ7113-003)

[0308] A una solución de alcohol bencílico (0,19 mL, 1,85 mmol) en dioxano (3 mL) a 0 °C se añadió t-butoxido potásico (436,38 mg, 3,89 mmol) seguido de 4,6-dicloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (350 mg, 1,85 mmol). La mezcla de reacción se calentó a r.t. durante 15 min y después se agitó durante 21 h. La mezcla de reacción se apagó añadiendo solución de NH_4Cl sat aq (2 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 5 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía sobre SiO_2 , eluyendo con 0-50% de EtOAc en heptano para obtener el compuesto del título (325 mg, 41,1%) como un sólido blanco.

[0309] Método A: LC-MS: m/z = +261,0, 262,9 $(M+H)^+$; RT = 1,28 min.

Paso 2: Síntesis de 6-cloro-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona

[0310]



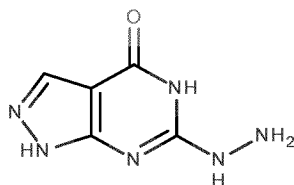
(EV-AQ7115-001)

[0311] A una solución de 4-(benciloxi)-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (EV-AQ7113-003, 61%, 325 mg, 0,76 mmol) en THF (2,5 mL) se añadió HCl 4M en dioxano (1,9 mL) y se agitó a velocidad r.t. durante 1,5 h. A continuación, se añadió HCl conc. HCl (2,5 mL) y la reacción se agitó durante 2 h más. El precipitado resultante se recogió y se secó por filtración al vacío para obtener el compuesto del título (128 mg, 98,7%) como polvo blanco.

[0312] Método A: LC-MS: m/z = +170,9, 172,8 $(M+H)^+$; RT = 0,20

Paso 3: Síntesis de 6-hidrazinil-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona

[0313]



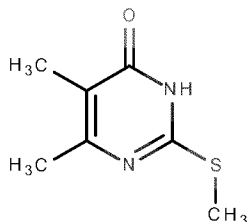
(EV-AQ7120-001)

[0314] [0314] A una solución de 6-cloro-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (EV-AQ7115-001, 128 mg, 0,75 mmol) en etanol (2 mL) se añadió hidrato de hidracina (0,18 mL, 3,75 mmol). El recipiente de reacción se selló y la mezcla de la reacción se irradió en el microondas a 100 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió y el precipitado resultante se recogió y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (90 mg, 72,2%) como polvo blanco.

[0315] Método A: LC-MS: m/z = +166,9 (M+H)⁺; RT = 0,17 min.

Intermedio 35: Preparación de 2-hidrazinil-5,6-dimetil-3,4-dihidropirimidina-4-ona (EV-AP2534-001)

Paso 1: Síntesis de 5,6-dimetil-2-(metilsulfanil)-3,4-dihidropirimidina-4-ona

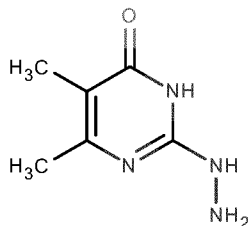
[0316]

(EV-AB8059-001)

[0317] A una suspensión de 5,6-dimetil-2-sulfanilideno-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-4-ona (2 g, 12,8 mmol) en agua (15 mL) se añadió hidróxido sódico (527,47 mg, 13,19 mmol) seguido de yodometano (1 mL, 16 mmol) y se agitó a t.r. durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 5 °C y el precipitado resultante se recogió por filtración al vacío. El sólido se lavó con agua y se secó al vacío a 40 °C para obtener el compuesto del título (1,67 g, 76%) como polvo blanco.

[0318] Método A: LC-MS m/z = 170,9 [M + H]⁺; RT = 0,83 min.

Paso 2: Síntesis de 2-hidrocinil-5,6-dimetil-3,4-dihidropirimidina-4-ona

[0319]

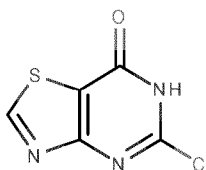
(EV-AP2534-001)

[0320] A la 5,6-dimetil-2-(metilsulfanil)-3,4-dihidropirimidin-4-ona (EV-AB8059-001, 1 g, 5,87 mmol) se añadió hidrato de hidracina (1,43 mL, 29,37 mmol) y se agitó a 100 °C durante 1,5 h. A continuación, se dejó reposar la reacción a r.t. durante el fin de semana. Se añadió otra porción de hidrato de hidracina (1,43 mL, 29,37 mmol) y se agitó a 100 °C durante 1h. La mezcla de reacción se enfrió a t.r. y se añadió metanol helado (3 mL). El precipitado resultante se recogió por filtración al vacío y se lavó con más metanol helado (5 mL). El sólido se secó más al vacío para obtener el compuesto del título (618 mg, 68,2%) como polvo blanco.

[0321] Método A: LC-MS m/z = 154,9 [M + H]⁺; RT = 0,17 min.

Intermedio 36: Preparación de 5-cloro-6H,7H-[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidina-7-ona (EV-AQ0249-001)

[0322]



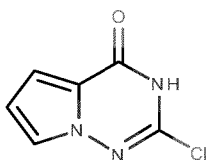
EV-AQ0249-001 se sintetizó por un método análogo al de la síntesis de EV-AQ0263-001, obteniéndose el compuesto del título (190 mg, 56%) como polvo amarillo.

[0323] Método A: LC-MS m/z = 187,85 $[M + H]^+$; RT = 0,37 min.

Intermedio 37a: Síntesis de 2-hidrocinil-3H,4H-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazina-4-ona

Paso 1: Síntesis de 2-cloro-3H,4H-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazina-4-ona.

[0324]



EV-AQ3861

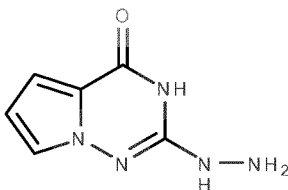
[0325] A una solución de 2,4-dicloropirrol[2,1-f][1,2,4]triazina (2 g, 10,6 mmol) en THF (100 ml) se añadió hidróxido de sodio (5M, 10,64 ml, 53,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y a 50 °C durante 4 horas.

[0326] La solución amarilla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se acidificó (pH 3-4, HCl 2M). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua seguida de éter, para obtener el compuesto del título (1,79 g, 99%) como polvo amarillo pálido tras secarse al vacío.

[0327] Método B: LC-MS m/z = 160,0 $[M + H]^+$; RT = 0,79 min.

Paso 2: Síntesis de 2-hidrocinil-3H,4H-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazina-4-ona

[0328]



EV-AQ3863-001

[0329] Se añadió hidrato de hidracina (43,04 ml, 0,88 mmol) a una solución agitada de 2-cloro-3H,4H-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazina-4-ona (100 mg, 0,59 mmol) en EtOH (2 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas antes de calentar la suspensión a 80 °C durante 40 horas.

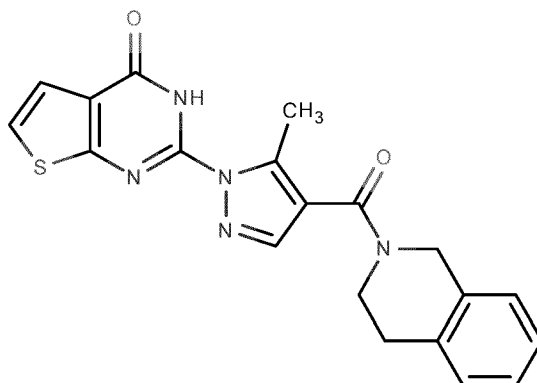
[0330] Se añadió más hidrato de hidracina (43,04 ml, 0,88 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 horas.

[0331] La suspensión amarilla se enfrió a 4 °C, el sólido se recogió por filtración, se lavó con agua fría (~0,5 ml) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (64 mg, 65%) como sólido amarillo.

[0332] Método B: LC-MS m/z = 166,9 $[M + H]^+$; RT = 0,20 min.

Preparación de 2-[5-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil)-1H-pirazol-1-yl]-3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-4-ona

[0333]



Q-382 (EV-AP2544-001)

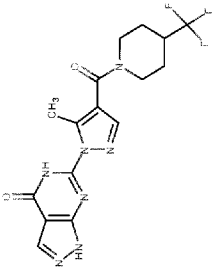
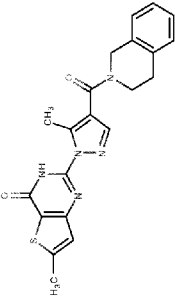
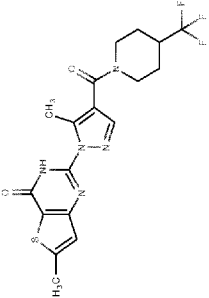
[0334] A una solución de 2-hidrazinil-3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-4-ona (formada de forma análoga al Intermedio 4) (EV-AP2372-001, 120 mg, 0,66 mmol) en etanol (3 mL) se añadió 2-[(dimetilamino)metilideno]-1-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)butano-1,3-diona (Intermedio 27, 90%, 199,3 mg, 0,66 mmol) seguido de ácido acético (0,13 mL, 2,31 mmol). El recipiente se selló y la mezcla de reacción se agitó a t.r. durante 5 min y después se calentó a 80 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con 0-10% de metanol en DCM. El material se purificó aún más por PREP-HPLC (método G) para obtener el compuesto del título (20,9 mg, 8,1%) como polvo blanquecino.

[0335] Método C: LC-MS m/z = 392,1 [M + H]⁺; RT = 3,12 min.

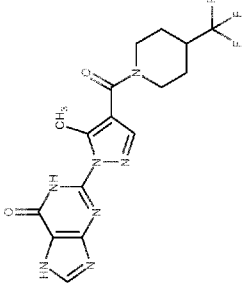
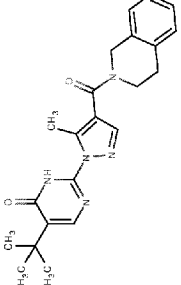
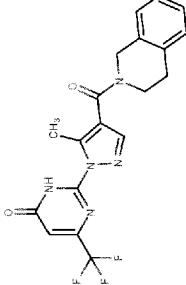
Ejemplos 146-156 y 157a

[0336] Los ejemplos de la tabla 10 se sintetizaron ciclizando el intermedio de hidracina correspondiente con el intermedio 27 o el intermedio 28 mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 1.

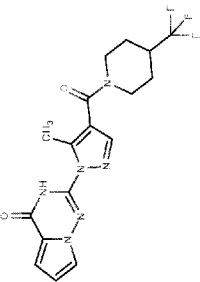
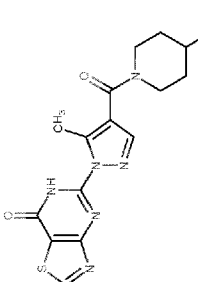
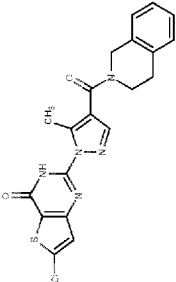
Tabla 10

Ejemplo N.º	Ref. N.º	LBN	Estructura	LC-MS (RT) Método C	MS (M+H) ⁺ Método C	Comentarios
146	Q-438	EV-AQ7122-002		2.19	396.2	Intermedio 34
147	Q-407	EV-AQ0209-002		3.25	406.2	
148	Q-409	EV-AQ0218-002		3.14	426.2	

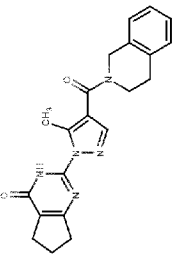
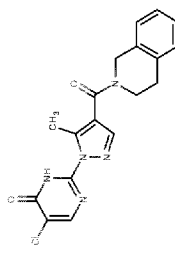
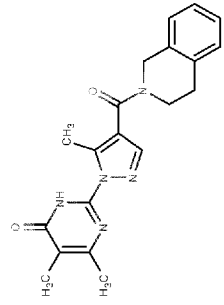
(continuación)

Ejemplo N.º	Ref. N.º	LBN	Estructura	ILC-MS (RT) Método C	MS (M+H) ⁺ Método C	Comentarios
149	Q-448	EV-AQ0295-002		2.02	396.2	Intermedio 34
150	Q-384	EV-A07582-002		3.55	391.5	Intermedio 32
151	Q-393	EV-A07599-002		3.29	404.2	Intermedio 33

(continuación)

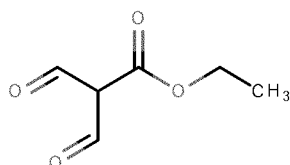
Ejemplo N.º	Ref. N.º	LBN	Estructura	LC-MS (RT) Método C	MS (M+H) ⁺ Método C	Comentarios
152	Q-533	EV-AQ3864-005		2.80	394.0	Intermedio 37a
153	Q-433	EV-AQ0254-002		2.53	412.1	Intermedio 36
154	Q-394	EV-AP2362-001		3.56	426.1	Intermedio 30

(continuación)

Ejemplo N.º	Ref. N.º	LBN	Estructura	LC-MS (RT) Método C	MS (M+H) ⁺ Método C	Comentarios
155	Q-396	EV-AP2556-002		2.89	376.2	Intermedio 17
156	Q-387	EV-AP2358-001		2.75	370.1	Intermedio 31
157a	Q-381	EV-AP2539-002		2.81	364.2	Intermedio 35

Intermedio 37b: Síntesis de 2-formil-3-oxopropanoato de etilo EV-AQ8817-001

[0337]



(EV-AQ8817-001)

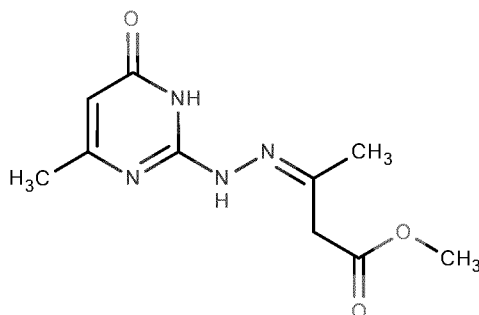
[0338] A una suspensión agitada de hidruro de sodio (60%, 1,68 g, 42,1 mmol) en THF (20 mL) se añadió formiato de etilo (8,5 mL, 105,7 mmol). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota durante 30 min una solución de 3,3-dietoxipropanoato de etilo (4 g, 21,0 mmol) en THF (10 mL) y la mezcla de reacción se agitó a t.r. durante toda la noche. Se añadió HCl 2M aq (30 mL) mientras se enfriaba con hielo y la reacción se agitó a t.r. durante 30 min. La mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico (2 3 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (3,02 g, 99,7%) como un líquido ámbar.

[0339] ¹H NMR (250 MHz, Cloroformo-d) δ 9,13 (s, 2H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,37 - 1,28 (m, 3H).

Ejemplo 158a - Preparación de 6-metil-2-[5-metil-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil)-1H-pirazol-1-il]-3,4-dihidropirimidina-4-ona Q-432 (EV-AQ0253-002)

Paso 1: Síntesis del 3-[2-(4-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)hidrazina-1-ilideno]butanoato de metilo

[0340]



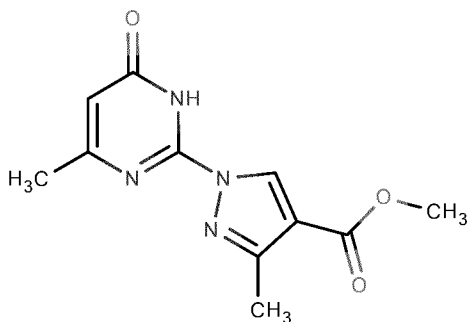
(EV-AQ3804-001)

[0341] Una solución de 2-hidrocinil-6-metil-3,4-dihidropirimidin-4-ona (Intermedio 1, EV-A05744-001, 826 mg, 5,89 mmol) y 3-oxobutanoato de metilo (763 ml, 7,07 mmol) en EtOH (20 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.r., se concentró in vacuo y se trituró con EtOH, lavando con EtOH seguido de Et₂O, para obtener el compuesto del título (886 mg, 63%) como un sólido rosa.

[0342] Método A: LC-MS m/z = 239,00 [M + H]⁺; RT = 0,71 min.

Paso 2: Síntesis del 3-metil-1-(4-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

[0343]



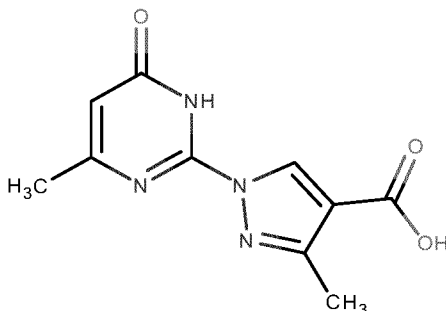
(EV-AQ3 806-002)

[0344] Una disolución de 3-[2-(4-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidina-2-il)hidrazina-1-ilideno]butanoato de metilo (EV-AQ3804-001, 300 mg, 1,26 mmol) en DMF anhidra (4 ml) a 0 °C se trató gota a gota con tricloruro fosfórico (352 ml, 3.78 mmol) y se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se apagó añadiendo agua (1 ml), se vertió sobre hielo picado y se dejó reposar durante 30 min. La solución se neutralizó con solución de NaOH 1M aq y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron al vacío y se trituraron con Et₂O para obtener 3-metil-1-(4-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (119 mg, 38%) como sólido rosa.

[0345] Método A: LC-MS m/z = 249,00 [M + H]⁺; RT = 1,01 min.

Paso 3: Síntesis del ácido 3-metil-1-(4-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico

[0346]



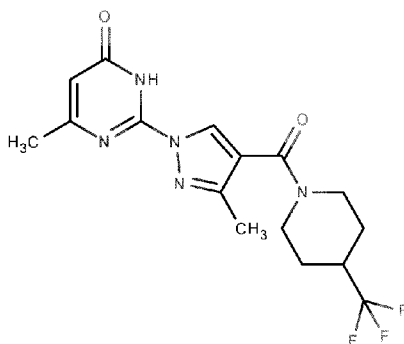
(EV-AQ0251-001)

[0347] A una solución de 3-metil-1-(4-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (EV-AQ3806-002, 120 mg, 0,44 mmol) en THF (3 mL) se añadió solución de NaOH 3M al acuoso (0,97 ml) y se agitó a t.r. durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para eliminar el disolvente orgánico y la solución acuosa se acidificó a pH 3 utilizando una solución de HCl 5M aq. Se formó un precipitado beige que se filtró lavando con H₂O y Et₂O para obtener ácido 3-metil-1-(4-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidina-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (110 mg, 95%) como polvo beige.

[0348] Método A: LC-MS m/z = 235,0 [M + H]⁺; RT = 0,83 min.

Paso 4: Síntesis de 6-metil-2-{3-metil-4-[4-(trifluorometil)piperidina-1-carbonil]-1H-pirazol-1-il}-3,4-dihidropirimidina-4-ona

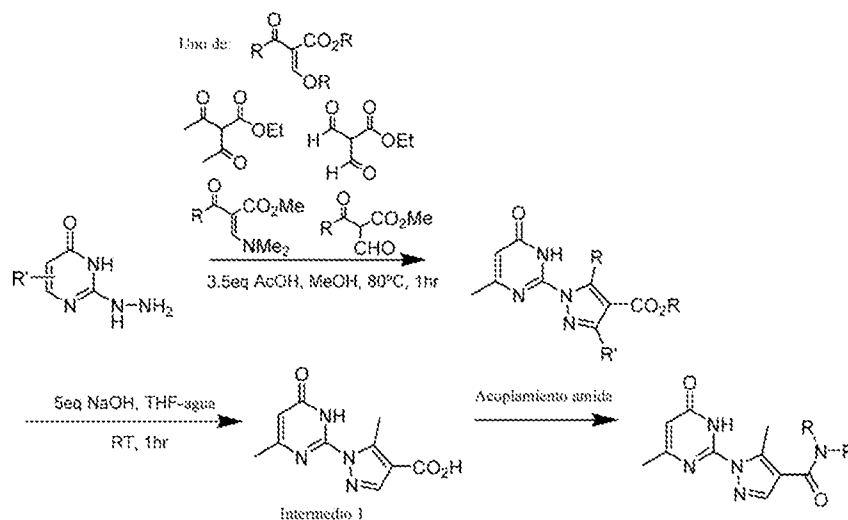
[0349]



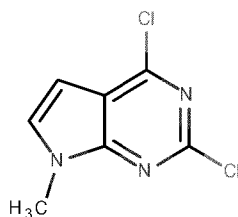
Q-432 (EV-AQ0253-002)

[0350] A una suspensión de ácido 3-metil-1-(4-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (EV-AQ0251-001, 35 mg, 0,15 mmol) en THF (2 ml) se añadió DIPEA (91 ml, 0,52 mmol), T3P (50% en EtOAc) (176 ml, 0,30 mmol) y clorhidrato de 4-(trifluorometil)piperidina (34 mg, 0,18 mmol) y se agitó a t.r. durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se redisolvió en agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La mezcla orgánica combinada de los extractos se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron in vacuo y se purificaron mediante cromatografía sobre SiO₂ (gradiente 100:0 - 80:20, DCM-MeOH) para obtener 6-metil-2-{3-metil-4-[4-(trifluorometil)piperidina-1-carbonil]-1H-pirazol-1-il}-3,4-dihidropirimidina-4-ona (16 mg, 29%) como polvo blanquecino.

[0351] Método C: LC-MS m/z = 370,2 [M + H]⁺; RT = 2,40 min.

Ejemplo de preparación 7 - Formación de productos mediante ciclización para formar pirazoles sustituidos**[0352]****SÍNTESIS DE PRODUCTOS INTERMEDIOS**

Intermedio 38: Síntesis de 2,4-dicloro-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

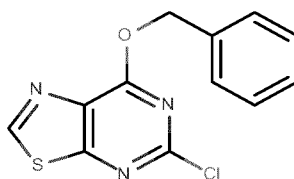
[0353]

(EV-AP2589-001)

[0354] A una solución de 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,5 g, 7,98 mmol) en THF (30 ml) a 0°C se añadió hidruro sódico (suspensión oleosa al 60%, 383 mg, 9,57 mmol) y se agitó a 0°C - t.r. durante 20 min. Se añadió yodometano (0,6 ml, 9,57 mmol) y se agitó a t.r. durante 3 h. La mezcla se apagó añadiendo solución saturada de cloruro amónico (20 mL). A continuación se añadió EtOAc dando lugar a la formación de un precipitado. El precipitado se filtró y del filtrado se extrajo con EtOAc (32). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (1,65 g, 97,2%) como polvo amarillo.

[0355] Método A: LC-MS m/z = 201,90, 203,90 $[\text{M} + \text{H}]^+$; RT = 1,21

Intermedio 39: Síntesis de 5-cloro-6H,7H-[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ona Paso 1: Síntesis de 7-(benciloxi)-5-cloro-[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidina

Paso 1: Síntesis de 7-(benciloxi)-5-cloro-[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidina**[0356]**

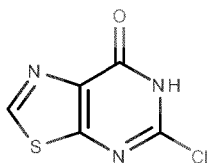
(EV-AQ0259-002)

[0357] A una solución de 5,7-dicloro-[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidina (980 mg, 4,76 mmol) en THF (20 mL) a 0 °C se añadió alcohol bencílico (495 ml, 4,76 mmol) e hidruro de sodio (114 mg, 4,76 mmol, 60% en aceite mineral) y se agitó a r.t. durante 22 h. A la mezcla de reacción se añadió agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía sobre SiO₂ (gradiente 100:0 - 90:10, Heptano-EtOAc) proporcionó el compuesto del título (708 mg, 47%) como polvo blanco.

[0358] Método A: LC-MS m/z = 277,85 [M + H]⁺; RT = 1,39 min.

Paso 2: Síntesis de 5-cloro-6H,7H-[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidina-7-ona

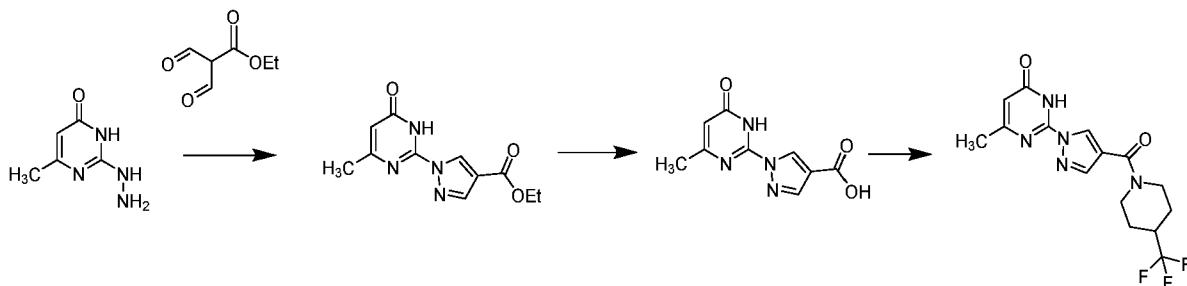
[0359]



(EV-AQ0263-001)

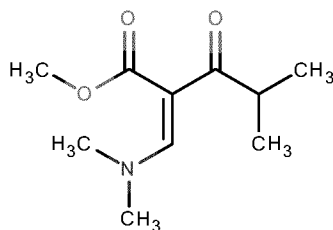
[0360] Se disolvió 7-(benciloxi)-5-cloro-[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidina (EV-AQ0259-002, 708 mg, 2,24 mmol) en una mezcla 1:1 de HCl-THF al 37% acuoso (10 mL) y se agitó a t.r. durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró al vacío, lavando con THF y Et₂O, para obtener el compuesto del título (246 mg, 58%) como polvo amarillo pálido.

[0361] Método A: LC-MS m/z = 187,80 [M + H]⁺; RT = 0,49 min.



Intermedio 40: Metil-2-[(dimetilamino)metilideno]-4-metil-3-oxopentanoato

[0362]



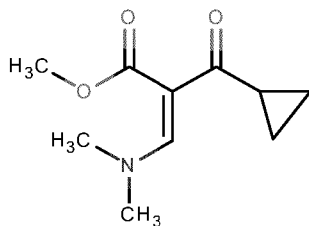
(EV-AO7531-001)

[0363] Al 4-metil-3-oxopentanoato de metilo (1,98 ml, 13,87 mmol) se añadió 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetan-amina (2,21 ml, 16,65 mmol) y la solución se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener metil-2-[(dimetilamino)metilideno]-4-metil-3-oxopentanoato (2,76 g, 95%) como un aceite naranja.

[0364] Método A: LC-MS m/z = 200,0 [M + H]⁺; RT = 1,00

Intermedio 41: Metil-2-[(dimetilamino)metilideno]-4-metil-3-oxopentanoato

[0365]



(EV-AQ0297-001)

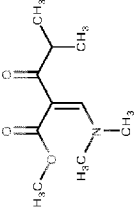
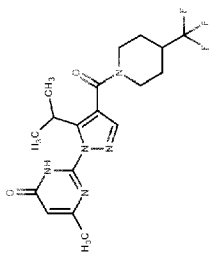
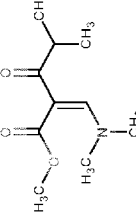
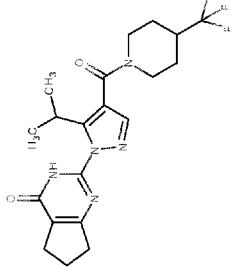
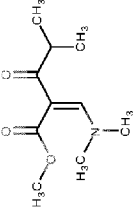
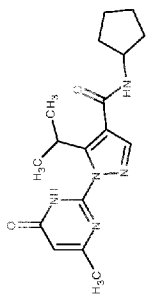
[0366] Al 4-metil-3-oxopentanoato de metilo (1,98 ml, 13,87 mmol) se añadió 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetan-amina (2,21 ml, 16,65 mmol) y la solución se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener metil-2-[(dimetilamino)metilideno]-4-metil-3-oxopentanoato (2,76 g, 95%) como un aceite naranja.

[0367] Método A: LC-MS m/z = 200,0 $[M + H]^+$; RT = 1,00

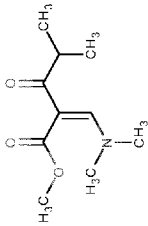
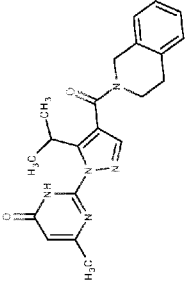
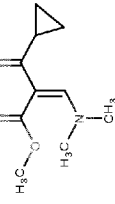
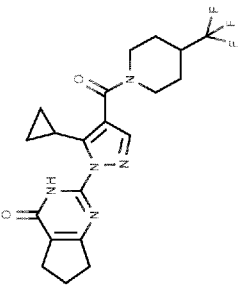
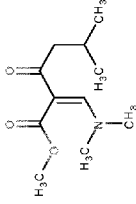
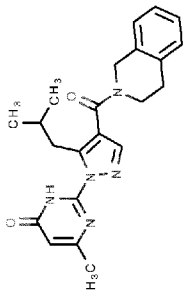
Ejemplos 157b, 158b y 159-180

[0368] Los compuestos de la tabla 11 se prepararon por ciclización de la hidracina intermedia con la enamina apropiada seguida de acoplamiento utilizando el reactivo especificado.

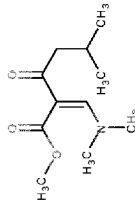
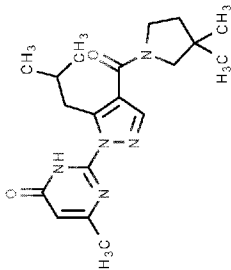
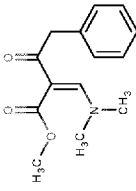
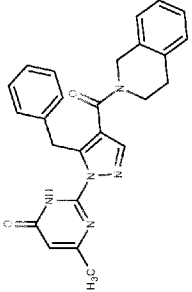
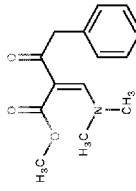
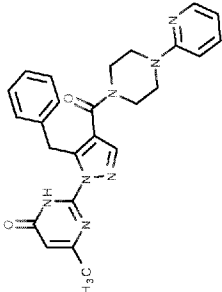
Tabla 11

Ej. N.º	Enamina	Ref. N.º	LBN	Estructura	LC-MS (RT) Método C	MS (M+H) ⁺ Método C	agente acoplamiento
157b		Q-444	EV- AQ0282-002		2.87	398.2	T3P
158b		Q-445	EV- AQ0286-002		3.20	424.2	T3P
159		Q-330	EV- A07546-002		2.61	330.2	COMU

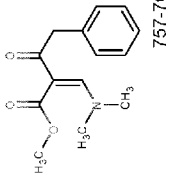
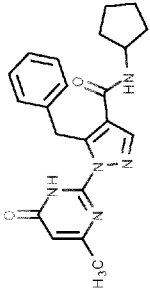
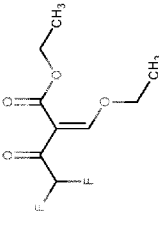
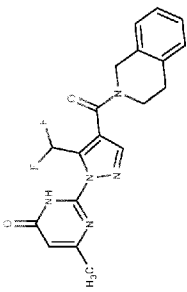
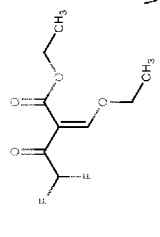
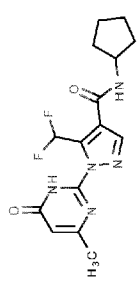
(continuación)

Ej. N.º	Enamina	Ref. N.º	LBN	Estructura	LC-MS (RT) Método C	MS (M+H) ⁺ Método C	agente acoplamiento
160		Q-319	EV- AQ0281-002		2.95	377.4	T3P
161		Q-463	EV- AR5315-002		2.91	422.2	T3P
162		Q-353	EV- AP2518-001		3.27	392.3	COMU

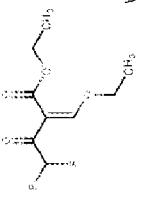
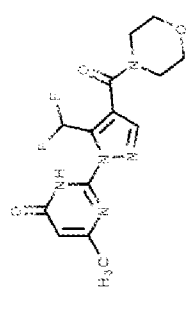
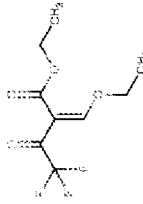
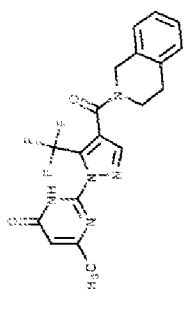
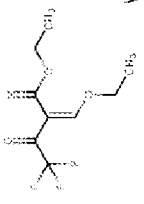
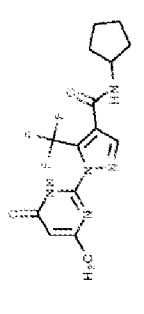
(continuación)

Ej. N.º	Enamina	Ref. N.º	LBN	Estructura	LC-MS (RT) Método C	MS (M+H) ⁺ Método C	agente acoplamiento
163		Q-371	EV-AP2521-001		3.04	358.2	COMU
164	 Angew Chem Int Ed 53 (3), 757-760, 2014.	Q-358	EV-AP2324-001		3.40	426.2	COMU
165	 Angew Chem Int Ed 53 (3), 757-760, 2014.	Q-369	EV-AP2329-001		1.72	456.2	COMU

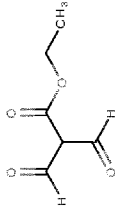
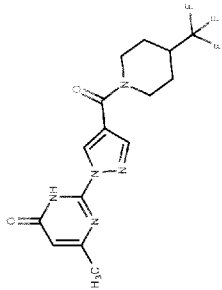
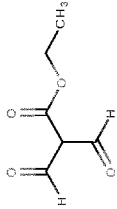
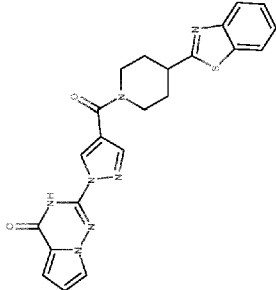
(continuación)

Ej. N.º	Enamina	Ref. N.º	LBN	Estructura	LC-MS (RT) Método C	MS (M+H) ⁺ Método C	agente acoplamiento
166	 Angew Chem Int Ed 53(3), 757-760, 2014.	Q-370	EV-AP2333-001		3.03	378.2	COMU
167	 WO2008053043	Q-332	EV-AN7498-001		2.71	386.12	COMU
168	 WO2008053043	Q-331	EV-AN7499-001		2.36	338.1	COMU

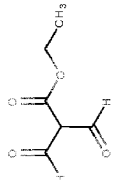
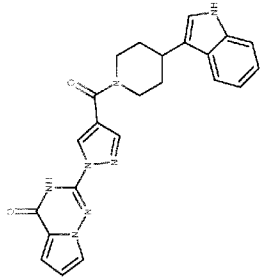
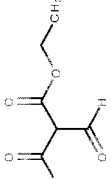
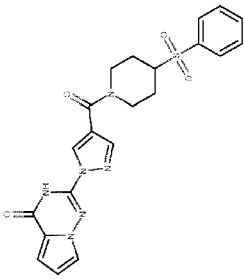
(continuación)

Ej. N.º	Enantioma	Ref. N.º	LBN	Estructura	LC-MS (RT) Método C	MS (M+H) ⁺ Método C	agente acoplamiento
169	 WO2008053043	Q-349	EV- AP2500-001		1.69	340.1	COMU
170	 WO2008053043	Q-342	EV- AN7486-001		2.95	404.1	COMU
171	 WO2008053043	Q-334	EV- AN7489-001		2.56	356.1	TBTU

(continuación)

Ej. N.º	Enamina	Ref. N.º	LBN	Estructura	LC-MS (RT) Método C	MS (M+H) ⁺ Método C	agente acoplamiento
176	 WO2009148004	Q- 443	EV- AQ4752-003		2.28	356.2	T3P
177	 WO2009148004	Q- 537	EV- AQ3868-002		2.95	446.1	T3P

(continuación)

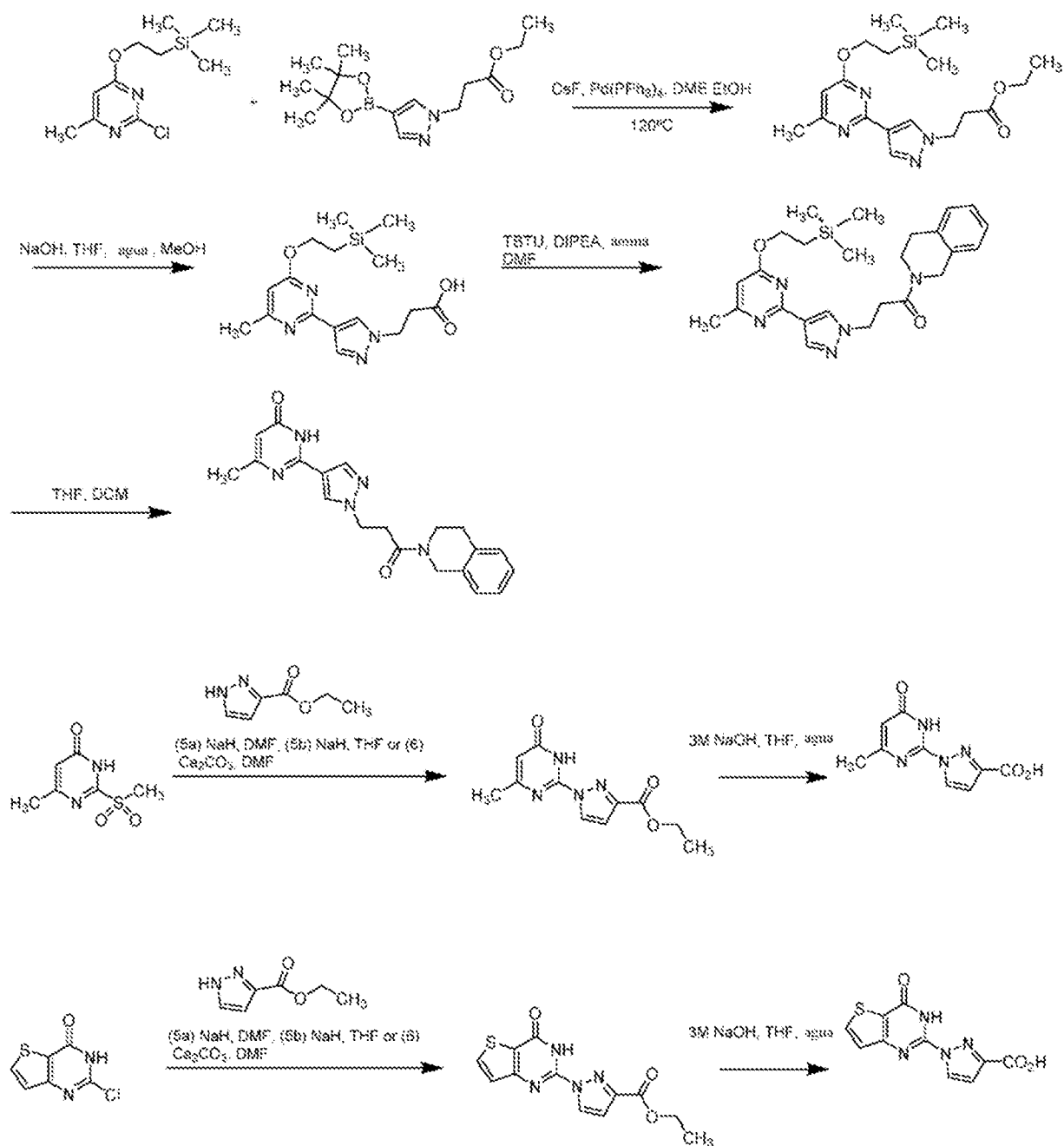
Ej. N.º	Enamina	Ref. N.º	LBN	Estructura	LC-MS (RT) Método C	MS (M+H) ⁺ Método C	agente acoplamiento
178	 WO2009148004	Q-536	EV- AQ3869-002		2.97	428.2	T3P
179	 WO2009148004	Q-535	EV- AS5419-002		2.42	453.0	T3P

(continuación)

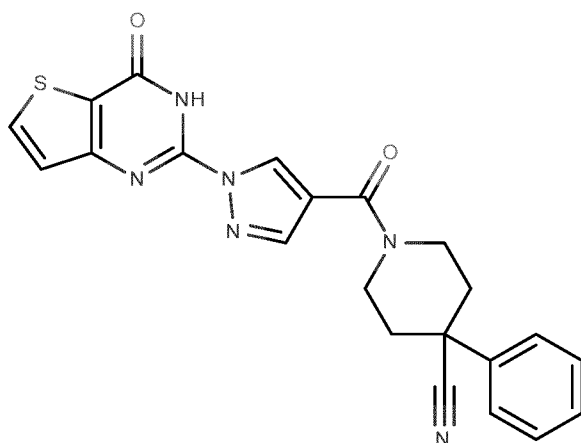
Ej. N.º	Enamina	Ref. N.º	LBN	Estructura	LC-MS (RT) Método C	MS (M+H) ⁺ Método C	agente acoplamiento
180	 WO2009148004	Q- 534	EV- AS5418-002		2.89	414.1	T3P

Ejemplo de preparación 8 - Formación de intermedios mediante SNAr

[0369]

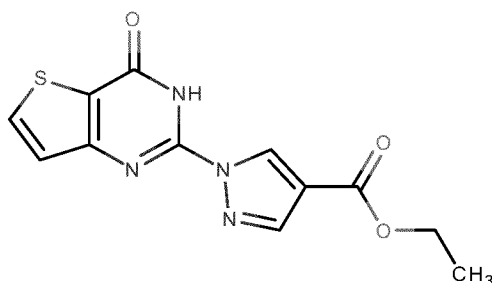
**Ejemplo 181 - Preparación de 1-(1-{4-oxo-3H,4H-tieno[3,2-d]pirimidina-2-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-4-fenil-piperidina-4-carbonitrilo EV-AR5394-002**

[0370]



Paso 1: Síntesis de 1-{4-oxo-3H,4H-tieno[3,2-d]pirimidina-2-il}-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

[0371]



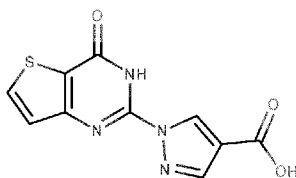
(EV-AR5386-001)

[0372] A una solución de 2-cloro-3H,4H-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ona (Intermedio 9, 647 mg, 3,47 mmol) en DMF (2 ml) se añadió 1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (Intermedio Y, 437 mg, 3,12 mmol), carbonato de cesio (1,69 g, 5,20 mmol), L-prolina (160 mg, 1,39 mmol) y yoduro de cobre (I) (132 mg, 0,69 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y se agitó a 120 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se añadieron una solución de EDTA 0,2 M aq (20 ml) y DCM (30 ml) y la mezcla se agitó a t.r. durante toda la noche. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (559, 44%) como polvo beige.

[0373] Método B: LC-MS m/z = 290,95 [M + H]⁺; RT = 1,02 min.

Paso 2: Síntesis del ácido 1-{4-oxo-3H,4H-tieno[3,2-d]pirimidina-2-il}-1H-pirazol-4-carboxílico. Intermedio 42

[0374]



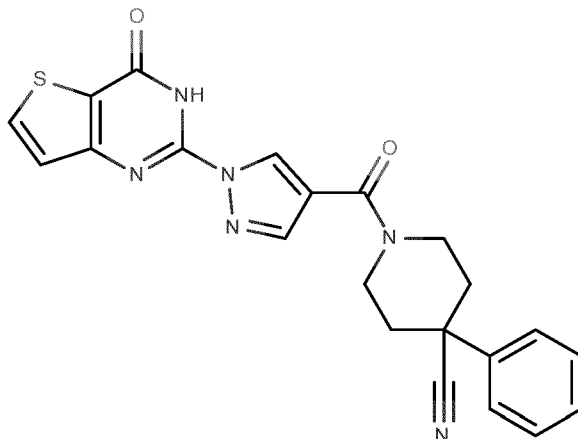
(EV-AR5392-002)

[0375] A una solución de 1-{4-oxo-3H,4H-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (EV-AR5386-001, 80%, 559 mg, 1,54 mmol) en THF (5 mL) y agua (5 ml) se añadió solución acuosa 6M de NaOH (2,57 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t.r. durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para eliminar el disolvente orgánico y la mezcla acuosa se acidificó a pH 4 utilizando solución acuosa 5M de HCl. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 3 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (307 mg, 72%) como polvo gris pálido.

[0376] Método B: LC-MS m/z = 262,95 [M + H]⁺; RT = 0,82 min.

Paso 3: Síntesis de 1-(1-{4-oxo-3H,4H-tieno[3,2-d]pirimidina-2-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-4-fenilpiperidina-4-carbonitrilo

[0377]



Q-523 (EV-AR5387-002)

[0378] A una suspensión de ácido 1-{4-oxo-3H,4H-tieno[3,2-d]pirimidina-2-il}-1H-pirazol-4-carboxílico (EV- AR5392-001, 80%, 52 mg, 0,159 mmol) en THF (2 ml) se añadió DIPEA (69 ml, 0,40 mmol), T3P (50% en EtOAc) (234 ml, 0,40 mmol) y 4-fenilpiperidin-4-carbonitrilo (33 mg, 0,17 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a t.r. durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y a la muestra bruta se le añadió DCM (2 ml) y solución de NaHCO₃ saturada (1 ml). A continuación, la solución se pasó por un cartucho separador de fases y se concentró al vacío. La purificación mediante un cartucho SCX seguida de trituración con MeOH proporcionó el compuesto del título (31 mg, 45%) como un polvo blanquecino.

[0379] Método C: LC-MS m/z = 431,0 [M + H]⁺; RT = 2,83 min.

Ejemplos 182-184

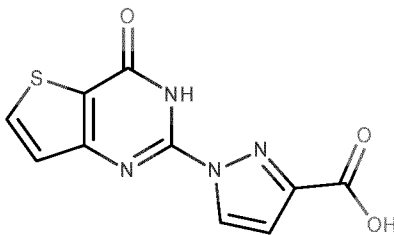
[0380] Los compuestos de la Tabla 12 se prepararon de forma análoga al Ejemplo 181 acoplando la amina apropiada con el intermedio 42

Tabla 12

Tarta de examen No	Ruta	Ref. No.	LBN	Estructura	LC-MS (RT) Método C	MS (M+H) ⁺ Método C
182	1	Q-524	EV-AR5388-002		2.36	470.0
183	1	Q-528	EV-AR5394-002		2.88	463.0
184	1	Q-527	EV-AR5395-002		2.91	445.1

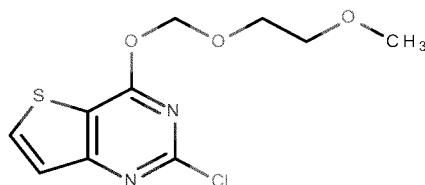
Intermedio 43: Síntesis del ácido 1-{4-oxo-3H,4H-tieno[3,2-d]pirimidina-2-il}-1H-pirazol-3-carboxílico

[0381]



Paso 1: Síntesis de 2-cloro-4-[(2-metoxietoxi)metoxi]tieno[3,2-d]pirimidina

[0382]



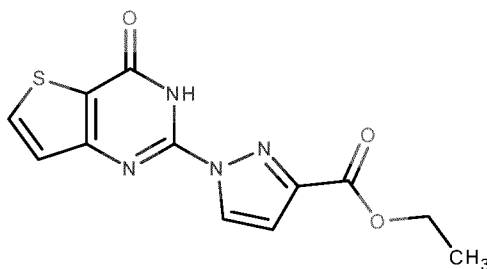
(EV-AP2543-001)

[0383] A una solución de 2-cloro-3H,4H-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ona (EV-AP2531-001, 750 mg, 4,02 mmol) y DIPEA (1,03 mL, 6,03 mmol) en THF (15 mL) se añadió gota a gota 1-(clorometoxi)-2-metoxietano (0,5 mL, 4,42 mmol) y se agitó a t.r. durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió EtOAc (50 mL) lavado con agua (2 x 15 mL) y solución de salmuera (15 mL). La fracción orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (1,09, 87,9%) (como mezcla de productos de alquilación N y O) como un aceite de color canela.

[0384] Método A: LC-MS: $m/z = 274,9, 276,9 (M+H)^+$; RT = 1,03, 1,19 min, A = 52 y 37% respectivamente.

Paso 2: Síntesis de 1-{4-oxo-3H,4H-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-pirazol-3-carboxilato de etil

[0385]



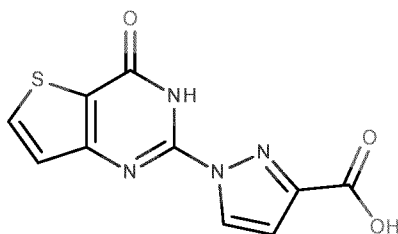
(EV-AP2547-001)

[0386] A una solución de 2-cloro-4-[(2-metoxietoxi)metoxi]tieno[3,2-d]pirimidina (EV-AP2543-001, 902 mg, 3,28 mmol) en DMF (20 mL) se añadió carbonato de cesio (1,71 g, 5,25 mmol) y 1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (506,13 mg, 3,61 mmol) y se agitó a 120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se diluyó con 1M de solución acuosa de HCl (45 mL) y se agitó a 0 °C a t.r. durante 30 min. El precipitado resultante se filtró al vacío y se secó para obtener el compuesto del título (275 mg, 28%) como polvo marrón pálido.

[0387] Método A: LC-MS: $m/z = +291,1 (M+H)^+$; RT = 1,12 min.

Paso 3: Síntesis del ácido 1- f 4-oxo-3H,4H-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-pirazol-3-carboxílico Intermedio 43

[0388]



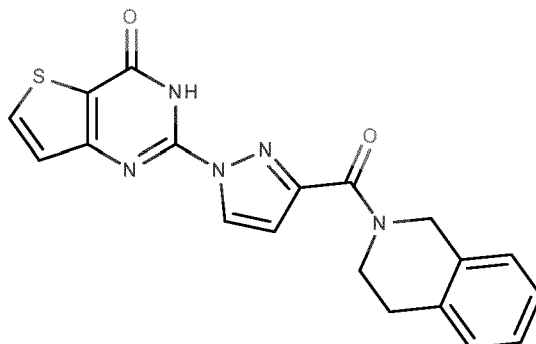
EV-AP2548-001)

[0389] El 1-{4-oxo-3H,4H-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (EV-AP2547-001, 310 mg, 1,07 mmol) se suspendió en 2:2:1 THF/agua/metanol (10 mL) y se añadió solución de NaOH 2,5M aq (2,6 mL). La mezcla de reacción se agitó a t.r. durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y la solución acuosa acidificó a pH 4 con una solución de HCl 2M aq. El precipitado resultante se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (260 mg, 91%) como polvo marrón pálido.

[0390] Método A: LC-MS: $m/z = +262,9 (M+H)^+$; RT = 0,92 min.

Ejemplo 185 - 2-[3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil)-1H-pirazol-1-il]-3H,4H-tieno[3,2-d]pirimidina-4-uno

[0391]



Q-388 (EV-AP2549-002)

[0392] A una solución de ácido 1-{4-oxo-3H,4H-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-pirazol-3-carboxílico (Intermedio 43) (EV-AP2548-001, 80 mg, 0,31 mmol) en DMF (1,0 mL) se añadió COMU (143,71 mg, 0,34 mmol), DIPEA (0,13 mL, 0,76 mmol) y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,04 mL, 0,34 mmol) y se agitó a t.r. durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el material bruto se purificó por PREP-HPLC (método G) para obtener el compuesto del título (28,7 mg, 24,9%) como un sólido esponjoso de color amarillo pálido.

[0393] Método C: LC-MS: m/z = +378,1 (M+H)⁺; RT = 2,98 min.

Ejemplos 186-187

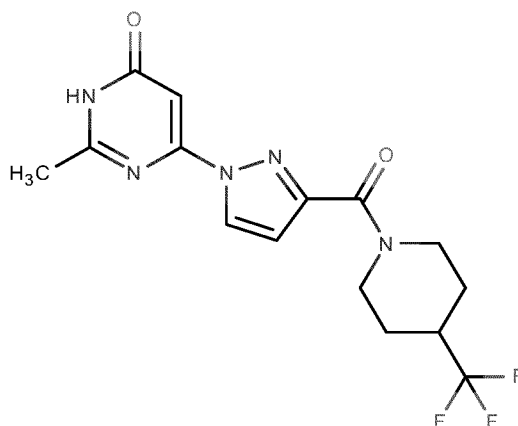
[0394] Los ejemplos de la tabla 13 se prepararon de forma análoga al ejemplo 181 acoplando el intermedio 43

Tabla 13

Ejemplo No	Ref. No.	LBN	Estructura	LC-MS (RT) Método C	MS (M+H) ⁺ Método C
186	Q-389	EV-AP2550-001		2.74	344.1
187	Q-390	EV-AP2551-001		2.88	398.1

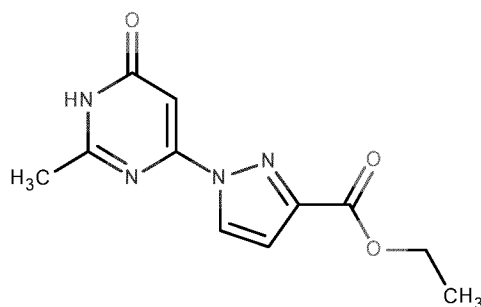
Ejemplo 188 - Preparación de 2-metil-6-[3-[4-(trifluorometil)piperidina-1-carbonil]-1H-pirazol-1-il]-3,4-dihidropirimidina-4-ona (0-437, EV-AQ7121-003)

[0395]



Paso 1: Síntesis de 1-(2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

[0396]



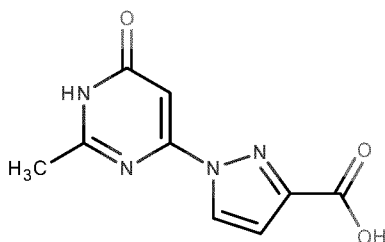
(EV-AQ7119-001)

[0397] A un recipiente para microondas se añadió 6-cloro-2-metil-3,4-dihidropirimidin-4-ona (450 mg, 3,11 mmol), 1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (610,74 mg, 4,36 mmol), carbonato de cesio (1,72 g, 5,29 mmol), L-prolina (143,36 mg, 1,25 mmol) y yoduro de cobre (I) (118,57 mg, 0,62 mmol) en DMF (10 mL). La mezcla de reacción se desgasificó por burbujeo de gas nitrógeno durante 5 minutos y después se irradió en el microondas a 140 °C durante 4 h. Se añadió 6-cloro-2-metil-3,4-dihidropirimidin-4-ona (150 mg, 1,04 mmol) y la reacción se irradió a 140 °C durante 1,5 h más. Se añadió EtOAc a la mezcla de reacción enfriada y la capa orgánica se lavó con salmuera (32). Los orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, concentrado in vacuo y purificado por cromatografía sobre SiO₂, eluyendo con 0-100% EtOAc en heptano seguido de mediante un lavado con metanol al 50% en EtOAc para obtener el compuesto del título (294 mg, 11,4%) como polvo beige.

[0398] Método A: LC-MS: m/z = +249,0 (M+H)⁺; RT = 1,00 min.

Paso 2: Síntesis del ácido 1-(2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidina-4-il)-1H-pirazol-3-carboxílico

[0399]



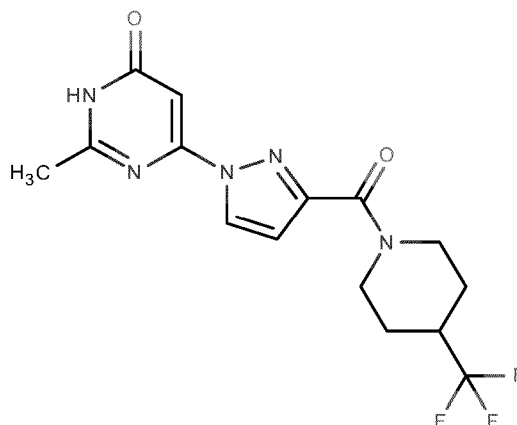
(EV-AQ7123-001)

[0400] El 1-(2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (EV-AQ7119-001, 30%, 240 mg, 0,29 mmol) se suspendió en 2:2:1 THF/agua/metanol (10 mL) y se añadió NaOH 2,5M aq (1,7 mL). La mezcla de reacción se agitó a t.r. durante 25 min. Los orgánicos de la mezcla de reacción se eliminaron al vacío. El residuo se acidificó con una solución de HCl 2M aq y el precipitado resultante se recogió y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (55 mg, 86,1%) en forma de polvo beige:

[0401] Método A: LC-MS: m/z = +221,0 (M+H)⁺; RT = 0,78.

Paso 3: Síntesis de 2-metil-6- { 3-[4-(trifluorometil)piperidin-1-carbonil]-1H-pirazol-1-il}-3,4-dihidropirimidin-4-ona

[0402]

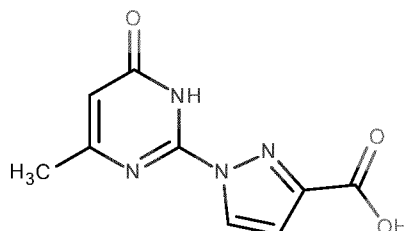


Q-437, EV-AQ7121-003

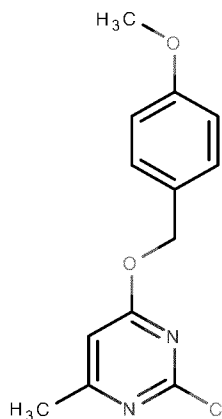
[0403] A una solución de ácido 1-(2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-carboxílico (EV-AQ7123-001 75 mg, 0,34 mmol) en THF (2 mL) se añadió DIPEA (0,20 mL, 1,19 mmol) y T3P 50% en EtOAc (0,40 mL, 0,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.r. durante 10 min y se añadió 4-(trifluorometil)piperidina-1-ilo.HCl (77,5 mg, 0,41 mmol) antes de agitar durante 14 h más. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y el residuo bruto se particionó entre agua (1 mL) y DCM (5 mL). Se extrajo la fase orgánica, se lavó con solución saturada de NaHCO_3 (1 mL), agua (1 mL) y solución de salmuera (5 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por HPLC de preparación (método G) para obtener el compuesto del título (43,2 mg, 35,7%) como polvo blanquecino.

[0404] Método C: LC-MS: $m/z = +356,2$ ($\text{M}+\text{H}^+$); RT = 2,32 min.

Intermedio 44 Síntesis del ácido 1-(4-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidina-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico

[0405]

Paso 1: Síntesis de 2-cloro-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-6-metilpirimidina

[0406]

(EV-AP2317-001)

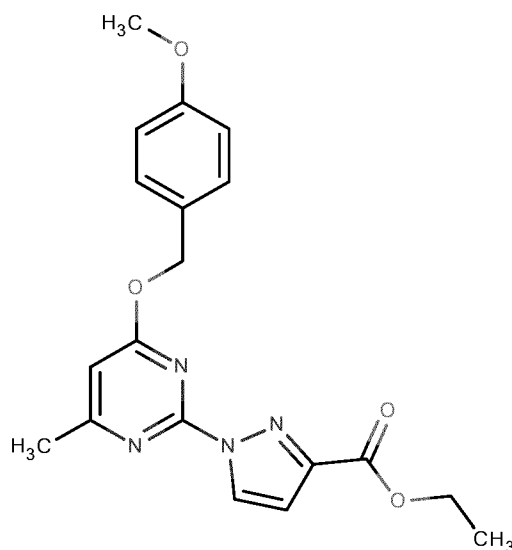
[0407] A una solución agitada de (4-metoxifenil)metanol (3,39 g, 24,5 mmol) en THF (40 mL) a 0 °C se añadió NaH (60% en aceite, 1,47 g, 36,8 mmol). Después de 1 h, se añadió gota a gota una solución de 2,4-dicloro-6-

metilpirimidina (4,0 g, 24,5 mmol) en THF (15 mL) y se agitó a 0 °C a t.r. durante toda la noche. La mezcla de reacción se apagó añadiendo solución saturada de NH₄Cl al acuoso (40 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 75 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (40 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía sobre SiO₂, eluyente Heptano/EtOAc (gradiente 100:0 - 75:25), para obtener el compuesto del título (2,37 g, 36 %) como sólido cristalino incoloro.

[0408] Método A: LC-MS m/z = 256,0 [M + H]⁺; RT = 1,39 min.

Paso 2: Síntesis de etil-1-{4-[(4-metoxifenil)metoxi]-6-metilpirimidin-2-il}-1H-pirazol-3-carboxilato

[0409]



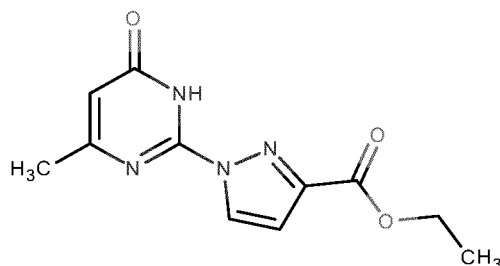
(EV-AP2331-001)

[0410] A una solución agitada de etil-1H-pirazol-5-carboxilato (0,945 g, 6,74 mmol) en THF (65 mL) a 0 °C se añadió NaH (60%, 290 mg, 7,25 mmol) y se agitó a 0 °C durante 30 min. A continuación se añadió 2-cloro-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-6-metilpirimidina (1,70 g, 6,42 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 4 días. La reacción enfriada se mezcla se apagó con solución acuosa saturada de NH₄Cl (40 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 40 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se concentraron in vacuo y se purificaron mediante cromatografía sobre SiO₂, eluyendo con Heptano/EtOAc (gradiente 100:0 - 70:30) para obtener el compuesto del título (1,23 g, 52%) como polvo incoloro.

[0411] Método A: LC-MS m/z = 369,1 [M + H]⁺; RT = 1,43 min.

Paso 3: Síntesis del etil-1-(4-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidina-2-il)-1H-pirazol-3-carboxilato

[0412]



(EV-AP2334-001)

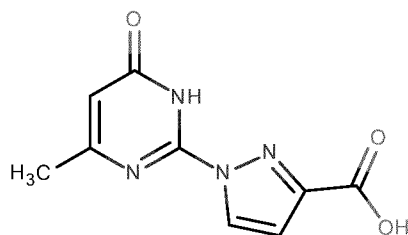
[0413] A una solución agitada de etil-1-{4-[(4-metoxifenil)metoxi]-6-metilpirimidin-2-il}-1H-pirazol-3-carboxilato (1,06 g, 2,73 mmol) en EtOAc (25 mL) se añadió Pd sobre carbono (10%, 100mg) y la solución se expuso a una atmósfera de H₂

(g) durante toda la noche. La solución se filtró a través de celita, se lavó con EtOAc, el filtrado se concentró in vacuo y el residuo se purificó mediante cromatografía, eluyendo con Heptano/EtOAc (gradiente 100:0 - 20:80) para obtener el compuesto del título (400 mg, 59%) como polvo incoloro.

[0414] Método A: LC-MS m/z = 249,0 $[M + H]^+$; RT = 1,01 min.

Paso 4: Síntesis del ácido 1-(4-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-yl)-1H-pirazol-3-carboxílico

[0415]



(EV-AP2335-001)

[0416] A una solución agitada de etil-1-(4-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-yl)-1H-pirazol-3-carboxilato (386 mg, 1,56 mmol) en 2:1 THF/metanol (8 mL) se añadió solución acuosa 3M de NaOH (3,1 mL) y la mezcla de reacción se agitó a t.r. durante 2 h. Los orgánicos se eliminaron al vacío, el residuo se acidificó a pH 4/5 con solución acuosa 2M de HCl y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (337 mg, 98%) como polvo incoloro.

[0417] Método A: LC-MS m/z = 220,9 $[M + H]^+$; RT = 0,79 min.

Ejemplos 189-190

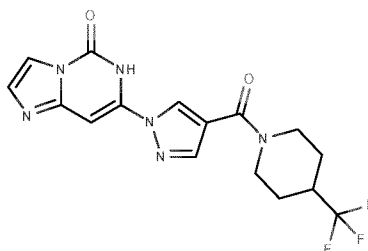
[0418] Los ejemplos de la tabla 14 se prepararon acoplando el intermedio 44 con la amina apropiada utilizando COMU como agente de acoplamiento.

Tabla 14

Ejemplo No.	Ref. No.	LBN	Estructura	LC-MS (RT) Método C	MS (M+H) ⁺ Método C
189	Q-376	EV-AP2337-001		2.63	322.2
190	Q-377	EV-AP2338-001		2.84	336.2

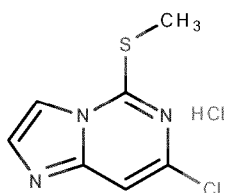
Ejemplo 191 - 7-{4-[4-(trifluorometil)piperidina-1-carbonil]-1H-pirazol-1-il}-5H,6H-imidazo[1,2-c]pirimidina-5-uno

[0419]



Paso 1: Síntesis del clorhidrato de 7-cloro-5-(metilsulfanil)imidazo[1,2-c]pirimidina

[0420]



5

10 (EV-AQ8808-001)

[0421] A una solución agitada de 6-cloro-2-(metilsulfanil)pirimidin-4-amina (1,5 g, 8,54 mmol) en dioxano (4 mL) se añadió cloroacetaldehído (50%, 1,63 mL, 12,8 mmol) y se agitó a 95 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y el precipitado resultante se filtró y se lavó con dioxano para obtener el compuesto del título (1,41 g, 70%) como polvo incoloro.

15

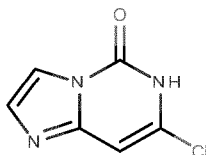
[0422] Método A: LC-MS m/z = 199,8 $[M + H]^+$; RT = 0,93 min

Paso 2: Síntesis de 7-cloro-5H,6H-imidazo[1,2-c]pirimidin-5-ona

20

[0423]

25



30 (EV-AQ8809-001)

[0424] A una solución agitada de clorhidrato de metil 7-cloro-5-(metilsulfanil)imidazo[1,2-c]pirimidina (EV- AQ8808-001, 1,32 g, 5,59 mmol) en metanol (4 mL) se añadió solución acuosa 2M de KOH (10 mL, 20 mmol) y se agitó a reflujo durante la noche. La solución se enfrió a t.r. y se acidificó a pH 5/6 utilizando solución de HCl 5M acuosa. El precipitado se aisló mediante filtración al vacío para obtener el compuesto del título (704 mg, 74%) como polvo de color canela.

35

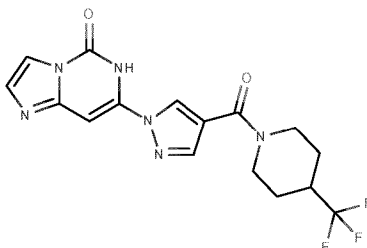
[0425] Método A: LC-MS m/z = 169,9 $[M + H]^+$; RT = 0,23 min

Step 3: 7-{4-[4-(trifluorometil)piperidina-1-carbonil]-1H-pirazol-1-il}-5H,6H-imidazo[1,2-c]pirimidina-5-ona

40

[0426]

45



50

Q-452 (EV-AQ8822-001)

[0427] A una solución agitada de 7-cloro-5H,6H-imidazo[1,2-c]pirimidin-5-ona (EV-AQ8809-001, 100 mg, 0,59 mmol) y carbonato de cesio (288 mg, 0,89 mmol) en DMF (3 mL) se añadió 1-(1H-pirazol-4-carbonyl)-4-(trifluorometil)piperidina (intermedio29, EV-AQ8818-001, 175 mg, 0,71 mmol) y la reacción se agitó a 70 °C durante 2 h y a 100 °C durante 3 h. Se añadieron yoduro de cobre (22 mg, 0,12 mmol) y L-prolina (27 mg, 0,24 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C durante toda la noche. La reacción se transfirió al microondas y se calentó a 150 °C durante 6 horas. La reacción se enfrió a t.r., se concentró in vacuo y se purificó mediante PREP-HPLC (método G) para obtener el compuesto del título (70 mg, 31%) como polvo incoloro.

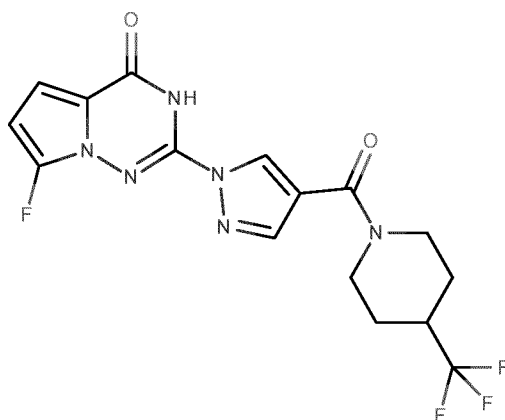
60

[0428] Método C: LC-MS m/z = 379,2 $[M + H]^+$; RT = 2,00 min.

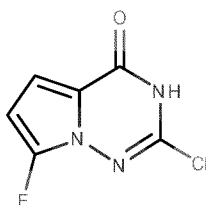
Ejemplo 192 - Preparación de 2-cloro-7-fluoro-3H,4H-pirrólo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona

65

Q-525 (EV-AS3703-002)

[0429]

Paso 1: Síntesis de 2-cloro-7-fluoro-3H,4H-pirrólo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona

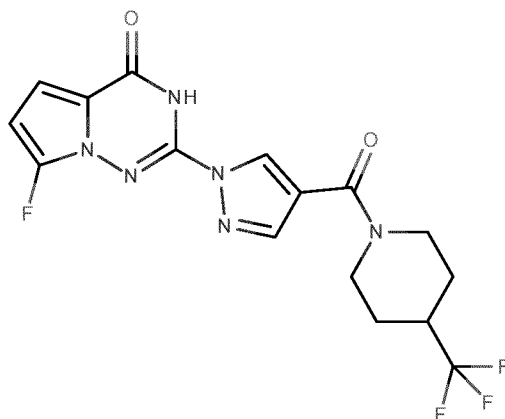
[0430]

(EV-AS3703-002)

[0431] A una solución de 2,4-dicloro-7-fluoropirrólo[2,1-f][1,2,4]triazina (WO2011/88045 A1, 2011) (446 mg, 2,16 mmol) en THF (20 ml) se añadió solución de NaOH 5M al acuoso (2,16 ml, 10,82 mmol) y se agitó a t.r. durante 22 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se acidificó a pH 5 utilizando solución de HCl 2M al acuoso. El precipitado resultante se recogió por filtración al vacío, lavando con éter dietílico, para obtener el compuesto del título (283 mg, 35%) como polvo blanquecino.

[0432] Método B: LC-MS m/z = 187,9 $[M + H]^+$; RT = 0,86 min.

Paso 2: Síntesis de 7-fluoro-2- { 4-[4-(trifluorometil)piperidina-1-carbonil]-1H-pirazol-1-il}-3H,4H-pirrólo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona

[0433]

Q-525 (EV-AS3703-002)

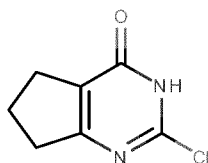
[0434] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 191 utilizando 2-cloro-7-fluoro-3H,4H-pirrollo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (140 mg, 0,75 mmol) y purificando por HPLC preparativa [método G] para dar 7-fluoro-2-{4-[4-(trifluorometil)piperidina-1-carbonil]-1H-pirazol-1-il}-3H,4H-pirrollo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona uno (42 mg, 14%) como polvo blanquecino.

[0435] Método C: LC-MS m/z = 398,0 $[M + H]^+$; RT = 2,82 min.

Ejemplo 193 - Preparación de 2-{4-[4-(trifluorometil)piperidina-1-carbonil]-1H-pirazol-1-il}-3H,4H,5H,6H,7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ona (0-526, EV-AR5391-002)

Paso 1: Síntesis de 2-cloro-3H,4H,5H,6H,7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ona

[0436]



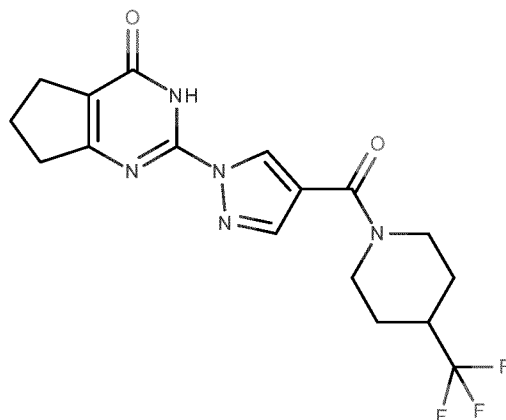
(EV-AR5385-002)

[0437] A una solución de 2,4-dicloro-5H,6H,7H-ciclopenta[d]pirimidina (3 g, 15,87 mmol) en THF (15 mL) se añadió solución de NaOH 6M al acuoso (10 eq, 26,45 ml) y la reacción se agitó a 50 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para eliminar el disolvente orgánico. La solución acuosa resultante se acidificó a pH 4 con solución de HCl 5M aq y se extrajo con EtOAc (2 3 50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (2,09 g, 75%) como polvo naranja pálido.

[0438] Método B: LC-MS m/z = 170,9 $[M + H]^+$; RT = 0,68 min.

Paso 2: Síntesis de 2-{ 4-[4-(trifluorometil)piperidina-1-carbonil]-1H-pirazol-1-il }-3H,4H, 5H,6H, 7H-ciclopenta[d]pirimidina-4-ona

[0439]



(EV-AR5391-002)

[0440] A una solución de 2-cloro-3H,4H,5H,6H,7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ona (EV-AR5385-002, 200 mg, 1,17 mmol) en DMF (2 ml) se añadió 1-(1H-pirazol-4-carbonil)-4-(trifluorometil)piperidina (EV-AQ8818-001, 319 mg, 1,29 mmol), carbonato de cesio (573 mg, 1,76 mmol), L-prolina (54 mg, 0,47 mmol) y yoduro de cobre (I) (45 mg, 0,23 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se desgasificó y se agitó a 120 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y, a continuación, se añadieron una solución acuosa 0,2 M de EDTA (20 ml) y DCM (30 ml) y la mezcla se agitó a t.r. durante 4 h. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con DCM (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. Purificación por PREP-HPLC (método G) proporcionó el compuesto del título (140 mg, 31%) como un polvo beige.

[0441] Método C: LC-MS m/z = 382,1 [M + H]⁺; RT = 2,51 min

Ejemplo 194

5 [0442] El ejemplo de la tabla 15 se preparó por el procedimiento descrito en el ejemplo 192, comenzando en su lugar con 2,4-diclorotieno[3,2-d]pirimidina.

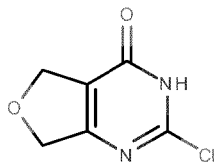
Tabla 15

Ejemplo No	Ref. No.	LBN	Estructura	LC-MS (RT) Método C	MS (M+H) ⁺ Método C
194	Q-517	EV-AR5376-002		2.67	397.1

10 **Ejemplo 195 - Preparación de 2-14-[4-(trifluorometil)piperidina-1-carbonil]-1H-pirazol-1-il}-3H,4H,5H,7H- furo[3,4-d]pirimidin-4-ona (Q-453, EV-AQ8825-001)**

Paso 1: Síntesis de 2-cloro-3H,4H,5H,7H-furo[3,4-d]pirimidina-4-ona

15 [0443]



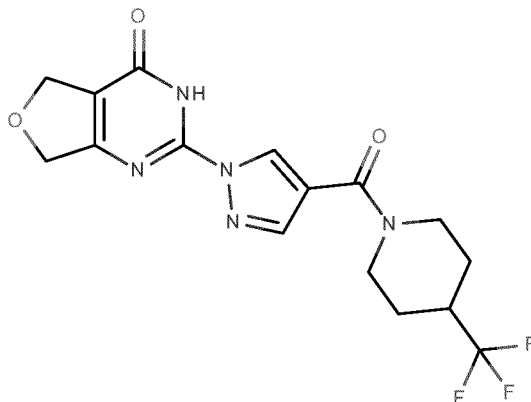
(EV-AQ8821-001)

25 [0444] A una solución agitada de 2,4-dicloro-5H,7H-furo[3,4-d]pirimidina (EV-AQ8821-001, 1 g, 5,24 mmol) en THF (10 mL) se añadió solución de NaOH 1M al cuadrado (10,5 mL, 10,5 mmol) y se agitó a r.t. durante la noche. La solución se acidificó a pH 4/5 con ácido acético y se extrajo con DCM (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (890 mg, 99%) como polvo naranja.

30 [0445] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 4,88 (t, J = 3,3 Hz, 2H), 4,81 (t, J = 3,3 Hz, 2H).

Paso 2: Síntesis de 2- f 4-[4-(trifluorometil)piperidina-1-carbonil]-1H-pirazol-1-il}-3H,4H,5H,7H-furo[3,4-d]pirimidina- 4-ona

35 [0446]



Q-453 (EV-AQ8825-001)

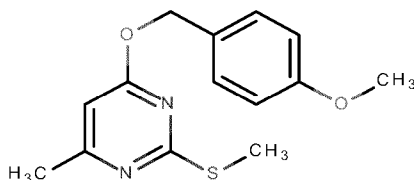
55 [0447] A una solución agitada de 7-cloro-5H,6H-imidazo[1,2-c]pirimidin-5-ona (EV-AQ8821-001, 100 mg, 0,58 mmol) y carbonato de cesio (283 mg, 0,87 mmol) en DMF (3 mL) se añadió 1-(1H-pirazol-4-carbonyl)-4-(trifluorometil)piperidina (Intermedio V, EV-AQ8818-001, 143 mg, 0,58 mmol) y se agitó en condiciones de microondas a 120 °C durante 5 h. La reacción se enfrió a t.r., se concentró al vacío y se purificó mediante PREP-HPLC (método G) para obtener (59 mg, 27%) como polvo incoloro.

[0448] Método C: LC-MS m/z = 382,2 $[M - H]^+$; RT = 2,28 min

Ejemplo 196 - Preparación de 6-metil-2-[3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil)-1H-pirazol-1-il]-3,4-dihidropirimidina-4-ona (Q-308, EV-AN7470-001)

Paso 1: Síntesis de 4-[(4-metoxifenil)metoxi]-6-metil-2-(metilsulfanil)pirimidina

[0449]



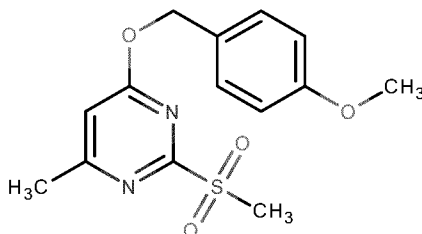
(EV-AN0086-002)

[0450] A la solución de 6-metil-2-(metilsulfanil)-3,4-dihidropirimidin-4-ona Intermedio 1 Etapa 1 (EV-A05743-001, 7 g, 44,8 mmol) en agua (50 ml) y dioxano (100 ml) se añadió NaOH (2.15 g, 53,8 mmol) seguido de 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (8,42 g, 53,8 mmol) y se agitó a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.r. y el precipitado resultante filtrado al vacío y purificado por cromatografía sobre SiO₂, eluyendo con Heptano/EtOAc (gradiente 100:0 - 0:100) para obtener el compuesto del título (1,54 g, 11,4%) en forma de aceite.

[0451] Método A: LC-MS: m/z = +277,0 $(M+H)^+$; RT = 1,40 min.

Paso 2: Síntesis de 2-metanosulfonil-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-6-metilpirimidina

[0452]



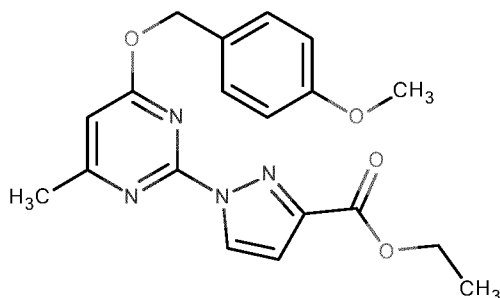
(EV-AO5710-002)

[0453] A una solución de 4-[(4-metoxifenil)metoxi]-6-metil-2-(metilsulfanil)pirimidina (EV-AN0086-002, 1,5 g, 5,43 mmol) en DCM (15 mL) bajo nitrógeno a 0 °C se añadió mCPBA (75%, 2,50 g, 10,86 mmol) y se agitó a r.t. durante 1 h. La reacción se diluyó con cloroformo (50 mL) y se añadió más mCPBA (200mg, 0,87 mmol) y la reacción se agitó a r.t. durante 1 h más. La reacción se apagó añadiendo solución de tiosulfato sódico 0,5M aq (20 mL). La capa orgánica se extrajo y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (3 x 20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (1,64 g, 104%) como un aceite amarillo pálido.

[0454] Método A: LC-MS: m/z = +331,1 $(M+Na)^+$; RT = 1,23 min.

Paso 3: Síntesis de 1-[4-[(4-metoxifenil)metoxi]-6-metilpirimidina-2-il]-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

[0455]

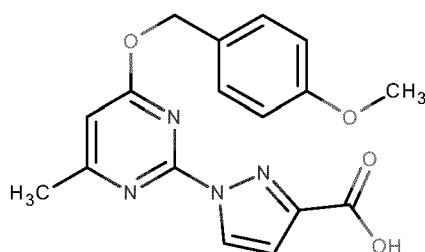


(EV-AN7465-001)

[0456] A una solución de 1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (95,44 mg, 0,68 mmol) en DMF (5 mL) a 0 °C se añadió NaH (60% en aceite, 31,13 mg, 0,78 mmol) y se agitó a 0 °C - t.r. durante 30 min. Se añadió 2- metanosulfonil-4-[(4-metoxifenil)metoxi]- 6-metilpirimidina (EV-A05710-002, 200 mg, 0,65 mmol) en DMF (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 1,5 h. La mezcla de reacción se apagó añadiendo agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 10 mL), solución de salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentró al vacío. Purificación por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con Heptano/EtOAc (gradiente 100:0 - 0:100) para obtener el compuesto del título (154 mg, 62,5%) como un aceite claro.

[0457] Método A: LC-MS: m/z = 391,1 (M+Na)⁺; RT = 1,43.

Paso 4: Intermedio 46 Síntesis del ácido 1-{4-[(4-metoxifenil)metoxi]-6-metilpirimidina-2-il}-1H-pirazol-3-carboxílico

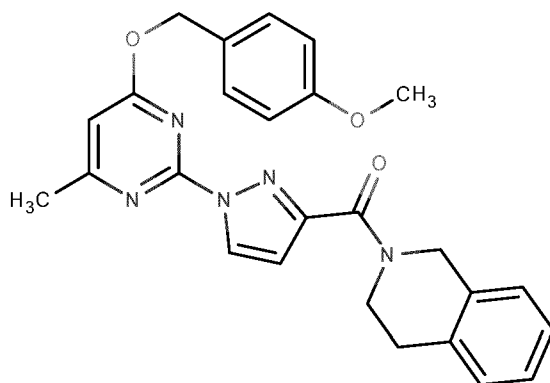
[0458]

(EV-AN7466-001)

[0459] El 1-{4-[(4-metoxifenil)metoxi]-6-metilpirimidina-2-il}-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (EV-AN7466-001, 125 mg, 0,34 mmol) se suspendió en 2:2:1 THF/agua/metanol (7,5 mL) y se añadió solución de NaOH 2,5M aq (0,81 mL). La mezcla de reacción se agitó a t.r. durante 30 min. Los orgánicos se eliminaron al vacío y la solución acuosa se acidificó con solución de HCl 2M aq. El precipitado resultante se recogió y se secó por filtración al vacío. El filtrado después se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL) y los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron al vacío y se combinó con el precipitado para obtener el compuesto del título (115 mg, 93,6%) como un polvo blanquecino.

[0460] Método A: LC-MS: m/z = 363,1 (M+Na)⁺; RT = 1,24 min.

Paso 5: Síntesis de 2-(1-{4-[(4-metoxifenil)metoxi]-6-metilpirimidina-2-il}-1H-pirazol-3-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

[0461]

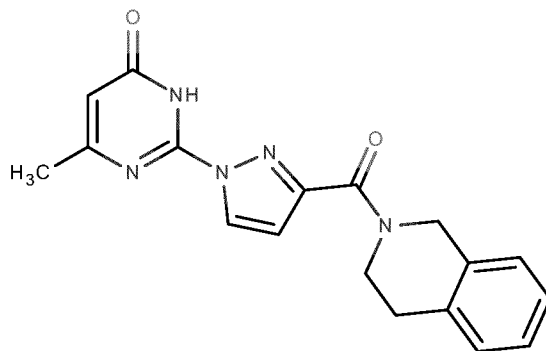
(EV-AN7468-001)

[0462] A una solución de ácido 1-{4-[(4-metoxifenil)metoxi]-6-metilpirimidina-2-il}-1H-pirazol-3-carboxílico (EV- AN7466-001, 115 mg, 0,34 mmol) en DMF (1,5 mL) se añadió COMU (159,18 mg, 0,37 mmol), DIPEA (0,14 mL, 0,84 mmol) y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,05 mL, 0,37 mmol) y se agitó a t.r. durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió agua helada y se extrajo con EtOAc (2 x 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de NaHCO₃ (5 mL), solución de salmuera (5 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía sobre SiO₂, eluyendo con Heptano/EtOAc (gradiente 100:0 - 0:100), proporcionó el compuesto del título (119 mg, 70,4%) como una goma opaca.

[0463] Método A: LC-MS: $m/z = +456,0$ ($M+H$)⁺; RT = 1,52 min.

Paso 6: Síntesis de 6-metil-2-[3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil)-1H-pirazol-1-il]-3,4-dihidropirimidin-4-uno

[0464]



Q-308, EV-AN7470-001

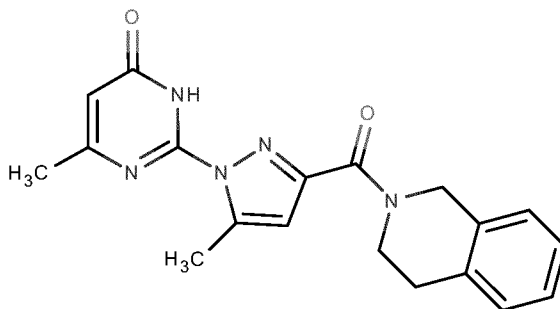
[0465] A una solución de 2-(1-{4-[(4-metoxifenil)metoxi]-6-metilpirimidin-2-il}-1H-pirazol-3-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (EV-AN7468-001, 89 mg, 0,2 mmol) en DCM (2 mL) se añadió TFA (0,16 mL). 2 mmol en DCM (2 mL) se añadió TFA (0,16 mL) y se agitó a t.r. durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo, se volvió a disolver en DCM y se lavó con solución saturada de NaHCO_3 , secado sobre Na_2SO_4 y concentrado al vacío. Purificación por PREP-HPLC (método G) seguido de una base libre con solución saturada de NaHCO_3 se obtuvo el compuesto del título (35,7 mg, 54,5%) como un sólido blanquecino.

[0466] Método A: LC-MS: $m/z = +336,1$ ($M+H$)⁺; RT = 2,50.

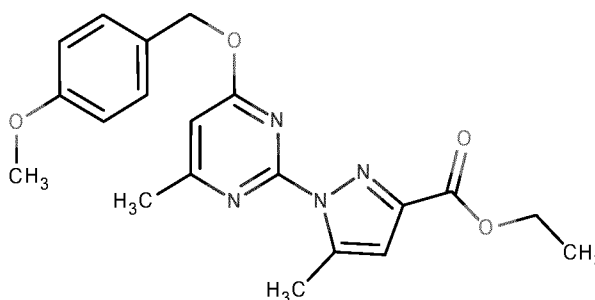
Ejemplos 197-198

[0467] Los ejemplos de la tabla 16 se realizaron de forma análoga al ejemplo 197 acoplando el intermedio 46 con la amina apropiada seguida de desprotección.

Tarta de examen N.º	Ruta	Ref. No.	LBN	Estructura	LC-MS (RT) Método C	MS ($M+H$) ⁺ Método C
197	5a	Q-343	EV-AN7493-001		1.48	290.1
198	5a	Q-333	EV-AN7492-001		2.24	288.1

Ejemplo 200 - Preparación de 6-metil-2-[5-metil-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil)-1H-pirazol-1-yl]-3,4-dihidropirimidin-4-ona (Q-365, EV-AO7568-002)**[0468]**

Etapa 1: Síntesis de etil-1- { 4-[(4-metoxifenil)metoxi]-6-metilpirimidina-2-il}-5-metil-1H-pirazol-3-carboxi- late

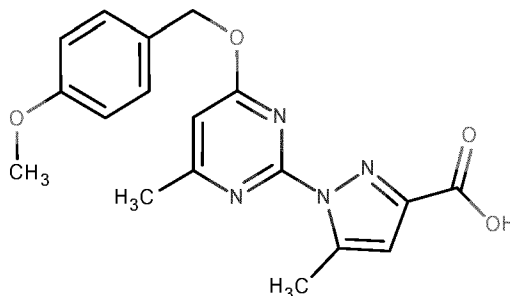
[0469]

(EV-AO7559-002)

[0470] A una solución de 2-metanosulfonil-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-6-metilpirimidina (Ejemplo 196 Paso 2, 500 mg, 1,622 mmol) en DMF (10 mL) a 0 °C se añadió NaH (60% en aceite) (60%, 78 mg, 1,946 mmol) y después 5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (275 mg, 1,784 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 2 h. La mezcla de la reacción se apagó añadiendo agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). La mezcla orgánica combinada de los extractos se lavó con agua (2 x 10 mL), solución de salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía sobre SiO₂ (gradiente 100:0 - 0:100, Heptano-EtOAc), para obtener el compuesto del título (406 mg, 65%) como un aceite incoloro.

[0471] Método A: LC-MS m/z = 383,1 [M + H]⁺; RT = 1,45 min.

Paso 2: Síntesis del ácido 1-{4-[(4-metoxifenil)metoxi]-6-metilpirimidin-2-il}-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

[0472]

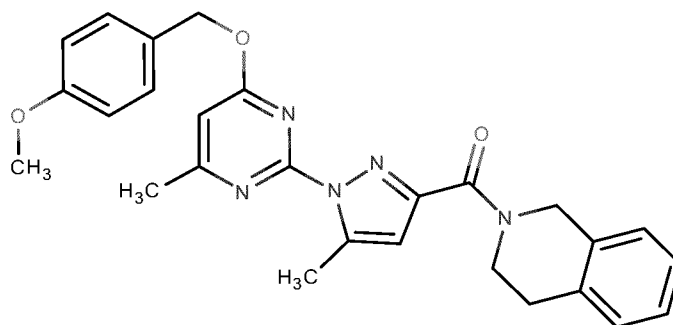
(EV-AO7561-001)

[0473] A una solución de etil 1-{4-[(4-metoxifenil)metoxi]-6-metilpirimidin-2-il}-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato (EV-AO7559-002, 406 mg, 1,062 mmol) en 2:2:1 THF/agua/metanol (25 mL) se añadió NaOH acuoso 2,5M (2,55 mL) y la mezcla de reacción se agitó a t.r. durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se acidificó con solución de HCl 2M acuosa hasta pH 6 para obtener un precipitado blanco que se filtró y se secó al vacío para dar el compuesto del título (340 mg, 90%) como polvo blanco.

[0474] Método A: LC-MS m/z = 377,0 [M + H]⁺; RT = 1,26 min.

Paso 3: Síntesis de 2-(1-{4-[(4-metoxifenil)metoxi]-6-metilpirimidina-2-il}-5-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

[0475]



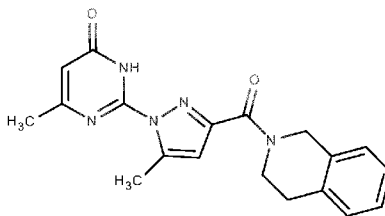
(EV-AO7563-002)

[0476] A una solución agitada de ácido 5-metil-1-(4-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (EV-AO7561-001, 150 mg, 0,423 mmol) en DMF (2 ml) se añadieron COMU (199 mg, 0,466 mmol), DIPEA (181 μ l, 1,058 mmol) y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (59 ml, 0,466 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.r. durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para eliminar la DMF y el residuo bruto se redisolvió en agua (50 ml). La mezcla de reacción se apagó mediante adición de solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml) extraída con DCM (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía sobre SiO_2 (gradiente 100:0 -0:100, Heptano-EtOAc) para obtener el compuesto del título (152 mg, 61%) como un aceite viscoso amarillo.

[0477] Método A: LC-MS m/z = 470,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$; RT = 1,51 min.

Paso 4: Síntesis de 6-metil-2-[5-metil-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil)-1H-pirazol-1-il]-3,4-dihidropirimidin-4-ona

[0478]



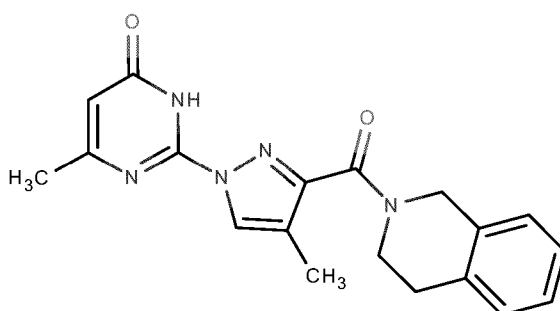
Q-365 (EV-AO7568-002)

[0479] 2-(1-{4-[(4-methoxyphenyl)methoxy]-6-methylpyrimidin-2-yl}-5-methyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (EV-AO7563-002, 80%, 152 mg, 0,259 mmol) se disolvió en MeOH (10 mL) y se sometió a condiciones de H-cubo (1 ml/min, 1 bar, 50 °C, modo H2 completo) sobre un cartucho de Pd/C (10%) cat. A continuación, el disolvente se eliminó in vacuo y el residuo se purificó por trituración usando MeCN para obtener el compuesto del título (61 mg, 67%) como polvo blanco.

[0480] Método C: LC-MS m/z = 350,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$; RT = 2,81 min

Ejemplo 201 - Síntesis de 6-metil-2-[5-metil-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil)-1H-pirazol-1-il]- 3,4-dihidropirimidin-4-ona

[0481]



Q-366 (EV-AO7569-002)

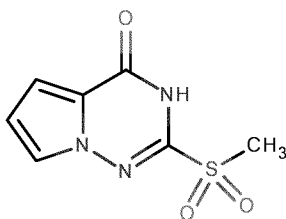
[0482] El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 200 utilizando 4-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo en lugar de 5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo.

[0483] Método C: LC-MS m/z = 350,2 $[M + H]^+$; RT = 2,81 min.

Ejemplo 203 - Preparación de 2-[4-[4-(trifluorometil)piperidina-1-carbonil]-1H-pirazol-1-il]-3H,4H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona(Q-467, EV-AQ3851-002)

Paso 1: Síntesis de 2-metanosulfonil-3H,4H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona

[0484]



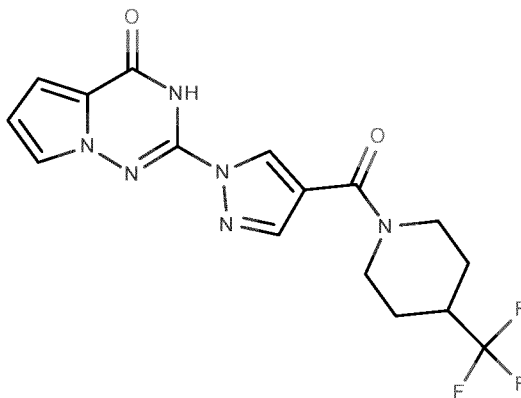
(EV-AQ3847-001)

[0485] A la 2-(metilsulfanil)-3H,4H-pirrolo[2,1-f][1,2,4] triazin-4-ona (900 mg, 4,97 mmol) en AcOH (18 ml) se añadió peróxido de hidrógeno (35%, 8,7 ml, 0,1 mol) y la suspensión resultante se agitó a.t. durante 39 h, tiempo durante el cual la suspensión se disolvió y se formó un precipitado. El precipitado se recogió por filtración al vacío, se lavó con agua seguido de éter para obtener el compuesto del título (950 mg, 88%) como un sólido blanco.

[0486] Método B: LC-MS m/z = 213,9 $[M + H]^+$; RT = 0,73 min.

Paso 2: Síntesis de 2-{4-[4-(trifluorometil)piperidina-1-carbonil]-1H-pirazol-1-il}-3H,4H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-uno

[0487]

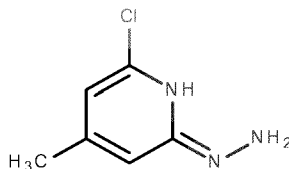


(EV-AQ3851-002)

[0488] Se añadió 1-(1H-pirazol-4-carbonil)-4-(trifluorometil)piperidina (EV-AQ3 840-001, 243,49 mg, 0,98 mmol) a una solución de 2-metanosulfonil-3H,4H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (200 mg, 0,94 mmol) y carbonato de cesio (458,44 mg, 1,41 mmol) en DMF (4 ml) y se agitó en condiciones de microondas a 175 °C durante 9 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se redisolvió en agua y se extrajo con EtOAc (32). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío para obtener una goma clara. La purificación por PREP-HPLC proporcionó el compuesto del título (37 mg, 10%) como un sólido blanco. Mientras tanto, un sólido había precipitado del acuoso, el sólido se recogió mediante filtración al vacío, se lavó con agua seguida de éter y se secó al vacío durante la noche para obtener otro lote del compuesto del título (113 mg, 32%) como sólido blanco.

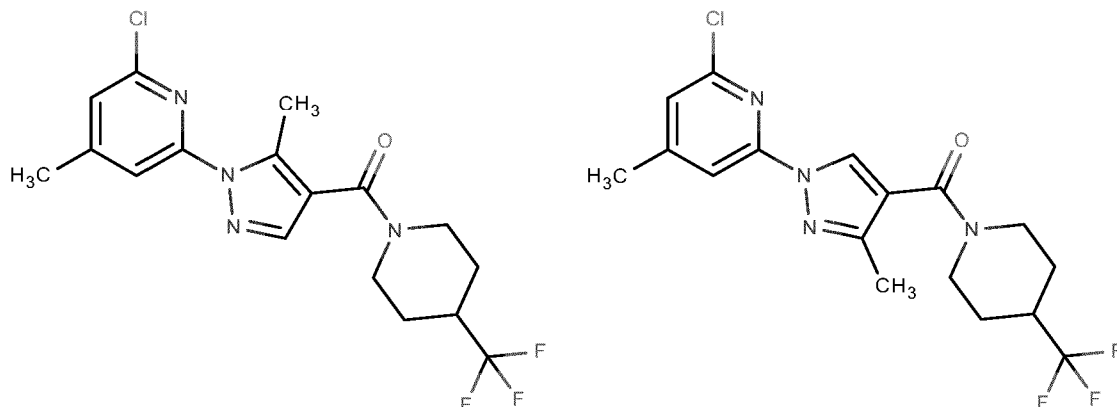
[0489] Método C: LC-MS m/z = 380,0 $[M + H]^+$; RT = 2,66 min.

Ejemplo 210 - Preparación de 4-metil-6-{5-metil-4-[4-(trifluorometil)piperidina-1-carbonil]-1H-pirazol-1-il}-1,2-dihidropiridina-2-ona (O-439, EV-AQ8815-001) y

Ejemplo 211 - 4-metil-6-{3-metil-4-[4-(trifluorometil)piperidina-1-carbonil]-1H-pirazol-1-il}-1,2-dihidro- piridina-2-ona (Q-440, EV-AQ8815-002)**Paso 1:** Síntesis de 6-cloro-2-hidrazinilideno-4-metil-1,2-dihidropiridina**[0490]**

(EV-AQ8803-001)

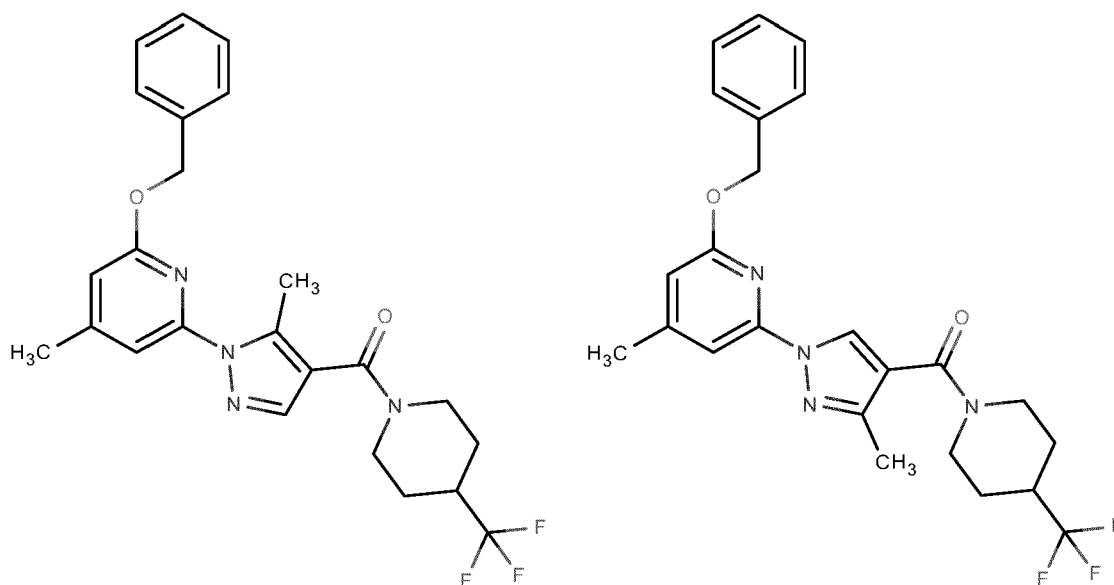
[0491] La 2,6-dicloro-4-metilpiridina (102 mg, 0,63 mmol) se calentó a ~110 °C en hidrato de hidracina (1 mL) durante 3 horas. La solución se enfrió a 0 °C y se añadió agua (3 mL). El precipitado resultante se aisló por filtración y se lavó con agua helada para obtener 6-cloro-2-hidrazinilideno-4-metil-1,2-dihidropiridina (32 mg, 32%) como polvo amarillo pálido.

[0492] LC-MS m/z = 157,9 [M + H]⁺; RT = 0,42 min.**Paso 2:** Síntesis de 2-cloro-4-metil-6-{5-metil-4-[4-(trifluorometil)piperidina-1-carbonil]-1H-pirazol-1-il}piridina y 2-cloro-4-metil-6-{3-metil-4-[4-(trifluorometil)piperidina-1-carbonil]-1H-pirazol-1-il}piridina.**[0493]**

(EV-AQ8810-001)

[0494] A una solución agitada de (2E)-2-[(dimetilamino)metilideno]-1-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]butano-1,3-diol (EV-AP2353-001, 927 mg, 3,17 mmol) en EtOH (7 mL) y AcOH (635 mL 11,1 mmol) se añadió 2-cloro-6-hidrazinil-4-metilpiridina (500 mg, 3,17 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante toda la noche. La reacción se enfrió y el disolvente se eliminó al vacío, el residuo resultante se particionó entre DCM (50 mL) y sat. NaHCO₃ (60 mL), la fracción acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 mL) y las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y concentraron al vacío para obtener 2-cloro-4-metil-6-{5-metil-4-[4-(trifluorometil)piperidina-1-carbonil]-1H-pirazol-1-il}piridina (1,08 g, 88%, mezcla de regioisómeros) como polvo amarillo.

[0495] LC-MS m/z = 387,1 [M + H]⁺; RT = 1,41-1,43 min.**Paso 3:** Síntesis de 2-(benciloxi)-4-metil-6-{5-metil-4-[4-(trifluorometil)piperidina-1-carbonil]-1H-pirazol-1-il}piridina y 2-(benciloxi)-4-metil-6-{3-metil-4-[4-(trifluorometil)piperidina-1-carbonil]-1H-pirazol-1-il}piridina.**[0496]**



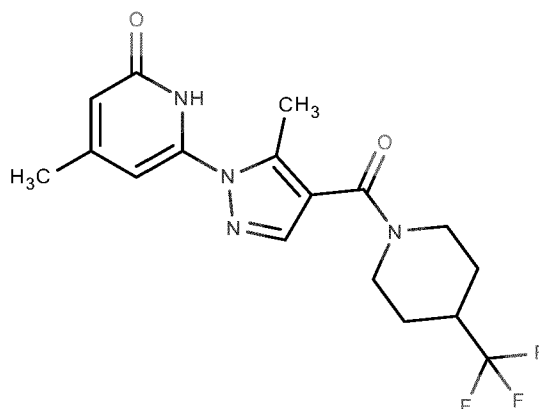
(EV-AQ8813-001)

[0497] A una solución agitada de 2-cloro-4-metil-6-{5-metil-4-[4-(trifluorometil)piperidina-1-carbonil]-1H-pirazol-1-il}piridina (1,08 g, 2,79 mmol) (mezcla bruta de que contiene regioisómeros) en dioxano (15 mL) se añadió fenil-metanol (0,32 mL, 3,07 mmol), seguido de t-BuOK (345 mg, 3,07 mmol) y la solución se calentó a reflujo durante la noche. Se añadieron otros 1,1 equivalentes de t-BuOK (345 mg, 3,07 mmol) y fenilmetanol (0,32 mL, 3,07 mmol) y la reacción se sometió a reflujo durante otras 3 horas. Se añadió NH₄Cl saturado (50 mL) a la solución enfriada y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 80 mL), las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, el disolvente eliminado in vacuo y el residuo resultante purificado mediante cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con 0:100-100:0 EtOAc-heptano) para obtener los compuestos del título (593 mg, 82%, mezcla de isómeros) como polvo blanquecino.

[0498] LC-MS m/z = 459,2 [M + H]⁺; RT = 1,56-1,60 min.

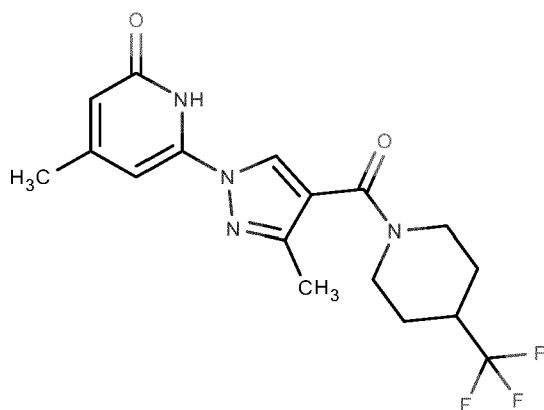
Paso 4: Síntesis de 4-metil-6-{5-metil-4-[4-(trifluorometil)piperidina-1-carbonil]-1H-pirazol-1-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona y 4-metil-6-{3-metil-4-[4-(trifluorometil)piperidina-1-carbonil]-1H-pirazol-1-il}-1,2-dihidropiridina-2-uno

[0499]



Q-439 (EV-AQ8815-001)

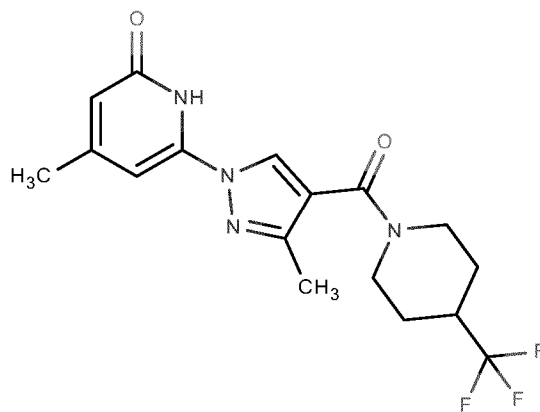
[0500]



Q-440 (EV-AQ8815-002)

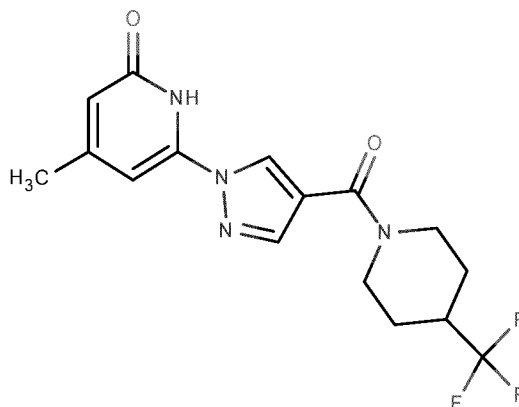
[0501] A una solución agitada de 2-(benciloxi)-4-metil-6-{5-metil-4-[4-(trifluorometil)piperidin-1-carbonil]-1H- pirazol-1-il}piridina (530 mg, 1,16 mmol, como mezcla de regioisómeros) en EtOAc (25 mL) se añadió Pd sobre carbono (10%, 100 mg) y la solución se expuso a una atmósfera de H₂ (g) durante la noche. La solución se filtró a través de celita lavando con EtOAc, el filtrado se concentró in vacuo y el residuo se purificó mediante PREP-HPLC (método G) para obtener 4-metil-6-{5-metil-4-[4-(trifluorometil)piperidina-1-carbonil]-1H-pirazol-1-il}-1,2-dihidropiridina-2-ona (42 mg, 10%) como polvo amarillo y 4-metil-6-{3-metil-4-[4-(trifluorometil)L)piperidina-1-carbonil]-1H-pirazol-1-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona (118 mg, 28%) como polvo amarillo.

[0502] LC-MS m/z = 369,1 [M + H]⁺; RT = 3,46 min.



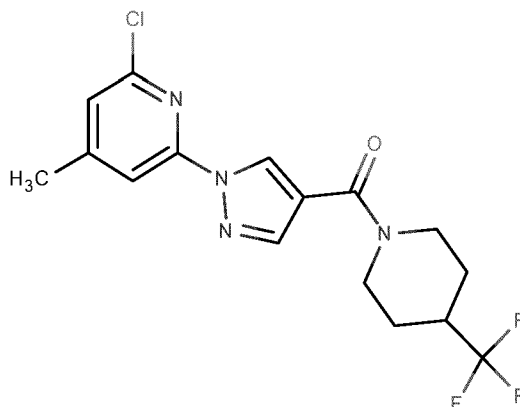
Q-440 (EV-AQ8815-002)

[0503] LC-MS m/z = 369,1 [M + H]⁺; RT = 3,67 min

Ejemplo 212 - Preparación de 4-metil-6-{4-[4-(trifluorometil)piperidina-1-carbonil]-1H-pirazol-1-il}-1,2-dihidrodridina-2-ona, 0-460, EV-AQ7135-001**[0504]**

(EV-AQ7135-001)

Paso 1: Síntesis de 2-cloro-4-metil-6-{4-[4-(trifluorometil)piperidina-1-carbonil]-1H-pirazol-1-il}piridina

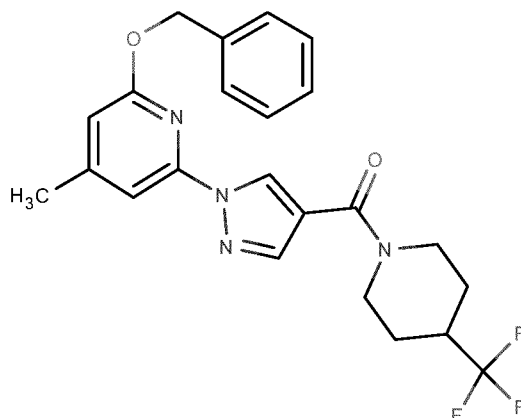
[0505]

(EV-AQ7130-001)

[0506] A una solución de 1-(1H-pirazol-4-carbonil)-4-(trifluorometil)piperidina (EV-AQ8818-001, 91,55 mg, 0,37 mmol) y carbonato de cesio (150,83 mg, 0,46 mmol) en DMF (2 mL) se añadió 2,6-dicloro-4-metilpiridina (50 mg, 0,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se lavaron con salmuera (32), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con 0-100% de EtOAc en heptano para obtener el compuesto del título (45 mg, 39,1%) como polvo blanquecino.

[0507] Método A: LC-MS: m/z = 373,1 (M+H)⁺; RT = 1,43 min.

Paso 2: Síntesis de 2-(benciloxi)-4-metil-6-{4-[4-(trifluorometil)piperidina-1-carbonil]-1H-pirazol-1-il}piridina

[0508]

(EV-AQ7129-002)

[0509] A una solución de 2-cloro-4-metil-6-{4-[4-(trifluorometil)piperidin-1-carbonil]-1H-pirazol-1-il}piridina (EV-AQ7130-001, 45 mg, 0,12 mmol) en dioxano (2 mL) se añadió alcohol bencílico (0,01 mL, 0,13 mmol) y tert-butoxido (14,9 mg, 0,13 mmol) y la solución se calentó a 90 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con 0-100% EtOAc en heptano para obtener el compuesto del título (72 mg, 33,5%).

[0510] Método A: LC-MS: m/z = 445,1 (M+H)⁺; RT = 1,60 min.

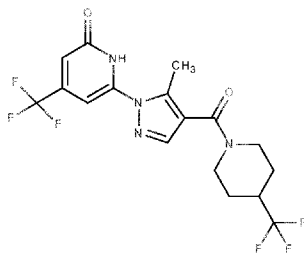
Paso 3: Síntesis de 4-metil-6- { 4-[4-(trifluorometil)piperidina-1-carbonil]-1H-pirazol-1-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona, Q-460, EV-AQ7135-001

[0511] Se añadió Pd sobre carbono (10%, 17 mg) a una solución agitada de 2-(benciloxi)-4-metil-6-{4-[4-(trifluorometil)piperidina-1-carbonil]-1H-pirazol-1-il}piridina (EV-AQ7129-002, 72 mg, 0,16 mmol) en etanol (5,0 mL) y la solución se agitó bajo una atmósfera de H₂ durante toda la noche. Se añadió más Pd sobre carbono (10%, 17 mg) a la reacción y se continuó la agitación bajo una atmósfera de H₂ durante otras 5 h. La solución se filtró a través de Celite, lavando con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por Prep-HPLC (método G) para obtener el compuesto del título (8,2 mg, 14,3%) como polvo blanquecino.

[0512] Método C: LC-MS: m/z = 355,2 (M+H)⁺; RT = 2,84 min.

Ejemplo 213 - Preparación de 6-{5-metil-4-[4-(trifluorometil)piperidina-1-carbonil]-1H-pirazol-1-il}-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-2-ona.

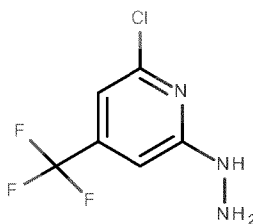
[0513]



(EV-AQ7151-002)

Paso 1: Síntesis de 2-cloro-6-hidrazinil-4-(trifluorometil)piridina

[0514]



(EV-AQ7141-001)

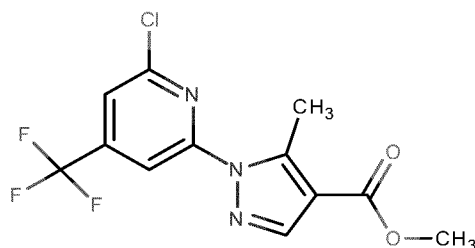
[0515] Se añadió hidrato de hidracina (0,05 mL, 0,93 mmol) a una suspensión de 2,6-dicloro-4-(trifluorometil)piridina (100 mg, 0,46 mmol) en etanol (2 mL) y se selló el recipiente de reacción y se calentó a 40 °C durante 1,5 h y después a 70 °C durante otras 5,5 h.

[0516] La solución se concentró y el sólido resultante se trituró con agua para obtener el compuesto del título (70 mg, 51,5%) como un sólido marrón pálido.

[0517] Método B: LC-MS: m/z = 211,9 (M+H)⁺; RT = 0,91 min.

Paso 2: Síntesis de 1-[6-cloro-4-(trifluorometil)piridina-2-il]-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

[0518]



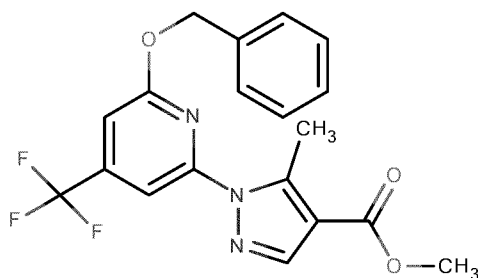
(EV-AQ7144-001)

[0519] A una disolución de 2-cloro-6-hidrazinil-4-(trifluorometil)piridina (EV-AQ7141-001, 770 mg, 3,64 mmol) y 2-[(dimetilamino)metilideno]-3-oxobutanoato de metilo (90%, 934,57 mg, 4,91 mmol) en etanol (22 mL) se añadió ácido acético (0,729 mL, 12,74 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 5 min y después se calentó a 50 °C durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con 0-100% EtOAc en heptano para obtener el compuesto del título (1,04 g, 88,5%) como polvo blanco.

[0520] Método B: LC-MS: m/z = 320,0 (M+H)⁺; RT = 1,35 min.

Paso 3: Síntesis de 1-[6-(benciloxi)-4-(trifluorometil)piridin-2-il]-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

[0521]



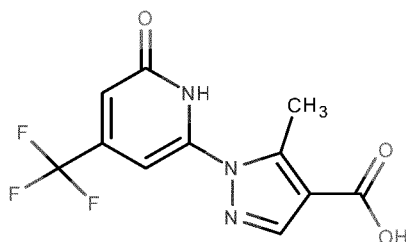
(EV-AQ7147-001)

[0522] A una solución de 1-[6-cloro-4-(trifluorometil)piridina-2-il]-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (EV-AQ7144-001, 600 mg, 1,88 mmol) en dioxano (10 mL) se añadió alcohol bencilico (0,21 mL, 2,06 mmol) y potasio terc-butóxido (231,68 mg, 2,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (25 mL). Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con 0-50% de EtOAc en heptano para obtener el compuesto del título (629 mg, 48%) (mezcla con el éster bencilico) de como un aceite claro.

[0523] Método B: LC-MS: m/z = 392,1 (M+H)⁺; RT = 1,39 min.

Paso 3: Síntesis del ácido 5-metil-1-[6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico

[0524]



(EV-AQ7149-003)

[0525] Se añadió Pd sobre carbono (10%, 86 mg) a una solución agitada de 1-[6-(benciloxi)-4-(trifluorometil)piridin-2-il]-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (EV-AQ7147-001, (mezcla con el éster bencilico) (629 mg, 1,61 mmol)) en acetato de etilo (15,0 mL) y se agitó la solución bajo una atmósfera de H₂ durante la noche. La mezcla de reacción se

filtró a través de Celite, lavando con EtOAc. El filtrado se concentró in vacuo y se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con 0- 100% EtOAc en heptano para obtener el compuesto del título (107 mg, 21,6%) como un polvo blanquecino.

5 **[0526]** Método B: LC-MS: m/z = 287,9 (M+H)⁺; RT = 1,01

Paso 4: Síntesis de 6-{5-metil-4-[4-(trifluorometil)piperidina-1-carbonil]-1H-pirazol-1-il}-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridina-2-ona, Q-466, EV-AQ7151-002

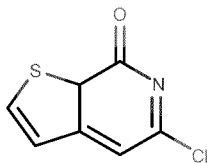
10 **[0527]** A una solución de ácido 5-metil-1-[6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (200 mg, 0,70 mmol) en THF (6,0 mL) se añadió DIPEA (0,417 mL, 2,44 mmol) y T3P al 50% en EtOAc (0,821 mL, 1,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.r. durante 10 min y se añadió 4-(trifluorometil)piperidina-1-ilo.HCl (158,45 mg, 0,84 mmol) antes de agitar durante 1 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo bruto se suspendió en agua (5 mL) y DCM (10 mL). Se extrajeron los orgánicos y la fase acuosa se acidificó a pH 3-4 y se extrajo con más DCM (5 mL).
15 Los orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentró al vacío. El material bruto se purificó por PREP-HPLC (método G) para obtener el compuesto del título (19,1 mg, 6,4%) como polvo blanquecino.

[0528] Método C: LC-MS: m/z = 423,1 (M+H)⁺; RT = 3,41

20 **Ejemplo 214 - Preparación de 5-14-[4-(trifluorometil)piperidina-1-carbonil]-1H-pirazol-4-il]-6H,7H-tieno[2,3-c]piridina-7-ona (Q-511, EV-AR5370-002)**

Paso 1: Síntesis de 5-cloro-7-[(4-metoxifenil)metoxi]-6H,7H-tieno[2,3-c]piridina

25 **[0529]**



(EV-AR5366-003)

35

[0530] A una solución de 5-cloro-7-[(4-metoxifenil)metoxi]tieno[2,3-c]piridina (EV-AR5360-001, 200 mg, 0,65 mmol) en DMF (3 mL) se añadió carbonato de cesio (341 mg, 1,05 mmol) y 1-(1H-pirazol-4-carbonil)-4-(trifluorometil)piperidina (Intermedio 29, EV-AQ8818-001, 178 mg, 0,719 mmol) y se agitó a 140 °C durante 5 h. La mezcla de la reacción se concentró al vacío y se purificó por PREP-HPLC (método G) para obtener el compuesto del título (56 mg, 44%) como polvo blanquecino.

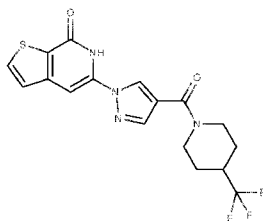
40

[0531] Método B: LC-MS m/z = 185,8 [M + H]⁺; RT = 0,86 min.

Paso 2: Síntesis de 5-{4-[4-(trifluorometil)piperidina-1-carbonil]-1H-pirazol-1-il}-6H,7H-tieno[2,3-c]piridina-7-ona

45

[0532]



50

55

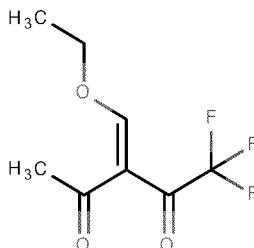
(EV-AR5370-002)

[0533] A una solución de 5-cloro-7-[(4-metoxifenil)metoxi]-6H,7H-tieno[2,3-c]piridina (EV-AR5366-003, 56 mg, 0,302 mmol) en DMF (1 mL) se añadió 1-(1H-pirazol-4-carbonil)-4-(trifluorometil)piperidina (Intermedio 29, 89 mg, 0,362 mmol), carbonato de cesio (147 mg, 0,453 mmol), L-prolina (14 mg, 0,121 mmol) y yoduro de cobre (I) (11 mg, 0,06 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y se agitó a 140 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.r., se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con salmuera (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se concentró al vacío y se purificó por PREP-HPLC (método G) seguido de trituración con MeCN, para obtener el compuesto del título (32 mg, 27%) como polvo blanquecino.

60

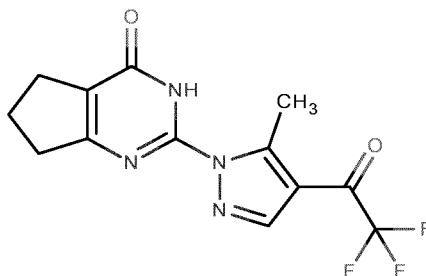
65

[0534] Método C: LC-MS m/z = 397,1 [M + H]⁺; RT = 2,67 min.

Ejemplo 218 - Preparación de 2-(5-metil-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-(trifluorometil)piperidina-1-il]etil}-1H-pirazol-1-il)-3H,4H,5H,6H,7H-ciclopenta[d]pirimidina-4-ona (Q-503, EV-AQ7177-001)**[0535]**

(EV-AQ7167-001)

Paso 1: Síntesis de 2-[5-metil-4-(trifluoroacetil)-1H-pirazol-1-il]-3H,4H,5H,6H,7H-ciclopenta[d]pirimidina-4-ona

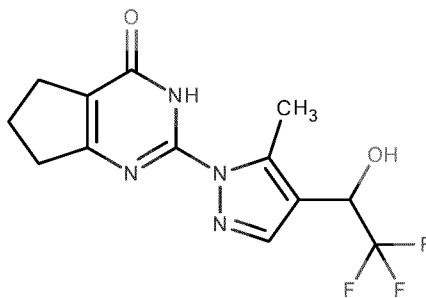
[0536]

(EV-AQ7169-001)

[0537] A una solución de 2-hidrazinil-3H,4H,5H,6H,7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ona (EV-AQ7134-001, 150 mg, 0,9 mmol, intermedio 17) en THF (15 mL) a -10 °C se añadió gota a gota 3-(etoximetilideno)-1,1,1-trifluoropentano-2,4-diona (preparada siguiendo el procedimiento descrito en Journal of Fluorine Chemistry, 136, 38-42; 2012) (EV-AQ7167-001, 199,17 mg, 0,95 mmol) en THF (5 mL) durante 20 min y se agitó a -10 °C durante 30 min y a t.r. durante 1 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se disolvió en DCM. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (310 mg, 92,4%) como un polvo naranja, que ionizó en la LC-MS como una mezcla de cetona y deshidrato.

[0538] Método B: LC-MS m/z = 331,0 [M + H]⁺; RT = 0,98 min; 313,0 [M + H]⁺; RT = 1,14 min

Paso 2: Síntesis de 2-[5-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1H-pirazol-1-il]-3H,4H,5H,6H,7H-ciclopenta[d]pirimidina-4-ona

[0539]

(EV-AQ7174-001)

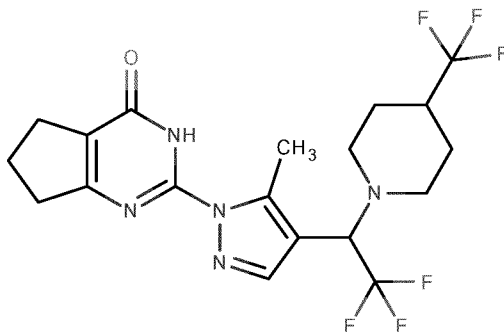
[0540] A una solución de NaBH₄ (49,68 mg, 1,31 mmol) en MeOH (1 mL) se añadió una solución acuosa 1M de NaOH (0,1 mL) seguida de 2-[5-metil-4-(trifluoroacetil)-1H-pirazol-1-il]-3H,4H,5H,6H,7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ona (EV-AQ7169-001, 100 mg, 0,32 mmol) en MeOH (2 mL) y se agitó a t.r. durante 1 h. La mezcla de reacción se apagó con agua

(~2 mL) y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua (3 mL) y salmuera (3 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (95 mg, 94,4%) como polvo naranja.

[0541] Método B: LC-MS m/z = 315,0 [M + H]⁺; RT = 0,99 min

Paso 3: Síntesis de 2-(5-metil-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-(trifluorometil)piperidina-1-il]etil}-1H-pirazol-1-il)-3H,4H,5H,6H,7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ona.

[0542]



Q-503, EV-AQ7177-001

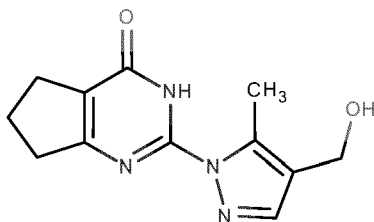
[0543] A una solución de 2-[5-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1H-pirazol-1-il]-3H,4H,5H,6H,7H-ciclopenta[d]pirimidina-4-ona (EV-AQ7174-001, 90 mg, 0,29 mmol) en DCM (3,5 mL) a -10 °C se añadió Et₃N (0,12 mL, 0,86 mmol) seguido de anhídrido trifílico (0,08 mL, 0,50 mmol) y se agitó a -10 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se lavó con solución saturada fría de NaHCO₃ (3 mL) y agua (3 mL). A continuación, los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en THF (3 mL), se enfrió a 0 °C, se añadió a una solución agitada de 4-(trifluorometil)piperidina-1-ilo-HCl (108,6 mg, 0,57 mmol) y carbonato potásico (118,74 mg, 0,86 mmol) y se agitó a 0 °C - t.r. durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se particionó entre DCM (2 mL) y agua (1 mL). Los orgánicos se aislaron usando un cartucho separador de fases, se concentraron al vacío y se purificaron por HPLC PREP (método G) para obtener el compuesto del título (21 mg, 16,3%) como polvo marrón.

[0544] Método C: LC-MS m/z = 450,1 [M + H]⁺; RT = 2,98 min

Ejemplo 219 - Preparación de 3-metil-5-{5-metil-4-[4-(trifluorometil)piperidina-1-carbonil]-1H-pirazol-1-il}fenol (Q-494, EV-AR5355-002)

Paso1: Síntesis de 2-[4-(hidroximetil)-5-metil-1H-pirazol-1-il]-3H,4H,5H,6H,7H-ciclopenta[d]pirimidina-4-ona

[0545]



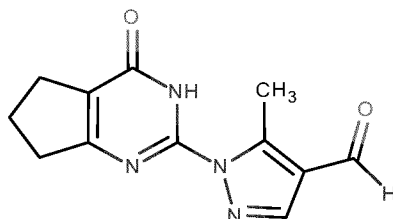
(EV-AQ715 7-001)

[0546] A una solución de 5-metil-1-[4-oxo-3H,4H,5H,6H,7H-ciclopenta[d]pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (Intermedio 18 paso 1, EV-AQ7137-001, 1 g, 3,65 mmol) en THF (20 mL) a 0 °C se añadió gota a gota litio hidruro de aluminio (solución 2,4 M en THF, 1,82 mL, 4,35 mmol) y se agitó a t.r. durante 15 h. La mezcla de reacción se apagó añadiendo agua (15 mL) y se filtró a través de Celite, lavando con metanol (15 mL). El filtrado se concentró in vacuo para obtener el compuesto del título (650 mg, 62%) como polvo amarillo pálido:

[0547] Método B: LC-MS m/z = 245 [M + H]⁺; RT = 0,89 min

Paso 2: Síntesis de 5-metil-1-[4-oxo-3H,4H,5H,6H, 7H-ciclopenta[d]pirimidina-2-il]-1H-pirazol-4-carbaldehído

[0548]



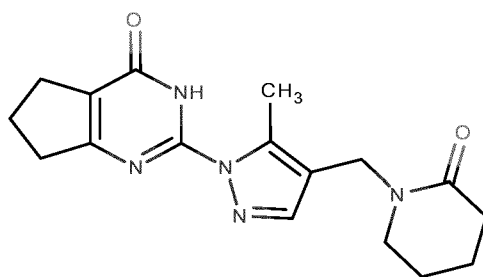
(EV-AQ7158-002)

[0549] A una solución de 2-[4-(hidroximetil)-5-metil-1H-pirazol-1-il]-3H,4H,5H,6H,7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-uno (EV-AQ7157-001, 650 mg, 2,64 mmol) en DCM (20 mL) y MeOH (10 mL) se añadió óxido de manganeso (IV) (1,84 g, 21,12 mmol) y se agitó a t.r. durante 15 h. Se añadió otra porción de óxido de manganeso (IV) (1,84 g, 21,12 mmol) y se agitó a t.r. durante 15 h. Se añadió otra porción de óxido de manganeso (IV) (1,84 g, 21,12 mmol) y se agitó a r.t. durante 6 h. Se añadió otra porción de óxido de manganeso (IV) (0,92 g, 10,56 mmol) y se agitó a r.t. durante 4 días. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con DCM y MeOH, y el filtrado se concentró in vacuo para obtener el compuesto del título (558 mg, 68%) como polvo beige.

[0550] Método B: LC-MS m/z = 245 $[M + H]^+$; RT = 0,89 min

Paso 3: Síntesis de 1-[(5-metil-1-{4-oxo-3H,4H,5H,6H,7H-ciclopenta[d]pirimidina-2-il}-1H-pirazol-4-il)methyl]piperidina-2-ona.

[0551]



Q-494 (EV-AR5355-002)

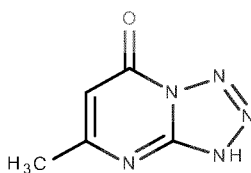
[0552] A una solución de 5-metil-1-{4-oxo-3H,4H,5H,6H,7H-ciclopenta[d]pirimidin-2-il}-1H-pirazol-4-carbaldehído (EV-AQ7158-001, 80%, 90 mg, 0,295 mmol) en MeOH anhidro (3 mL) se le añadió hidro- 5-aminopentanoato de etilo cloruro (59 mg, 0,324 mmol) y Et3N (164 mL, 1,179 mmol) y se agitó a t.r. durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadió NaBH4 (13 mg, 0,354 mmol) y se agitó a 45 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 h más. La mezcla de reacción se enfrió a t.r. y se diluyó con agua (10 mL). A continuación, la mezcla acuosa se acidificó a pH 4 con solución de HCl 5 M aq y se extrajo con EtOAc (2 3 30 mL). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron al vacío y se purificaron mediante PREP-HPLC (método G) para obtener el compuesto del título (5 mg, 5%) como polvo blanquecino.

[0553] Método C: LC-MS m/z = 328,1 $[M + H]^+$; RT = 2,19 min.

Ejemplo 221 - Preparación de 6-metil-2-[4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-3,4-dihidropirimidina-4-ona (Q-312, EV-A05730-002)

Paso 1: Síntesis de 5-metil-3H,7H-[1,2,3,4]tetrazolo[1,5-a]pirimidina-7-ona

[0554]

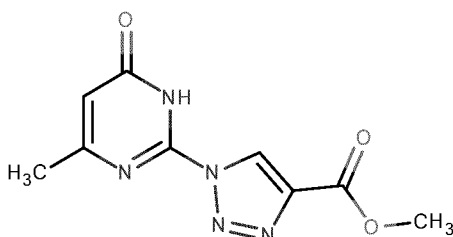


(EV-A05708-001)

[0555] A una disolución de hidrazinil-6-metil-3,4-dihidropirimidin-4-ona (Intermedio 1, EV-AN7477-001, 0,5 g, 3,6 mmol) en ácido acético helado (3 mL) se añadió gota a gota una disolución de nitrito sódico (0,37 g, 5,4 mmol) en agua (0,4 mL). La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 1 hora y después se concentró al vacío. El residuo se trituró con agua, se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (335 mg, 59%) como un sólido incoloro.

[0556] Método A: LC-MS m/z = 152,1 $[M + H]^+$; RT = 0,24 min

Paso 2: Síntesis de 1-(4-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo

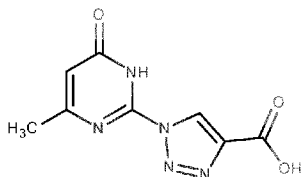
[0557]

(EV-A05726-001)

[0558] Se desgasificó una solución de terc-butanol-agua 1: 1 (4 mL) con una corriente de nitrógeno durante 5 minutos y se añadió metil- 3H,7H-[1,2,3,4]tetrazolo[1,5-a]pirimidin-7-ona (EV-A05708-001, 200 mg, 1.32 mmol), se añadieron cloruro de cobre (I) (26 mg, 0,26 mmol) y propionato de metilo (98%, 227 mg, 2,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó con CHCl₃-10% IPA (5 mL) y se lavó con agua (5 mL) y salmuera (5 mL). La fase acuosa se volvió a extraer con CHCl₃-10% IPA (3 x 5 mL) y los orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron in vacuo. La purificación por cromatografía sobre SiO₂, eluyendo con DCM/Amoniac (7M en metanol) 0-100% proporcionó el compuesto del título (183 mg, 53%) como un sólido pálido.

[0559] Método A: LC-MS m/z = 235,9 $[M + H]^+$; RT = 0,90 min

Paso 3: Síntesis del ácido 1-(4-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidina-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

[0560]

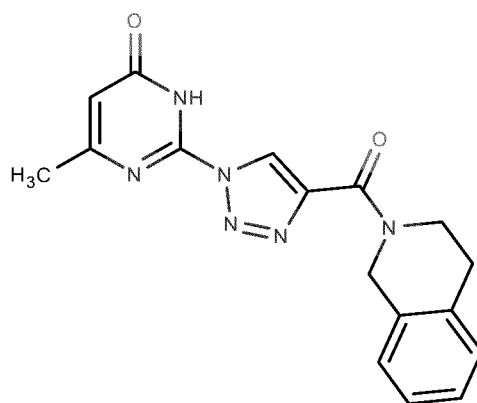
(EV-A05728-001)

[0561] A una disolución de 1-(4-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidina-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo (EV-A05726-001, 190 mg, 0,71 mmol) en metanol (3 mL) se añadió KOH 1M (1,25 mL, 1,25 mmol) y la mezcla se agitó a t.r. durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y se acidificó con HCl (3M, 0,4 mL). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (2 x 1 mL) y se secó al vacío para obtener el título compuesto (137 mg, 83%) como sólido marrón claro.

[0562] Método A: LC-MS m/z = 221,9 $[M + H]^+$; RT = 0,70 min.

Paso 4: Síntesis de 6-metil-2-[4-(1,2,3,4-tetrahydroisquinolina-2-carbonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-3,4-dihidropirimidina-4-uno, Q-312, EV-A05730-002

[0563]



(EV-A05730-002)

[0564] A una solución de ácido 1-(4-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (EV- A05728-001 (130 mg, 0,56 mmol) en DMF (2 mL) se añadió DIPEA (233,05 ml, 1,4 mmol y COMU (98%, 268,42 mg, 0,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.r. durante 2 minutos y se obtuvo 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (98%, 83,48 mg, 0,61 mmol) y la reacción se agitó a r.t. durante 24 horas más. Se añadieron más COMU (98%, 268,42 mg, 0,61 mmol) y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (98%, 83,48 mg, 0,61 mmol) y la mezcla se agitó a r.t. durante 2 h.

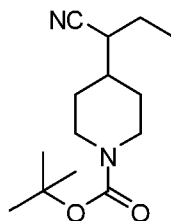
[0565] La mezcla de reacción se concentró al vacío y se diluyó con DCM (10 ml). La mezcla se lavó con HCl (1 M 2 3 5 mL), agua (5 mL) y salmuera (5 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con DCM/metanol (0 - 2%) seguida de HPLC preparativa (método G) proporcionó el compuesto del título (36 mg, 19%) como un sólido incoloro.

[0566] Método C: LC-MS: m/z = 337,1 (M+H)⁺; RT = 2,56 min

Ejemplo 227 - Síntesis de clorhidrato de 2-(piperidin-4-il)butanenitrilo

Paso 1: Síntesis del 4-(1-cianopropil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

[0567]

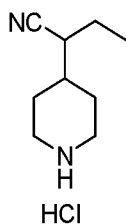


[0568] A una solución de diisopropilamina (54 mg, 0,536 mmol) en THF (2 mL) a -78 °C se añadió 2,5 M de n-BuLi en THF (0,28 mL, 0,7 mmol). La solución se agitó durante 30 min y después se añadió gota a gota una solución de 4-(cianometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,446 mmol) a -78 °C. La solución resultante se agitó durante 1 h y se añadió yodoetano (83,6 mg, 0,536 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. La reacción se apagó con solución sat. NH₄Cl (5 mL), se extrajo con EtOAc (30 mLX2), los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron para obtener el producto (110 mg, 98% de rendimiento) que se utilizó en el paso siguiente sin purificación.

[0569] LC-MS: m/z = 197 (M-55)⁺, RT = 1,70 min.

Paso 2: Síntesis del clorhidrato de 2-(piperidin-4-il)butanenitrilo

[0570]



5

10 **[0571]** Se añadió HCl 4,0 M en dioxano (2 mL) a una solución de 4-(1-cianopropil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (110 mg, 0,436 mmol) en DCM (2 mL). La solución se agitó a r.t. durante 4 h. Después se eliminó el disolvente de la reacción para obtener el producto (85 mg, 99%) como sólido blanco.

15

LC-MS: $m/z = 153 (M+H)^+$

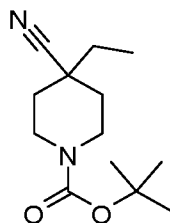
Ejemplo 228 - Síntesis de clorhidrato de 4-etilpiperidina-4-carbonitrilo

Paso 1: Síntesis de 4-ciano-4-etilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo

20

[0572]

25



30

35 **[0573]** A una solución de diisopropilamina (1,818 g, 18 mmol) en THF (20 mL) a -78°C se añadió 2,5 M de n-BuLi en THF (7,2 mL, 18 mmol). La solución se agitó durante 30 min y después se añadió a la solución de 4-cianopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,15 g, 15 mmol) en THF (40 mL) gota a gota a -78°C . La solución resultante se agitó durante 1 h y se añadió yodoetano (83,6 mg, 0,536 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. La reacción se apagó con sat. NH_4Cl (10 mL) y agua (20 mL), se extrajo con EtOAc (50 mL X2), los orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentró para obtener el producto (3,4 g, 95,2% de rendimiento) que se utilizó en el paso siguiente sin purificación.

40

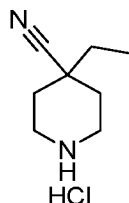
[0574] LC-MS: $m/z = 183 (M-55)^+$, RT = 1,879 min.

Paso 2: Síntesis del clorhidrato de 4-etilpiperidina-4-carbonitrilo

45

[0575]

50



55

[0576] Se añadió HCl 4,0 M en dioxano (10 mL) a la solución de 4-ciano-4-etilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,4 g, 14,3 mmol) en DCM (10 mL). La solución se agitó a t.r. durante toda la noche. Después se eliminó el disolvente de la reacción para dar el producto (2,48 g, 99%) como sólido blanco pálido.

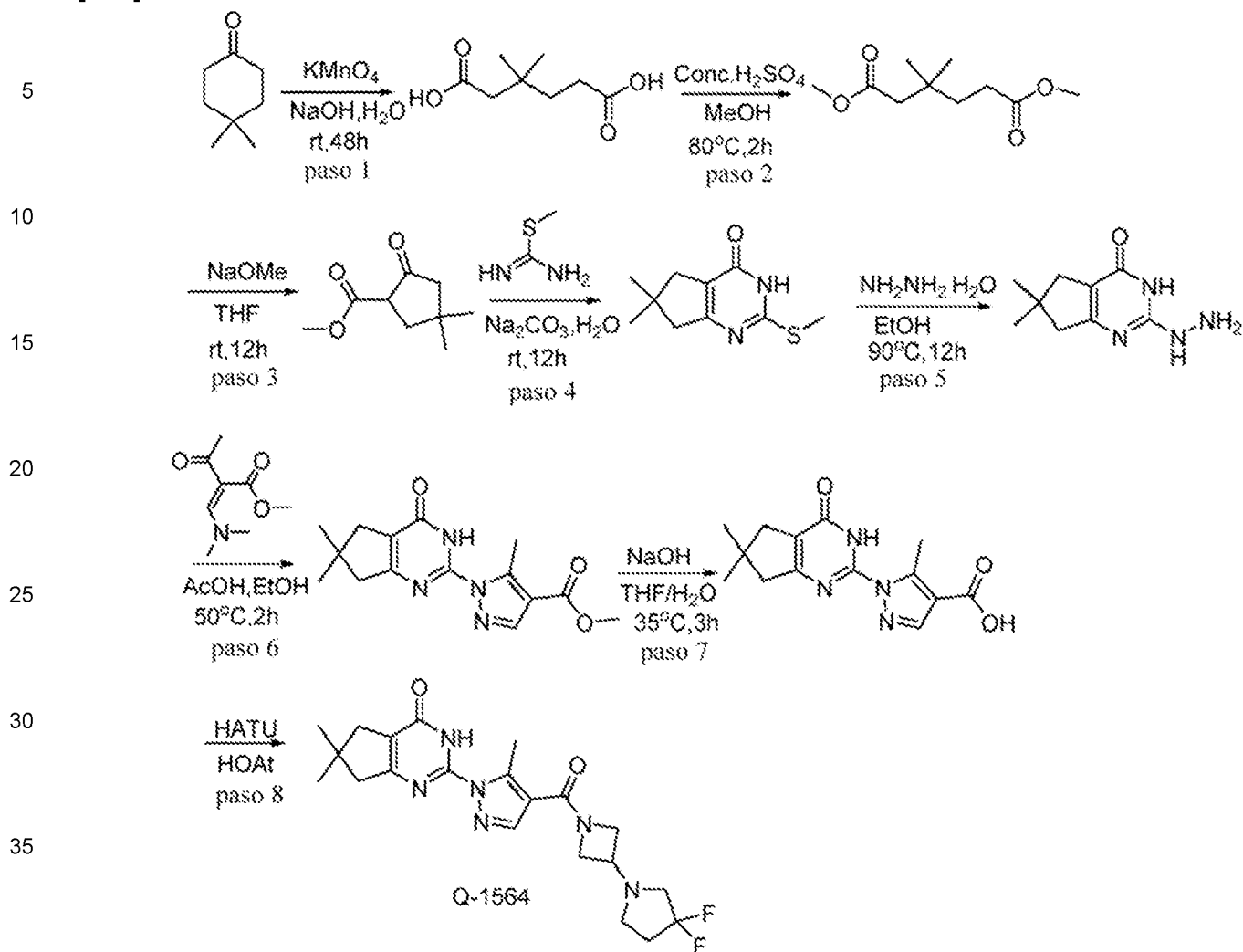
60

[0577] LC-MS: $m/z = 139 (M+H)^+$, RT=1,076 min.

Ejemplo 231 - Síntesis de 2-(4-(3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)azetidina-1-carbonil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)- 6,6-dimetil-6,7-dihidro-3H-ciclopenta[d]pirimidina-4(5H)-ona (0-1564)

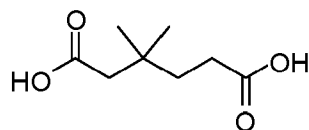
65

[0578]



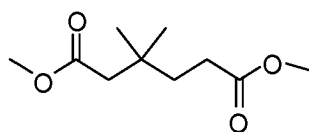
Paso 1: Síntesis del ácido 3,3-dimetilhexanodioico.

[0579]



[0580] Se tomaron 4,4-dimetilciclohexanona (9 g, 71,3 mmol) y KMnO_4 (22,5 g, 142,6 mmol) en 450 mL de H_2O . A esto se añadió una solución acuosa de NaOH (1 g, 25 mmol) en 10 mL de H_2O a r.t. Esta mezcla se agitó a r.t. durante 48 h. A continuación se añadió bisulfato sódico acuoso hasta que desapareció el color púrpura. Se filtró un sólido marrón, y el filtrado se llevó a pH = 2 con HCl conc. La solución se extrajo con EtOAc (150 mL x 2). La mezcla combinada de orgánicos se secó y concentraron para obtener el producto. LC-MS: m/z = 175,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, RT = 0,35 min.

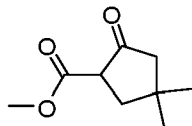
[0581]



[0582] A una solución de ácido 3,3-dimetilhexanodioico (7,8 g, 44,8 mmol) en MeOH (100 mL) se añadió H₂SO₄ conc. (1 g, 10 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h y se concentró. Se añadió solución de NaHCO₃ al residuo hasta pH = 7. La mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL 3 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para obtener el producto. LC-MS: m/z = 203,1 (M+H)⁺, RT = 1,89 min.

Paso 3: Síntesis del 4,4-dimetil-2-oxociclopentanocarboxilato de metilo.

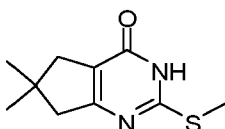
[0583]



[0584] La mezcla de Na (230 mg, 10 mmol) en MeOH (8 mL) se agitó a t.r. durante 5 minutos. Se añadió 3,3-dimetilhexanodioato de dimetilo (1 g, 5 mmol). La mezcla se agitó a r.t. durante 30 minutos y se concentró al vacío para eliminar el MeOH. Se añadió THF (8 mL) al residuo y la mezcla se agitó a r.t. durante 12 h. La mezcla se vertió en H₂O (20 mL). Se añadió HCl (2N) hasta pH = 7. La mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL 3 2). Las capas orgánicas se concentraron y se purificaron por columna (gel de sílice, PE/EtOAc = 1/1) para obtener el producto. LC-MS: m/z = 171,1 (M+H)⁺, RT = 1,77 min.

Paso 4: Síntesis de 6,6-dimetil-2-(metiltio)-6,7-dihidro-3H-ciclopenta[d]pirimidina-4(5H)-ona.

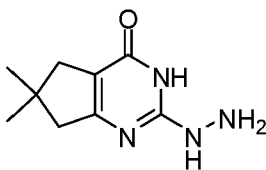
[0585]



[0586] A una solución de 4,4-dimetil-2-oxociclopentanocarboxilato de metilo (750 mg, 4,4 mmol) en H₂O (20 mL) se añadió carbamidotioato de metilo (594 mg, 6,6 mmol) y Na₂CO₃ (1,87 g, 17,6 mmol). La mezcla se agitó a t.r. durante 12 h. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). Las capas orgánicas se concentraron y se purificaron por columna (gel de sílice, PE/EtOAc = 2/1) para obtener el producto. LC-MS: m/z = 211,1 (M+H)⁺, RT = 1,61 min.

Paso 5: Síntesis de la 2-hidrazinil-6,6-dimetil-6,7-dihidro-3H-ciclopenta[d]pirimidina-4(5H)-ona

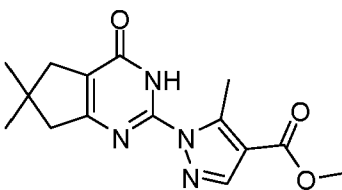
[0587]



[0588] A una solución de 6,6-dimetil-2-(metiltio)-6,7-dihidro-3H-ciclopenta[d]pirimidin-4(5H)-ona (250 mg, 1,2 mmol) en EtOH (5 mL) se añadió NH₂NH₂H₂O (1 mL). La mezcla se agitó a 90 °C durante 12 h y se concentró al vacío para obtener el producto que se utilizó en el paso siguiente directamente sin purificación. LC-MS: m/z = 195,2 (M+H)⁺, RT = 1,23 min.

Paso 6: Síntesis de 1-(6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-3H-ciclopenta[d]pirimidin-2-il)-5-metil-1H-pirazole-4-carboxilato de metilo.

[0589]

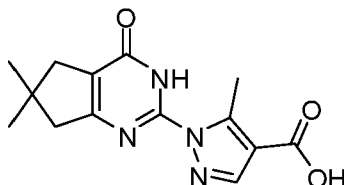


[0590] A una solución de 2-hidrazinil-6,6-dimetil-6,7-dihidro-3H-ciclopenta[d]pirimidina-4(5H)-ona (230 mg, 1,2 mmol) en EtOH (5 mL) se añadió 2-((dimetilamino)metilen)-3-oxobutanoato de (Z)-metilo (246 mg, 1,4 mmol) y AcOH (0,5 mL). La

mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por columna (gel de sílice, PE/EtOAc = 1/3) para obtener el producto. LC-MS: m/z = 303,1 (M+H)⁺, RT = 1,99 min.

Paso 7: Síntesis de 1-(6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-3H-ciclopenta[d]pirimidina-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-ácido carboxílico.

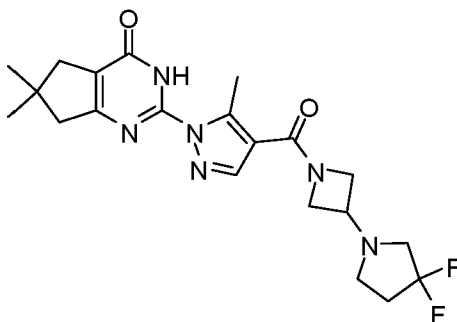
[0591]



[0592] A una solución de 1-(6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-3H-ciclopenta[d] pirimidin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (140 mg, 0,5 mmol) en THF (5 mL) se añadió una solución de NaOH (60 mg, 1,5 mmol) en H₂O (3 mL). La mezcla se agitó a 35 °C durante 3 h y se concentró al vacío para eliminar el THF. EtOAc (10 mL) se añadió para extraer la impureza. La fase acuosa se ajustó a pH = 4 con HCl (2N). El sólido se filtró para obtener el producto. LC-MS: m/z = 289,1 (M+H)⁺, RT = 1,11 min.

Paso 8: Síntesis de 2-(4-(3-(3,3-difluoropirrolidina-1-il)azetidina-1-carbonil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-3H-ciclopenta[d]pirimidina-4(5H)-ona.

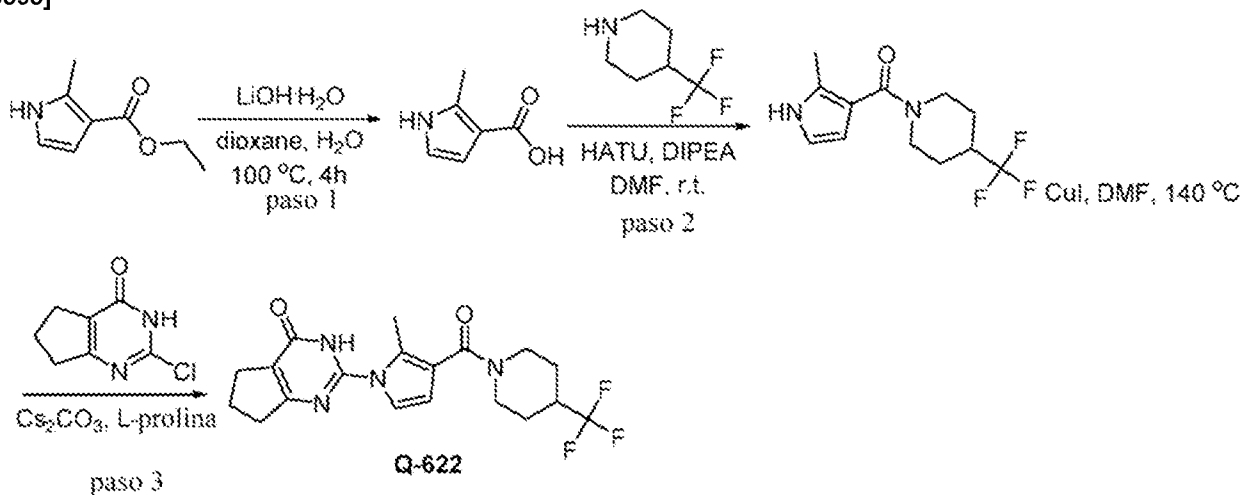
[0593]



[0594] A una solución de ácido 1-(6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-3H-ciclopenta[d]pirimidin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (49 mg, 0,17 mmol) en THF (6 mL) se añadió NMM (68 mg, 0,68 mmol), HATU (76 mg, 0,2 mmol) y HOAt (26 mg, 0,2 mmol). 17 mmol) en THF (6 mL) se añadió NMM (68 mg, 0,68 mmol), HATU (76 mg, 0,2 mmol), HOAt (26 mg, 0,2 mmol) y 1-(azetidin-3-il)-3,3-difluoropirrolidina (46 mg, 0,2 mmol). La mezcla se agitó a t.r. durante 2 h y se concentró al vacío. El residuo se purificó por Prep-HPLC (NH₄HCO₃) para obtener el producto. LC-MS (método J'): m/z = 433,2 (M+H)⁺, RT = 1,46 min.

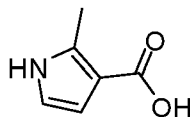
Ejemplo 232 - Síntesis de 2-(2-metil-3-(4-(trifluorometil)piperidina-1-carbonil)-1H-pirrol-1-il)-6,7-dihidro-3H-ciclopenta[d]pirimidina-4(5H)-ona (Q-622)

[0595]



Paso 1: Síntesis del ácido 2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico.

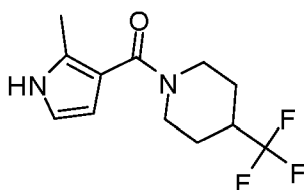
[0596]



[0597] A la disolución de 2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (785 mg, 5,12 mmol) en dioxano (8 mL) se añadió una disolución de hidróxido de litio (1,08 g, 25,62 mmol) en H₂O (8 mL). Tras la adición, la mezcla de reacción se agitó bajo reflujo durante 4 h. La mezcla se particionó con EtOAc y HCl (1M, a.q.). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener el compuesto del título. LC-MS: m/z = 126,2 (M+H)⁺, RT = 0,32 min.

Paso 2: Síntesis de (2-metil-1H-pirrol-3-il)(4-(trifluorometil)piperidina-1-il)metanona.

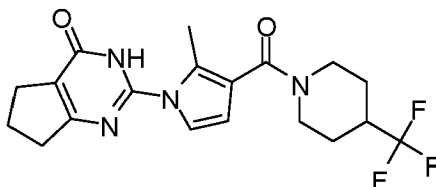
[0598]



[0599] A la solución de ácido 2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (100 mg, 0,8 mmol) y 4-(trifluorometil)piperidina (147 mg, 0,96 mmol) en DMF (2 mL) se añadieron HATU (456 mg, 1,2 mmol) y DIPEA (206 mg, 1,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.r. durante 15 h. La mezcla se concentró y se purificó por SGC (eluyendo con PE/EtOAc=1/2, gel de sílice) para dar el compuesto del título. LC-MS: m/z = 261,1 (M+H)⁺, RT = 1,62 min.

Paso 3: Síntesis de 2-(2-metil-3-(4-(trifluorometil)piperidina-1-carbonil)-1H-pirrol-1-il)-6,7-dihidro-3H-ciclopenta[d]pirimidina-4(SH)-ona.

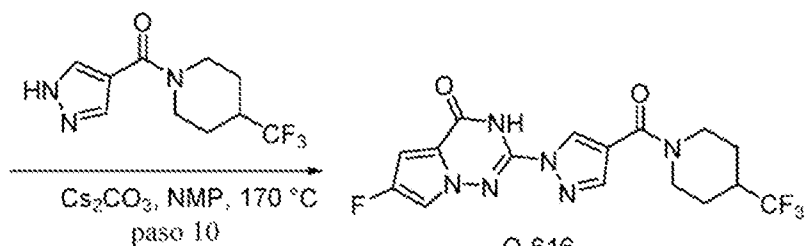
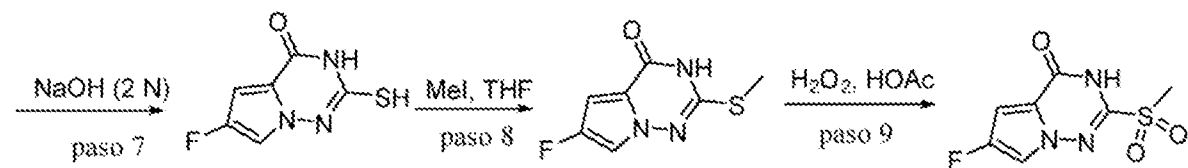
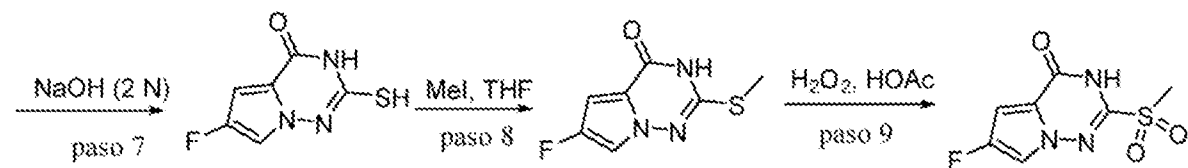
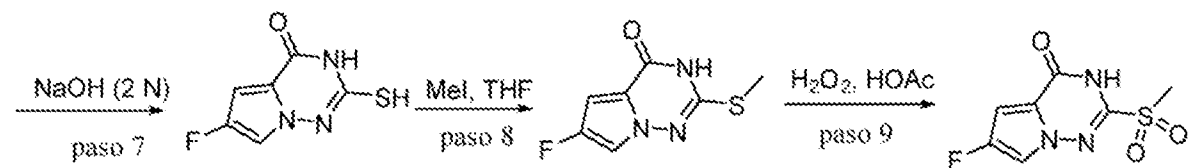
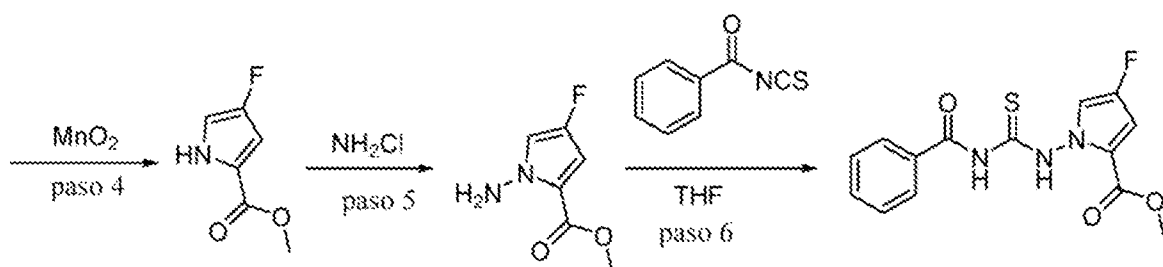
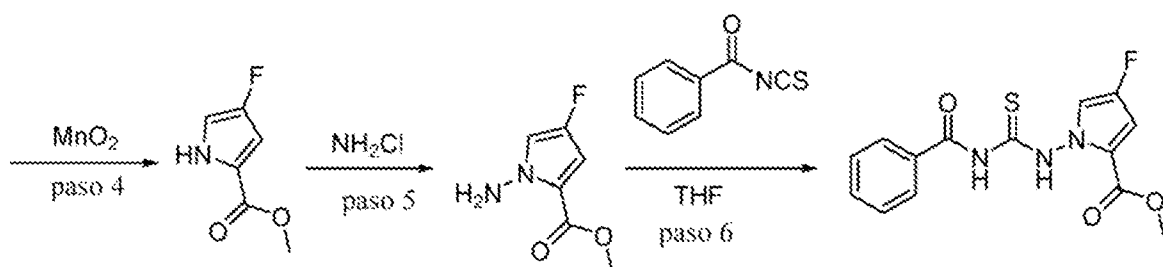
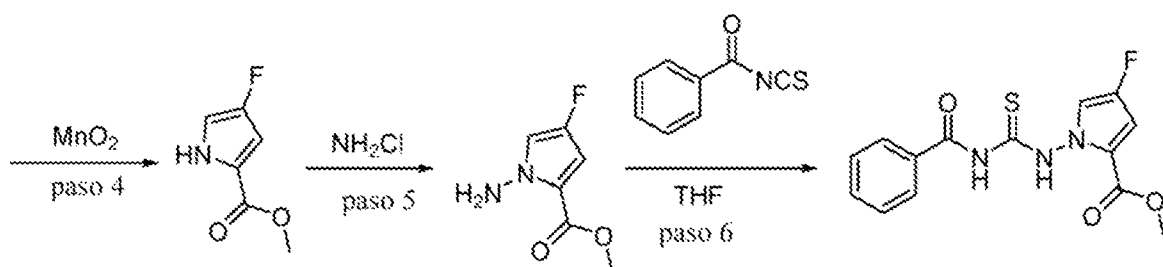
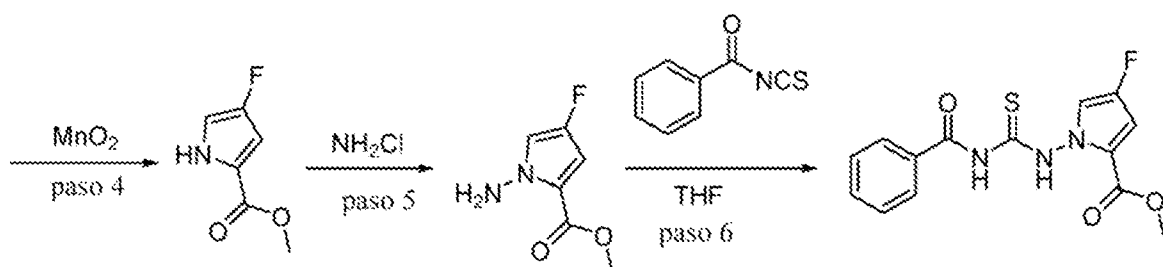
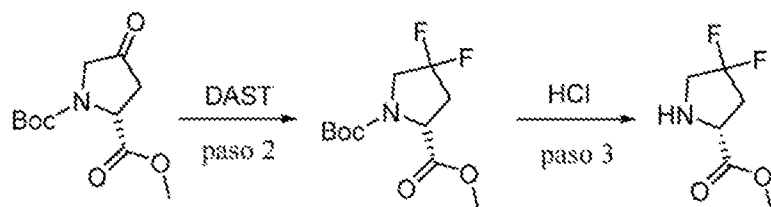
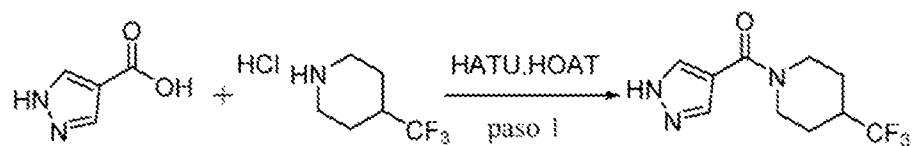
[0600]



[0601] A la solución de 2-cloro-6,7-dihidro-3H-ciclopenta[d]pirimidin-4(5H)-ona (90 mg, 0,53 mmol) y (2-metil-1H-pirrol-3-il)(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)metanona (164 mg, 0,63 mmol) en DMF (2 mL) se añadieron Cs₂CO₃ (344 mg, 1,06 mmol), L-prolina (30 mg, 0,26 mmol) y CuI (50 mg, 0,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 140 °C durante 15 h. La mezcla se purificó por pre-HPLC (pH alto) para dar el compuesto del título. LC-MS (método G'): m/z = 395,0 (M+H)⁺, RT = 1,42 min.

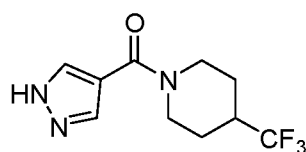
Ejemplo 234 - Síntesis de 6-fluoro-2-(4-(trifluorometil)piperidina-1-carbonil)-1H-pirazol-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (0-616)

[0602]



Paso 1: (1H-pirazol-4-il)(4-(trifluorometil)piperidina-1-il)metanona.

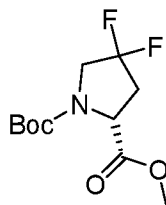
[0603]



[0604] A 100 mL de RBF se añadió ácido 1H-pirazol-4-carboxílico (500 mg, 4,46 mmol), clorhidrato de 4-(trifluorometil)piperidina (1,0 g, 5,29 mmol), HATU (1,2 g, 5,10 mmol), HOAT (700 mg, 5,14 mmol), 40 mL de THF y 2 mL de TEA. La mezcla se agitó a RT durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por combiflash (isco, gel de sílice, UV 254, 40 g, MeOH/DCM=1/10) para dar el producto LC-MS: m/z = 248 (M+H)⁺, RT = 1,434 min.

Paso 2: Síntesis del 2-metil 4,4-difluoropirrolidina-1,2-dicarboxilato de (R)-1-terc-butilo.

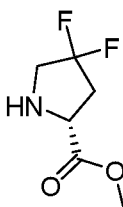
[0605]



[0606] A 500 mL de RBF se añadió (R)-1-terc-butil 2-metil 4-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato (4,0 g, 16,4 mmol) y 200 mL de DCM. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota DAST (24,0 g, 150,0 mmol) en 100 ml de DCM durante 1 h. Después la mezcla se agitó a t.r. durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con NaHCO₃ (aq) y se extrajo con DCM (300 ml), la capa orgánica se concentró para dar el producto. LC-MS: m/z = 166 (M-100)⁺, RT = 0,344 min.

Paso 3: Síntesis del (R)-metil 4,4-difluoropirrolidin-2-carboxilato.

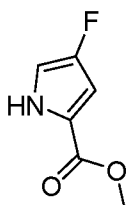
[0607]



[0608] A 100 mL de RBF se añadió (R)-1-terc-butil 2-metil 4,4-difluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato (4,0 g, 15,1 mmol) y 40 mL de HCl (4 M en dioxano). La mezcla se agitó a RT durante 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró para dar el producto. LC-MS: m/z = 166 (M+H)⁺, RT = 0,347 min.

Paso 4: Síntesis del 1-amino-4-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo.

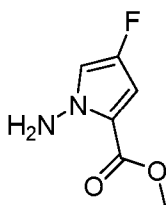
[0609]



[0610] A 250 mL de RBF se añadió (R)-metil 4,4-difluoropirrolidin-2-carboxilato (2,4 g, 14,5 mmol) en 80 ml de THF se añadieron 24 g de MnO₂. La mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró y purificó por combiflash (isco, gel de sílice, UV 254, 40 g, EA/PE=1/3) para dar el producto. LC-MS: m/z = 144 (M+H)⁺, RT = 1,528 min.

Paso 5: Síntesis del 1-amino-4-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo.

[0611]

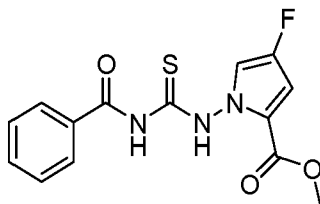


[0612] A 500 mL de RBF se añadió NH₄Cl (6,0 g, 112 mmol) en 200 ml de Et₂O. La mezcla se enfrió a - 5 °C y se añadieron gota a gota 9,4 ml de NH₄OH con agitación vigorosa. A continuación se añadieron 145 ml de NaClO gota a gota durante 2 h. La mezcla se agitó durante 15 min y se separó la capa. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con CaCh y se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. A continuación, a 100 ml de RBF se añadió metil 4-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato (1,7 g, 11,8 mmol) y 30 ml de DMF. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió NaH (60%) (600 mg, 15,0 mmol). Tras 45 min, se añadió gota a gota el NH₂Cl (100 ml) previamente preparado. La mezcla se agitó a

t.r. durante 2 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (200 ml), la capa orgánica se concentró y se purificó por combiflash (isico, gel de sílice, UV 254, 40 g, EA/PE=1/5) para dar el producto. LC-MS: m/z = 159 ($M+H$)⁺, RT = 1,49 min.

Paso 6: Síntesis de 1-(3-benzotioureido)-4-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo.

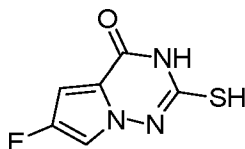
[0613]



[0614] A 250 mL de RBF se añadió 1-amino-4-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (1,7 g, 10,76 mmol), 80 ml de THF e isotiocianato de benzoilo (1,8 g, 11,04 mmol). La mezcla se agitó a RT bajo N₂ durante 16 h. La mezcla de la reacción se concentró y se purificó por combi flash (isico, gel de sílice, UV 254, 40 g, EA/PE=1/4) para dar el producto. LC-MS: m/z = 322 ($M+H$)⁺, RT = 1,823 min.

Paso 7: Síntesis de 6-fluoro-2-mercaptopirrol [1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona.

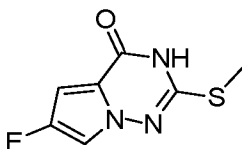
[0615]



[0616] A 100 mL de RBF se añadió 1-(3-benzotioureido)-4-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (1,5 g, 4,67 mmol) y 10 ml de NaOH (2 N). La mezcla se agitó a 85 °C bajo N₂ durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadieron EtOH (5 ml), HOAc (2 ml) y se agitó a t.r. durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con Et₂O (20 ml) para dar el producto. LC-MS: m/z = 186 ($M+H$)⁺, RT = 0,67 min.

Paso 8: Síntesis de 6-fluoro-2-(metiltio)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona.

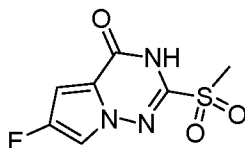
[0617]



[0618] A 100 mL de RBF se añadió 6-fluoro-2-mercaptopirrol[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (700 mg, 3,78 mmol) y a 20 ml de THF se añadió MeI (700 mg, 4,92 mmol). La mezcla se agitó a 45 °C bajo N₂ durante 1 h. La mezcla de la reacción se trató con NaHCO₃ (aq) y se filtró para dar el producto. LC-MS: m/z = 200 ($M+H$)⁺, RT = 1,551 min.

Paso 9: Síntesis de 6-fluoro-2-(metilsulfonyl)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona.

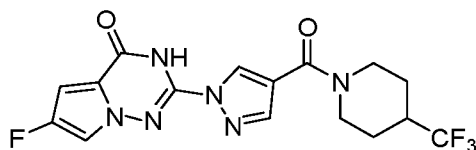
[0619]



[0620] A 50 mL de RBF se añadió 6-fluoro-2-(metiltio)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (100 mg, 0,50 mmol) y a 4 ml de HOAc se añadieron 2 ml de H₂O₂. La mezcla se agitó a 170 °C en un microondas durante 15 h. La mezcla de reacción se filtró para dar el producto. LC-MS: m/z = 232 ($M+H$)⁺, RT = 1,368 min.

Paso 10: Síntesis de 6-fluoro-2-(4-(4-(trifluorometil) piperidina-1-carbonil)-1H-pirazol-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona.

[0621]



[0622] En un tubo de microondas se añadió 6-fluoro-2-(metilsulfonyl)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (100 mg, 0,43 mmol), (1H-pirazol-4-il)(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)metanona (110 mg, 0,44 mmol), Cs_2CO_3 (160 mg, 0,49 mmol) y 2 ml de NMP. La mezcla se agitó a t.r. durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por flash combi (isoco, gel de sílice, UV 254, 20 g, MeOH/DCM=1/10) para dar el producto. LC-MS (método G'): $m/z = 399$ ($\text{M}+\text{H}^+$), $\text{RT} = 1.399$ min.

Ejemplos 235-236

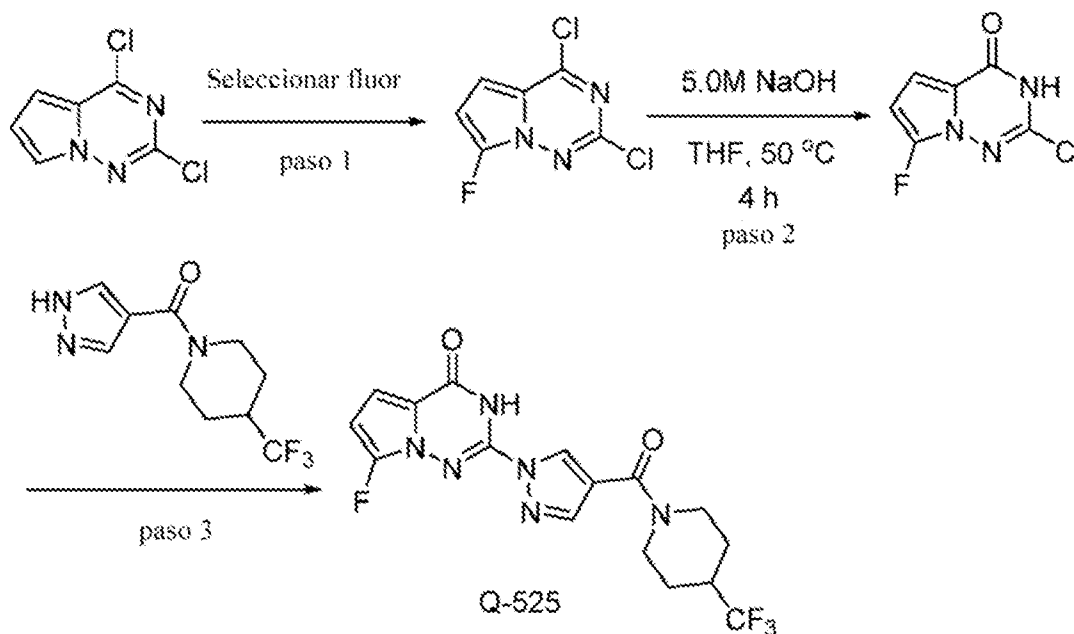
[0623] Los Ejemplos 235-236 de la Tabla 17 se prepararon de forma análoga al Ejemplo 234 partiendo de los materiales de partida correspondientes.

Tabla 17

Ex. No.	Ref. No.	LC-MS (Tiempo de retención)	MS ($\text{M}+\text{H}^+$) ⁺	Método LC-MS
235	Q-741	1.565	413.1	F'
236	Q-746	1.497	384.1	F'

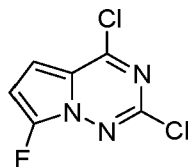
Ejemplo 237 - Síntesis de 7-fluoro-2-(4-(4-(trifluorometil)piperidina-1-carbonil)-1H-pirazol-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (Q-525)

[0624]



Paso 1: Síntesis de 2,4-dicloro-7-fluoropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina.

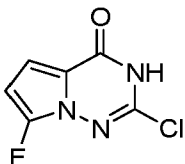
[0625]



[0626] Una mezcla de 2,4-dicloropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina (6,0 g, 31,9 mmol) y 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-dia-tetrafluoroborato de zonia-biciclo[2.2.2]octano (22,6 g, 63,8 mmol) en acetonitrilo (250 mL) se agitó a 45 °C durante 16 h bajo atmósfera de N₂. La mezcla se concentró, el residuo se diluyó con DCM (400 mL), se lavó con H₂O (50 mL 3 3) y se secó sobre Na₂SO₄. El filtrado se concentró para dar el producto bruto. LC-MS: m/z = 206,0 (M+H)⁺, RT = 1,873 min.

Paso 2: Síntesis de la 2-cloro-7-fluoropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona

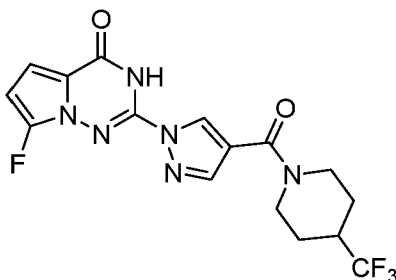
[0627]



[0628] A una mezcla de 2,4-dicloro-7-fluoropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina (6,33 g, 30,7 mmol) en THF/H₂O (30 ml/30 mL) se añadió hidróxido sódico (6,16 g, 154 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h y se enfrió a t.r. La mezcla se ajustó a pH = 3-4 con HCl 4 N y se extrajo con EtOAc (100 mL x 4). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar 5,2 g del producto bruto. Se purificaron 2 g del producto bruto por prep-HPLC (TFA/CH₃CN/H₂O) para dar el producto. LC-MS: m/z = 188,0 (M+H)⁺, RT = 1,486 min.

Paso 3: Síntesis de 7-fluoro-2-(4-(4-(trifluorometil)piperidin-1-carbonil)-1H-pirazol-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin- 4(3H)-ona.

[0629]



[0630] A una mezcla de 2-cloro-7-fluoropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (302 mg, 1,61 mmol), (1H-pirazol-4-il)(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)metanona (398 mg, 1.61 mmol) y Cs₂CO₃ (1049 mg, 3,22 mmol) en DMF seca (20 mL) se añadieron L-prolina (93 mg, 0,8 mmol) y CuI (152 mg, 0,8 mmol) bajo atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 140 °C durante 20 h. La mezcla se enfrió a t.r., se diluyó con H₂O (100 mL), se ajustó el pH a 3-4 con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (100 mL 3 5). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por prep-HPLC (TFA/CH₃CN/H₂O) para dar el producto bruto que se purificó de nuevo por prep-HPLC (NH₄HCO₃/CH₃CN/H₂O) para dar el producto. LC-MS (método D'): m/z = 399,2 (M+H)⁺, RT = 1,002 min.

Ejemplos 238-239

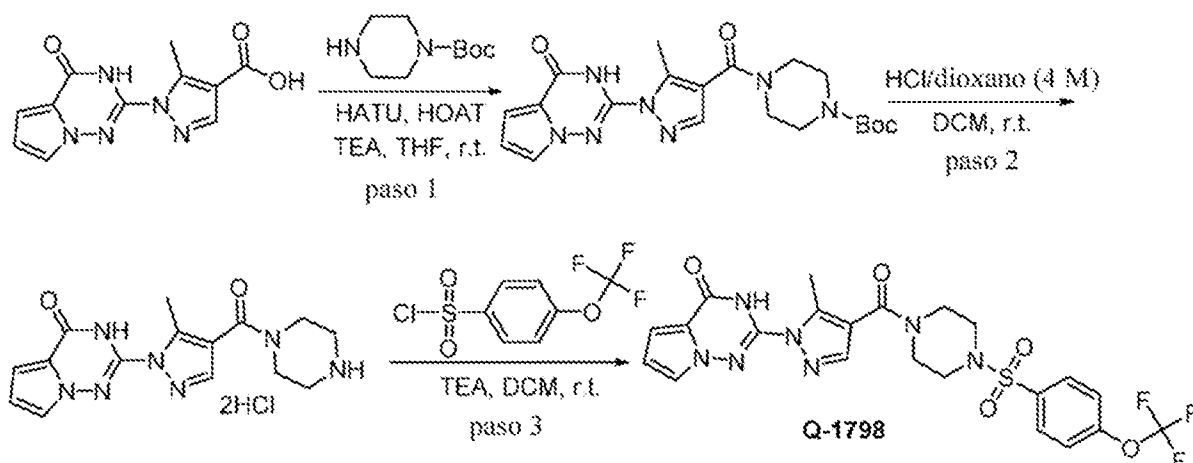
[0631] Los Ejemplos 238-239 de la Tabla 18 se prepararon de forma análoga al Ejemplo 237 partiendo de los materiales de partida correspondientes.

Tabla 18

Ex. No.	Ref. No.	LC-MS (Tiempo de retención)	MS (M+H) ⁺	Método LC-MS
238	Q-732	1.429	381.2	F'
239	Q-738	1.479	380.2	F'

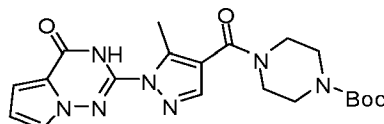
Ejemplo 240 - Síntesis de 2-(5-metil-4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperazina-1-carbonil)-1H- pirazol-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (0-1798)

[0632]



Paso 1: Síntesis de terc-butil-4-(5-metil-1-(4-oxo-3,4-dihidropirrol[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-1H-pirazol-4-carbono-il)piperazin-1-carboxilato.

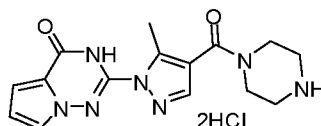
[0633]



[0634] A la solución de ácido 5-metil-1-(4-oxo-3,4-dihidropirrol[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (2 g, 7,715 mmol) y terc-butil-piperazin-1-carboxilato (1.6 g, 8,487 mmol) en THF (40 mL) se añadieron HATU (3,52 g, 9,258 mmol), HOAT (1,05 g, 7,715 mmol) y TEA (2,34 g, 23,146 mmol), la mezcla de reacción se agitó a t.r. durante 15 h. La mezcla se concentró y se purificó por SGC (eluyendo con DCM/MeOH=20/1) para dar el compuesto del título. LC-MS: $m/z = 428,3$ ($M+H$)⁺, RT = 1,535 min.

Paso 2: Síntesis de 2-(5-metil-4-(piperazina-1-carbonil)-1H-pirazol-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona dihidrocloruro.

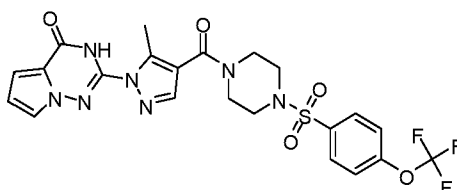
[0635]



[0636] A la solución de terc-butil-4-(5-metil-1-(4-oxo-3,4-dihidropirrol[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-1H-pirazol-4-carbonil)piperazina-1-carboxilato (3,88 g, 9,077 mmol) en DCM (50 mL) se añadió HCl (20 mL, 4 M en dioxano). La mezcla de reacción se agitó a t.r. durante 15 h. La mezcla se concentró para dar el compuesto del título. LC-MS: $m/z = 328,2$ ($M+H$)⁺, RT = 1,146 min.

Paso 3: Síntesis de 2-(5-metil-4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperazina-1-carbonil)-1H-pirazol-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona

[0637]



[0638] A la solución de 2-(5-metil-4-(piperazina-1-carbonil)-1H-pirazol-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona dihidrocloruro (50 mg, 0,125 mmol) y TEA (51 mg, 0,50 mmol) en DCM (3 mL) se añadió cloruro de 4-(trifluorometoxi)benzeno-1-sulfonilo (39 mg, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.r. durante 15 h. La mezcla se purificó por prep-HPLC (pH alto) para dar el compuesto del título. LC-MS (método J'): $m/z = 552,2$ ($M+H$)⁺, RT = 1,671 min.

Ejemplos 241-289

[0639] Los Ejemplos 241-289 de la Tabla 19 se prepararon de forma análoga al Ejemplo 240 partiendo de los materiales de partida correspondientes.

Tabla 19

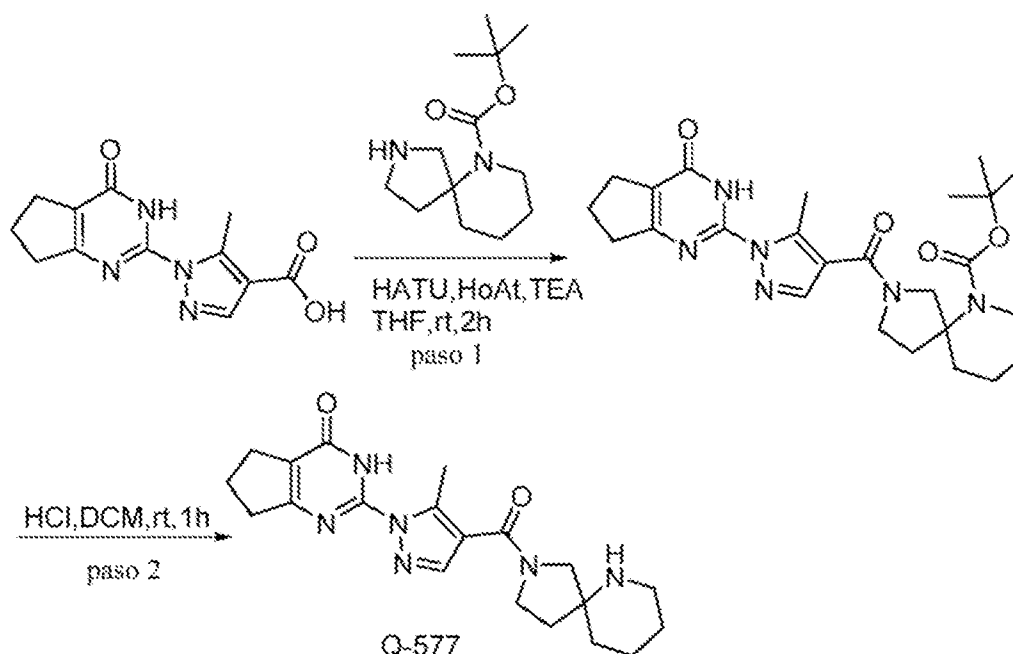
Ex. No.	Ref. No.	LC-MS (Tiempo de retención)	MS (M+H) ⁺	Método LC-MS
241	Q-1794	1.51	493.2	J'
243	Q-1796	1.62	536.2	J'
243	Q-1797	1.436	434.2	J'
244	Q-1798	1.671	552.2	J'
245	Q-1799	1.524	486.2	J'
246	Q-1800	1.719	524.3	J'
247	Q-1801	1.630	520.2	J'
248	Q-1804	1.84	498.1	C'
249	Q-1805	1.488	503.2	J'
250	Q-1807	1.86	486.1	C'
251	Q-1814	1.695	542.1	J'
252	Q-1815	1.701	561.3	J'
253	Q-1819	1.562	502.2	J'
254	Q-1820	1.691	510.2	J'
255	Q-1821	1.502	474.2	J'
256	Q-1822	1.606	502.2	J'
257	Q-1823	1.553	486.2	J'
258	Q-1824	1.51	493.2	J'
259	Q-1825	1.648	536.1	J'
260	Q-1826	1.646	536.2	J'
261	Q-1827	1.461	546.2	J'
262	Q-1829	1.527	512.2	J'
263	Q-1830	1.681	536.2	J'
264	Q-1831	1.623	518.2	J'
265	Q-1832	1.6	472	C'

(continuación)

Ex. No.	Ref. No.	LC-MS (Tiempo de retención)	MS (M+H) ⁺	Método LC-MS
266	Q-1833	1.72	525.1	C'
267	Q-1834	1.647	536.2	J'
268	Q-1835	1.757	604.2	J'
269	Q-1836	1.73	536	A'
270	Q-1837	1.62	546.2	J'
271	Q-1838	1.51	493.2	J'
272	Q-1839	1.84	528.1	C'
273	Q-1840	1.82	570	A'
274	Q-1841	1.961	518.1	C'
275	Q-1842	1.955	508.0	C'
276	Q-1845	1.748	512.1	C'
277	Q-1846	1.720	435.1	C'
278	Q-1847	1.498	493.2	J'
279	Q-1848	1.511	487.2	J'
280	Q-1857	1.7	469.1	C'
281	Q-1858	1.680	542.1	J'
282	Q-1859	1.508	519.2	J'
283	Q-1861	1.966	552.1	C'
284	Q-1862	1.850	503.0	C'
285	Q-1864	1.56	519.2	E'
286	Q-1875	1.823	532.1	C'
287	Q-1876	1.93	520	C'
288	Q-1882	1.832	526.5	C'
289	Q-1885	1.940	544.0	C'

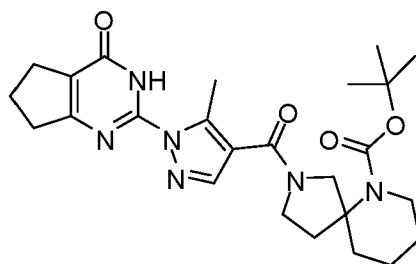
Ejemplo 290 - Síntesis de 2-(5-metil-4-(2,6-diazaspiro[4.5]decano-2-carbonil)-1H-pirazol-1-il)-6,7-dihidro-3H-ciclopenta[d]pirimidina-4(5H)-ona (0-577)

[0640]



Paso 1: Síntesis de 2-(5-metil-1-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-3H-ciclopenta[d]pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carbonil)-2,6-diazaspiro[4.5]decano-6-carboxilato de terc-butilo.

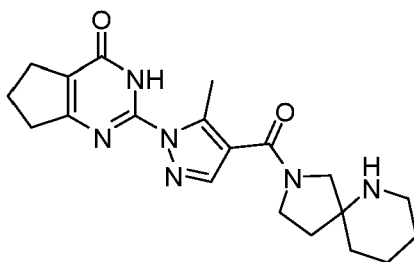
[0641]



[0642] La mezcla de ácido 5-metil-1-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-3H-ciclopenta[d]pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (50 mg, 0,19 mmol), terc-butil 2,6-diazaspiro[4.5]decano-6-carboxilato (55 mg, 0,19 mmol), HATU (109,6 mg, 0,29 mmol), HOAt (39 mg, 0,29 mmol) y TEA (0,05 mL, 0,38 mmol) se agitó a t.r. durante 2 h. La reacción se concentró. El residuo se purificó por pre-TLC (DCM/MeOH = 15/1, sílice, UV254) para obtener el compuesto del título. LC-MS: $m/z = 483$ ($M+H$)⁺, RT = 1,544 min.

Paso 2: Síntesis de 2-(5-metil-4-(2,6-diazaspiro[4.5]decano-2-carbonil)-1H-pirazol-1-il)-6,7-dihidro-3H-ciclopenta[d]pirimidina-4(5H)-ona.

[0643]



[0644] A una solución de 2-(5-metil-1-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-3H-ciclopenta[d]pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carbonil)-2,6-diazaspiro[4.5]decano-6-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,1 mmol) en DCM (1 mL) se añadió HCl (4M en dioxano, 1 mL). La mezcla se agitó a t.r. durante 1 h. La reacción se concentró. El residuo se purificó por prep-HPLC (pH alto) para obtener el compuesto del título. LC-MS (método C'): $m/z = 383$ ($M+H$)⁺, RT = 1,21 min.

Ejemplos 291-292

[0645] Los Ejemplos 291-292 de la Tabla 20 se prepararon de forma análoga al Ejemplo 290 partiendo de los materiales de partida correspondientes.

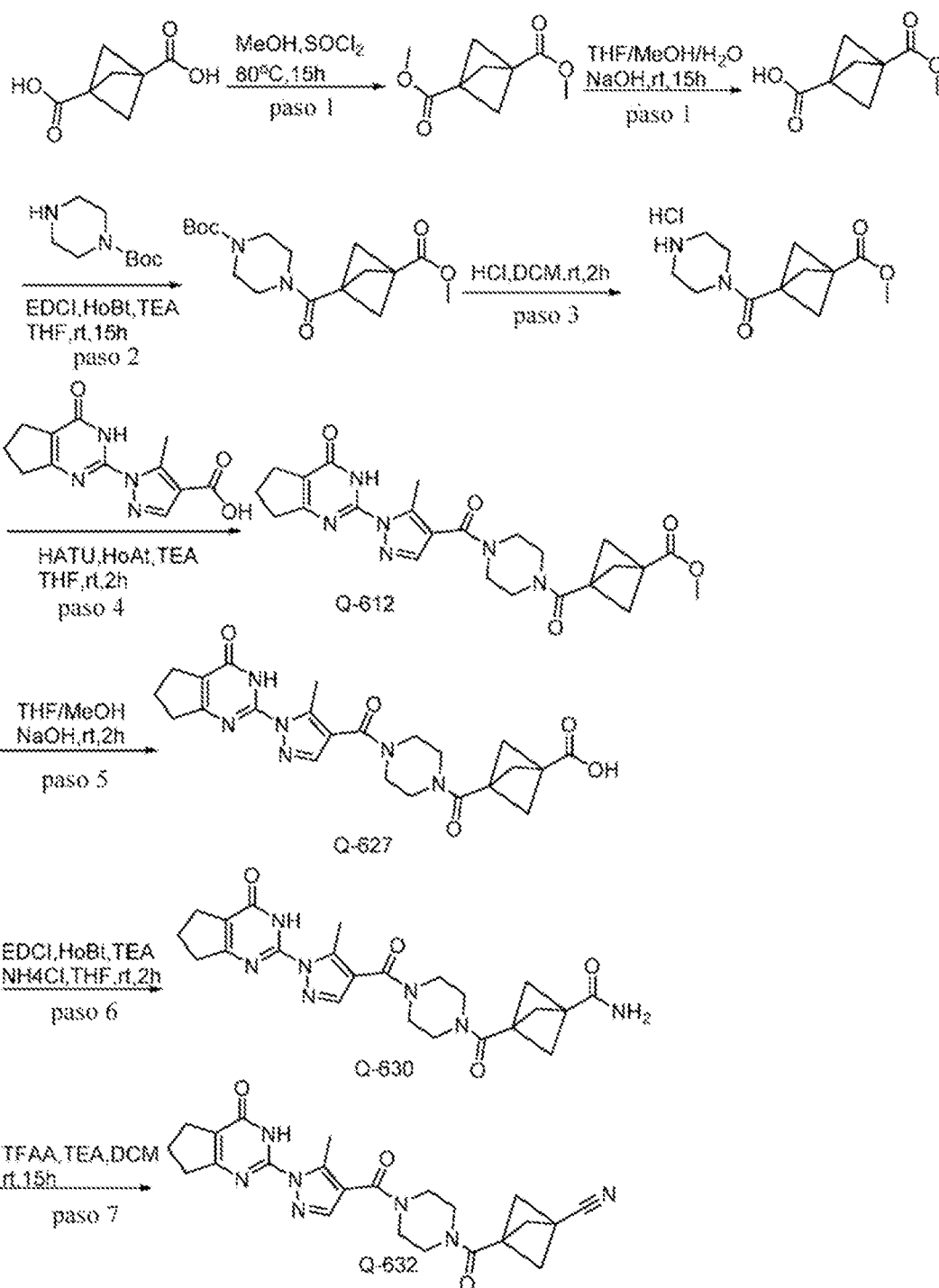
Tabla 20

Ex. No.	Ref. No.	LC-MS (Tiempo de retención)	MS (M+H) ⁺	Método LC-MS
291	Q-595	1.069	399	H'
292	Q-714	1.185	329.1	A'

Ejemplo 293 - Síntesis de 3-(4-(5-metil-1-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-3H-ciclopenta[d]pirimidin-2-il)-1H-pirazole-4-carbonil)piperazina-1-carbonil)ácido biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (0-627)

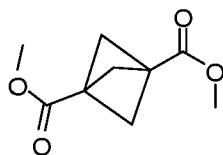
Ejemplo 293 - Síntesis de 3-(4-(5-metil-1-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-3H-ciclopenta[d]pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carbonil)piperazina-1-carbonil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carbonitrilo (0-632)

[0646]



Paso 1: Síntesis de biciclo[1.1.1]pentano-1,3-dicarboxilato de dimetilo.

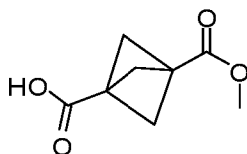
[0647]



[0648] A una solución de ácido biciclo[1.1.1]pentano-1,3-dicarboxílico (1 g, 6,4 mmol) en MeOH (50 mL) se añadió SOCl₂ (6 mL) gota a gota. La reacción se agitó a 80 °C durante 15 h. La reacción se concentró. El residuo se trató con NaHCO₃ acuoso (80 mL) y se extrajo con DCM (2x60 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para obtener el compuesto del título.

Paso 2: Síntesis del ácido 3-(metoxicarbonil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico.

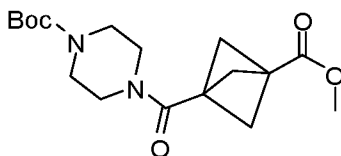
[0649]



[0650] A una solución de biciclo[1.1.1]pentano-1,3-dicarboxilato de dimetilo (1,1 g, 5,98 mmol) en THF/MeOH (1/1, 10 mL) se añadió NaOH (2M, 3 mL). La reacción se agitó a t.r. durante 15 h. La reacción se concentró. El residuo se trató con agua (50 mL), se ajustó el pH = 5 con HCl (2M) y se extrajo con DCM (2x50 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para obtener el compuesto del título.

Paso 3: Síntesis de 4-(3-(metoxicarbonil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carbonil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.

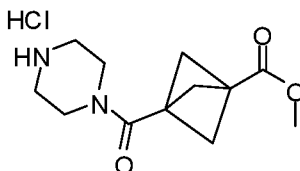
[0651]



[0652] La mezcla de ácido 3-(metoxicarbonil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (600 mg, 3,53 mmol), piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (656 mg, 3,53 mmol), EDCI (1,01 g, 5,29 mmol), HOBt (715 mg, 5,29 mmol) y TEA (1 mL, 35 7,06 mmol) en THF (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La reacción se trató con agua (50 mL), se extrajo con EtOAc (2x50 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para obtener el compuesto del título. LC-MS: m/z = 283 (M-56+H)⁺; RT = 1,68 min.

Paso 4: Síntesis del clorhidrato de 3-(piperazina-1-carbonil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo.

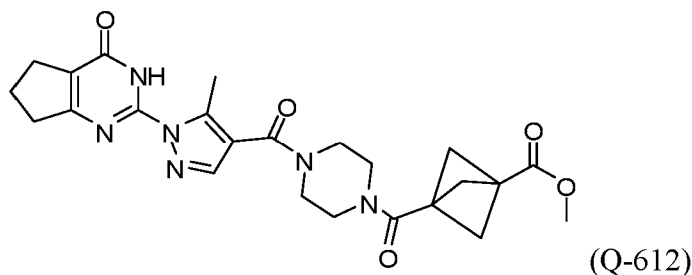
[0653]



[0654] A una solución de 4-(3-(metoxicarbonil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carbonil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,05 g, 3,1 mmol) en DCM (10 mL) se añadió HCl (4M en dioxano, 10 mL). La mezcla se agitó a t.r. durante 2 h. La reacción se concentró para obtener el compuesto del título (850 mg, 99%). LC-MS: m/z = 239 (M+H)⁺, RT = 0,92 min.

Paso 5: Síntesis de metil 3-(4-(5-metil-1-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-3H-ciclopenta[d]pirimidina-2-il)-1H-pirazol-4-carbonil)piperazina-1-carbonil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato

[0655]

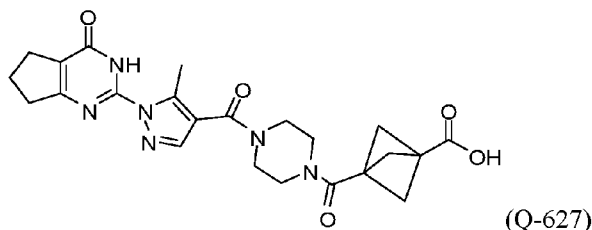


[0656] La mezcla de ácido 5-metil-1-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-3H-ciclopenta[d]pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (585 mg, 2,25 mmol), clorhidrato de 3-(piperazina-1-carbonil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo (850 mg, 3,1 mmol), HATU (1,28 g, 3,37 mmol), HOAt (460 mg, 3,37 mmol) y TEA (1 mL) en THF (30 mL) se agitó a t.r. durante 15 h.

La reacción se concentró. El residuo se purificó por combiflash (40 g, DCM/MeOH = 20/1, sílice, UV254) para obtener el compuesto del título. LC-MS: $m/z = 481$ (M+H)⁺, RT = 1,48 min.

Paso 6: Síntesis del ácido 3-(4-(5-metil-1-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-3H-ciclopenta[d]pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carbonil)piperazina-1-carbonil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico.

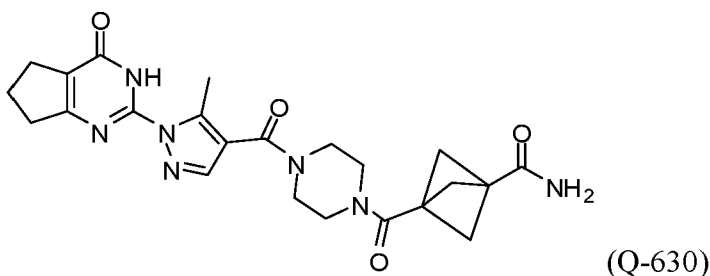
[0657]



[0658] A una solución de 3-(4-(5-metil-1-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-3H-ciclopenta[d]pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carbonil)piperazina-1-carbonil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato (120 mg, 0,25 mmol) en THF/MeOH (1/1, 4 mL) se añadió LiOH (2 M, 1 mL). La mezcla de reacción se agitó a t.r. durante 1 h. La reacción se trató con agua (20 mL), ajuste el pH = 5 con HCl (2M). La mezcla se extrajo con EtOAc (2x30 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó por prep-HPLC (pH bajo) para obtener el compuesto del título. LC-MS (método C'): $m/z = 467$ (M+H)⁺, RT = 1,34 min.

Paso 7: Síntesis de 3-(4-(5-metil-1-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-3H-ciclopenta[d]pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carbonil)piperazina-1-carbonil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida.

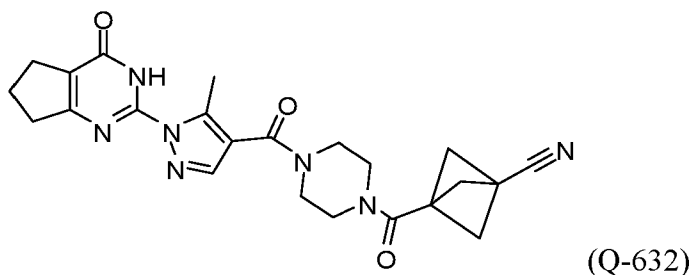
[0659]



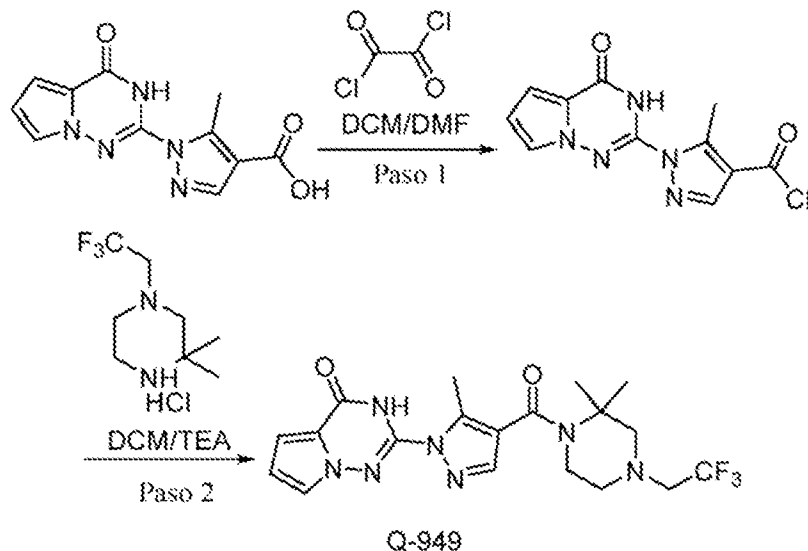
[0660] La mezcla de 3-(4-(5-metil-1-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-3H-ciclopenta[d]pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carbonil)piperazina-1-carbonil)biciclo[1.1.1]pentano-1-ácido carboxílico (80 mg, 0,17 mmol), NH₄Cl (13,6 mg, 0,26 mmol), HOBt (49,2 mg, 0,26 mmol), EDCI (34,7 mg, 0,26 mmol) y TEA (0,07 mL) en THF (5 mL) se agitó a t.r. durante 15 h. La reacción se concentró. El residuo se purificó por prep-HPLC (pH bajo) para obtener el compuesto del título. LC-MS: $m/z = 466$ (M+H)⁺, RT = 1,28 min.

Paso 8: Síntesis de 3-(4-(5-metil-1-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-3H-ciclopenta[d]pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carbonil)piperazina-1-carbonil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carbonitrilo.

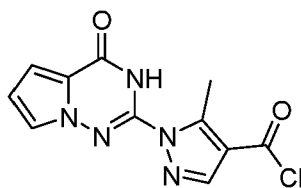
[0661]



[0662] A una solución de 3-(4-(5-metil-1-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-3H-ciclopenta[d]pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carbonil)piperazina-1-carbonil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (45 mg, 0,1 mmol) en DCM (3 mL) se añadió TEA (0,6 mL) y anhídrido trifluoroacético (0,4 mL). La mezcla se agitó a t.r. durante 15 h. La reacción se concentró. El residuo se purificó por prep-HPLC (pH alto) para obtener el compuesto del título. LC-MS (método F'): $m/z = 448$ (M+H)⁺, RT = 1,35 min.

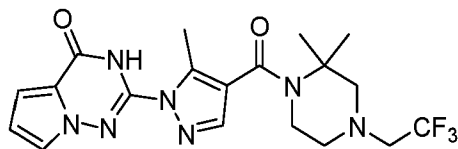
Ejemplo 295 - Síntesis de 2-(4-(2,2-dimetil-4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina-1-carbonil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (Q-949)**[0663]**

Paso 1: Preparación del cloruro de 5-metil-1-(4-oxo-3,4-dihidropirrol[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-1H-pirazol-4-carbonilo.

[0664]

[0665] A una solución de ácido 5-metil-1-(4-oxo-3,4-dihidropirrol[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (50 mg, 0,193 mmol) y dicloruro de oxalilo (74 mg, 0,579 mmol) en DCM (8 mL) se añadió DMF (3 gotas) a t.r. La mezcla se agitó a t.r. durante 2 h hasta que se completó la reacción. La mezcla se concentró para dar el producto bruto (80 mg) que se utilizó para el paso siguiente directamente.

Paso 2: Preparación de 2-(4-(2,2-dimetil-4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina-1-carbonil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona

[0666]

[0667] Una solución de cloruro de 5-metil-1-(4-oxo-3,4-dihidropirrol[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-1H-pirazol-4-carbonilo (80 mg, 0,288mmol), clorhidrato de 3,3-dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina (74 mg, 0,317mmol) y TEA (87 mg, 0,864mmol) en DCM (8 mL) se agitó a t.r. durante una noche. La mezcla se concentró para eliminar el disolvente y el residuo se purificó con prep-HPLC (pH alto) hasta el blanco. LC-MS (método F⁺): m/z = 438,1 (M+H)⁺, RT = 1,67min.

Ejemplos 296-299

[0668] Los Ejemplos 296-299 de la Tabla 21 se prepararon de forma análoga al Ejemplo 295 partiendo de los materiales de partida correspondientes.

Tabla 21

Ex. No.	Ref. No.	LC-MS (Tiempo de retención)	MS (M+H) ⁺	Método LC-MS
296	Q-1142	1.388	479.3	J'
297	Q-1143	1.516	461.3	J'
298	Q-1295	1.29	376.3	D'
299	Q-1345	1.57	405.1	K'

Ejemplos 300-946

[0669] Los ejemplos 300-946 de la tabla 22 se prepararon según los métodos descritos en el presente documento a partir de materiales de partida apropiados.

Tabla 22

Ex. No.	Ref. No.	LC-MS (Tiempo de retención)	MS (M+H) ⁺	Método LC-MS	Agente de acoplamiento
300	Q-0540	1.108	308.0	B'	
301	Q-0541	0.937	277.2	B'	
302	Q-0542	0.958	277.2	B'	
303	Q-0543	1.43	413	G'	HATU/HOAt
304	Q-0544	0.932	287.3	B'	
305	Q-0545	1.389	405.1	G'	HATU/HOAt
306	Q-0546	1.087	487.2	F'	HATU/HOAt
307	Q-0547	1.033	274.0	H'	
308	Q-0548	1.765	474.0	C'	HATU/HOAt
309	Q-0549	1.007	459.1	F'	HATU/HOAt

ES 2 969 565 T3

(continuación)

	Ex. No.	Ref. No.	LC-MS (Tiempo de retención)	MS (M+H) ⁺	Método LC-MS	Agente de acoplamiento
5	310	Q-0550	1.389	445	H'	HATU/HOAt
	311	Q-0551	1.469	459.0	G'	HATU/HOAt
	312	Q-0552	1.496	483.0	G'	HATU/HOAt
10	313	Q-0553	1.32	421	G'	HATU/HOAt
	314	Q-0555	1.755	456.1	C'	HATU/HOAt
	315	Q-0556	1.185	385	G'	HATU/HOAt
15	316	Q-0557	1.237	400	G'	HATU/HOAt
	317	Q-0558	1.014	258.2	B'	
	318	Q-0559	1.455	477	G'	HATU/HOAt
20	319	Q-0560	1.462	459	G'	HATU/HOAt
	320	Q-0561	1.768	445.1	C'	HATU/HOAt
	321	Q-0562	1.286	397	G'	HATU/HOAt
25	322	Q-0563	1.34	397	G'	HATU/HOAt
	323	Q-0564	1.61	423	G'	HATU/HOAt
	324	Q-0565	1.164	461.3	B'	HATU/HOAt
30	325	Q-0566	1.449	274.02	C'	
	326	Q-0567	1.103	441.3	B'	HATU/HOAt
	327	Q-0568	1.104	429.4	B'	HATU/HOAt
35	328	Q-0569	1.218	370.1	H'	HATU/HOAt
	329	Q-0570	1.540	439.1	H'	HATU/HOAt
	330	Q-0571	1.408	443.2	H'	HATU/HOAt
40	331	Q-0572	1.343	395	G'	HATU/HOAt
	332	Q-0573	1.483	459	G'	HATU/HOAt
	333	Q-0574	1.469	477	G'	HATU/HOAt
45	334	Q-0575	1.171	369.2	C'	HATU/HOAt
	335	Q-0576	1.288	384.1	H'	HATU/HOAt
	336	Q-0578	1.29	407.2	H'	HATU/HOAt
50	337	Q-0579	1.489	499	G'	HATU/HOAt
	338	Q-0580	1.603	384.2	H'	HATU/HOAt
	339	Q-0582	1.284	445	H'	HATU/HOAt
55	340	Q-0583	0.938	345	G'	HATU/HOAt
	341	Q-0584	0.969	359	H'	HATU/HOAt
	342	Q-0585	1.475	442.0	G'	HATU/HOAt
60	343	Q-0586	1.380	380.0	G'	HATU/HOAt
	344	Q-0587	1.484	479	H'	HATU/HOAt
	345	Q-0588	1.029	343.1	G'	HATU/HOAt
65	346	Q-0589	0.934	329.0	G'	HATU/HOAt
	347	Q-0590	1.489	479.0	H'	HATU/HOAt

ES 2 969 565 T3

(continuación)

	Ex. No.	Ref. No.	LC-MS (Tiempo de retención)	MS (M+H) ⁺	Método LC-MS	Agente de acoplamiento
5	348	Q-0591	1.42	502.9	G'	HATU/HOAt
	349	Q-0592	1.515	457	G'	HATU
	350	Q-0594	1.675	470	G'	HATU/HOAt
10	351	Q-0596	1.668	362.1	C'	HATU/HOAt
	352	Q-0597	1.089	520.2	B'	HATU
	353	Q-0598	1.396	493.9	G'	HATU/HOAt
15	354	Q-0599	1.458	427.9	G'	HATU/HOAt
	355	Q-0600	1.349	394.0	G'	HATU/HOAt
	356	Q-0601	1.444	475.0	G'	HATU/HOAt
20	357	Q-0602	1.171	386.0	G'	HATU/HOAt
	358	Q-0603	1.804	495	C'	HATU/HOAt
	359	Q-0604	1.494	478.0	G'	HATU/HOAt
25	360	Q-0605	1.584	488	H'	HATU/HOAt
	361	Q-0606	1.441	412.9	G'	HATU/HOAt
	362	Q-0607	1.502	477.9	G'	HATU/HOAt
30	363	Q-0608	1.477	460.0	G'	HATU/HOAt
	364	Q-0610	0.723	369.2	B'	HATU/HOAt
	365	Q-0611	0.975	457.2	B'	HATU/HOAt
35	366	Q-0612	1.481	481.1	C'	HATU/HOAt
	367	Q-0614	1.046	342.1	H'	HATU/HOAt
	368	Q-0615	0.951	443.3	B'	HATU
40	369	Q-0617	1.092	358.0	H'	HATU/HOAt
	370	Q-0618	1.246	318.1	H'	
	371	Q-0619	1.612	292.1	E'	
45	372	Q-0620	1.026	439.3	B'	HATU/HOAt
	373	Q-0621	1.050	358.1	H'	HATU/HOAt
	374	Q-0623	1.277	398.1	H'	HATU/HOAt
50	375	Q-0624	1.410	460.1	H'	HATU/HOAt
	376	Q-0626	1.56	423.2	F'	HATU/HOAt
	377	Q-0630	1.280	466.2	A'	EDCI/HOBt
55	378	Q-0633	1.405	328.2	F'	HATU/HOAt
	379	Q-0634	1.463	327.2	F'	HATU/HOAt
	380	Q-0635	1.504	354.1	F'	HATU/HOAt
60	381	Q-0681	1.557	353.1	F'	HATU/HOAt
	382	Q-0690	2	403	F'	HATU/HOAt
	383	Q-0691	1.559	404.1	E'	HATU/HOAt
65	384	Q-0693	1.399	368.1	F'	HATU/HOAt
	385	Q-0696	1.609	497.2	F'	HATU/HOAt

ES 2 969 565 T3

(continuación)

	Ex. No.	Ref. No.	LC-MS (Tiempo de retención)	MS (M+H) ⁺	Método LC-MS	Agente de acoplamiento
5	386	Q-0697	1.568	498.2	F'	HATU/HOAt
	387	Q-0698	1.584	384.2	F'	HATU/HOAt
	388	Q-0700	1.698	384.1	E'	HATU/HOAt
10	389	Q-0701	1.519	480.1	F'	HATU/HOAt
	390	Q-0702	1.56	429.2	F'	HATU/HOAt
	391	Q-0703	1.341	354.2	F'	HATU/HOAt
15	392	Q-0704	1.547	426.1	F'	HATU/HOAt
	393	Q-0705	1.476	340.1	F'	HATU/HOAt
	394	Q-0706	1.543	354.2	F'	HATU/HOAt
20	395	Q-0707	1.576	465.1	F'	HATU/HOAt
	396	Q-0708	1.505	339.1	F'	HATU/HOAt
	397	Q-0709	2	353	F'	HATU/HOAt
25	398	Q-0710	1.426	381.2	F'	HATU/HOAt
	399	Q-0711	1.541	370.1	F'	HATU/HOAt
	400	Q-0712	1.408	412.1	F'	HATU/HOAt
30	401	Q-0713	1.555	395.1	F'	HATU/HOAt
	402	Q-0715	1.518	440.2	F'	HATU/HOAt
	403	Q-0716	1.547	489.1	F'	HATU/HOAt
35	404	Q-0718	1.580	465.1	E'	HATU/HOAt
	405	Q-0719	1.429	479.2	F'	HATU/HOAt
	406	Q-0720	1.337	380.3	F'	HATU/HOAt
40	407	Q-0721	1.473	493.2	F'	HATU/HOAt
	408	Q-0722	1.156	343.2	F'	HATU/HOAt
	409	Q-0723	1.4	429.3	F'	HATU/HOAt
45	410	Q-0724	1.598	426.1	F'	HATU/HOAt
	411	Q-0725	1.607	367.1	A'	HATU/HOAt
	412	Q-0726	1.712	415.1	A'	HATU/HOAt
50	413	Q-0727	1.625	367.2	F'	HATU/HOAt
	414	Q-0730	1.717	372.1(M-55)+	A'	HATU/HOAt
	415	Q-0731	1.617	391.2	E'	HATU/HOAt
55	416	Q-0734	1.566	426.1	F'	HATU,HOAt
	417	Q-0735	1.397	427.1	C'	HATU/HOAt
	418	Q-0736	1.378	442.3	C'	HATU/HOAt
60	419	Q-0737	1.664	411.1	A'	HATU/HOAt
	420	Q-0739	1.494	454.3	F'	HATU/HOAt
	421	Q-0743	1.311	355.2	F'	HATU/HOAt
65	422	Q-0744	1.802	396.1	F'	HATU/HOAt
	423	Q-0745	1.758	455.2	A'	HATU/HOAt

ES 2 969 565 T3

(continuación)

	Ex. No.	Ref. No.	LC-MS (Tiempo de retención)	MS (M+H) ⁺	Método LC-MS	Agente de acoplamiento
5	424	Q-0747	1.617	427.1	F'	HATU/HOAt
	425	Q-0748	1.474	454.3	F'	HATU/HOAt
	426	Q-0749	1.526	412.1	F'	HATU/HOAt
10	427	Q-0750	1	428	F'	HATU/HOAt
	428	Q-0751	1.437	369.8	I'	HATU/HOAt
	429	Q-0752	1.424	411.7	I'	HATU/HOAt
15	430	Q-0753	1.525	398	F'	HATU/HOAt
	431	Q-0754	1.589	445.1	F'	HATU/HOAt
	432	Q-0755	1.356	371.1	F'	HATU/HOAt
20	433	Q-0756	1	342	F'	HATU/HOAt
	434	Q-0757	1.584	421.1	F'	HATU/HOAt
	435	Q-0758	1.768	413.1	A'	HATU/HOAt
25	436	Q-0759	1.575	390.1	F'	HATU/HOAt
	437	Q-0760	1.404	410.2	F'	HATU/HOAt
	438	Q-0761	1.539	389.1	F'	HATU/HOAt
30	439	Q-0762	1.702	398.1(M-55)+	A'	HATU/HOAt
	440	Q-0764	1.425	368.1	F'	HATU/HOAt
	441	Q-0768	1.593	412.1(M-55)+	F'	HATU/HOAt
35	442	Q-0770	1.53	412.1	F'	HATU/HOAt
	443	Q-0771	1.584	411.1	F'	HATU/HOAt
	444	Q-0772	1.595	468.2	F'	HATU/HOAt
40	445	Q-0773	1.432	462 (M+Na)+	F'	HATU/HOAt
	446	Q-0774	1.327	247	A'	
	447	Q-0775	1.464	367.1	F'	HATU/HOAt
45	448	Q-0777	1.487	381.1	F'	HATU/HOAt
	449	Q-0779	1.398	261.0	A'	
	450	Q-0780	1.434	289.1	F'	
50	451	Q-0781	1.528	382.1	F'	HATU/HOAt
	452	Q-0782	1.490	439.1	F'	HATU/HOAt
	453	Q-0783	1.518	411.1	F'	HATU/HOAt
55	454	Q-0784	1.562	425.1	F'	HATU/HOAt
	455	Q-0785	1.537	454.2	F'	HATU/HOAt
	456	Q-0788	1.525	454.2	F'	HATU/HOAt
60	457	Q-0789	1.393	335.1	F'	HATU/HOAt
	458	Q-0790	1.53	454.2	F'	HATU/HOAt
	459	Q-0791	1.378	325.1	F'	HATU/HOAt
65	460	Q-0792	1.482	437.1	F'	HATU/HOAt
	461	Q-0793	1.347	369.2	E'	HATU/HOAt

ES 2 969 565 T3

(continuación)

	Ex. No.	Ref. No.	LC-MS (Tiempo de retención)	MS (M+H) ⁺	Método LC-MS	Agente de acoplamiento
5	462	Q-0794	1.353	299.2	E'	HATU/HOAt
	463	Q-0795	1.371	385.1	F'	HATU/HOAt
	464	Q-0796	1.475	389.1	F'	HATU/HOAt
10	465	Q-0797	1.485	445.2	F'	HATU/HOAt
	466	Q-0798	1.658	468.2	F'	HATU/HOAt
	467	Q-0799	1.439	375.1	F'	HATU/HOAt
15	468	Q-0800	1.41	366.2	F'	HATU/HOAt
	469	Q-0802	1.558	404.2	F'	HATU/HOAt
	470	Q-0803	1.560	411.0	A'	HATU/HOAt
20	471	Q-0804	1.444	375.1	F'	HATU/HOAt
	472	Q-0805	1.415	423.1	F'	HATU/HOAt
	473	Q-0806	1.504	384.1(M-55)+	F'	HATU/HOAt
25	474	Q-0807	1.420	361.1	F'	HATU/HOAt
	475	Q-0808	1.577	367.2	F'	HATU/HOAt
	476	Q-0809	1.537	398.1(M-55)+	F'	HATU/HOAt
30	477	Q-0812	1.411	404.2	F'	HATU/HOAt
	478	Q-0813	1.533	353.1	F'	HATU/HOAt
	479	Q-0814	1.340	355.1	F'	HATU/HOAt
35	480	Q-0815	1.401	383.1	F'	HATU/HOAt
	481	Q-0816	1.467	375.1	F'	HATU/HOAt
	482	Q-0817	1.459	392.2	F'	HATU/HOAt
40	483	Q-0818	1.460	418.1	F'	HATU/HOAt
	484	Q-0819	1.534	353.1	F'	HATU/HOAt
	485	Q-0820	1.664	468.2	F'	HATU/HOAt
45	486	Q-0821	1.301	382.1	A'	HATU/HOAt
	487	Q-0822	1.585	357	A'	HATU/HOAt
	488	Q-0823	1.597	422.2	E'	HATU/HOAt
50	489	Q-0824	1.3	367.1	F'	HATU/HOAt
	490	Q-0825	1.365	366.1	F'	HATU/HOAt
	491	Q-0826	1.503	394.1	F'	HATU/HOAt
55	492	Q-0827	1.651	438.0	F'	HATU/HOAt
	493	Q-0828	1.715	472.1	F'	HATU/HOAt
	494	Q-0829	1.509	429.2	F'	HATU/HOAt
60	495	Q-0830	1.651	438.1	F'	HATU/HOAt
	496	Q-0831	1.367	406.1	F'	HATU/HOAt
	497	Q-0832	1.535	396.1	F'	HATU/HOAt
65	498	Q-0833	1.703	472.1	F'	HATU/HOAt
	499	Q-0835	1.593	439.1	F'	HATU/HOAt

ES 2 969 565 T3

(continuación)

	Ex. No.	Ref. No.	LC-MS (Tiempo de retención)	MS (M+H) ⁺	Método LC-MS	Agente de acoplamiento
5	500	Q-0836	1.647	473.1	F'	HATU/HOAt
	501	Q-0837	1.635	437.1	A'	HATU/HOAt
	502	Q-0839	1.389	275.1	F'	
10	503	Q-0840	1.702	472.1	F'	HATU/HOAt
	504	Q-0842	1.501	384.1(M-55)+	F'	HATU/HOAt
	505	Q-0843	1.305	405.1	A'	HATU/HOAt
15	506	Q-0844	1.510	407.1	F'	HATU/HOAt
	507	Q-0845	1.389	430.2	F'	HATU/HOAt
	508	Q-0846	1.611	430.2	F'	HATU/HOAt
20	509	Q-0847	1.088	368.2	E'	HATU/HOAt
	510	Q-0848	1.411	396.1	A'	HATU/HOAt
	511	Q-0849	1.413	380.2	F'	HATU/HOAt
25	512	Q-0850	1.507	428.2	F'	HATU/HOAt
	513	Q-0851	1.566	442.2	F'	HATU/HOAt
	514	Q-0852	1.600	496.2	F'	HATU/HOAt
30	515	Q-0853	1.333	366.1	A'	HATU/HOAt
	516	Q-0854	1.674	499.2	F''	HATU/HOAt
	517	Q-0855	1.502	406.2	F'	HATU/HOAt
35	518	Q-0856	1.348	368.1	F'	HATU/HOAt
	519	Q-0857	1.499	384.1(M-55)+	F'	HATU/HOAt
	520	Q-0858	1.556	408.2	F'	HATU/HOAt
40	521	Q-0859	1.367	434.1	F'	HATU/HOAt
	522	Q-0860	1.506	440.1	F'	HATU/HOAt
	523	Q-0861	1.534	464,1(M+Na)+	F'	HATU/HOAt
45	524	Q-0862	1.267	382.1	F'	HATU/HOAt
	525	Q-0863	1.386	343.1	F'	HATU/HOAt
	526	Q-0865	1.580	412.1(M-55)+	F'	HATU/HOAt
50	527	Q-0866	1.270	365.1	F'	HATU/HOAt
	528	Q-0867	1.497	428.2	F'	HATU/HOAt
	529	Q-0868	1.287	406.2	F'	HATU/HOAt
55	530	Q-0869	1.560	455.1	F'	HATU/HOAt
	531	Q-0870	1.738	498.1	F'	HATU/HOAt
	532	Q-0871	1.443	433.1	F'	HATU/HOAt
60	533	Q-0872	1.261	382.1	F'	HATU/HOAt
	534	Q-0873	1.245	365.1	F'	HATU/HOAt
	535	Q-0874	1.54	378.1	A'	HATU/HOAt
65	536	Q-0875	1.654	430.1	F'	HATU/HOAt
	537	Q-0876	1.65	448.2	F'	HATU/HOAt

ES 2 969 565 T3

(continuación)

	Ex. No.	Ref. No.	LC-MS (Tiempo de retención)	MS (M+H) ⁺	Método LC-MS	Agente de acoplamiento
5	538	Q-0877	1.511	456.2	F'	HATU/HOAt
	539	Q-0878	1.509	476,2(M+Na) ⁺	F'	HATU/HOAt
	540	Q-0879	1.264	396.1	F'	HATU/HOAt
10	541	Q-0880	1.548	448.3	F'	HATU/HOAt
	542	Q-0881	1.346	382.1	F'	HATU/HOAt
	543	Q-0882	1.507	431.2	F'	HATU/HOAt
15	544	Q-0883	1.365	352.1	F'	HATU/HOAt
	545	Q-0884	1.616	436.1	F'	HATU/HOAt
	546	Q-0885	1.631	442.2	F'	HATU/HOAt
20	547	Q-0886	1.325	396.2	F'	HATU/HOAt
	548	Q-0887	1.57	442.2	F'	HATU/HOAt
	549	Q-0888	1.32	384.2	A'	HATU/HOAt
25	550	Q-0890	1.618	260.1	C'	
	551	Q-0891	1.341	422.2	F'	HATU/HOAt
	552	Q-0892	1.558	442	F'	HATU/HOAt
30	553	Q-0893	2	451	F'	HATU/HOAt
	554	Q-0894	1.704	464.1	F'	HATU/HOAt
	555	Q-0895	1.223	381.2	F'	HATU/HOAt
35	556	Q-0896	1.474	389.1	F'	HATU/HOAt
	557	Q-0897	1.54	476,1(M+Na) ⁺	F'	HATU/HOAt
	558	Q-0899	1.569	442.1	F'	HATU/HOAt
40	559	Q-0900	1.499	375.1	F'	HATU/HOAt
	560	Q-0901	1.275	434.1	F'	HATU/HOAt
	561	Q-0902	1.557	421.1	F'	HATU/HOAt
45	562	Q-0905	1.597	515.2	F'	HATU/HOAt
	563	Q-0906	1.688	404.1	D'	HATU/HOAt
	564	Q-0907	1.598	411.1	D'	HATU/HOAt
50	565	Q-0908	1.538	424.1	F'	HATU/HOAt
	566	Q-0909	1.569	431.1	F'	HATU/HOAt
	567	Q-0910	1.818	389	D'	HATU/HOAt
55	568	Q-0911	1.419	450.2	F'	HATU/HOAt
	569	Q-0912	1.642	482	F'	HATU/HOAt
	570	Q-0913	1.512	450.2	F'	HATU/HOAt
60	571	Q-0914	1.538	476,1(M+Na) ⁺	F'	HATU/HOAt
	572	Q-0915	1.577	442.3	J'	HATU/HOAt
	573	Q-0916	2	456	F'	HATU/HOAt
65	574	Q-0917	1.745	383.2	C'	HATU/HOAt
	575	Q-0918	1.293	367.1	F'	HATU/HOAt

ES 2 969 565 T3

(continuación)

	Ex. No.	Ref. No.	LC-MS (Tiempo de retención)	MS (M+H) ⁺	Método LC-MS	Agente de acoplamiento
5	576	Q-0919	1.284	394.2	J'	HATU/HOAt
	577	Q-0920	1.925	395.1	D'	HATU/HOAt
	578	Q-0921	1.435	339.2	J'	HATU/HOAt
10	579	Q-0922	1.332	369.1	F'	HATU/HOAt
	580	Q-0923	1.388	366.1	F'	HATU/HOAt
	581	Q-0924	1.528	469.3	J'	HATU/HOAt
15	582	Q-0925	4.538	438.1	F'	HATU/HOAt
	583	Q-0926	1.463	377.1	F'	HATU/HOAt
	584	Q-0927	1.525	353.1	F'	HATU/HOAt
20	585	Q-0928	1.520	469.3	J'	HATU/HOAt
	586	Q-0929	1.504	454.1	F'	HATU/HOAt
	587	Q-0930	1.467	450.2	F'	HATU/HOAt
25	588	Q-0931	1.890	354.2	C'	HATU/HOAt
	589	Q-0932	1.515	498.3	F'	HATU/HOAt
	590	Q-0933	1.402	422.2	C'	HATU/HOAt
30	591	Q-0934	1.553	367.2	J'	HATU/HOAt
	592	Q-0935	1.298	410.2	J'	HATU/HOAt
	593	Q-0936	1.889	461.1	C'	HATU/HOAt
35	594	Q-0937	1.330	405.2	J'	HATU/HOAt
	595	Q-0938	1.5	397.1	F'	HATU/HOAt
	596	Q-0939	1.680	486.2	J'	HATU/HOAt
40	597	Q-0940	1.667	457.2	J'	HATU/HOAt
	598	Q-0941	1.500	392.2	J'	HATU/HOAt
	599	Q-0942	1.287	393.2	J'	HATU/HOAt
45	600	Q-0943	1.980	436.2	C'	HATU/HOAt
	601	Q-0944	1.989	435.2	C'	HATU/HOAt
	602	Q-0945	1.322	404.1	C'	HATU/HOAt
50	603	Q-0946	1.502	452	J'	HATU/HOAt
	604	Q-0947	1.828	381	C'	HATU/HOAt
	605	Q-0948	1.379	393.2	F'	HATU/HOAt
55	606	Q-0950	1.298	398.2	F'	HATU/HOAt
	607	Q-0951	1.518	450.2	F'	HATU/HOAt
	608	Q-0952	1.453	429.1	F'	HATU/HOAt
60	609	Q-0953	1.479	435.3	J'	HATU/HOAt
	610	Q-0954	1.328	436.3	J'	HATU/HOAt
	611	Q-0955	1.352	434.3	J'	HATU/HOAt
65	612	Q-0956	1.609	424.2	J'	HATU/HOAt
	613	Q-0957	1.391	396.2	J'	HATU/HOAt

ES 2 969 565 T3

(continuación)

	Ex. No.	Ref. No.	LC-MS (Tiempo de retención)	MS (M+H) ⁺	Método LC-MS	Agente de acoplamiento
5	614	Q-0958	1.331	434.2	F'	HATU/HOAt
	615	Q-0959	1.61	409.1	F'	HATU/HOAt
	616	Q-0960	1.647	435.2	J'	HATU/HOAt
10	617	Q-0961	1.406	357.2	J'	HATU/HOAt
	618	Q-0962	1.498	422.2	J'	HATU/HOAt
	619	Q-0963	1.585	461.2	J'	HATU/HOAt
15	620	Q-0964	1.555	449.2	J'	HATU/HOAt
	621	Q-0965	1.572	401.2	J'	HATU/HOAt
	622	Q-0966	1.501	395.2	J'	HATU/HOAt
20	623	Q-0967	1.605	463.2	J'	HATU/HOAt
	624	Q-0968	1.612	456.3	J'	HATU/HOAt
	625	Q-0969	1.420	410.2	J'	HATU/HOAt
25	626	Q-0970	1.781	486.2	C'	HATU/HOAt
	627	Q-0971	1.253	403.2	J'	HATU/HOAt
	628	Q-0972	1.993	490,1(M+Na) ⁺	C'	HATU/HOAt
30	629	Q-0973	1.329	371.2	F'	HATU/HOAt
	630	Q-0974	2.082	459.3	C'	HATU/HOAt
	631	Q-0975	1.520	480.2	J'	HATU/HOAt
35	632	Q-0976	1.695	357.2	C'	HATU/HOAt
	633	Q-0977	1.282	433.2	F'	HATU/HOAt
	634	Q-0978	1.853	406.2	C'	HATU/HOAt
40	635	Q-0979	1.745	379.1	C'	HATU/HOAt
	636	Q-0980	1.708	424.1	C'	HATU/HOAt
	637	Q-0981	1	372	J'	HATU/HOAt
45	638	Q-0982	1.519	409.3	J'	HATU/HOAt
	639	Q-0983	1.425	434.2	C'	HATU/HOAt
	640	Q-0984	1.958	461.2	C'	HATU/HOAt
50	641	Q-0985	1.279	354.2	J'	HATU/HOAt
	642	Q-0986	1.852	434.2	C'	HATU/HOAt
	643	Q-0987	1.424	397.1	F'	HATU/HOAt
55	644	Q-0988	1.515	420.2	F'	HATU/HOAt
	645	Q-0989	1.619	458.3	J'	HATU/HOAt
	646	Q-0990	1.746	455.1	F'	HATU/HOAt
60	647	Q-0991	1.928	415.1	C'	HATU/HOAt
	648	Q-0992	1.871	424.2	C'	HATU/HOAt
	649	Q-0993	1.348	418.2	F'	HATU/HOAt
65	650	Q-0994	1.587	418.2	D'	HATU/HOAt
	651	Q-0995	1	446	C'	HATU/HOAt

ES 2 969 565 T3

(continuación)

	Ex. No.	Ref. No.	LC-MS (Tiempo de retención)	MS (M+H) ⁺	Método LC-MS	Agente de acoplamiento
5	652	Q-0996	1.576	425.1	F'	HATU/HOAt
	653	Q-0997	1.448	460.1	F'	HATU/HOAt
	654	Q-0998	1.539	385.1	F'	HATU/HOAt
10	655	Q-0999	1.472	406.2	F'	HATU/HOAt
	656	Q-1000	1.562	441.1	F'	HATU/HOAt
	657	Q-1001	1.643	364.2	C'	HATU/HOAt
15	658	Q-1002	1.667	364.2	C'	HATU/HOAt
	659	Q-1003	1.812	422.1	C'	HATU/HOAt
	660	Q-1004	1.863	430.1	C'	HATU/HOAt
20	661	Q-1005	1.474	354	F'	HATU/HOAt
	662	Q-1006	1.523	425.1	F'	HATU/HOAt
	663	Q-1007	1.448	411.1	F'	HATU/HOAt
25	664	Q-1008	1.552	411.1	F'	HATU/HOAt
	665	Q-1009	1.280	386.2	A'	HATU/HOAt
	666	Q-1010	1.321	400.2	D'	HATU/HOAt
30	667	Q-1011	1.447	460.1	F'	HATU/HOAt
	668	Q-1012	1.429	464.2	F'	HATU/HOAt
	669	Q-1013	1.42	396	F'	HATU/HOAt
35	670	Q-1014	1.513	425.1	F'	HATU/HOAt
	671	Q-1015	1.584	478.2	F'	HATU/HOAt
	672	Q-1016	1.37	414.2	F'	HATU/HOAt
40	673	Q-1017	1.819	395.2	C'	HATU/HOAt
	674	Q-1018	1.528	478.2	D'	HATU/HOAt
	675	Q-1019	1.832	464.2	C'	HATU/HOAt
45	676	Q-1020	1.540	410.2	F'	HATU/HOAt
	677	Q-1021	1.355	400.1	F'	HATU/HOAt
	678	Q-1022	1.33	369.2	F'	HATU/HOAt
50	679	Q-1023	1.772	376.2	C'	HATU/HOAt
	680	Q-1024	1.832	376.1	C'	HATU/HOAt
	681	Q-1025	1.35	400.2	F'	HATU/HOAt
55	682	Q-1026	1.367	414.2	F'	HATU/HOAt
	683	Q-1027	1.331	414.2	C'	HATU/HOAt
	684	Q-1028	2	437	D'	HATU/HOAt
60	685	Q-1029	1.810	464.2	C'	HATU/HOAt
	686	Q-1030	1.339	400.2	J'	HATU/HOAt
	687	Q-1031	1.315	386.2	J'	HATU/HOAt
65	688	Q-1032	1.326	438.2	J'	HATU/HOAt
	689	Q-1033	1.483	428,1(M-H)-	F'	HATU/HOAt

ES 2 969 565 T3

(continuación)

	Ex. No.	Ref. No.	LC-MS (Tiempo de retención)	MS (M+H) ⁺	Método LC-MS	Agente de acoplamiento
5	690	Q-1034	1.461	390.2	F'	HATU/HoAt
	691	Q-1035	1.589	450.2	J'	HATU/HOAt
	692	Q-1036	1.566	464.2	J'	HATU/HOAt
10	693	Q-1037	1.844	481.1	F'	HATU/HOAt
	694	Q-1038	1.934	393.2	C'	HATU/HOAt
	695	Q-1039	1.427	359.1	F'	HATU/HOAt
15	696	Q-1040	1.494	341.1	F'	HATU/HOAt
	697	Q-1041	1.416	395.2	J'	HATU/HOAt
	698	Q-1042	1.803	440.1	D'	HATU/HOAt
20	699	Q-1043	1.474	455.2	J'	HATU/HOAt
	700	Q-1044	1.556	425.1	F'	HATU/HOAt
	701	Q-1045	1.545	469.3	J'	HATU/HOAt
25	702	Q-1046	1.505	492.2	F'	HATU/HOAt
	703	Q-1047	1.866	412	J'	HATU/HOAt
	704	Q-1048	1.891	354.2	C'	HATU/HOAt
30	705	Q-1049	1.786	378.2	C'	HATU/HOAt
	706	Q-1050	1.747	349.1	D'	HATU/HOAt
	707	Q-1051	1.680	437.2	J'	HATU/HOAt
35	708	Q-1052	1.949	453.2	J'	HATU/HOAt
	709	Q-1053	1.487	406.1	F'	HATU/HOAt
	710	Q-1054	1.903	425.2	C'	HATU/HOAt
40	711	Q-1055	1	410	J'	HATU/HOAt
	712	Q-1056	2.054	487.2	C'	HATU/HOAt
	713	Q-1057	1.401	464.3	F'	HATU/HOAt
45	714	Q-1058	1.381	465.2	F'	HATU/HOAt
	715	Q-1059	1.373	356.1	J'	HATU/HOAt
	716	Q-1060	1.472	424.2	J'	HATU/HOAt
50	717	Q-1061	1.696	451.2	C'	HATU/HOAt
	718	Q-1062	1.773	412.2	C'	HATU/HOAt
	719	Q-1063	1.745	413.2	C'	HATU/HOAt
55	720	Q-1064	2.066	435.2	C'	HATU/HOAt
	721	Q-1065	2.049	435.2	C'	HATU/HOAt
	722	Q-1066	1.425	425.2	J'	HATU/HOAt
60	723	Q-1067	1.390	426.2	J'	HATU/HOAt
	724	Q-1070	1.271	466.2	F'	HATU/HOAt
	725	Q-1071	1.991	409.1	C'	HATU/HOAt
65	726	Q-1072	1.802	395.2	C'	HATU/HOAt
	727	Q-1073	1.431	407.2	J'	HATU/HOAt

ES 2 969 565 T3

(continuación)

Ex. No.	Ref. No.	LC-MS (Tiempo de retención)	MS (M+H) ⁺	Método LC-MS	Agente de acoplamiento
728	Q-1074	1.563	463.1	F'	HATU/HOAt
729	Q-1075	1.517	464.1	F'	HATU/HOAt
730	Q-1076	1.7	411.2	C'	HATU/HOAt
731	Q-1077	1.284	467.3	F'	HATU/HOAt
732	Q-1078	1.945	450.1	C'	HATU/HOAt
733	Q-1079	1.486	471.2	I'	HATU/HOAt
734	Q-1080	1.522	470.2	I'	HATU/HOAt
735	Q-1081	1.759	451.2	A'	HATU/HOAt
736	Q-1082	1.490	422.1	C'	HATU/HOAt
737	Q-1083	1.691	422.1	A'	HATU/HOAt
738	Q-1084	1.551	488.1	C'	HATU/HOAt
739	Q-1085	1.401	478.2	F'	HATU/HOAt
740	Q-1086	1.533	506.3	F'	HATU/HOAt
741	Q-1087	1.430	407.1	F'	HATU/HOAt
742	Q-1088	1.373	436.3	F'	HATU/HOAt
743	Q-1089	1.344	437.3	F'	HATU/HOAt
744	Q-1090	1.617	453.2	C'	HATU/HOAt
745	Q-1091	1.35	454.2	J'	HATU/HOAt
746	Q-1092	1.387	408.3	E'	HATU/HOAt
747	Q-1093	1.446	435.1	J'	HATU/HOAt
748	Q-1094	1.499	394.2	C'	HATU/HOAt
749	Q-1095	1.614	421.2	J'	HATU/HOAt
750	Q-1096	1.572	422.2	J'	HATU/HOAt
751	Q-1097	1.570	487.2	C'	HATU/HOAt
752	Q-1098	1.466	373.2	J'	HATU/HOAt
753	Q-1099	1.669	487.2	C'	HATU/HOAt
754	Q-1100	1.648	488.2	C'	HATU/HOAt
755	Q-1101	1.490	487.2	C'	HATU/HOAt
756	Q-1102	1.82	413.3	C'	HATU/HOAt
757	Q-1103	1.799	393.2	C'	HATU/HOAt
758	Q-1104	1.41	436.2	J'	HATU/HOAt
759	Q-1105	1.494	422.2	J'	HATU/HOAt
760	Q-1106	1.752	422.2	C'	HATU/HOAt
761	Q-1107	1	437	J'	HATU/HOAt
762	Q-1108	2	478.2	J'	HATU/HOAt
763	Q-1109	1.349	451.2	F'	HATU/HOAt
764	Q-1110	1.986	446.3	C'	HATU/HOAt
765	Q-1111	1.851	438.2	C'	HATU/HOAt

ES 2 969 565 T3

(continuación)

	Ex. No.	Ref. No.	LC-MS (Tiempo de retención)	MS (M+H) ⁺	Método LC-MS	Agente de acoplamiento
5	766	Q-1112	1.792	383.2	C'	HATU/HOAt
	767	Q-1113	1.753	384.2	C'	HATU/HOAt
	768	Q-1114	1.422	408.2	C'	HATU/HOAt
10	769	Q-1115	1.584	422.2	A'	HATU/HOAt
	770	Q-1116	1.866	438.1	C'	HATU/HOAt
	771	Q-1117	1.469	422.2	J'	HATU/HOAt
15	772	Q-1118	1.755	425.1	C'	HATU/HOAt
	773	Q-1119	1.437	377.2	J'	HATU/HOAt
	774	Q-1120	1.640	418.1	C'	HATU/HOAt
20	775	Q-1121	1.396	394.1	J'	HATU/HOAt
	776	Q-1122	1.923	421.1	C'	HATU/HOAt
	777	Q-1123	1.545	435.2	F'	HATU/HOAt
25	778	Q-1124	1.921	409.2	C'	HATU/HOAt
	779	Q-1125	1.398	410.2	J'	HATU/HOAt
	780	Q-1126	1.549	379.2	J'	HATU/HOAt
30	781	Q-1128	1.781	394.1	C'	HATU/HOAt
	782	Q-1129	1.312	394.1	J'	HATU/HOAt
	783	Q-1130	1.517	421.1	F'	HATU/HOAt
35	784	Q-1131	1.704	459.2	J'	HATU/HOAt
	785	Q-1132	1.657	423.2	F'	HATU/HOAt
	786	Q-1134	1.974	479.1	C'	HATU/HOAt
40	787	Q-1135	1.637	505.2	J'	HATU/HOAt
	788	Q-1136	1.35	488.2	F'	HATU/HOAt
	789	Q-1137	1.896	463.1	C'	HATU/HOAt
45	790	Q-1138	2.162	521.1	C'	HATU/HOAt
	791	Q-1139	2.191	555.1	C'	HATU/HOAt
	792	Q-1140	1.894	506.1	C'	HATU/HOAt
50	793	Q-1141	1.571	455.2	J'	HATU/HOAt
	794	Q-1144	1.731	394.1	C'	HATU/HOAt
	795	Q-1145	1.820	464.1	C'	HATU/HOAt
55	796	Q-1146	2.125	492.1	C'	HATU/HOAt
	797	Q-1147	2.069	492.1	C'	HATU/HOAt
	798	Q-1148	2.135	526.1	C'	HATU/HOAt
60	799	Q-1149	1.566	489.2	J'	HATU/HOAt
	800	Q-1150	1.588	473.1	C'	HATU/HOAt
	801	Q-1151	1.602	505.2	J'	HATU/HOAt
65	802	Q-1152	1.753	521.2	J'	HATU/HOAt
	803	Q-1153	2.078	555.1	C'	HATU/HOAt

ES 2 969 565 T3

(continuación)

	Ex. No.	Ref. No.	LC-MS (Tiempo de retención)	MS (M+H) ⁺	Método LC-MS	Agente de acoplamiento
5	804	Q-1154	1.912	506.1	C'	HATU/HOAt
	805	Q-1155	1.748	521.2	J'	HATU/HOAt
	806	Q-1156	1.683	505.2	J'	HATU/HOAt
10	807	Q-1157	1.919	489.2	D'	HATU/HOAt
	808	Q-1158	1.842	459.1	D'	HATU/HOAt
	809	Q-1159	2.031	539.1	C'	HATU/HOAt
15	810	Q-1160	2.009	476.1	C'	HATU/HOAt
	811	Q-1161	1.350	472.2	J'	HATU/HOAt
	812	Q-1162	1.366	472.2	J'	HATU/HOAt
20	813	Q-1163	1.886	522.1	C'	HATU/HOAt
	814	Q-1164	1.593	488.2	D'	HATU/HOAt
	815	Q-1165	2.043	505.1	C'	HATU/HOAt
25	816	Q-1166	2.114	492.0	C'	HATU/HOAt
	817	Q-1167	2.139	526.1	C'	HATU/HOAt
	818	Q-1168	1.383	394.2	C'	HATU/HOAt
30	819	Q-1170	1.482	440.2	J'	HATU/HOAt
	820	Q-1171	1.648	539.2	J'	HATU/HOAt
	821	Q-1172	1.989	512.1	C'	HATU/HOAt
35	822	Q-1173	2.183	555.1	C'	HATU/HOAt
	823	Q-1174	1.683	447.2	J'	HATU/HOAt
	824	Q-1175	1.668	539.2	J'	HATU/HOAt
40	825	Q-1176	1.63	505.2	J'	HATU/HOAt
	826	Q-1177	1.521	349.1	E'	HATU/HOAt
	827	Q-1178	1.838	541.1	C'	HATU/HOAt
45	828	Q-1179	1.997	522	C'	HATU/HOAt
	829	Q-1180	1.937	506.2	C'	HATU/HOAt
	830	Q-1181	2.010	512.1	C'	HATU/HOAt
50	831	Q-1182	1.477	488.1	C'	HATU/HOAt
	832	Q-1183	1.469	438.2	J'	HATU/HOAt
	833	Q-1184	1.959	368.1	C'	HATU/HOAt
55	834	Q-1185	1.689	405.1	C'	HATU/HOAt
	835	Q-1186	2.022	449.1	C'	HATU/HOAt
	836	Q-1187	1.550	459.1	C'	HATU/HOAt
60	837	Q-1188	1.856	506.1	C'	HATU/HOAt
	838	Q-1189	1.41	396.3	J'	HATU/HOAt
	839	Q-1190	1.524	506.2	J'	HATU/HOAt
65	840	Q-1191	1.402	383.2	J'	HATU/HOAt
	841	Q-1192	1.78	395.2	C'	HATU/HOAt

ES 2 969 565 T3

(continuación)

	Ex. No.	Ref. No.	LC-MS (Tiempo de retención)	MS (M+H) ⁺	Método LC-MS	Agente de acoplamiento
5	842	Q-1193	1.863	490.1	C'	HATU/HOAt
	843	Q-1194	1.456	436.1	C'	HATU/HOAt
	844	Q-1196	1.963	506.1	C'	HATU/HOAt
10	845	Q-1197	1.865	506.1	C'	HATU/HOAt
	846	Q-1198	1.537	453.2	J'	HATU/HOAt
	847	Q-1199	2.083	449.2	C'	HATU/HOAt
15	848	Q-1200	2.004	450.2	C'	HATU/HOAt
	849	Q-1201	1.405	369.2	C'	HATU/HOAt
	850	Q-1202	1.575	489.2	J'	HATU/HOAt
20	851	Q-1203	1.525	496.2	J'	HATU/HOAt
	852	Q-1205	1.366	382.3	J'	HATU/HOAt
	853	Q-1206	1.690	459.1	C'	HATU/HOAt
25	854	Q-1207	1.857	397.2	C'	HATU/HOAt
	855	Q-1208	1.786	395.1	C'	HATU/HOAt
	856	Q-1209	1.377	381.2	J'	HATU/HOAt
30	857	Q-1210	2.026	512.2	C'	HATU/HOAt
	858	Q-1211	1.928	512.2	C'	HATU/HOAt
	859	Q-1212	1.559	496.3	J'	HATU/HOAt
35	860	Q-1213	1.318	396.2	J'	HATU/HOAt
	861	Q-1214	1.615	384.2	C'	HATU/HOAt
	862	Q-1215	1.926	445.2	C'	HATU/HOAt
40	863	Q-1216	2	458.3	J'	HATU/HOAt
	864	Q-1217	1.780	394.1	C'	HATU/HOAt
	865	Q-1218	1.584	438.2	J'	HATU/HOAt
45	866	Q-1219	1.88	417.1	C'	HATU/HOAt
	867	Q-1220	1.847	409.2	C'	HATU/HOAt
	868	Q-1221	1.331	355.2	C'	HATU/HOAt
50	869	Q-1222	1.516	354.2	J'	HATU/HOAt
	870	Q-1223	1.427	397.2	J'	HATU/HOAt
	871	Q-1224	1.645	391.1	C'	HATU/HOAt
55	872	Q-1225	1.759	423.1	C'	HATU/HOAt
	873	Q-1226	1.708	409.1	C'	HATU/HOAt
	874	Q-1227	1.895	451.1	C'	HATU/HOAt
60	875	Q-1228	1.767	439.1	C'	HATU/HOAt
	876	Q-1229	1.418	461.2	J'	HATU/HOAt
	877	Q-1230	1.626	505.2	J'	HATU/HOAt
65	878	Q-1231	1.874	506.1	C'	HATU/HOAt
	879	Q-1232	1.668	427.1	C'	HATU/HOAt

ES 2 969 565 T3

(continuación)

	Ex. No.	Ref. No.	LC-MS (Tiempo de retención)	MS (M+H) ⁺	Método LC-MS	Agente de acoplamiento
5	880	Q-1233	1.578	426.2	J'	HATU/HOAt
	881	Q-1234	1.792	461.1	C'	HATU/HOAt
	882	Q-1235	1.474	488.1	C'	HATU/HOAt
10	883	Q-1236	1.924	522.1	C'	HATU/HOAt
	884	Q-1237	1.762	362.1	C'	HATU/HOAt
	885	Q-1238	2.05	460.1	C'	HATU/HOAt
15	886	Q-1239	1.404	375.2	J'	HATU/HOAt
	887	Q-1240	1.542	436.2	J'	HATU/HOAt
	888	Q-1241	1.272	382.1	C'	HATU/HOAt
20	889	Q-1243	1.368	404.2	J'	HATU/HOAt
	890	Q-1244	1.254	369.1	C'	HATU/HOAt
	891	Q-1246	1.646	390.1	C'	HATU/HOAt
25	892	Q-1247	1.401	405.2	J'	HATU/HOAt
	893	Q-1249	1.388	386.2	J'	HATU/HOAt
	894	Q-1250	1.786	417.1	C'	HATU/HOAt
30	895	Q-1251	1.162	328.2	J'	HATU/HOAt
	896	Q-1254	1.35	404.2	J'	HATU/HOAt
	897	Q-1255	1.537	404.1		HATU/HOAt
35	898	Q-1256	1.477	410.2	J'	HATU/HOAt
	899	Q-1259	1.677	375.1	C'	HATU/HOAt
	900	Q-1260	1.719	410.1	C'	HATU/HOAt
40	901	Q-1263	1.409	375.2	J'	HATU/HOAt
	902	Q-1266	1.778	424.1	C'	HATU/HOAt
	903	Q-1269	1.699	394.1	C'	HATU/HOAt
45	904	Q-1288	2	524.1	C'	HATU/HOAt
	905	Q-1289	2	524.2	J'	HATU/HOAt
	906	Q-1291	1.603	422.1	C'	HATU/HOAt
50	907	Q-1292	4.560	438.2	E'	HATU/HOAt
	908	Q-1296	1.345	411.2	J'	HATU/HOAt
	909	Q-1301	1.400	394.3	D'	HATU/HOAt
55	910	Q-1305	1.461	422.2	F'	HATU/HOAt
	911	Q-1306	1.485	389.2	E'	HATU/HOAt
	912	Q-1311	1.680	432.1	C'	HATU/HOAt
60	913	Q-1313	1.537	403.2	E'	HATU/HOAt
	914	Q-1320	1.753	394.1	C'	HATU/HOAt
	915	Q-1322	1.612	418.2	C'	HATU/HOAt
65	916	Q-1341	1.450	450.2	E'	HATU/HOAt
	917	Q-1343	1.256	407.2	J'	HATU/HOAt

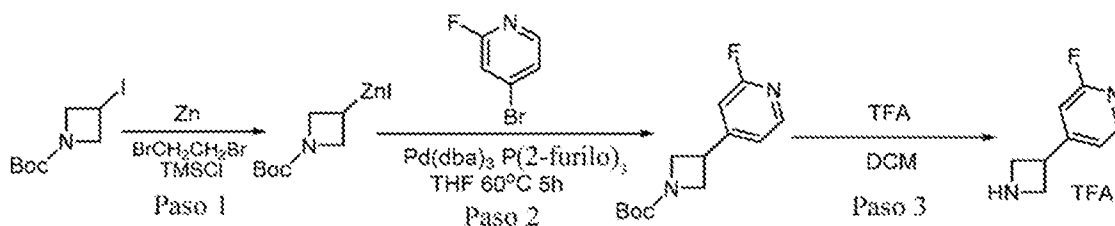
(continuación)

Ex. No.	Ref. No.	LC-MS (Tiempo de retención)	MS (M+H) ⁺	Método LC-MS	Agente de acoplamiento
918	Q-1344	1.709	413.1	C'	HATU/HOAt
919	Q-1346	1.673	378.1	C'	HATU/HOAt
920	Q-1362	1.462	432.2	J'	HATU/HOAt
921	Q-1365	1.547	436.2	J'	HATU/HOAt
922	Q-1483	1.633	425.1	C'	HATU
923	Q-1535	1.506	468.2	J'	HOAt/HATU
924	Q-1539	1.607	406.1	C'	HATU/HOAt
925	Q-1558	1.402	434.2	J'	HATU/HOAt
926	Q-1560	1.493	423.0	C'	HATU/HOAt
927	Q-1563	1.524	439.2	J'	HATU/HOAt
928	Q-1565	1.479	404.2	J'	HATU/HOAt
929	Q-1581	1.663	420.1	C'	HATU/HOAt
930	Q-1591	1.494	482.2	J'	HOAt/HATU
931	Q-1597	1.757	289.1	C'	
932	Q-1641	1.424	303.2	J'	
933	Q-1728	1.448	488.1	F'	HATU/HOAt
934	Q-1818	1.561	474.3	J'	HATU/HOAt
935	Q-1866	1.889	504.1	C'	HATU/HOAt
936	Q-1886	1.573	460.1	J'	HATU/HOAt
937	Q-1889	1.925	425.1	C'	HATU/HOAt
938	Q-1925	1.343	364.1	D'	HATU/HOAt
939	Q-1932	1.381	365.0	J'	HATU/HOAt
940	Q-1984	1.784	467.0	C'	HATU/HOAt
941	Q-1985	1.561	405.1	C'	HATU/HOAt
942	Q-2007	1.285	460.3	D'	HATU/HOAt
943	Q-2008	1.756	426.0	C'	HATU/HOAt
944	Q-2009	1.850	444.0	C'	HATU/HOAt
945	Q-2016	1.509	412.1	J'	HATU/HOAt
946	Q-2017	1.556	439.0	J'	HATU/HOAt

Ejemplo de preparación 9 - Formación de aminas

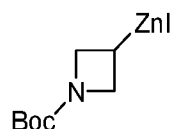
Preparación de la sal TFA de 4-(azetidin-3-il)-2-fluoropiridina:

[0670]



Paso 1: Yoduro de (1-(terc-butoxicarbonil)azetidin-3-il)zinc(II).

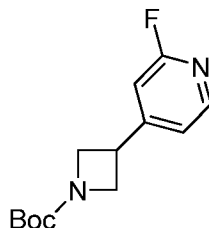
[0671]



[0672] Se añadió 1,2-dibromoetano (1,992 g, 10,6 mmol) a la suspensión de Zn (2,86 g, 44,1 mmol) en THF seco (40 mL) bajo atmósfera de N₂. La mezcla se sometió a reflujo durante 15 min y se enfrió a t.r. Se añadió lentamente a la mezcla TMSCl (764 mg, 7,08 mmol). Tras la adición, la mezcla se agitó durante 45 min a t.r. y después se añadió 3-yodoazetidin-1-carboxilato de terc-butilo (5 g, 17,7 mmol) en THF seco (10 mL). La mezcla se agitó durante 2 h a 40 °C para dar la solución de zinc reactivo, que se utilizó en el siguiente paso directamente.

Paso 2: Síntesis de 3-(2-fluoropiridin-4-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo.

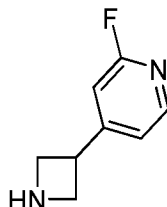
[0673]



[0674] Se añadió 4-bromo-2-fluoropiridina (3 g, 17,142 mmol) en THF (10 mL) a la mezcla de Pd(dba)₃ (1,57 g, 1,714 mmol) y Pd(2-furyl)₃ (1,2 g, 5,143 mmol) en atmósfera de N₂. A continuación, el (1-(terc-butoxicarbonil)azetidin-3-il)yoduro de zinc(II) (7,2 g, 20,571 mmol) en THF (50 mL). La mezcla se agitó a 60 °C durante 5 h. La reacción se apagó con H₂O (10 mL). El precipitado se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc (30 mL x 2) y se lavó con agua (200 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄. A continuación se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con CH₂Cl₂/MeOH: 50/1 para obtener el producto. LC-MS: m/z = 253 (M+H)⁺, RT = 1,457 min.

Paso 3: Síntesis de la sal TFA de 4-(azetidin-3-il)-2-fluoropiridina.

[0675]

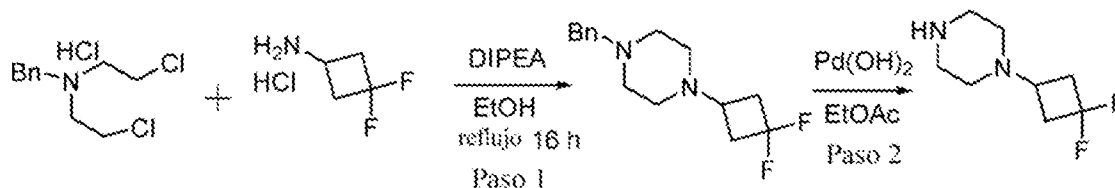


TFA

[0676] Se añadió TFA (5 mL) a una solución de 3-(2-fluoropiridin-4-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,926 g, 7,634 mmol) en DCM (5 mL). La solución se agitó a t.r. durante 3 h. Se eliminó el disolvente de la reacción para obtener el producto que se utilizó en el paso siguiente sin más purificación. LC-MS: m/z = 153 (M+H)⁺.

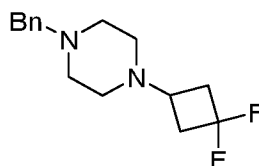
Preparación 1-(3,3-difluorociclobutil)piperazina:

[0677]



Paso 1: Síntesis de 1-bencil-4-(3,3-difluorociclobutil)piperazina.

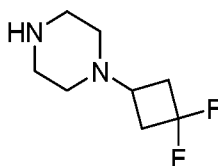
[0678]



[0679] A 100 mL de RBF se añadió clorhidrato de N-bencil-2-cloro-N-(2-cloroetil)etanamina (2,3 g, 8,61 mmol), clorhidrato de 3,3-difluorociclobutanamina (1,0 g, 6,99 mmol), 20 mL de EtOH y 6 mL de DIPEA. La mezcla se agitó a refluxo bajo N₂ durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por flash combi (isco, gel de sílice, UV 254, 40 g, EA/PE=1/3) para dar el producto. LC-MS (UV 214) 267,2 (M+H)⁺, RT = 2,01 min.

Paso 2: Síntesis de 1-(3,3-difluorociclobutil)piperazina.

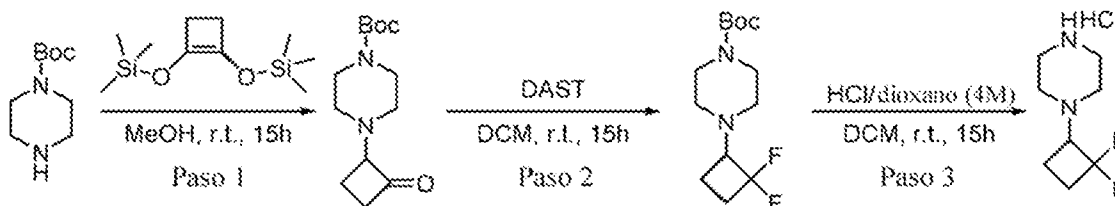
[0680]



[0681] A 100 mL de RBF se añadió 1-bencil-4-(3,3-difluorociclobutil)piperazina (1,0 g, 3,76 mmol), 30 mL de EtOAc, 0,05 mL de HOAc y 400 mg de Pd(OH)₂. La mezcla se agitó a t.r. bajo H₂ (2 atm). La mezcla se agitó a t.r. bajo H₂ (2 atm) durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto del título. LC-MS (UV 214) 177,2 (M+H)⁺, RT = 1,17 min.

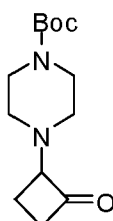
Preparación de clorhidrato de 1-(2,2-difluorociclobutil)piperazina:

[0682]



Paso 1: Síntesis de terc-butil-4-(2-oxociclobutil)piperazina-1-carboxilato.

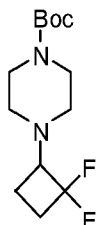
[0683]



[0684] A la solución de 1,2-bis(trimetilsililo)ciclobut-1-eno (12,5 g, 54,24 mmol) en MeOH (40 mL) se añadió gota a gota una solución de terc-butil-piperazina-1-carboxilato (10,1 g, 54,24 mmol) en MeOH (60 mL) durante 30 min. Tras la adición, la mezcla de reacción se agitó a t.r. durante 15 h. La mezcla se concentró y se purificó por SGC (eluyendo con DCM/MeOH=20/1) para obtener el compuesto del título. LC-MS: $m/z = 199,1$ ($M-56$)⁺, RT = 1,80 min.

Paso 2: Síntesis de terc-butil-4-(2,2-difluorociclobutil)piperazina-1-carboxilato.

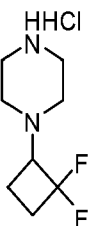
[0685]



[0686] A la solución de terc-butil-4-(2-oxociclobutil)piperazina-1-carboxilato (7,2 g, 28,31 mmol) en DCM (50 mL) se añadió DAST (13,69 g, 84,93 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.r. durante 15 h. Después se apagó con sat. NaHCO₃ (100 mL), se extrajo con DCM (80 mLX3) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por SGC (eluyendo con PE/EtOAc=10/1~1/1) para dar el compuesto del título. LC-MS: $m/z = 277,2$ ($M+H$)⁺, RT = 2,01 min.

Paso 3: Síntesis de clorhidrato de 1-(2,2-difluorociclobutil)piperazina.

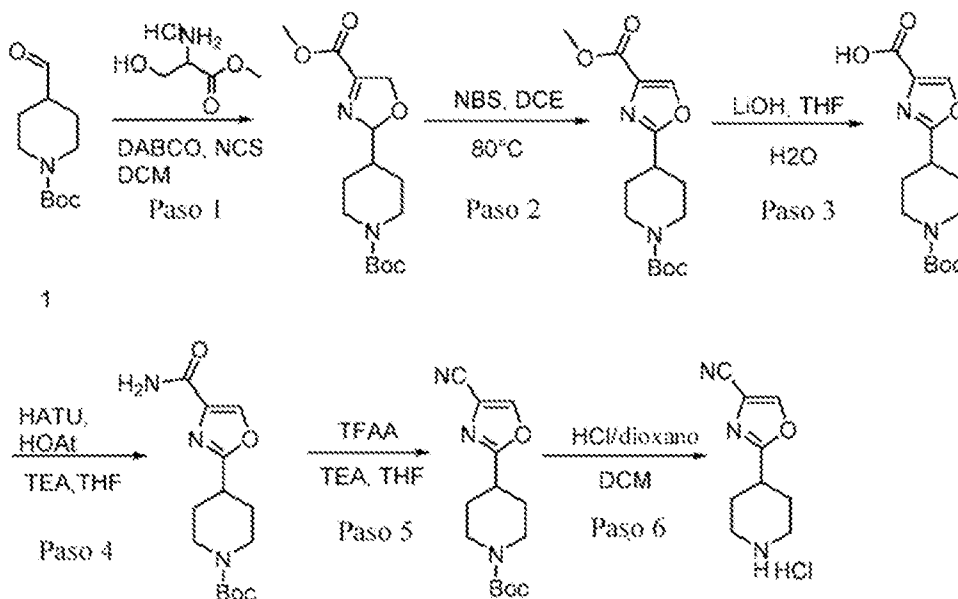
[0687]



[0688] A una solución de terc-butil-4-(2,2-difluorociclobutil)piperazina-1-carboxilato (950 mg, 3,44 mmol) en DCM (10 mL) se añadió HCl (4 mL, 4 M en dioxano). La mezcla de reacción se agitó a t.r. durante 15 h, se concentró y se lavó con EtOAc (40 mL) para dar el compuesto del título. LC-MS: $m/z = 177,2$ ($M+H$)⁺, RT = 1,15 min.

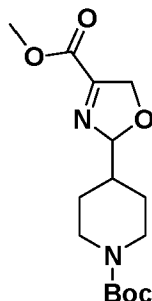
Preparación del clorhidrato de 2-(piperidin-4-il)oxazol-4-carbonitrilo:

[0689]



Paso 1: Síntesis del 2-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2,5-dihidrooxazol-4-carboxilato de metilo.

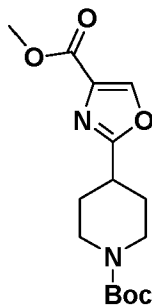
[0690]



[0691] La mezcla de 2-amino-3-hidroxiopropanoato de metilo (80 g, 516,4 mmol) y DABCO (157,74 g, 1408,45 mmol) en 2 litros de DCM se agitó durante 40 min. Después se añadió a la mezcla 4-formilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (100 g, 469,48 mmol) y se agitó durante 40 min a r.t. La mezcla se enfrió a 0 °C y después se añadió gota a gota a la mezcla NBS (68,68 g, 516,4 mmol) en 500 mL de DCM. La mezcla se calentó a t.r. y se agitó durante toda la noche. La reacción se apagó con Na₂S₂O₅ sat. al acuoso, se extrajo con DCM (300 ml X2) y se lavó con NaHCO₃ al acuoso. La mezcla combinada de orgánicos se secó sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por SGC (PE/EA=3/2) para obtener el compuesto del título. LC-MS: m/z = 335 (M+23)⁺, RT = 1,97 min.

Paso 2: Síntesis de 2-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)oxazol-4-carboxilato de metilo.

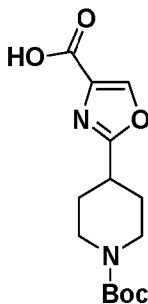
[0692]



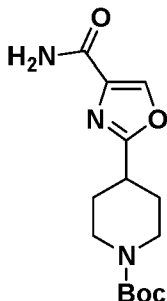
[0693] Una mezcla de metil 2-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2,5-dihidrooxazol (10 g, 32,25 mmol), NBS (5,74 g, 32,25 mmol) y K₂CO₃ (5,34 g, 38,7 mmol) en 100 mL de DCE se calentó a 80 °C y se agitó durante 2 h. A continuación, la mezcla se enfrió a 0 °C y se apagó con Na₂S₂O₃ sat. al acuoso, se extrajo con DCM (100 mL X 3) y se lavó con DCM al acuoso NaHCO₃. Los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por SGC (PE/EA=3/2) para obtener el compuesto del título. LC-MS: m/z = 333 (M+23)⁺, RT = 1,48 min.

Paso 3: Síntesis del ácido 2-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)oxazol-4-carboxílico.

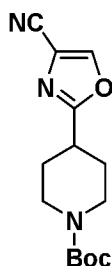
[0694]



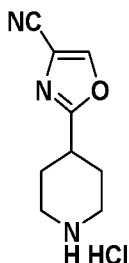
[0695] Se agitó durante 16 h a 25°C una disolución de 2-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il) oxazol-4-carboxilato de metilo (6 g, 19,35 mmol) y Li-OH.H₂O (2,438 g, 58,06 mmol) en THF/H₂O (40 mL, v/v=1/1). La mezcla se ajustó a pH=3 con HCl 1 N y después se extrajo con EA (60 mL X3). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se utilizó directamente para el paso siguiente. LC-MS: m/z = 319 (M+23)⁺, RT = 1,34 min.

Paso 4: Síntesis del 4-(4-carbamoxazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.**[0696]**

[0697] La mezcla de ácido 2-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidina-4-il)oxazol-4-carboxílico (4 g, 13,51 mmol), NH_4Cl (1,702 g, 27,02 mmol), HATU (6,16 g, 16,212 mmol), HOAt (2,204 g, 16,212 mmol) y TEA (4,093 g, 40,53 mmol) y se agitaron 50 mL de THF durante la noche a t.r.. La reacción se apagó con agua, se extrajo con EA (60 mL x 3), y se lavó con NaCl acuoso. Los orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron por SGC (PE/EA=1/4) para obtener el compuesto del título. LC-MS: $m/z = 318$ ($M+23$)⁺, RT = 1,77 min.

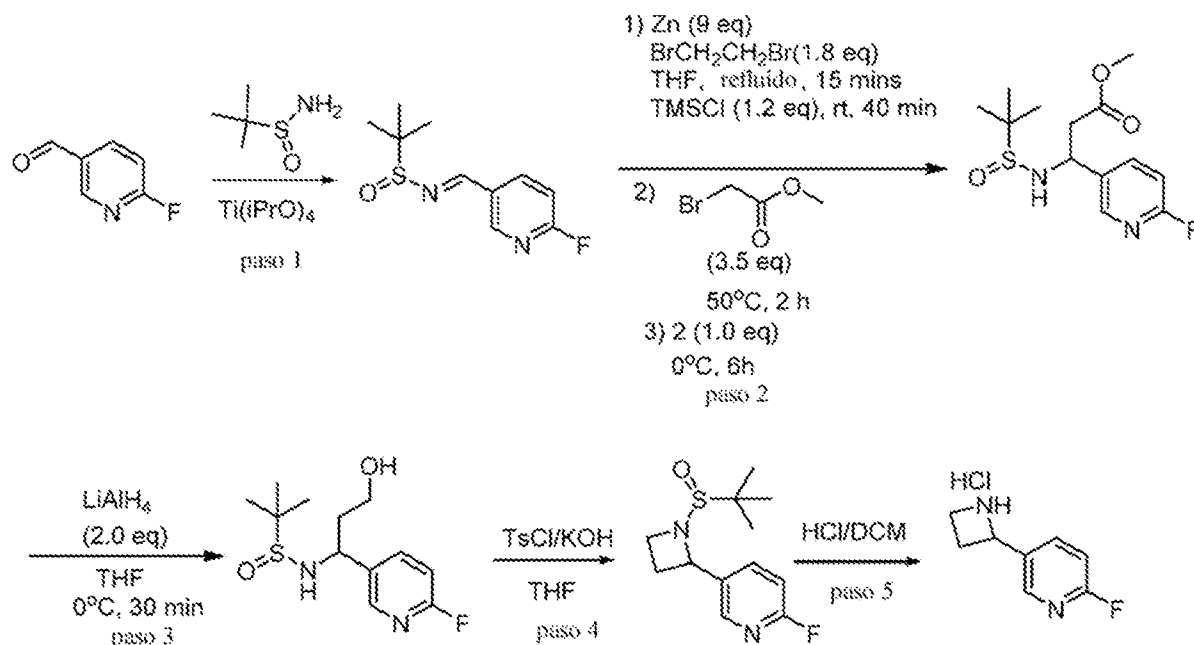
Paso 5: Síntesis de 4-(4-cianooxazol-2-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.**[0698]**

[0699] A una disolución de 4-(4-carbamooxazol-2-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,5 g, 8,474 mmol) en TEA (10 mL) y THF (10 mL) se añadió TFAA (4 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por SGC (PE/EA=2/1) para obtener el compuesto del título. LC-MS: $m/z = 300$ ($M+23$)⁺; RT = 2,01 min.

Paso 6: Clorhidrato de 2-(piperidin-4-il) oxazol-4-carbonitrilo.**[0700]**

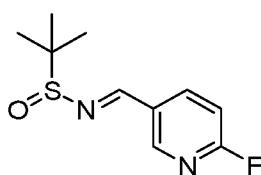
[0701] A una solución de 4-(4-cianooxazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,3 g, 4,693 mmol) en EA (5 mL) se añadió HCl 3N/EA (5 mL). La mezcla se agitó durante 1 h a t.r. El precipitado resultante se recogió y se secó al vacío tras lavarlo con éter dietílico para obtener el compuesto del título. LC-MS: $m/z = 178$ ($M+1$)⁺, RT = 0,21 min.

Preparación del clorhidrato de 5-(azetidin-2-il)-2-fluoropiridina:**[0702]**



Paso 1: Síntesis de (E)-N-((6-fluoropiridin-3-il)metilen)-2-metilpropano-2-sulfonamida.

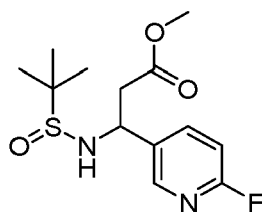
[0703]



[0704] Una mezcla de 6-fluoronicotinaldehído (4,7 g, 37,6 mmol) e isopropóxido de titanio (1,37 g, 75,2 mmol) en seco y se agitó THF (90 mL) a t.r. durante 30 min bajo nitrógeno. Después se añadió una solución de 2-metil-2-propanosulfonamida (4,56 g, 37,6 mmol) en THF seco (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a t.r. durante 16 h, se diluyó con EtOAc (200 mL) y MeOH (50 mL) y después se añadió lentamente salmuera (100 mL). La mezcla se agitó a t.r. durante 30 min y se filtró. El sólido se lavó con EtOAc (200 mL 3 2). El filtrado se extrajo con EtOAc (200 mL 3 3). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL 3 2), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por SGC (PE/EtOAc = 5/1) para dar el compuesto del título. LC-MS: m/z = 303 (M+H)⁺, RT = 1,61 min.

Paso 2: Síntesis del 3-(1,1-dimetiletilsulfonamido)-3-(6-fluoropiridin-3-il) propanoato de metilo.

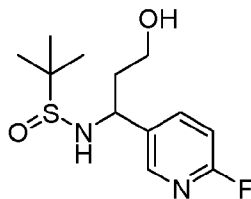
[0705]



[0706] A una suspensión de polvo de Zn (13,13 g, 200,7 mmol) en THF seco (130 mL) se añadió 1, 2-Dibromoetano (7,53g, 40,1 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante 20 min y después se enfrió a t.r. Se añadió TMSCl (2,91 g, 26,8 mmol) y se agitó durante 1 h a t.r. Después se añadió 2-bromoacetato de metilo (10,05 g, 66,9 mmol) y se agitó durante 2 h a 50 °C. La mezcla se enfrió a t.r. La solución resultante se dejó caer en una solución de (E)-N-((6-fluoropiridina-3-il) metileno)-2-metilpropano-2-sulfonamida (5,09 g, 22,3 mmol) en THF seco (20 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 6 h, se diluyó con DCM (100 mL), se lavó con ácido cítrico 0,25 M aq. (200 mL 3 2), NaHCO₃ sat. aq. (50 mL x 2), salmuera (50 mL x 2), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el compuesto del título. LC-MS: m/z = 303 (M+H)⁺, RT = 1,61 min.

Paso 3: Síntesis de N-(1-(6-fluoropiridin-3-il)-3-hidroxipropil)-2-metilpropano-2-sulfonamida.

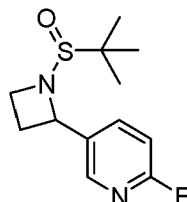
[0707]



[0708] A una disolución de 3-(1,1-dimetiletilsulfinamido)-3-(6-fluoropiridin-3-il)propanoato de metilo (3,32 g, 11,0 mmol) en THF seco (50 mL) se añadió una disolución 1 M de LiAlH_4 THF (22 mL, 22 mol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, se diluyó con EtOAc (200 mL), se apagó con $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (22 g) en porciones. La mezcla se agitó a t.r. durante 30 minutos y se filtró. El sólido se lavó con MeOH (20 mL). El filtrado se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar el compuesto del título en bruto. LC-MS: $m/z = 275$ ($\text{M}+\text{H}^+$); RT = 1,60 min.

Paso 4: Síntesis de 5-(1-(terc-butilsulfinil) azetidin-2-il)-2-fluoropiridina.

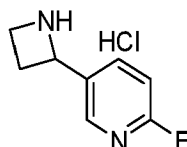
[0709]



[0710] A una solución de N-(1-(6-fluoropiridin-3-il)-3-hidroxiopropil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,7 g, 9,85 mmol) en THF seco (50 mL) se añadió hidróxido potásico (1,65 g, 29,55 mmol) y cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (2,25 g, 11,82 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante 5 h y se enfrió a t.r. La mezcla se diluyó con DCM (200 mL), se lavó con salmuera (20 mL x 2), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por SGC (PE/EtOAc = 2/1) para dar el compuesto del título. LC-MS: $m/z = 257$ ($\text{M}+\text{H}^+$); RT = 1,61 min.

Paso 5: Síntesis del clorhidrato de 5-(azetidin-2-il)-2-fluoropiridina.

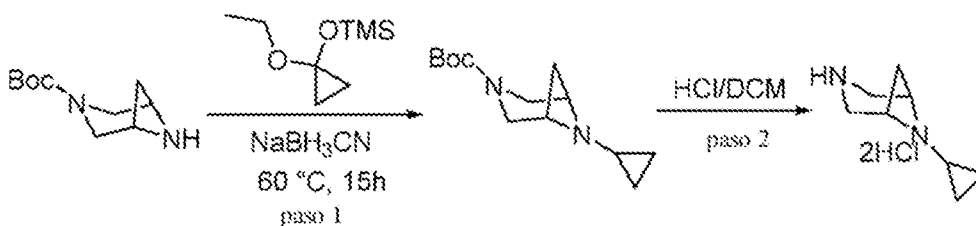
[0711]



[0712] A una solución de 5-(1-(terc-butilsulfinil)azetidin-2-il)-2-fluoropiridina (1,14 g, 4,45 mmol) en DCM (20 mL) se añadió una solución 4 M de HCl/Dioxane (16,7 mL, 66,8 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a t.r. durante 30 min y después se concentró para dar el compuesto del título. LC-MS: $m/z = 124$ ($\text{M}-28$)⁺, RT = 0,308 min.

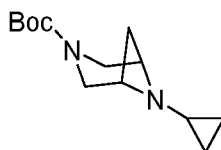
Preparación 6-ciclopil-3,6-diaza-biciclo[3.1.1]heptano dihidrocloruro:

[0713]



Paso 1: Síntesis de 6-ciclopil-3,6-diaza-biciclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de terc-butilo.

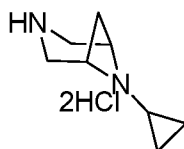
[0714]



[0715] A una solución de 3,6-diaza-biciclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de terc-butilo (1,5g, 7,58mmol) y (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (3.1ml, 15,45mmol) en 10 ml de MeOH y 10 ml de THF se añadieron cianoborohidruro sódico (715mg, 11,35mmol) y ácido acético (2,2ml, 38,50mmol). La mezcla se agitó a 60 °C bajo N₂ durante 12 h. Tras enfriar a r.t., se añadió 1 ml de agua y la mezcla se agitó durante 5 min. A continuación, se trató con 1 NNaOH (2,5 ml) y se agitó durante 15 min. La mezcla se concentró y la fase acuosa se extrajo con DCM (100 ml). La fase orgánica se lavó con NaOH 1 N (50ml). La fase acuosa combinada se extrajo con DCM (2x100 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar un producto bruto que se utilizó para el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS: m/z = 239 (M+H)⁺, RT = 2,26 min.

Paso 2: Síntesis del 6-ciclopropil-3,6-diaza-biciclo[3.1.1]heptano dihidrocloruro.

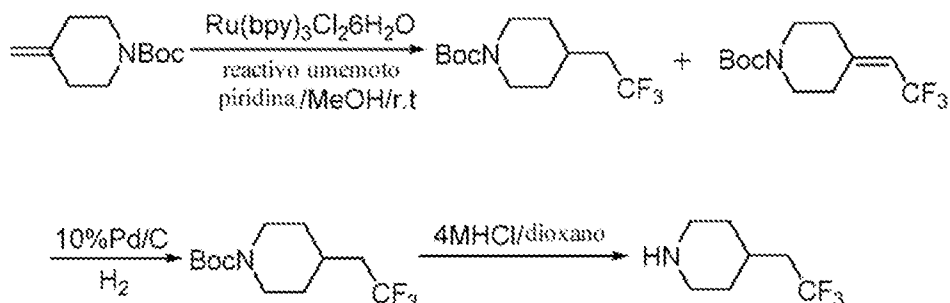
[0716]



[0717] A una solución de 6-ciclopropil-3,6-diaza-biciclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de terc-butilo (1,8 g bruto, 7,56 mmol) en 40 mL de diclorometano se añadieron 25 mL de solución de HCl 4 N en 1,4-dioxano. La mezcla se agitó a t.r. durante 7 h y después se agitó a 4 °C durante toda la noche. Se vertió la solución clara superior y el sólido pegajoso del fondo del matraz se secó al vacío para dar el producto. LC-MS: m/z = 139 (M+H)⁺, RT = 0,44 min.

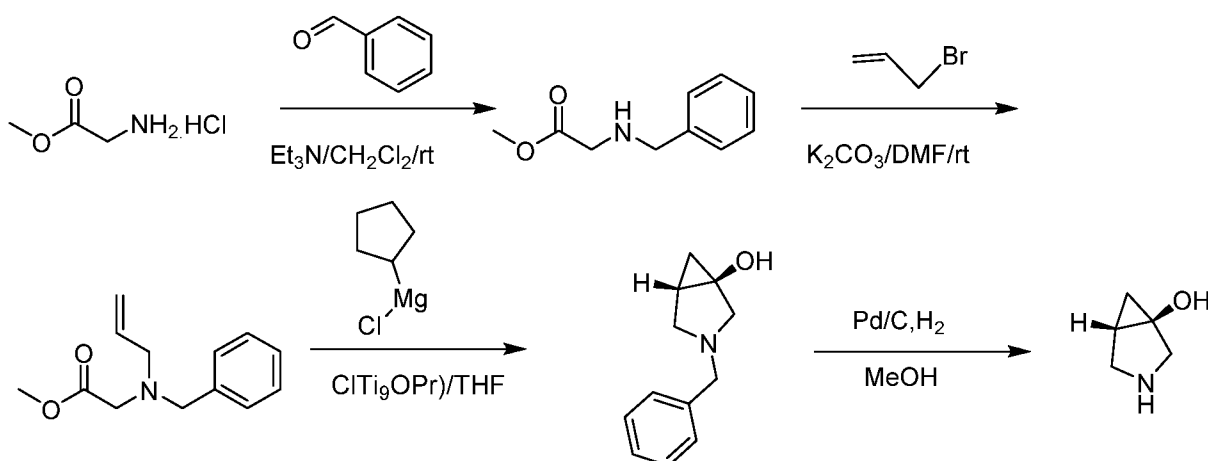
Ejemplo de preparación 10 - Formación de 4-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina

[0718]



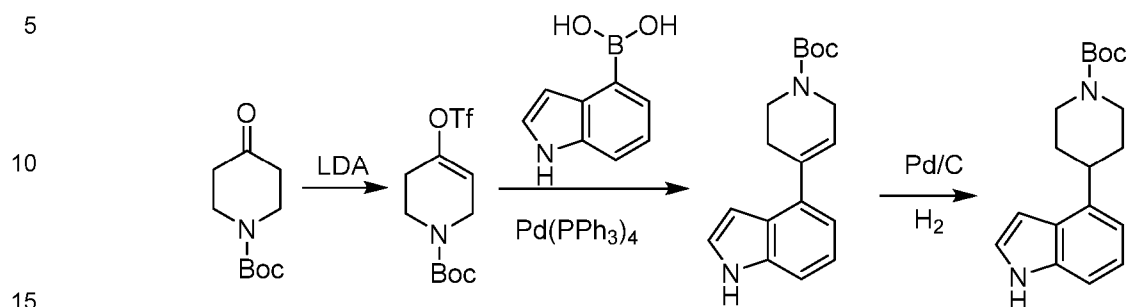
Ejemplo de preparación 11- Formación de (1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-ol

[0719]

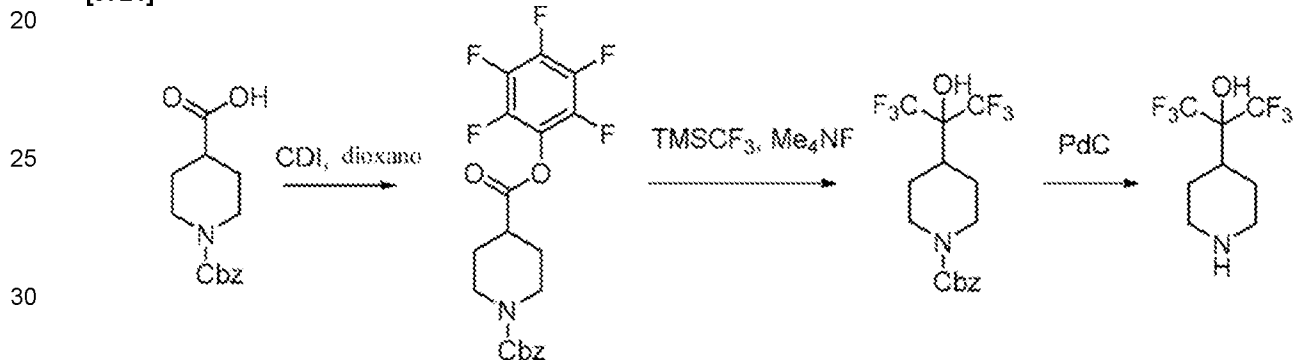


Ejemplo de preparación 12 - Formación de 4-(1H-indol-4-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

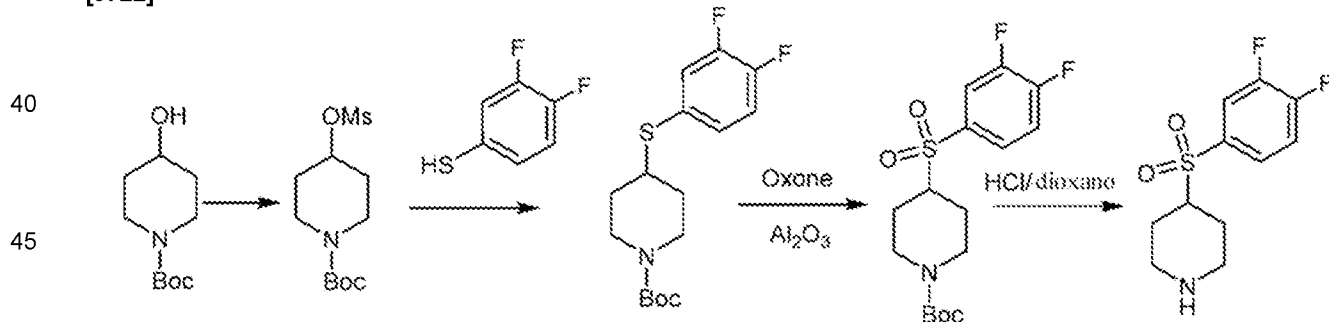
[0720]

**Ejemplo de preparación 13 - Formación de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(piperidina-4-il)propan-2-ol**

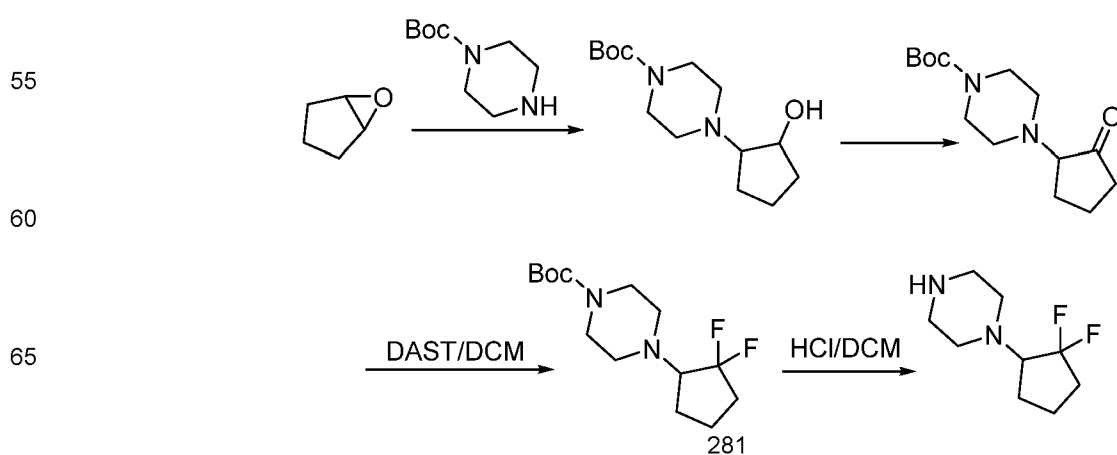
[0721]

**Ejemplo preparatorio 14 - Formación de 4-((3,4-difluorofenil)sulfonyl)piperidina**

[0722]

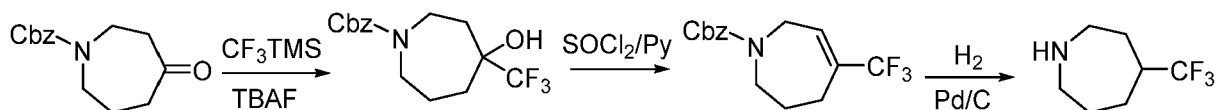
**Ejemplo de preparación 15 - Formación de 1-(2,2-difluorociclopentilo)piperazina**

[0723]

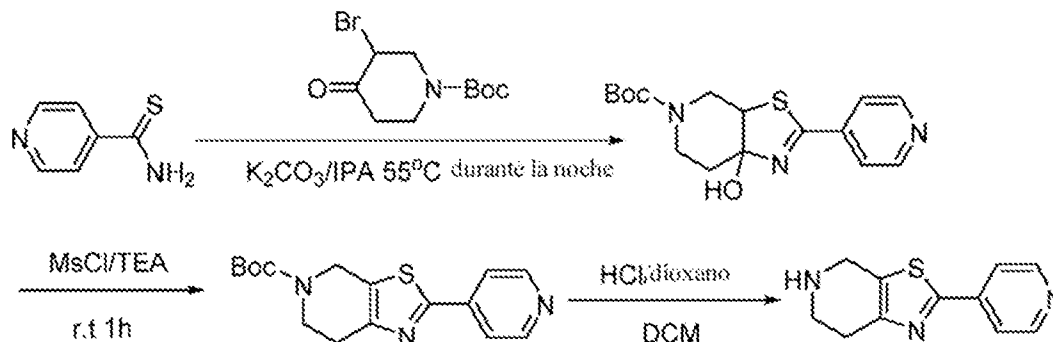


Ejemplo de preparación 16 - 4-(trifluorometil)azepano

[0724]

**Ejemplo de preparación 17 - 2-(piridin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina**

[0725]

**Ejemplos 947-953**

[0726] Los ejemplos 947-953 de la tabla 23 se prepararon acoplando un ácido carboxílico apropiado con una amina apropiada utilizando las condiciones de reacción especificadas.

Tabla 23

Ex. No.	Ref. No.	LC-MS (Tiempo de retención)	MS (M+H) ⁺	LC-MS Método	Condiciones de reacción	Escal a ácida
947	Q-1127	1.553	419.2	A'	Ácido (1 eqv.), amina (1,1 eqv.), HATU (1,2 eqv.), HOAt (1,2 eqv.), NMM (3 eqv.), THF, temperatura ambiente, 16 h	2.1g
948	Q-1133	1.749	394.1	C'	Ácido (1 eqv.), amina (1,1 eqv.), HATU (1 eqv.), HOAt (1 eqv.), TEA (4 eqv.), THF, temperatura ambiente, 2 h	1 g
949	Q-1169	1.514	418.2	F'	Ácido (1 eqv.), amina (1,1 eqv.), HATU (1 eqv.), HOAt (1 eqv.), NMM (4 eqv.), THF, temperatura ambiente, 16 h	820 mg
950	Q-1195	1.302	380.2	J'	Ácido (1 eqv.), amina (1eqv.), HATU (1,2 eqv.), HOAt (1,2 eqv.), NMM (7 eqv.), DMF, temperatura ambiente, 3 h	1.9 g
951	Q-1204	1.579	419.1	C'	Ácido (1 eqv.), amina (1,1 eqv.), HATU (1,1 eqv.), HOAt (1 eqv.), NMM (2,6 eqv.), THF, 60 C, 16 h	700 mg
952	Q-1242	1.771	394.1	C'	Ácido (1 eqv.), amina (1,1 eqv.), HATU (1,1 eqv.), HOAt (1 eqv.), NMM (4 eqv.), THF, temperatura ambiente, 16 h	1 g
953	Q-1245	1.455	419.1	C'	Ácido (1 eqv.), amina (1,1 eqv.), HATU (1 eqv.), HOAt (1 eqv.), NMM (4 eqv.), THF, temperatura ambiente, 16 h	800 mg

Ejemplo 954 - Ensayos de la actividad inhibidora de la SPR

[0727] Se analizó la actividad inhibidora de la SPR de los compuestos mediante un ensayo TR-FRET (transferencia de energía de resonancia fluorescente homogénea, resuelta en el tiempo) según el procedimiento descrito en Haruki et al., Science, 430:987 (2013). Se utilizaron SNAP-hSPR marcadas con terbio y SNAP-EGFP marcadas con SSZ (sulfasalazina) como pareja de proteínas en este ensayo. Se examinaron los compuestos a diferentes concentraciones y se calcularon los valores IC50 y Kd. La actividad inhibidora SPR de los compuestos se proporciona en la Tabla 24.

[0728] Se ensayó la actividad inhibidora de la SPR de los compuestos mediante un ensayo celular SKN-N-BE(2) de acuerdo con el siguiente procedimiento. Se sembraron células SK-N-BE (2) en placas estériles de 96 pocillos y se incubaron durante 12-24 horas a 37°C con un suministro de CO₂ del 5%. Se retiró el medio y se utilizó medio DMEM/F-12 fresco (que contenía glutamina y Pen/Strep pero no FBS) añadidos. Los compuestos (a diferentes concentraciones) se añadieron a diferentes pocillos. A continuación, las placas se incubaron durante 6-48 horas a 37°C con un suministro de CO₂ del 5%. A continuación, se centrifugaron las placas y se eliminó el sobrenadante. A continuación, las placas se lavaron opcionalmente una vez con PBS. A continuación, se sellaron y se almacenaron a -80°C o se utilizaron inmediatamente en el siguiente paso. Las células se lisaron y los niveles de BH4 se evaluaron mediante LC-MS. La actividad inhibidora SPR de los compuestos se proporciona en la Tabla 24.

[0729] Se ensayaron los compuestos para la inhibición de la producción de BH4 utilizando células mononucleares de sangre periférica humana (PBMC) de acuerdo con el siguiente procedimiento. Las PBMC se compraron o aislaron de sangre humana fresca y se utilizaron como preparación fresca o congeladas para su uso posterior. El sistema de ensayo se preparó pretratando las placas de ensayo durante la noche con una solución que contenía anticuerpo anti CD3 humano. Las PBMC humanas se suspendieron en medio de ensayo y se sembraron en las placas de ensayo a una densidad de 1-43105 células por pocillo. La concentración deseada del compuesto de ensayo se añadió a cada pocillo. También se añadió a cada pocillo una solución de anticuerpo anti-CD28 humano. Las placas se incubaron durante 12-48 horas a 37°C y 5% de CO₂. Las placas de ensayo se centrifugaron durante 5-15 minutos a 1-3000 RMP y se eliminaron los sobrenadantes. Las células se lisaron, se sellaron y se utilizaron directamente o se congelaron a -80°C. Se utilizó LC-MS para cuantificar la cantidad de inhibición de la producción de BH4 y se proporciona en la Tabla 24.

Tabla 24

Compuesto	hTR-FRET IC50 (μM)	SK-N-BE(2) IC50 (μM)	hPBMIC IC50 (μM)	TR FRET Kd (nM)
Q-0001	0.02	2.7		
Q-0002	0.03			
Q-0003				14
Q-0004	0.07			
Q-0005				33
Q-0006				41
Q-0007	0.10			
Q-0008				48
Q-0009	0.3	22		
Q-0010				72
Q-0011				77
Q-0012				81
Q-0013				88
Q-0014				88
Q-0015				100
Q-0016				101
Q-0017				118
Q-0018				125
Q-0019				129
Q-0020				129
Q-0021				133
Q-0022				139
Q-0023				141
Q-0024				153
Q-0025				268
Q-0026				295
Q-0027				326
Q-0028				364
Q-0029				406
Q-0030				484
Q-0031				495
Q-0055				7
Q-0214				1123
Q-0248	0.6			575
Q-0279	0.007	1.0	2.2	
Q-0280	0.06	16		
Q-0281	0.06	9.0		

ES 2 969 565 T3

(continuación)

	Compuesto	hTR-FRET IC50 (μM)	SK-N-BE(2) IC50 (μM)	hPBMIC IC50 (μM)	TR FRET Kd (nM)
5	Q-0282	0.03	4.4		
	Q-0283	1.5			
	Q-0284	2.9			
10	Q-0285	40			
	Q-0286	0.01			
	Q-0287	0.02			
15	Q-0290	2.0			
	Q-0291	2.7			
	Q-0292	40			
20	Q-0298	0.02	1.5		
	Q-0299	0.005	1.2		
	Q-0300	0.009	5.0		
25	Q-0301	0.2			
	Q-0302	0.009	1.2		
	Q-0303	0.007	0.9		
30	Q-0304	0.04	67		
	Q-0305	0.03	4.6		
	Q-0306	25			
35	Q-0307	0.009	4.2		
	Q-0308	0.02	2.0		
	Q-0310	0.06	12		
40	Q-0311	0.04	11		
	Q-0312	0.02	10		
	Q-0313	0.006	1.5		
45	Q-0314	0.02	5.8		
	Q-0316	0.3			
	Q-0317	0.06	20		
	Q-0318	0.006	2.1		
50	Q-0319	0.01	2.2		
	Q-0320	1.3			
	Q-0321	0.9			
55	Q-0322	0.2			
	Q-0323	0.3	35		
	Q-0327	0.007	12		
60	Q-0328	0.01	53		
	Q-0329	0.01	3.5		
	Q-0330	0.02	6.1		
65	Q-0331	0.08	15		

ES 2 969 565 T3

(continuación)

	Compuesto	hTR-FRET IC50 (μM)	SK-N-BE(2) IC50 (μM)	hPBMIC IC50 (μM)	TR FRET Kd (nM)
5	Q-0332	0.01	2.5		
	Q-0333	0.02	12		
	Q-0334	0.08	49		
10	Q-0339	0.009	1.5		
	Q-0340	0.007	1.1		
	Q-0341	0.005	1.8		
15	Q-0342	0.01	2.4		
	Q-0343	0.1	40		
	Q-0344	0.07	23		
20	Q-0345	0.01	78		
	Q-0346	0.008	5.3		
	Q-0347	0.01	7.5		
25	Q-0348	0.01	6.4		
	Q-0349	0.03	57		
	Q-0350	0.02	11		
30	Q-0351	0.01	4.6		
	Q-0352	0.02	13		
	Q-0353	0.05	15		
35	Q-0354	0.002	0.1	0.38	
	Q-0358	0.1	22		
	Q-0359	0.003	1.1		
40	Q-0361	0.01	0.6		
	Q-0362	0.02	2.9		
	Q-0363	0.03	5.8		
45	Q-0364	0.07	16		
	Q-0365	0.05	12		
	Q-0366	0.4	128		
	Q-0367	0.07	11		
50	Q-0368	0.01	2.9		
	Q-0369	0.2	28		
	Q-0370	0.1	22		
55	Q-0371	0.07	14		
	Q-0372	0.005	0.3		
	Q-0373	0.02	1.5		
60	Q-0374	0.009	1.2		
	Q-0375	0.02	2.5		
	Q-0376	0.03	8.2		
65	Q-0377	0.04	6.3		

ES 2 969 565 T3

(continuación)

	Compuesto	hTR-FRET IC50 (μM)	SK-N-BE(2) IC50 (μM)	hPBMIC IC50 (μM)	TR FRET Kd (nM)
5	Q-0378	0.03	4.1	0.74	
	Q-0379	0.002	0.084	0.28	
	Q-0380	0.007	2.7		
10	Q-0381	0.01	2.1		
	Q-0382	0.003	0.1		
	Q-0383	0.3	69		
15	Q-0384	14			
	Q-0385	0.03	3.8		
	Q-0387	0.01	3.7		
20	Q-0388	0.1	36		
	Q-0389	0.02	5.6		
	Q-0390	0.02	12		
25	Q-0393	0.006	0.8		
	Q-0394	1.5			
	Q-0395	0.02	0.5		
30	Q-0396	0.002	0.061		
	Q-0397	0.02	2.3		
	Q-0398	0.01	0.072		
35	Q-0399	0.003	0.024		
	Q-0400	0.004	0.2		
	Q-0401	0.03	0.4		
40	Q-0402	0.01	0.041		
	Q-0403	0.009	1.1		
	Q-0404	0.04	4.3		
45	Q-0405	0.01	1.5		
	Q-0406	0.05	2.0		
	Q-0407	1.7			
50	Q-0408	0.01	0.075		
	Q-0409	0.2	25		
	Q-0410	0.002	0.2		
55	Q-0411	0.009	2.7		
	Q-0412	0.009	0.5		
	Q-0413	2.2			
	Q-0414	0.006	0.3		
60	Q-0415	0.03	1.2		
	Q-0416	0.02	2.8		
	Q-0417	0.004	0.9		
65	Q-0418	0.002	0.05	0.032	

ES 2 969 565 T3

(continuación)

	Compuesto	hTR-FRET IC50 (μM)	SK-N-BE(2) IC50 (μM)	hPBMIC IC50 (μM)	TR FRET Kd (nM)
5	Q-0419	0.005	0.7		
	Q-0420	0.007			
	Q-0421	0.003	0.7		
10	Q-0422	0.003	0.2		
	Q-0423	0.005	0.1	0.41	
	Q-0424	0.004	1.1		
15	Q-0425	0.03	2.1		
	Q-0426	0.1	16		
	Q-0427	0.009	3.1	1.1	
20	Q-0428	0.003	0.019		
	Q-0429	0.1	49		
	Q-0431	0.003	0.5		
25	Q-0432	0.04	6.5		
	Q-0433	0.2	58		
	Q-0434	0.005	0.2		
30	Q-0435	0.02	1.2		
	Q-0436	4.6			
	Q-0437	5.0			
35	Q-0438	0.10	35		
	Q-0439	0.001	0.096		
	Q-0440	0.009	1.4		
40	Q-0441	0.1	31		
	Q-0442	0.004	0.2		
	Q-0443	0.009	3.9		
45	Q-0444	0.01	2.7		
	Q-0445	0.01	0.9		
	Q-0446	0.007	0.096		
50	Q-0447	0.4			
	Q-0448	1.5			
	Q-0449	0.003	0.078		
55	Q-0450	0.005	0.3		
	Q-0451	0.002	0.019	0.013	
	Q-0452	0.8			
60	Q-0453	0.006	1.6	1.3	
	Q-0454	0.3			
	Q-0455	16			
65	Q-0456	0.008	0.5		
	Q-0457	0.1			

ES 2 969 565 T3

(continuación)

	Compuesto	hTR-FRET IC50 (μM)	SK-N-BE(2) IC50 (μM)	hPBMIC IC50 (μM)	TR FRET Kd (nM)
5	Q-0458	0.006	0.4		
	Q-0459	0.002	0.059		
	Q-0460	0.003	0.6		
10	Q-0461	0.003	0.4		
	Q-0462	0.005	0.094		
	Q-0463	0.004	0.3		
15	Q-0464	0.003	0.3		
	Q-0465	0.3	150		
	Q-0466	0.001	0.059		
20	Q-0467	0.002	0.082	0.1	
	Q-0468	0.007	0.2		
	Q-0469	0.004	0.037		
25	Q-0470	0.005	1.0		
	Q-0471	0.08	16		
	Q-0472	0.2	17		
30	Q-0473	0.006	0.092		
	Q-0474	0.007	0.6		
	Q-0475	0.005	0.3		
35	Q-0476	0.003	0.056		
	Q-0477	0.005	0.091		
	Q-0478	0.006	1.4		
40	Q-0479	0.006	0.1		
	Q-0480	0.009	0.3		
	Q-0481	0.03	95		
45	Q-0482	0.008	1.0		
	Q-0483	0.004	0.049		
	Q-0485	0.009	0.062		
50	Q-0486	0.006	0.1		
	Q-0487	0.003	0.6		
	Q-0488	0.02	1.2		
	Q-0489	0.008	0.053		
55	Q-0490	0.007	0.1		
	Q-0491	0.02	0.037		
	Q-0492	0.008	0.2		
60	Q-0493	0.03	0.029		
	Q-0494	0.006	0.3		
	Q-0495	0.005	0.051		
65	Q-0496	0.007	0.4		

ES 2 969 565 T3

(continuación)

	Compuesto	hTR-FRET IC50 (μM)	SK-N-BE(2) IC50 (μM)	hPBMIC IC50 (μM)	TR FRET Kd (nM)
5	Q-0497	0.009	0.4		
	Q-0498	0.02	0.03		
	Q-0499	0.02	0.044		
10	Q-0500	0.03	0.097		
	Q-0501	0.009	0.2		
	Q-0502	0.02	0.4		
15	Q-0503	4.0			
	Q-0504	0.004	0.058		
	Q-0505	0.004	0.1		
20	Q-0506	0.003	0.2		
	Q-0507	0.01	0.2		
	Q-0508	0.03	2.0		
25	Q-0509	0.003	0.068		
	Q-0510	0.005	0.1		
	Q-0511	0.003	0.3		
30	Q-0513	0.01	0.047		
	Q-0514	0.007	0.057		
	Q-0515	0.04	5.3		
35	Q-0517	0.002	0.1		
	Q-0518	0.003	0.5	0.032	
	Q-0519	0.003	0.053	0.12	
40	Q-0520	0.003	0.2		
	Q-0521	0.008	0.1		
	Q-0522	0.3	10		
45	Q-0523	0.02	0.1		
	Q-0524	0.004	1.1		
	Q-0525	0.001	0.019	0.024	
50	Q-0526	0.003	0.028		
	Q-0527	0.03	0.045		
	Q-0528	0.07	0.8		
55	Q-0529	0.01	0.1		
	Q-0530	0.03	1.8		
	Q-0531	0.004	0.062		
60	Q-0532	0.02	0.044		
	Q-0533	0.002	0.069		
	Q-0534	0.003	0.1		
	Q-0535	0.004	0.4		
65	Q-0536	0.007	0.059		

ES 2 969 565 T3

(continuación)

	Compuesto	hTR-FRET IC50 (μM)	SK-N-BE(2) IC50 (μM)	hPBMIC IC50 (μM)	TR FRET Kd (nM)
5	Q-0537	0.04	0.2		
	Q-0540	0.3			
	Q-0541	0.2			
10	Q-0542	0.1			
	Q-0543	0.003	0.4		
	Q-0544	0.03			
15	Q-0545	0.002	0.041		
	Q-0546	0.009	0.084		
	Q-0547	2.3	10		
20	Q-0548	0.02	2.1		
	Q-0549	0.004	0.4		
	Q-0550	0.002	0.1		
25	Q-0551	0.006	0.5		
	Q-0552	0.007	0.038		
	Q-0553	0.006	0.2		
30	Q-0555	0.02	0.7		
	Q-0556	0.007	0.6		
	Q-0557	0.008	0.6		
35	Q-0558	5.0	10		
	Q-0559	0.007	0.038		
	Q-0560	0.003	0.012		
40	Q-0561	0.004	0.011		
	Q-0562	0.004	0.2		
	Q-0563	0.005	0.3		
45	Q-0564	0.2	4.0		
	Q-0565	0.006	0.011		
	Q-0566	5.0	10		
50	Q-0567	0.003	0.02		
	Q-0568	0.006	0.2		
	Q-0569	0.01	0.3		
55	Q-0570	0.003	0.023		
	Q-0571	0.003	0.073	0.067	
	Q-0572	0.002	0.036	0.024	
	Q-0573	0.003	0.035		
60	Q-0574	0.006	0.047		
	Q-0575	0.003	0.2		
	Q-0576	0.006	0.1		
65	Q-0577	0.04	2.1		

ES 2 969 565 T3

(continuación)

	Compuesto	hTR-FRET IC50 (μM)	SK-N-BE(2) IC50 (μM)	hPBMIC IC50 (μM)	TR FRET Kd (nM)
5	Q-0578	0.008	0.7		
	Q-0579	0.005	0.1		
	Q-0580	0.003	0.022		
10	Q-0582	0.02	1.0		
	Q-0583	0.1	3.7		
	Q-0584	0.2	10		
15	Q-0585	0.006	0.033		
	Q-0586	0.002	0.2	0.13	
	Q-0587	0.01	0.021		
20	Q-0588	0.07	4.7		
	Q-0589	0.06	1.7		
	Q-0590	0.003	0.015		
25	Q-0591	0.003	0.1	0.045	
	Q-0592	0.02	0.076		
	Q-0593	0.2	7.4		
30	Q-0594	0.3	3.6		
	Q-0595	0.07	4.4		
	Q-0596	0.004	0.016		
35	Q-0597	0.003	0.053		
	Q-0598	0.004	0.01		
	Q-0599	0.002	0.012		
40	Q-0600	0.001	0.057		
	Q-0601	0.005	0.1		
	Q-0602	0.02	1.2		
45	Q-0603	0.006	0.1		
	Q-0604	0.007	0.072		
	Q-0605	0.2	10		
50	Q-0606	0.002	0.051		
	Q-0607	0.005	0.087		
	Q-0608	0.002	0.056		
55	Q-0609	0.001	0.084		
	Q-0610	0.01	10		
	Q-0611	0.004	0.029		
60	Q-0612	0.01	2.6		
	Q-0614	0.01	1.6		
	Q-0615	0.003	0.019		
	Q-0616	0.002	0.1		
65	Q-0617	0.02	3.0		

ES 2 969 565 T3

(continuación)

	Compuesto	hTR-FRET IC50 (μM)	SK-N-BE(2) IC50 (μM)	hPBMIC IC50 (μM)	TR FRET Kd (nM)
5	Q-0618	0.001	0.025		
	Q-0619	0.003	0.3		
	Q-0620	0.001	0.1		
10	Q-0621	0.02	5.2		
	Q-0622	0.001	0.058		
	Q-0623	0.001	0.078		
15	Q-0624	0.002	0.032		
	Q-0626	0.001	0.014		
	Q-0627	0.009	10		
20	Q-0630	0.009	10		
	Q-0632	0.004	7.3		
	Q-0633	0.005	0.4		
25	Q-0634	0.003	0.7		
	Q-0635	0.002	0.1	0.054	
	Q-0681	0.001	0.2		
30	Q-0690	0.002	0.2	0.072	
	Q-0691	0.002	0.091		
	Q-0693	0.003	0.8	0.45	
35	Q-0696	0.004	0.4		
	Q-0697	0.004	0.2		
	Q-0698	0.001	0.071		
40	Q-0700	0.002	0.1		
	Q-0701	0.002	0.082		
	Q-0702	0.002	0.032		
45	Q-0703	0.004	0.6	0.19	
	Q-0704	0.002	0.2		
	Q-0705	0.002	0.043		
50	Q-0706	0.002	0.03		
	Q-0707	0.005	0.3		
	Q-0708	0.001	0.097		
	Q-0709	0.001	0.028		
55	Q-0710	0.002	0.2		
	Q-0711	0.002	0.086		
	Q-0712	0.002	0.3		
60	Q-0713	0.001	0.2		
	Q-0714	0.03	8.1		
	Q-0715	0.002	0.097		
65	Q-0716	0.002	0.4		

ES 2 969 565 T3

(continuación)

	Compuesto	hTR-FRET IC50 (μM)	SK-N-BE(2) IC50 (μM)	hPBMIC IC50 (μM)	TR FRET Kd (nM)
5	Q-0718	0.004	0.2		
	Q-0719	0.002	0.2		
	Q-0720	0.001	0.3		
10	Q-0721	0.001	0.035	0.026	
	Q-0722	0.02	3.3		
	Q-0723	0.003	0.2		
15	Q-0724	0.002	0.2		
	Q-0725	0.001	0.1		
	Q-0726	0.001	0.074		
20	Q-0727	0.001	0.081		
	Q-0730	0.001	0.2		
	Q-0731	0.002	0.053		
25	Q-0732	0.001	0.1		
	Q-0734	0.004	0.3		
	Q-0735	0.003	0.095		
30	Q-0736	0.002	0.2		
	Q-0737	0.005	0.2	0.037	
	Q-0738	0.001	0.1		
35	Q-0739	0.002	0.3		
	Q-0741	0.004	0.4		
	Q-0743	0.004	0.4		
40	Q-0744	0.003	0.1		
	Q-0745	0.004	0.2		
	Q-0746	0.004	0.6		
45	Q-0747	0.008	0.8		
	Q-0748	0.004	0.9		
	Q-0749	0.003	0.05		
50	Q-0750	0.003	0.5	0.18	
	Q-0751	0.003	0.2		
	Q-0752	0.004	0.5		
55	Q-0753	0.002	0.2		
	Q-0754	0.009	0.1		
	Q-0755	0.004	0.5		
60	Q-0756	0.004	0.8		
	Q-0757	0.002	0.2		
	Q-0758	0.002	0.09		
	Q-0759	0.001	0.2		
65	Q-0760	0.001	0.4	0.075	

ES 2 969 565 T3

(continuación)

	Compuesto	hTR-FRET IC50 (μM)	SK-N-BE(2) IC50 (μM)	hPBMIC IC50 (μM)	TR FRET Kd (nM)
5	Q-0761	0.002	0.2	0.14	
	Q-0762	0.002	0.2		
	Q-0764	0.002	0.3	0.10	
10	Q-0765	0.005	0.3		
	Q-0768	0.002	0.2	0.045	
	Q-0770	0.002	0.2		
15	Q-0771	0.001	0.2		
	Q-0772	0.001	0.2	0.072	
	Q-0773	0.006	1.7		
20	Q-0774	0.2	10		
	Q-0775	0.002	1.0		
	Q-0777	0.001	0.3	0.055	
25	Q-0779	0.02	10		
	Q-0780	0.001	0.2		
	Q-0781	0.001	0.2		
30	Q-0782	0.001	0.1	0.038	
	Q-0783	0.002	0.3		
	Q-0784	0.001	0.3	0.12	
35	Q-0785	0.001	0.2		
	Q-0788	0.01	3.6		
	Q-0789	0.008	2.5	0.44	
40	Q-0790	0.007	1.4		
	Q-0791	0.002	0.6		
	Q-0792	0.006	2.1		
45	Q-0793	0.003	1.0		
	Q-0794	0.01	3.5	0.41	
	Q-0795	0.002	0.5		
50	Q-0796	0.001	0.2		
	Q-0797	0.001	0.1	0.027	
	Q-0798	0.002	0.3		
	Q-0799	0.001	0.3		
55	Q-0800	0.002	0.6	0.047	
	Q-0802	0.001	0.067		
	Q-0803	0.001	0.2		
60	Q-0804	0.001	0.3	0.094	
	Q-0805	0.004	2.3		
	Q-0806	0.003	1.2		
65	Q-0807	0.002	0.4		

ES 2 969 565 T3

(continuación)

	Compuesto	hTR-FRET IC50 (μM)	SK-N-BE(2) IC50 (μM)	hPBMIC IC50 (μM)	TR FRET Kd (nM)
5	Q-0808	0.001	0.2		
	Q-0809	0.006	0.9		
	Q-0812	0.003	1.0	0.15	
10	Q-0813	0.001	0.1	0.065	
	Q-0814	0.002	0.4		
	Q-0815	0.001	0.1	0.072	
15	Q-0816	0.001	0.6	0.17	
	Q-0817	0.001	0.2	0.044	
	Q-0818	0.002	0.9		
20	Q-0819	0.001	0.2		
	Q-0820	0.001	0.04		
	Q-0821	0.001	0.1	0.051	
25	Q-0822	0.002	0.4	0.13	
	Q-0823	0.001	0.066		
	Q-0824	0.005	1.8		
30	Q-0825	0.002	0.4	0.15	
	Q-0826	0.001	0.1		
	Q-0827	0.002	0.065		
35	Q-0828	0.004	0.05		
	Q-0829	0.001	0.08		
	Q-0830	0.001	0.041		
40	Q-0831	0.002	0.4		
	Q-0832	0.001	0.2		
	Q-0833	0.006	0.2		
45	Q-0835	0.002	0.1	0.039	
	Q-0836	0.005	0.3	0.052	
	Q-0837	0.001	0.2	0.063	
50	Q-0839	0.008	1.5		
	Q-0840	0.003	0.2		
	Q-0842	0.002	0.7		
55	Q-0843	0.001	0.2		
	Q-0844	0.001	0.2		
	Q-0845	0.003	0.4		
60	Q-0846	0.002	0.2		
	Q-0847	0.02	8.8		
	Q-0848	0.002	10		
	Q-0849	0.001	0.3	0.044	
65	Q-0850	0.001	0.3	0.074	

ES 2 969 565 T3

(continuación)

	Compuesto	hTR-FRET IC50 (μM)	SK-N-BE(2) IC50 (μM)	hPBMIC IC50 (μM)	TR FRET Kd (nM)
5	Q-0851	0.002	0.5	0.13	
	Q-0852	0.002	0.8		
	Q-0853	0.03	10		
10	Q-0854	0.003	0.2		
	Q-0855	0.001	0.1		
	Q-0856	0.004	1.1		
15	Q-0857	0.003	0.8		
	Q-0858		0.044		
	Q-0859	0.02	8.3		
20	Q-0860		1.0		
	Q-0861		0.4		
	Q-0862		10		
25	Q-0863		0.6		
	Q-0865		0.1		
	Q-0866		6.7		
30	Q-0867	0.002	0.4	0.07	
	Q-0868		10		
	Q-0869		0.1		
35	Q-0870		0.3		
	Q-0871		4.0		
	Q-0872		10		
40	Q-0873		10		
	Q-0874		1.1		
	Q-0875		0.076		
45	Q-0876		0.088		
	Q-0877		0.2		
	Q-0878		0.8		
50	Q-0879		10		
	Q-0880		0.087		
	Q-0881		2.3		
55	Q-0882		0.2		
	Q-0883		1.3		
	Q-0884		0.2		
60	Q-0885		0.4		
	Q-0886		5.4		
	Q-0887	0.001	0.2	0.057	
	Q-0888	0.005	0.4	0.24	
65	Q-0890				

ES 2 969 565 T3

(continuación)

	Compuesto	hTR-FRET IC50 (μM)	SK-N-BE(2) IC50 (μM)	hPBMIC IC50 (μM)	TR FRET Kd (nM)
5	Q-0891	0.004	0.9	0.24	
	Q-0892	0.002	0.4	0.076	
	Q-0893		0.3		
10	Q-0894		0.1		
	Q-0895		1.4		
	Q-0896	0.001	0.3	0.049	
15	Q-0897		0.5		
	Q-0899	0.001	0.3	0.048	
	Q-0900		2.3		
20	Q-0901		10		
	Q-0902		0.1		
	Q-0905		0.6		
25	Q-0906	0.003	0.8	0.19	
	Q-0907		0.4		
	Q-0908	0.001	0.3	0.13	
30	Q-0909		0.1		
	Q-0910	0.002	0.5	0.074	
	Q-0911	0.002	0.4	0.11	
35	Q-0912		0.9		
	Q-0913	0.002	0.5	0.087	
	Q-0914		0.6		
40	Q-0915	0.002	0.5	0.092	
	Q-0916		0.7		
	Q-0917	0.003	0.7	0.10	
45	Q-0918	0.002	0.6	0.12	
	Q-0919		1.7		
	Q-0920		0.5		
50	Q-0921	0.002	0.4	0.047	
	Q-0922		1.0		
	Q-0923		1.3		
55	Q-0924	0.002	0.2	0.051	
	Q-0925		0.5		
	Q-0926	0.001	0.2	0.045	
	Q-0927	0.001	0.2	0.081	
60	Q-0928		0.2		
	Q-0929		2.0		
	Q-0930	0.001	0.3	0.058	
65	Q-0931		0.2		

ES 2 969 565 T3

(continuación)

	Compuesto	hTR-FRET IC50 (μM)	SK-N-BE(2) IC50 (μM)	hPBMIC IC50 (μM)	TR FRET Kd (nM)
5	Q-0932		0.7		
	Q-0933		0.2		
	Q-0934		0.3		
10	Q-0935		1.6		
	Q-0936		0.2		
	Q-0937	0.004	0.8	0.13	
15	Q-0938		0.1		
	Q-0939		0.083		
	Q-0940		0.8		
20	Q-0941	0.001	0.3	0.013	
	Q-0942		9.1		
	Q-0943	0.002	0.018	0.038	
25	Q-0944	0.001	0.028	0.036	
	Q-0945		1.0		
	Q-0946		1.1		
	Q-0947		1.0		
30	Q-0948	0.001	0.1	0.053	
	Q-0949		0.2		
35	Q-0950		6.2		
	Q-0951	0.002	0.4	0.045	
	Q-0952	0.001	0.3	0.083	
40	Q-0953	0.001	0.058	0.021	
	Q-0954		9.0		
	Q-0955		10		
45	Q-0956	0.001	0.086	0.014	
	Q-0957		1.0		
	Q-0958		10		
	Q-0959		1.0		
50	Q-0960		0.2		
	Q-0961		0.7		
	Q-0962		0.3		
55	Q-0963		4.0		
	Q-0964		8.9		
	Q-0965		0.1		
60	Q-0966		1.3		
	Q-0967		1.9		
	Q-0968		0.4		
65	Q-0969	0.001	0.2	0.16	

ES 2 969 565 T3

(continuación)

Compuesto	hTR-FRET IC50 (μM)	SK-N-BE(2) IC50 (μM)	hPBMIC IC50 (μM)	TR FRET Kd (nM)
Q-0970		0.4		
Q-0971		7.2		
Q-0972	0.001	0.065	0.014	
Q-0973	0.001	0.7	0.08	
Q-0974		0.1		
Q-0975		1.3		
Q-0976		1.1		
Q-0977	0.001	0.5	0.086	
Q-0978	0.001	0.081	0.059	
Q-0979		1.4		
Q-0980		1.3		
Q-0981		1.4		
Q-0982		10		
Q-0983		10		
Q-0984		0.4		
Q-0985		9.2		
Q-0986	0.002	0.7	0.11	
Q-0987		1.1		
Q-0988		0.069		
Q-0989		0.9		
Q-0990		0.2		
Q-0991		0.1		
Q-0992	0.003	0.8	0.098	
Q-0993	0.003	1.1	0.16	
Q-0994		3.0		
Q-0995	0.002	0.6	0.18	
Q-0996		1.9		
Q-0997		1.0		
Q-0998	0.001	0.3	0.092	
Q-0999		0.2		
Q-1000		0.9		
Q-1001		1.8		
Q-1002		3.4		
Q-1003	0.001	0.1	0.051	
Q-1004		3.1		
Q-1005	0.001	0.3	0.1	
Q-1006		1.4		
Q-1007	0.001	0.5	0.12	

ES 2 969 565 T3

(continuación)

Compuesto	hTR-FRET IC50 (μM)	SK-N-BE(2) IC50 (μM)	hPBMIC IC50 (μM)	TR FRET Kd (nM)
Q-1008		0.3		
Q-1009		2.0		
Q-1010		4.0		
Q-1011		0.8		
Q-1012		1.3		
Q-1013		1.5		
Q-1014		1.4		
Q-1015		0.4		
Q-1016		2.4		
Q-1017		0.3		
Q-1018		0.7		
Q-1019		0.4		
Q-1020	0.002	0.3	0.20	
Q-1021		1.0		
Q-1022	0.002	0.1	0.041	
Q-1023		0.7		
Q-1024	0.001	0.3	0.056	
Q-1025		1.2		
Q-1026		1.7		
Q-1027		3.1		
Q-1028		1.1		
Q-1029		1.0		
Q-1030		3.1		
Q-1031		2.3		
Q-1032		10		
Q-1033	0.008	0.4	0.26	
Q-1034	0.002	0.2	0.16	
Q-1035		0.1		
Q-1036		0.07		
Q-1037		0.071		
Q-1038	0.002	0.3	0.34	
Q-1039		0.3		
Q-1040		0.3		
Q-1041	0.001	0.046	0.028	
Q-1042		1.0		
Q-1043		1.4		
Q-1044		1.0		
Q-1045		0.1		

ES 2 969 565 T3

(continuación)

Compuesto	hTR-FRET IC50 (μM)	SK-N-BE(2) IC50 (μM)	hPBMIC IC50 (μM)	TR FRET Kd (nM)
Q-1046	0.001	0.1	0.083	
Q-1047	0.001	0.2	0.066	
Q-1048	0.001	0.2	0.05	
Q-1049	0.002	0.072	0.025	
Q-1050		1.4		
Q-1051	0.001	0.053	0.027	
Q-1052	0.001	0.044	0.083	
Q-1053	0.001	0.2	0.23	
Q-1054	0.001	0.028	0.06	
Q-1055	0.001	0.7	0.16	
Q-1056	0.003	0.016	0.055	
Q-1057	0.001	0.1	0.067	
Q-1058	0.002	0.093	0.15	
Q-1059	0.002	1.3	2.1	
Q-1060	0.002	0.2	0.22	
Q-1061	0.003	0.4	0.21	
Q-1062	0.001	0.1	0.097	
Q-1063	0.002	0.055	0.12	
Q-1064	0.002	0.2	0.22	
Q-1065	0.001	0.058	0.074	
Q-1066	0.001	0.3	0.082	
Q-1067	0.002	0.1	0.16	
Q-1070	0.002		0.20	
Q-1071	0.006		0.032	
Q-1072	0.002		0.055	
Q-1073	0.003		0.055	
Q-1074	0.001		0.022	
Q-1075	0.002		0.017	
Q-1076	0.001		0.035	
Q-1077	0.005		0.16	
Q-1078	0.005		0.036	
Q-1079	0.003		0.074	
Q-1080	0.002		0.025	
Q-1081	0.002		0.13	
Q-1082	0.004		0.12	
Q-1083	0.001		0.068	
Q-1084	0.002		0.013	
Q-1085	0.001		0.063	

ES 2 969 565 T3

(continuación)

	Compuesto	hTR-FRET IC50 (μM)	SK-N-BE(2) IC50 (μM)	hPBMIC IC50 (μM)	TR FRET Kd (nM)
5	Q-1086	0.001		0.084	
	Q-1087	0.002		0.029	
	Q-1088	0.004		0.29	
10	Q-1089	0.003		0.35	
	Q-1090	0.001			
	Q-1091	0.002		0.13	
15	Q-1092	0.001		0.33	
	Q-1093	0.001		0.095	
	Q-1094	0.001		0.099	
20	Q-1095	0.001		0.027	
	Q-1096	0.001		0.018	
	Q-1097	0.001		0.024	
25	Q-1098	0.001		0.21	
	Q-1099	0.001		0.06	
	Q-1100	0.001		0.031	
30	Q-1101	0.001		0.041	
	Q-1102	0.001		0.058	
	Q-1103	0.001		0.10	
35	Q-1104	0.003		0.11	
	Q-1105	0.001		0.018	
	Q-1106	0.001		0.093	
40	Q-1107	0.001		0.058	
	Q-1108	0.001		0.05	
	Q-1109	0.001		0.046	
45	Q-1110	0.002		0.043	
	Q-1111	0.001		0.015	
	Q-1112	0.001		0.037	
50	Q-1113	0.001		0.016	
	Q-1114	0.001		0.024	
	Q-1115	0.001		0.045	
55	Q-1116	0.001		0.076	
	Q-1117	0.001		0.02	
	Q-1118	0.001		0.11	
	Q-1119	0.002		0.37	
60	Q-1120	0.001		0.097	
	Q-1121	0.001		0.07	
	Q-1122	0.001		0.025	
65	Q-1123	0.001		0.057	

ES 2 969 565 T3

(continuación)

	Compuesto	hTR-FRET IC50 (μM)	SK-N-BE(2) IC50 (μM)	hPBMIC IC50 (μM)	TR FRET Kd (nM)
5	Q-1124	0.001		0.035	
	Q-1125	0.006		0.1	
	Q-1126	0.001		0.048	
10	Q-1127	0.001		0.015	
	Q-1128	0.002		0.048	
	Q-1129	0.002		0.05	
15	Q-1130	0.001		0.057	
	Q-1131	0.001		0.027	
	Q-1132	0.001		0.04	
20	Q-1133	0.002		0.022	
	Q-1134	0.003		0.025	
	Q-1135	0.01		0.045	
25	Q-1136	0.002		0.014	
	Q-1137	0.003		0.16	
	Q-1138	0.02		0.36	
30	Q-1139	0.02		0.42	
	Q-1140	0.008		0.23	
	Q-1141	0.001		0.019	
35	Q-1142	0.001		0.075	
	Q-1143	0.003		0.31	
	Q-1144	0.001		0.07	
40	Q-1145	0.003		0.19	
	Q-1146	0.005		0.38	
	Q-1147	0.007		0.52	
45	Q-1148	0.01		0.54	
	Q-1149	0.005		0.21	
	Q-1150	0.001			
50	Q-1151	0.008		0.31	
	Q-1152	0.008		0.38	
	Q-1153	0.008		0.63	
55	Q-1154	0.005		0.35	
	Q-1155	0.01		0.27	
	Q-1156	0.006		0.11	
60	Q-1157	0.004		0.49	
	Q-1158	0.002		0.13	
	Q-1159	0.02		0.60	
65	Q-1160	0.003		0.11	
	Q-1161	0.003		0.31	

ES 2 969 565 T3

(continuación)

	Compuesto	hTR-FRET IC50 (μM)	SK-N-BE(2) IC50 (μM)	hPBMIC IC50 (μM)	TR FRET Kd (nM)
5	Q-1162	0.001		0.095	
	Q-1163	0.002		0.068	
	Q-1164	0.001		0.037	
10	Q-1165	0.006		0.19	
	Q-1166	0.005		0.02	
	Q-1167	0.01		0.081	
15	Q-1168	0.003		0.058	
	Q-1169	0.001		0.077	
	Q-1170	0.001		0.16	
20	Q-1171	0.01		0.14	
	Q-1172	0.003		0.18	
	Q-1173	0.02		0.29	
25	Q-1174	0.001		0.022	
	Q-1175	0.02		0.45	
	Q-1176	0.009		0.28	
30	Q-1177	0.009		1.3	
	Q-1178	0.009		2.6	
	Q-1179	0.002		0.11	
35	Q-1180	0.002		0.047	
	Q-1181	0.002		0.011	
	Q-1182	0.001		0.048	
40	Q-1183	0.004		0.11	
	Q-1184	0.002		0.037	
	Q-1185	0.001		0.11	
45	Q-1186	0.001		0.036	
	Q-1187	0.004		0.19	
	Q-1188	0.006		0.29	
	Q-1189				
50	Q-1190	0.01		0.059	
	Q-1191	0.001		0.02	
	Q-1192	0.001		0.04	
55	Q-1193	0.007		0.16	
	Q-1194	0.002		0.06	
	Q-1195	0.002		0.047	
60	Q-1196	0.003		0.052	
	Q-1197	0.003		0.026	
	Q-1198	0.001		0.017	
65	Q-1199	0.001		0.029	

ES 2 969 565 T3

(continuación)

	Compuesto	hTR-FRET IC50 (μM)	SK-N-BE(2) IC50 (μM)	hPBMIC IC50 (μM)	TR FRET Kd (nM)
5	Q-1200	0.001		0.15	
	Q-1201	0.001		0.069	
	Q-1202	0.005		0.26	
10	Q-1203	0.006		0.18	
	Q-1204	0.001		0.017	
	Q-1205	0.003		0.035	
15	Q-1206	0.001		0.07	
	Q-1207	0.001		0.029	
	Q-1208	0.001		0.061	
20	Q-1209	0.001		0.92	
	Q-1210	0.002		0.084	
	Q-1211	0.01		0.16	
25	Q-1212	0.001		0.013	
	Q-1213	0.003		0.89	
	Q-1214	0.006		1.0	
30	Q-1215	0.001		0.017	
	Q-1216	0.001		0.046	
	Q-1217	0.003		0.27	
35	Q-1218	0.003		0.13	
	Q-1219	0.001		0.079	
	Q-1220	0.001		0.022	
40	Q-1221	0.001		0.037	
	Q-1222	0.001		0.025	
	Q-1223	0.003		0.024	
45	Q-1224	0.009		0.37	
	Q-1225	0.001		0.029	
	Q-1226	0.007		0.41	
50	Q-1227	0.001		0.014	
	Q-1228	0.001		0.017	
	Q-1229	0.002		0.1	
55	Q-1230	0.01		0.18	
	Q-1231	0.003		0.062	
	Q-1232	0.001		0.056	
	Q-1233	0.001		0.023	
60	Q-1234	0.002		0.027	
	Q-1235	0.005		0.018	
	Q-1236	0.006		0.048	
65	Q-1237	0.003		0.70	

ES 2 969 565 T3

(continuación)

	Compuesto	hTR-FRET IC50 (μM)	SK-N-BE(2) IC50 (μM)	hPBMIC IC50 (μM)	TR FRET Kd (nM)
5	Q-1238	0.002		0.079	
	Q-1239	0.002		0.027	
	Q-1240	0.001		0.035	
10	Q-1241	0.002		0.02	
	Q-1242	0.005		0.032	
	Q-1243	0.02		0.051	
15	Q-1244	0.001		0.036	
	Q-1245	0.001		0.026	
	Q-1246	0.004		0.10	
20	Q-1247	0.002		0.15	
	Q-1249	0.002		0.046	
	Q-1250	0.001		0.024	
25	Q-1251	0.05			
	Q-1254	0.1		0.87	
	Q-1255	0.1		0.58	
30	Q-1256	0.03		0.33	
	Q-1259	0.1		0.36	
	Q-1260	0.03		0.081	
35	Q-1263	0.1		0.37	
	Q-1266	0.2			
	Q-1269	0.005		0.053	
40	Q-1288	0.008		0.60	
	Q-1289	0.002		0.07	
	Q-1291	0.2		2.4	
45	Q-1292	5.0			
	Q-1295	2.4			
	Q-1296	0.6			
50	Q-1301	0.01		0.82	
	Q-1305	0.1		1.2	
	Q-1306	0.5			
55	Q-1311	5.0			
	Q-1313	5.0			
	Q-1320	0.02			
	Q-1322	0.4			
60	Q-1341	5.0			
	Q-1343	0.07			
	Q-1344	0.009		0.32	
65	Q-1345	1.4			

ES 2 969 565 T3

(continuación)

	Compuesto	hTR-FRET IC50 (μM)	SK-N-BE(2) IC50 (μM)	hPBMIC IC50 (μM)	TR FRET Kd (nM)
5	Q-1346	0.05			
	Q-1362	0.001		0.043	
	Q-1365	1.0			
10	Q-1483	0.03			
	Q-1535	0.001		0.11	
	Q-1539	0.004		0.78	
15	Q-1558	0.002		0.092	
	Q-1560	0.8			
	Q-1563	5.0			
20	Q-1564	5.0			
	Q-1565	5.0			
	Q-1581	0.004		0.17	
25	Q-1591	0.003		0.11	
	Q-1597	5.0			
	Q-1641	5.0			
30	Q-1728	0.001		0.086	
	Q-1794	0.002		0.25	
	Q-1796	0.001		0.26	
35	Q-1797	0.001		0.079	
	Q-1798	0.002			
	Q-1799	0.001		0.10	
40	Q-1800	0.002			
	Q-1801	0.002			
	Q-1804	0.002			
45	Q-1805	0.001		0.13	
	Q-1807	0.001		0.11	
	Q-1814	0.002			
	Q-1815	0.002			
50	Q-1818	0.001		0.095	
	Q-1819	0.001		0.091	
	Q-1820	0.001		0.094	
55	Q-1821	0.001		0.13	
	Q-1822	0.001		0.12	
	Q-1823	0.001		0.11	
60	Q-1824	0.003			
	Q-1825	0.002			
	Q-1826	0.002			
65	Q-1827	0.001			

ES 2 969 565 T3

Compuesto	hTR-FRET IC50 (μM)	SK-N-BE(2) IC50 (μM)	hPBMC IC50 (μM)	TR FRET Kd (nM)
Q-1829	0.002			
Q-1830	0.002			
Q-1831	0.003			
Q-1832	0.003			
Q-1833	0.001			
Q-1834	0.001			
Q-1835	0.004			
Q-1836	0.001		0.27	
Q-1837	0.001			
Q-1838	0.001		0.17	
Q-1839	0.002			
Q-1840	0.003			
Q-1841	0.001		0.087	
Q-1842	0.001		0.15	
Q-1845	0.002			
Q-1846	0.001		0.17	
Q-1847	0.001		0.064	
Q-1848	0.001		0.21	
Q-1857	0.001		0.15	
Q-1858	0.001		0.26	
Q-1859	0.001		0.16	
Q-1861	0.001		0.098	
Q-1862	0.002		0.25	
Q-1864	0.004			
Q-1866	0.002		0.08	
Q-1875	0.001		0.11	
Q-1876	0.001		0.11	
Q-1882	0.002		0.092	
Q-1884	0.001		0.084	
Q-1885	0.01			
Q-1886	0.002		0.11	
Q-1889	0.001		0.036	
Q-1925	0.001		0.17	
Q-1932	0.003		2.7	
Q-1984	0.001			
Q-1985	0.002			
Q-2007	0.001			
Q-2008	0.002		0.30	

(continuación)

Compuesto	hTR-FRET IC ₅₀ (μM)	SK-N-BE(2) IC ₅₀ (μM)	hPBMIC IC ₅₀ (μM)	TR FRET K _d (nM)
Q-2009	0.002		0.37	
Q-2016	0.001		0.045	
Q-2017	0.002		0.17	
Q-2031	0.003			
Q-2032	0.006			
Q-2041	0.003			
Q-2043	0.005			
Q-2048	0.004			
Q-2054	0.004			
Q-2055	0.007			

Ejemplo 955 - Modelos de farmacología conductual

[0730] Los compuestos se probaron en modelos farmacológicos conductuales estándar para el dolor en ratas como se describe en la bibliografía (véase, por ejemplo, Latremoliere et al., Neuron, 86:1393-1406 (2015); Tegeder et al., Nature Medicine, 12:1269-1277 (2006)). Los compuestos se administraron por sonda oral a ratas que habían sido sometidas a una de dos cirugías de lesión nerviosa:

lesión del nervio para lesionar dos de las tres ramas periféricas del nervio ciático (SNI, Decosterd et al., Dolor, 87:149-158 (2000)) o lesión por constricción crónica del nervio ciático (CCI, Bennett et al., Pain, 33:87-107 (1988)). Los umbrales de retirada de la pata a la estimulación mecánica mediante filamentos de von Frey calibrados se utilizaron como medida de los comportamientos similares al dolor neuropático. El efecto sobre el comportamiento doloroso en estos modelos se proporciona en la Tabla 25.

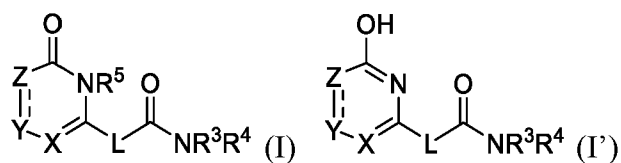
Tabla 25

Compuesto	Modelo	Dosis (mpk)	Esquema de dosificación	Punto final del comportamiento	Comportamiento Momento	Comportamiento Efecto significativo
Q-1127	SNI	20	QD 3 días	mecánico	4 horas	sí
Q-1133	CCI	10	QD 3 días	mecánico	4 horas	sí
Q-1169	CCI	9.5	QD 3 días	mecánico	4 horas	sí
Q-1195	SNI	15	QD 3 días	mecánico	4 horas	sí
Q-1204	SNI	10	QD 3 días	mecánico	4 horas	sí
Q-1242	SNI	10	QD 3 días	mecánico	4 horas	sí
Q-1245	CCI	9.5	QD 3 días	mecánico	4 horas	sí
mpk=mg por kg QD 3 días = diariamente durante 3 días						

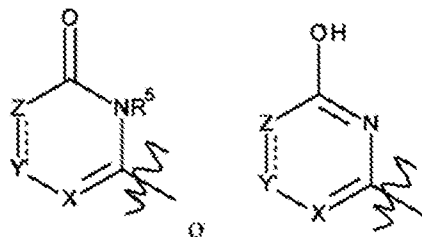
[0731] La presente invención se describe en relación con las realizaciones preferidas. Sin embargo, debe apreciarse que la invención no se limita a las realizaciones divulgadas. Se entiende que, dada la descripción de las realizaciones de la invención aquí expuestas, una persona experta en la materia puede realizar diversas modificaciones. Tales modificaciones son abarcadas por las reivindicaciones que se exponen a continuación.

REIVINDICACIONES

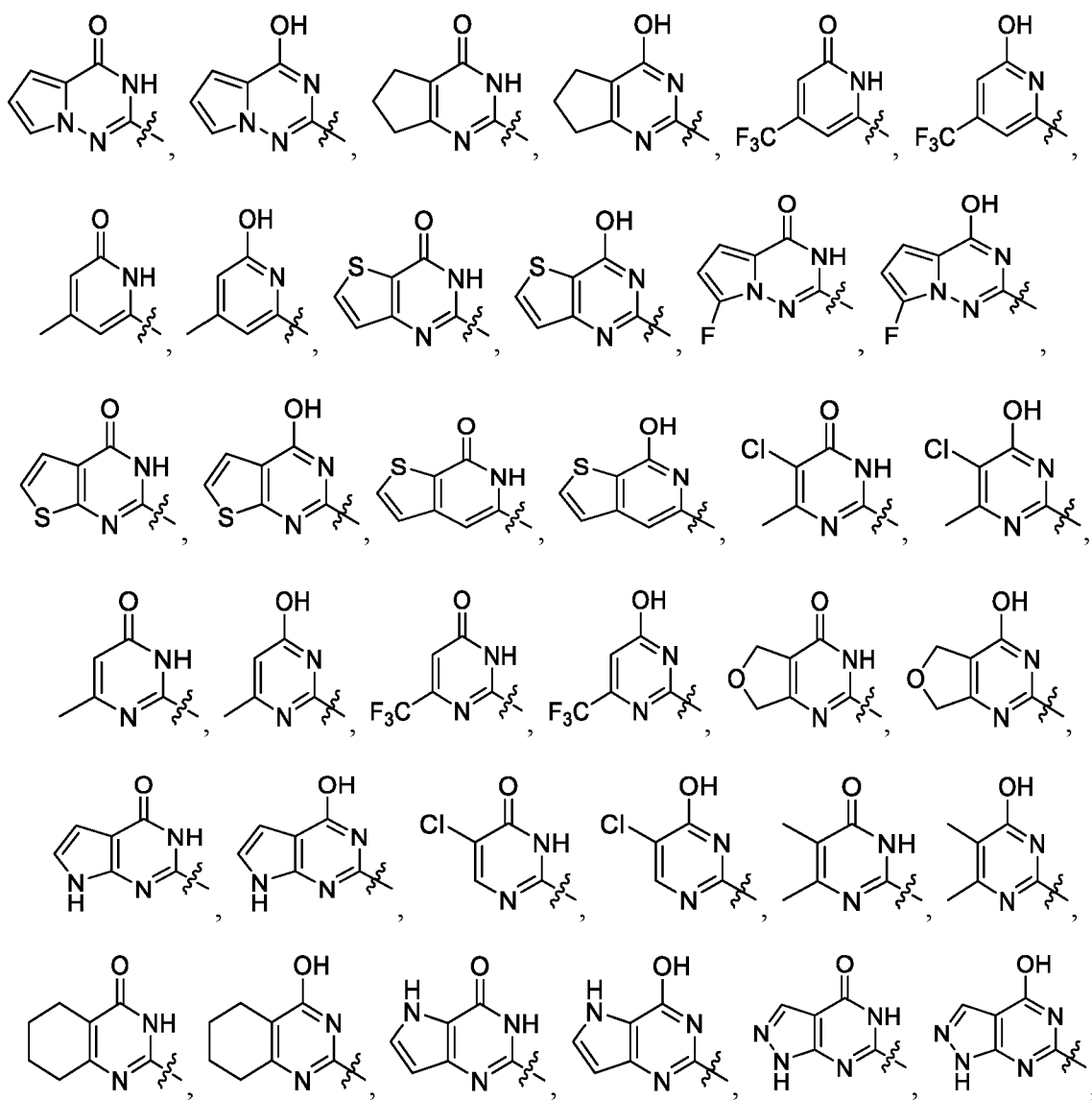
1. Un compuesto de fórmula I o I', o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

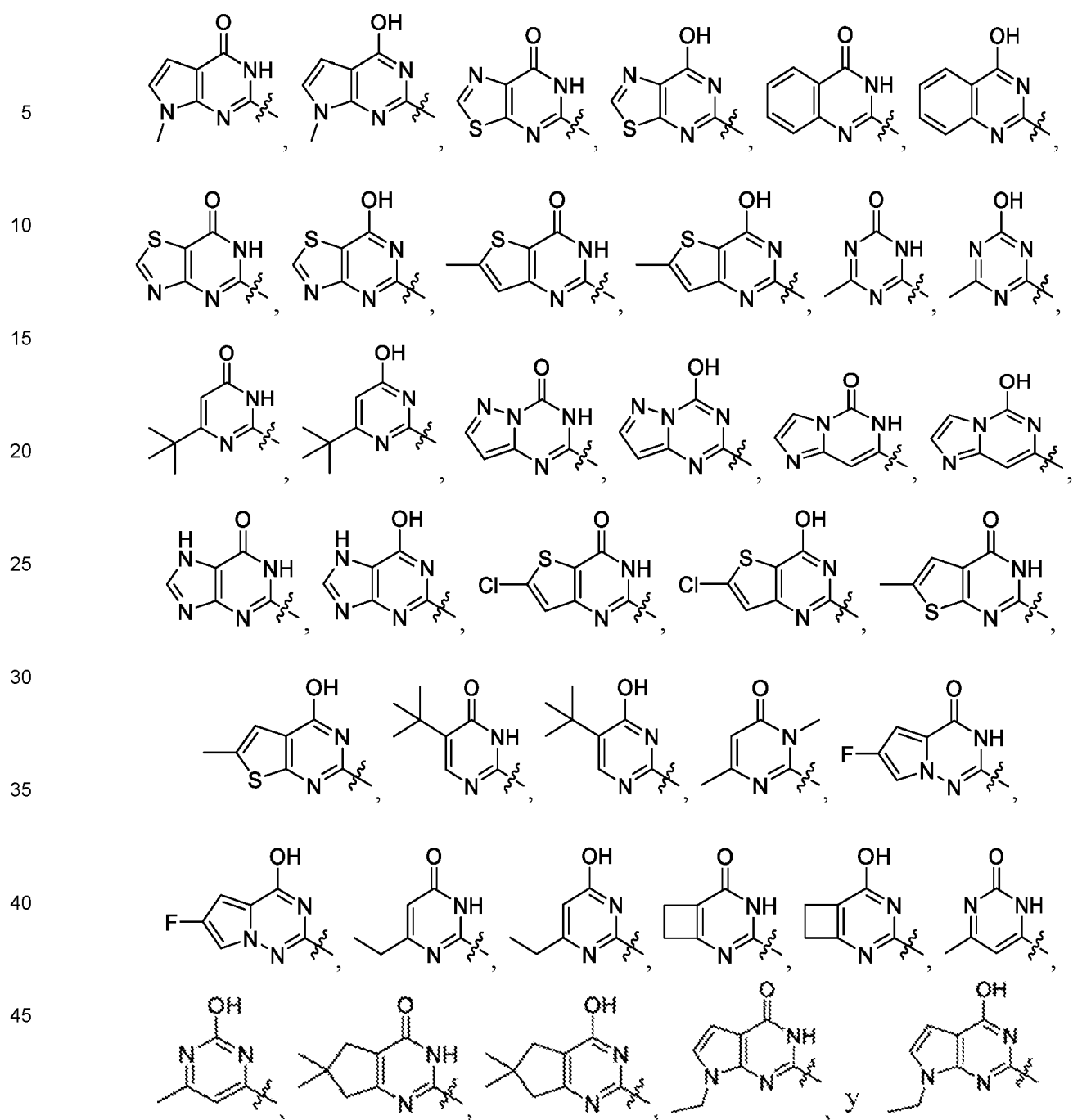


en la que



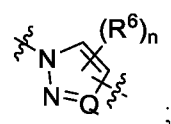
se selecciona del grupo formado por:





y en el que:

L es



n es 0 ó 1;

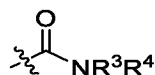
Q es CH, CR⁶ o N;

cada R⁶ se selecciona del grupo formado por C₁₋₅ alquilo, C₃₋₅ cicloalquilo, heterocicloalquilo, C₁₋₅ haloalquilo, halo, bencilo, C₁₋₅ haloalquilen-OH, C₁₋₅ alquilen-CN, C₁₋₅ alcoxi, C₁₋₅ haloalquilo, arilo, y heteroarilo; y

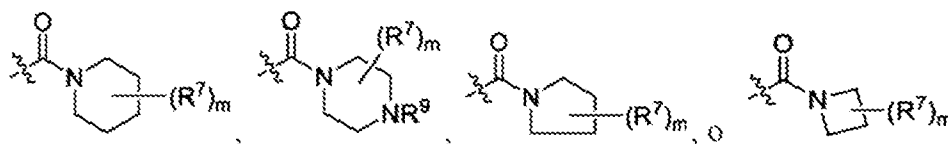
R¹¹ y R^{11a} se seleccionan cada uno independientemente del grupo formado por H, C₁₋₅ alquilo, C₁₋₅ haloalquilo, -C₀₋₅ alquilen-C₃₋₆ cicloalquilo, -C₀₋₅ alquilen-heterocicloalquilo, -C₀₋₅ alquilen-arilo y -C₀₋₅ alquilen-heteroarilo

R^3 y R^4 , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros o anillo espiro, fusionado y/o policíclico con puente de 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros; o R^3 se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-5} , cicloalquilo C_{3-10} , haloalquilo C_{1-5} , arilo, heteroarilo y C_{1-5} alquilen-G, R^4 se selecciona del grupo formado por alquilo C_{1-5} , cicloalquilo C_{3-10} , haloalquilo C_{1-5} , arilo, heteroarilo y C_{1-5} alquilen-G; y

cada G se selecciona independientemente del grupo formado por CN, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo o



es



en la que

m es 0, 1, 2 ó 3;

R^7 y R^9 se seleccionan cada uno independientemente del grupo formado por halo, C_{1-5} alquilo, C_{3-5} cicloalquilo, heterocicloalquilo, C_{1-5} haloalquilo, C_{1-5} haloalquilen-OH, C_{1-5} alquilen-CN, C_{1-5} alcoxi, C_{1-5} haloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, CN, OH, $-NHR^8$, $-NR^8CO_2R^{8a}$, $-SO_2R^8$, $-CO_2R^8$, $-CONHR^8$, arilo y heteroarilo, o bien

dos grupos R^7 , junto con el átomo o átomos de carbono a los que están unidos, forman un grupo de 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8- miembros, un cicloalquilo, un heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, un arilo o un anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros; y

R^8 y R^{8a} se seleccionan cada uno independientemente del grupo formado por H, C_{1-5} alquilo, C_{1-5} haloalquilo, $-C_{0-5}$

alquilen- C_{3-6} cicloalquilo, $-C_{0-5}$ alquilen-heterocicloalquilo, $-C_{0-5}$ alquilen-arilo y $-C_{0-5}$ alquilen-heteroarilo; o un grupo R^7 y R^9 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterocíclico de 5 o 6 miembros o anillo heteroarilo.

en el que el grupo alquilo o alquilen puede estar sustituido con uno o varios de los grupos halo, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxilo, alcoxi, nitro, ciano, alquilamino o amino seleccionados independientemente;

en el que el grupo arilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo, alquilenilo, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-NC$, $-OH$, alcoxi, amino, alquilamino, $-CO_2H$, $-CO_2$ alquilo, $-OCO$ alquilo, arilo y heteroarilo,

en el que el grupo heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más, sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, alquilenilo, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-NC$, $-OH$, alcoxi, amino, alquilamino, $-CO_2H$, $-CO_2$ alquilo, $-OCO$ alquilo, arilo y heteroarilo;

en el que el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos halo, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxilo, alcoxi, nitro, ciano, alquilamino o amino seleccionados independientemente;

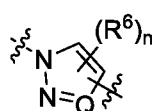
opcionalmente, el anillo espiro, fusionado o policíclico en puente de 6 a 14 miembros está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por halo, C_{1-5} alquilo, C_{1-5} haloalquilo, C_{1-5} alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, CN, OH, $-SO_2R^{10}$, $-CO_2R^{10}$, $-CONHR^{10}$, C_{3-5} cicloalquilo, oxo, arilo y heteroarilo; y R^{10} se selecciona del grupo formado por H, C_{1-5} alquilo, $-C_{0-5}$ alquilen-arilo y $-C_{0-5}$ alquilen-heteroarilo,

con la condición de que el compuesto de fórmula I no sea un compuesto que tenga una estructura seleccionada entre:

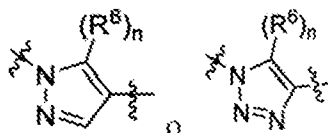
Q-001	Q-004	Q-005
Q-006	Q-007	Q-011

Q-012	Q-015	Q-017
Q-018	Q-019	Q-020
Q-022	Q-023	Q-024
Q-025	Q-026	Q-027
Q-279		

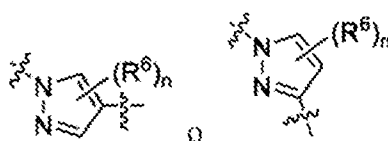
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que



es



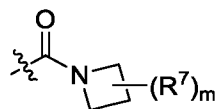
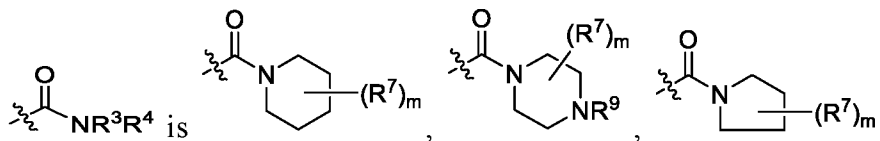
3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que L es



4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^3 y R^4 , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que se están unidos forman un anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que el anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros es piperidinilo, pirrolidinilo, azetidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, aziridinilo, oxaziridinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, diazepanilo o diazabicycloheptano.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que

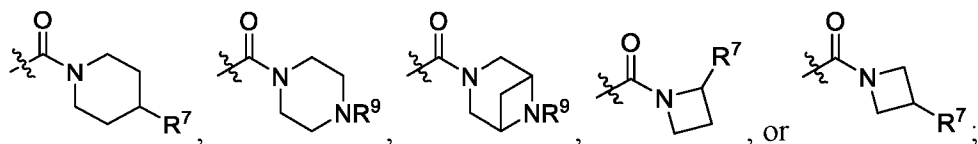
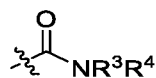


m es 0, 1, 2 ó 3;

R^7 y R^9 se seleccionan cada uno independientemente del grupo formado por halo, C_{1-5} alquilo, C_{3-5} cicloalquilo, heterocicloalquilo, C_{1-5} haloalquilo, C_{1-5} haloalquilenio-OH, C_{1-5} alquilenio-CN, C_{1-5} alcoxi, C_{1-5} haloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, CN, OH, $-NHR^8$, $-NR^8CO_2R^{8a}$, $-SO_2R^8$, $-CO_2R^8$, $-CONHR^8$, arilo y heteroarilo, o bien dos grupos R^7 , junto con el átomo o átomos de carbono a los que están unidos, forman un grupo cicloalquilo de 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8- miembros, un heterocicloalquilo, un arilo o un anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros; y

R^8 y R^{8a} se seleccionan cada uno independientemente del grupo formado por H, C_{1-5} alquilo, C_{1-5} haloalquilo, $-C_{0-5}$ alquilenio- C_{3-6} cicloalquilo, $-C_{0-5}$ alquilenio-heterocicloalquilo, $-C_{0-5}$ alquilenio-arilo y $-C_{0-5}$ alquilenio-heteroarilo; o bien un grupo R^7 y R^9 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterocíclico de 5 ó 6 miembros o anillo heteroarilo.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que



R^7 y R^9 se seleccionan cada uno independientemente del grupo formado por halo, C_{1-5} alquilo, C_{3-5} cicloalquilo, heterocicloalquilo, C_{1-5} haloalquilo, C_{1-5} haloalquilenio-OH, C_{1-5} alquilenio-CN, C_{1-5} alcoxi, C_{1-5} haloalcoxi, ariloxi, heteroariloxi, CN, OH, $-NHR^8$, $-NR^8CO_2R^{8a}$, $-SO_2R^8$, $-CO_2R^8$, $-CONHR^8$, arilo y heteroarilo; y

R^8 y R^{8a} se seleccionan cada uno independientemente del grupo formado por H, C_{1-5} alquilo, C_{1-5} haloalquilo, $-C_{0-5}$ alquilenio- C_{3-6} cicloalquilo, $-C_{0-5}$ alquilenio-heterocicloalquilo, $-C_{0-5}$ alquilenio-arilo y $-C_{0-5}$ alquilenio-heteroarilo.

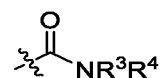
8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 6 o 7, en el que R^7 o R^9 se selecciona del grupo formado por C_{3-5} cicloalquilo, heterocicloalquilo, ariloxi, heteroariloxi, arilo y heteroarilo.

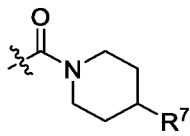
9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en el que R^7 es oxazolilo o piridinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con CN o F.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en el que R^9 es C_{3-5} cicloalquilo.

11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R^9 es ciclopropilo o ciclobutilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 átomos de F.

12. El compuesto de la reivindicación 7, en el que





13. El compuesto de la reivindicación 6 o 12, en el que al menos un R^7 o R^9 es F, CF_3 , CH_3 , CH_2CH_3 , $-CH_2CF_3$, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, CN, $-C(CH_3)_2CN$, $-CH(CN)CH_2CH_3$, 3,3-difluoropirrolidina, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CF_3$, $-C(OH)(CF_3)_2$, $-C(OH)CH_3CF_3$, $-CO_2C(CH_3)_3$, $-CONHC(CH_3)_3$, $-N(CH_3)CO_2C(CH_3)_3$, fenoxi, phenilsulfonilo, 3,4-difluorobenzenosulfonilo, fenilo, fluorofenilo, difluorofenilo, cianofenilo, indolilo, difluoropirro- lidinilo o benzotiazolilo, o dos grupos R^7 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de benceno fusionado.

14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o un compuesto seleccionado entre:

Q-001	Q-004	Q-005
Q-006	Q-007	Q-011
Q-012	Q-015	Q-017
Q-018	Q-019	Q-020
Q-022	Q-023	Q-024
Q-025	Q-026	Q-027
Q-279		

para su uso en el tratamiento del dolor agudo o crónico, como antiinflamatorio o como regulador de las células inmunitarias.